

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Иванов Сергей Витальевич

**Клинические и прогностические аспекты развития
жизнеугрожающих осложнений язвенного колита и болезни Крона**

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Успенский Юрий Павлович

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Определение, этиология, патогенез и эпидемиологические аспекты воспалительных заболеваний кишечника.....	21
1.2. Особенности клинической картины и диагностика воспалительных заболеваний кишечника.....	23
1.3. Основные клинические классификации воспалительных заболеваний кишечника	26
1.4. Осложнения воспалительных заболеваний кишечника	29
1.5. Медикаментозное лечение воспалительных заболеваний кишечника	31
1.6. Основные подходы к оценке прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника и терапевтические цели	34
1.7. Влияние медикаментозной терапии на течение и риск развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	58
2.1. Структура и алгоритм реализации исследований.....	58
2.2. Дизайн исследований.....	62
2.3. Критерии включения/невключения.....	64
2.4. Методы обследования пациентов.....	67
2.5. Статистический анализ данных	67
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	76
3.1. Анализ развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника (результаты одноцентрового когортного исследования)	76
3.1.1. Клиническая характеристика течения воспалительных заболеваний кишечника и проводимая терапия.....	76
3.1.2. Особенности осложненного течения воспалительных заболеваний кишечника	81

3.1.2.1. Распространенность и структура нежизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника.....	82
3.1.2.2. Оценка связи между развитием нежизнеугрожающих осложнений и клиническими характеристиками течения воспалительных заболеваний кишечника	83
3.1.2.3. Распространенность, структура и хронологические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника.....	86
3.1.2.4. Оценка факторов, влияющих на развитие жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника.....	91
3.1.2.5. Своевременность диагностики воспалительных заболеваний кишечника и риск развития жизнеугрожающих осложнений.....	100
3.1.3. Разработка нейросетевой модели прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника.....	104
3.1.4. Разработка практического инструмента прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника.....	111
3.2. Повышение эффективности диагностики воспалительных заболеваний кишечника в дебюте заболевания.....	115
3.2.1. Результаты одноцентрового диагностического исследования.....	117
3.2.2. Разработка автоматизированного программного алгоритма диагностики воспалительных заболеваний кишечника в дебюте заболевания....	125
3.3. Оценка возможности экстраполяции результатов одноцентрового когортного исследования на популяцию пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в масштабах региона	129
3.3.1. Результаты многоцентрового регионального исследования	131
3.3.2. Сопоставление особенностей пациентов в одноцентровом когортном исследовании и в многоцентровом региональном исследовании	133
3.4. Разработка и внедрение регионального популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника.....	139
3.4.1. Принципы создания популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника.....	139

3.4.2. Модули популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника	141
3.4.3. Результаты апробации популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника.....	148
3.4.4. Возможности практического применения популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника.....	157
3.5. Клинические примеры осложненного течения воспалительных заболеваний кишечника.....	160
3.5.1. Представление клинического случая развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона.....	160
3.5.2. Представление клинического случая развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита	172
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	182
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	216
ВЫВОДЫ	221
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	224
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	225
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	226
ПРИЛОЖЕНИЕ А	264
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	270

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

К категории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), патогенетические различия между которыми состоят в том, что при ЯК иммуновоспалительный процесс поражает только толстую кишку и только на уровне слизистой оболочки, в то время как БК могут поражаться все отделы пищеварительного тракта от ротовой полости до прямой кишки, и иммуновоспалительный процесс распространяется через всю толщу стенки пищеварительного тракта [50, 51, 125, 127, 183, 184, 202].

Данные заболевания характеризуются прогрессирующим хроническим течением с чередованием периодов обострения и ремиссии. В период дебюта и при обострении ВЗК как правило проявляются диареей с выделением крови со стулом, болевым абдоминальным синдромом и другими кишечными симптомами, которые в ряде случаев могут сопровождаться развитием системного воспалительного процесса, а также так называемыми внекишечными проявлениями (ВКП), из числа которых наиболее часто встречаются периферическая артропатия и поражение слизистых оболочек в виде афтозного стоматита. При этом в анамнезе заболевания ВКП могут хронологически предшествовать другим клиническим проявлениям ВЗК [30, 50, 51, 73, 114, 129, 146, 148].

Помимо значительно снижающих качество жизни пациентов вышеуказанных клинических проявлений, ВЗК характеризуются развитием ряда осложнений, в том числе жизнеугрожающего характера: в числе последних наиболее часто встречаются анемия тяжелой степени, токсическая дилатация толстой кишки, перфорация кишечника, ВЗК-ассоциированный колоректальный рак. Развитие urgentных жизнеугрожающих осложнений хирургического характера во многих случаях требует выполнения инвалидизирующих операций

на кишечнике – колэктомий и резекций кишечника с выведением стомы [13, 50, 51, 69, 73, 94, 100, 119, 135, 196].

Так как однозначные диагностические критерии ВЗК, позволяющие облигатно установить данный диагноз вне проведения комплексной и всесторонней оценки клинических, анамнестических, инструментальных и лабораторных данных отсутствуют, при первичной диагностике ВЗК в рутинной клинической практике возникают существенные трудности [134]. Диагностика ВЗК требует не только выполнения комплексного обследования пациента, включающего видеоилеоколоноскопию с гистологическим исследованием образцов слизистой оболочки кишечника, полученных при мультифокальной биопсии, но и учета всего комплекса диагностических сведений. Следствием многообразия первых клинических проявлений ВЗК в дебюте заболевания и сложности первичной инструментальной диагностики становится позднее установление диагноза ВЗК, вследствие чего происходит прогрессирование заболевания в отсутствие специфической терапии ВЗК, которая в свою очередь не может быть назначена до установления диагноза ЯК или БК [50, 51, 77, 183, 184, 215].

В терапии ВЗК используются различные группы лекарственных средств – препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), глюкокортикоиды, иммуносупрессоры, а также генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные иммуносупрессоры (ТИС), причем каждая группа препаратов имеет свои принципиальные особенности. Так, препараты 5-АСК имеют доказанный эффект только в отношении ЯК, глюкокортикоиды используются исключительно для купирования обострения заболевания, а иммуносупрессоры – только для поддержания достигнутой ремиссии, также различные группы препаратов могут сочетаться между собой для повышения эффективности лечебных мероприятий в рамках комплексной терапии [6, 39, 50, 51, 55, 61, 131, 181, 182, 293]. При ведении пациентов с ВЗК на первое место по сложности выходит проблематика адекватного подбора терапии, по причине достаточно высокой частоты встречаемости случаев неэффективности и непереносимости назначенных

лекарственных препаратов, что требует замены одних групп препаратов на другие, согласно стратегии «STEP UP», при которой первым «уровнем» терапии при ЯК являются препараты 5-АСК, при БК – глюкокортикоиды в сочетании с иммуносупрессорами, а наиболее высоким «уровнем» терапии для обоих вариантов ВЗК являются ГИБП и ТИС. В настоящее время при ведении пациентов с ВЗК используется стратегия «treat-to-target», которая предполагает персонализированный подбор терапии с постоянным эндоскопическим, гистологическим и лабораторным контролем активности иммуновоспалительного процесса [42, 50, 51, 70, 82, 86, 220, 267].

Крайне высокая медико-социальная значимость ВЗК в структуре гастроэнтерологических заболеваний обусловлена особенностями данной патологии: ВЗК поражают лиц молодого трудоспособного возраста, имеют пожизненное прогрессирующее течение с облигатно возникающими периодами обострения заболевания, существенно снижающими качество жизни пациентов [4, 7, 75], требуют постоянной пожизненной противорецидивной (поддерживающей) терапии, в том числе с постоянным использованием дорогостоящих ГИБП и ТИС, и сопровождаются высоким риском развития инвалидизирующих осложнений (в Российской Федерации уровень инвалидизации среди пациентов с ЯК составляет 6%, среди пациентов с БК – 9%). В совокупности указанные особенности рассматриваемой патологии не только создают серьезную угрозу здоровью пациентов в долговременном периоде наблюдения, но и накладывают существенное бремя на систему здравоохранения [16, 76, 78, 112, 229, 262].

Помимо высокой медико-социальной значимости, с научно-практической стороны актуальность проблематики ВЗК также определяется тем, что большинство крупномасштабных исследований, направленных на оценку течения ВЗК и охватывающих многолетние периоды наблюдения, были проведены и период до широкого внедрения в клиническую практику новых классов ГИБП и ТИС, и касаются в основном использования препаратов 5-АСК, глюкокортикоидов, иммуносупрессоров и наиболее широко используемого класса

ГИБП – ингибиторов фактора некроза опухоли – альфа (ФНО- α), в то время как в последнее десятилетие в клиническую практику широко внедряются новые, не менее эффективные лекарственные средства категории ГИБП и ТИС. Также в указанный временной период принципиально изменилась и концепция ведения пациентов с ВЗК в части достижения терапевтических целей – фокус внимания сместился от необходимости купирования симптоматики заболевания к достижению полного устранения иммуновоспалительного процесса в том числе и на микроскопическом уровне (достижение т.н. гистологической ремиссии) и обеспечения высокого качества жизни пациентов, в том числе путем снижения рисков жизнеугрожающих осложнений, которые в значительном числе случаев приводят к инвалидизирующим оперативным вмешательствам [4, 17, 32, 40, 94, 196, 267].

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время проблематика ВЗК является одной из наиболее интенсивно изучаемых в гастроэнтерологии, вследствие неуклонного роста распространенности данной патологии в большинстве стран. Активно изучаются вопросы прогрессирования ВЗК и влияние на данный процесс единственного доступного способа контроля над течением заболевания – медикаментозной терапии [220, 234, 267].

В международной и российской научной периодике представлены результаты различных исследований, связанных с влиянием на течение ВЗК не только различных групп препаратов, но и различных стратегий последовательности их назначения [177, 220, 267], но, тем не менее, по многим аспектам данной патологии в действующих российских [50, 51] и международных [181, 182] клинических рекомендациях ряд положений касательно выбора оптимальных терапевтических подходов опирается исключительно на результаты отдельных исследований и на экспертные мнения признанных специалистов в данной области.

Вместе с тем, активное развитие в последние десятилетия новых подходов к терапии ВЗК, в первую очередь широкое внедрение новых ГИБП и ТИС с различными терапевтическими мишенями, разнообразие подходов к оценке течения заболевания и разнообразие клинических особенностей течения ВЗК по протяженности поражения, периодичности рецидивирования, фенотипическим вариантам, а также труднопредсказуемой эффективности и переносимости различных препаратов требуют проведения дальнейших исследований, направленных на разработку способов прогнозирования течения ВЗК и предупреждение неблагоприятных исходов заболевания, и прежде всего – развития инвалидизирующих жизнеугрожающих осложнений [73, 94, 196, 220, 221].

В российских и зарубежных исследованиях в контексте ВЗК категория непосредственно жизнеугрожающих осложнений ранее не выделялась и прицельно не изучалась, вопросы изучения течения ВЗК ограничивались в основном оценкой частоты госпитализаций и оперативных вмешательств на пищеварительном тракте по причине ВЗК. Летальность по причине ВЗК в контексте современной медикаментозной терапии также остается малоизученной [220, 267].

Цель и задачи исследования

Разработать подходы к прогнозированию, предупреждению возникновения и мониторингу жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника (язвенного колита и болезни Крона).

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.
2. Выявить факторы риска и клинические предикторы развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

3. Разработать прогностическую модель развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, учитывающие клинические особенности течения заболевания и проводимую терапию.
4. Усовершенствовать диагностическую и лечебную тактику при ВЗК на персонализированном уровне, направленную на снижение риска развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.
5. Разработать алгоритм популяционного эпидемиологического мониторинга летальности по причине ВЗК.

Научная новизна

Впервые предложена и изучена новая категория неблагоприятных исходов в рамках оценки прогрессирования ВЗК – развитие жизнеугрожающих осложнений и подкатегории urgentных хирургических осложнений, приводящих к инвалидизации пациентов. Данная категория дополняет оценку течения ВЗК в структуре стратегии лечения и наблюдения пациента «*treat-to-target*», направленной на предотвращение иммуновоспалительного повреждения кишечника и последующих осложнений с использованием адекватной терапии у пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания.

Впервые изучена структура жизнеугрожающих осложнений ВЗК в разрезе БК и ЯК и выявлен период наибольшего риска их развития относительно момента установления диагноза. Впервые выявлены клинические предикторы развития жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК.

Впервые проведена стратифицированная количественная оценка рисков развития жизнеугрожающих осложнений при клинически манифестном течении ВЗК при использовании различной медикаментозной терапии, направленной на обеспечение контроля над течением и прогрессированием заболевания, и в отсутствие данной терапии.

Впервые разработан и реализован в виде компьютерной программы алгоритм первичной диагностики ВЗК, учитывающий основные клинические и

инструментальные диагностические данные в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России.

Впервые разработан, реализован в виде компьютерной программы и апробирован алгоритм прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений на основании искусственного интеллекта, имеющий показатели чувствительности и специфичности, достаточные для использования в условиях клинической практики.

Впервые разработан универсальный для различных регионов Российской Федерации способ популяционного мониторинга летальности по причине ВЗК и способ мониторинга развития жизнеугрожающих осложнений в рамках популяционного регистра ВЗК на основе государственной информационной системы «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» (ГИС РЕГИЗ).

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные в процессе выполнения диссертационного исследования результаты представляют собой новые научные данные, существенно расширяющие представления о течении ВЗК в контексте развития жизнеугрожающих осложнений, имеют высокую практическую и теоретическую значимость.

Теоретическая значимость работы определяется тем, что доказано влияние препаратов (иммуносупрессоры, ГИБП и ТИС), непосредственно устраняющих каскад иммунновоспалительных реакций на различных этапах патогенеза ВЗК, на риск развития деструктивных процессов в стенке пищеварительного тракта с последующим развитием жизнеугрожающих осложнений.

Практическая значимость работы определяется тем, что в результате исследования были определены клинические предикторы развития жизнеугрожающих осложнений, которые могут быть использованы лечащим врачом для прогнозирования течения ВЗК. Также на основании искусственного

интеллекта разработаны программные алгоритмы прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, в том числе категории urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений, требующих проведения инвалидизирующих хирургических вмешательств. Разработанные компьютерные программы позволяют в случае выявления высокого риска развития жизнеугрожающего осложнения принять решение об усилении терапии для предупреждения их развития. Также разработан программный алгоритм ранней диагностики ВЗК в дебюте заболевания на основании комплекса клинических, эндоскопических и гистологических диагностических данных, применимый в клинической практике врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики и других специалистов, к которым могут обращаться пациенты с ВЗК в дебюте заболевания. Разработан универсальный популяционный регистр ВЗК на базе государственной информационной системы здравоохранения, позволяющий проводить ежегодный мониторинг летальности по причине ВЗК на уровне региона (в рамках общестатистического модуля регистра) и проводить проспективный мониторинг течения ВЗК и развития жизнеугрожающих осложнений на персонализированном уровне в рамках отдельных лечебных учреждений.

Методология и методы исследования

Исследование одобрено решением Локального Этического комитета при Санкт-Петербургском государственном педиатрическом медицинском университете, протокол №45/05 от 08.11.2024.

Для достижения поставленной цели диссертационной работы были реализованы три исследования:

1. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», в рамках которого была проведена клиническая и эпидемиологическая оценка жизнеугрожающих осложнений по причине ВЗК, изучена их структура, а также изучены факторы

риска развития жизнеугрожающих осложнений и разработан программный алгоритм их прогнозирования на основании искусственного интеллекта. В данное исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в учреждении в период с 2020 по 2023 гг. В рамках данного исследования оценивались частота и риски развития жизнеугрожающих осложнений в зависимости от течения заболевания и проводимой терапии.

2. Поперечное (одномоментное) одноцентровое диагностическое исследование на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», в рамках которого была разработана модель дифференциальной диагностики БК и ЯК, которая была заложена в основу программного алгоритма первичной диагностики ВЗК. В данном исследовании оценивались клинические, эндоскопические и гистологические данные в разрезе БК и ЯК у пациентов в раннем периоде течения заболевания, наблюдавшихся в учреждении в период 2021-2023 гг.

3. Многоцентровое поперечное (одномоментное) исследование, проведенное в 42-х амбулаторно-поликлинических учреждениях и в 6-ти стационарах Санкт-Петербурга, в рамках которого на популяционном уровне были оценены демографические данные и клинические особенности течения ВЗК у пациентов, проживающих в регионе Санкт-Петербург и наблюдавшихся в данных учреждениях в период с 2018 по 2020 гг. Результаты данного исследования были сопоставлены с результатами одноцентрового ретроспективного когортного исследования, проведенного на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», с целью оценки возможности экстраполяции полученных в рамках одноцентрового ретроспективного когортного исследования выборочных эпидемиологических данных о распространенности жизнеугрожающих осложнений на всю популяцию пациентов с ВЗК региона. Полученные в результате проведенных исследований новые научные данные стали основой для создания регионального регистра ВЗК на основе государственной информационной системы здравоохранения.

Статистический анализ включал методы описательной статистики (расчет частот для качественных переменных и медианы и квартилей для количественных переменных), методы проверки соответствия фактического распределения количественных данных нормальному распределению (критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка), методы одномерной статистики (критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Манна-Уитни, метод оценки наступления событий Каплана-Майера, однофакторный метод пропорциональных рисков Кокса, коэффициент корреляции Кендалла τ_b) и методы многомерной статистики (логистический регрессионный анализ, многофакторный метод пропорциональных рисков Кокса), и нейросетевое моделирование (построение нейронной сети в варианте многослойный перцептрон).

Для количественной оценки влияния факторов риска на развитие жизнеугрожающих осложнений рассчитывались значения относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ). В рамках разработки модели дифференциальной диагностики ВЗК рассчитывались отношения шансов (ОШ) наличия у пациента БК с 95% ДИ. Критический уровень статистической значимости был принят за 0,05. Для анализа данных использовался пакет статистических программ SPSS Statistics 23.0.

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК предопределяется комплексом предсуществующих специфичных для БК и ЯК характеристик течения заболевания и подходами к проводимой медикаментозной терапии, с учетом гендерных и возрастных характеристик пациента.

2. Несвоевременная диагностика ВЗК является независимым фактором риска развития жизнеугрожающих осложнений вследствие неконтролируемого прогрессирующего течения заболевания по причине позднего начала патогенетической терапии относительно дебюта заболевания.

3. Персонализированное прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК может проводиться с использованием математических моделей, учитывающих комплекс клинических данных о течении ВЗК, проводимой терапии и гендерных и возрастных характеристиках пациента.

4. Превентивным фактором в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК является своевременное и дифференцированное в зависимости от наличия у пациента БК или ЯК назначение адекватной терапии, учитывающий персонализированный прогноз развития данной категории осложнений.

5. Региональная популяция пациентов с ВЗК характеризуется выраженной гетерогенностью назначаемой терапии и характеристик течения заболевания (в том числе в отношении развития жизнеугрожающих осложнений), связанной с особенностями маршрутизации пациентов в определенные специализированные и неспециализированные медицинские учреждения региона. Пациентов специализированных центров ВЗК отличает более тяжелое течение заболевания в сравнении с пациентами, наблюдающихся по поводу данных заболеваний в других лечебных учреждениях, что не позволяет экстраполировать эпидемиологические данные, полученные в рамках специализированного центра ВЗК, на всю популяцию пациентов с ВЗК в регионе в целом.

6. Оценка летальности по причине развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК на уровне региона в целом и мониторинг развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК на уровне отдельных медицинских учреждений могут проводиться в рамках популяционного регистра ВЗК с использованием универсальной для всех регионов государственной информационной системы здравоохранения, как на региональном, так и на федеральном уровнях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.30. Гастроэнтерология и диетология, а именно:

П.1. Эпидемиология заболеваний пищеварительной системы.

П.6. Диагностические методики при заболеваниях органов пищеварения.

П.7. Лечебные и профилактические методы при заболеваниях органов пищеварения.

П.9. Заболевания тонкого и толстого отделов кишечника.

П. 10. Заболевания прямой кишки.

Степень достоверности и апробации результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается дизайном проведенных исследований, разработанным в соответствии с методологическими особенностями поперечных и когортных исследований, а также корректным использованием общепринятых методов одномерного и многомерного статистического анализа и нейросетевого моделирования. Полученные результаты, выводы и практические рекомендации по итогам выполненного диссертационного исследования базируются на принципах доказательной медицины, клинической эпидемиологии и использованных методах статистического анализа данных.

Результаты научно-исследовательской работы были приняты без критических замечаний и опубликованы в рецензируемых научных периодических изданиях. Результаты проведенных исследований также были представлены в форме докладов и доложены и обсуждены на следующих научно-практических мероприятиях:

- Устное выступление на Научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника». Тема: «Клиническая характеристика и особенности воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге». 01/06/2021 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на Ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения ВЗК». Тема: «Клиническая

характеристика и особенности течения воспалительных заболеваний кишечника: результаты оригинального исследования». 02/06/2022 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на XVII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия». Тема: «Создание регистра больных с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге как инструмент своевременной и эффективной терапии пациентов». 13/10/2022 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на V Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Регистр пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге: цели, задачи, перспективы». 28/10/2022 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на III Ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника». Тема: «Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника: возможности искусственного интеллекта». 06/06/2023 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на Юбилейной научно-практической конференции «Актуальные вопросы организации консультативно-диагностической помощи взрослому населению на современном этапе развития регионального здравоохранения» (с международным участием), посвященной 35-летию СПб ГБУЗ «ГКДЦ №1». Тема: «Создание первого регионального регистра больных с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге». 31/03/2023 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической гастроэнтерологии». Тема: «Поражение опорно-двигательного аппарата при воспалительных заболеваниях кишечника». 26/05/2023 (Калининград).

- Устное выступление на VI Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения

до старости». Тема: «Особенности осложненного течения воспалительных заболеваний кишечника». 26/10/2023 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на VII Петербургском медицинском инновационном форуме. Тема: «Прогнозирование хирургических осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием инновационных подходов на основе искусственного интеллекта». 14/05/2024 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на научно-практической конференции «Терапевтические проблемы гастроэнтерологии». Тема: «Стратегии подбора терапии воспалительных заболеваний кишечника в реальной клинической практике». 23/05/2024 (Вологда).

- Устное выступление на IV Ежегодной научно-практической монотематической конференции «Актуальные вопросы диагностики и лечения воспалительных заболеваний кишечника». Тема: «Жизнеугрожающие осложнения воспалительных заболеваний кишечника: предикторы и способы прогнозирования». 07/06/2024 (Санкт-Петербург).

- Устное выступление на VII Российском гастроэнтерологическом конгрессе с международным участием «Гастроэнтерология России от рождения до старости». Тема: «Первичная диагностика воспалительных заболеваний кишечника: трудности и пути решения». 25/10/2024 (Санкт-Петербург).

Апробация результатов диссертационной работы была проведена на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», показала высокую эффективность разработанных программных инструментов, направленных на прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК и на проведение дифференциальной диагностики ВЗК в дебюте заболевания.

Разработанные программные инструменты и клинические рекомендации на их основе активно используются в лечебной работе городских центров ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» и СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», СПб ГБУЗ «Городской консультативно-диагностический центр №1».

Результаты диссертационной работы используются в учебной работе кафедры факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО

СПбГПМУ Минздрава России на додипломном уровне при обучении студентов лечебного и педиатрического факультетов в лекционном материале, а также на последипломном уровне при подготовке гастроэнтерологов и терапевтов по программам ординатуры.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в определении концепции диссертационного исследования и разработке плана его реализации. Автор принимал непосредственное участие в выполнении всех разделов диссертационной работы, включая информационный поиск по проблематике исследования, сбор исследовательских данных, статистический анализ и обобщение результатов диссертационной работы.

Автор в должности врача-гастроэнтеролога СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» непосредственно проводил амбулаторный прием пациентов с ВЗК и наблюдал пациентов в стационаре гастроэнтерологического отделения, полученные исследовательские данные были проанализированы в рамках одноцентрового ретроспективного когортного исследования. Автор лично провел анализ результатов одноцентрового ретроспективного когортного исследования и подготовил соответствующие публикации. Автором лично была проведена разметка данных для построения нейросетевой модели прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

В рамках одноцентрового поперечного (одномоментного) диагностического исследования, целью которого была разработка модели дифференциальной диагностики ВЗК, автор лично провел отбор исследовательских данных в соответствии с критериями включения/невключения и выполнил статистический анализ.

В рамках многоцентрового поперечного (одномоментного) исследования автор непосредственно участвовал в организации сбора исследовательских

данных и формировании базы данных, провел статистический анализ и подготовку публикаций по результатам исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования автором опубликованы 25 научных работ, в том числе 8 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 8 научных статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed; 2 иные публикации; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 3 свидетельства на регистрацию программы ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 275 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 2 приложений. Список литературы включает 303 источника, в том числе 136 отечественных и 167 зарубежных. Работа иллюстрирована 30 таблицами и 36 рисунками.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение, этиология, патогенез и эпидемиологические аспекты воспалительных заболеваний кишечника

ЯК (K51 по МКБ-10) и БК (K50 по МКБ-10) входят в категорию ВЗК, которые относятся к группе иммуновоспалительных заболеваний, наряду с ревматоидным и псориатическим артритом, анкилозирующим спондилитом и системными заболеваниями соединительной ткани. Данная патология занимает особое место в гастроэнтерологической практике, так как ЯК и БК являются социально-значимыми заболеваниями, поражающими лиц молодого трудоспособного возраста, имеют прогрессирующее пожизненное течение, приводящее не только к снижению качества жизни вследствие рецидивирующих клинических проявлений заболевания, но и к социальной дезадаптации и инвалидизации в случае развития осложнений, в первую очередь – осложнений жизнеугрожающего характера, часто требующих проведения инвалидизирующих операций и в ряде случаев приводящих к летальному исходу.

К ВЗК также относят так называемый недифференцированный колит, но данный диагноз в большинстве случаев является диагнозом временным и устанавливается при поражении толстой кишки, которое на момент установления диагноза невозможно однозначно идентифицировать как ЯК или БК, и, в дальнейшем, по мере накопления диагностических и клинических данных трансформируется в один из двух вышеуказанных диагнозов – БК или ЯК, либо оба данных заболевания исключаются [4, 17, 50, 51, 56, 76, 109, 183, 184, 202, 262, 267].

Наибольшая распространенность ВЗК отмечена в Европе и Северной Америке, причем заболеваемость ВЗК в данных регионах остается относительно стабильной, в то время как в индустриальных странах Африки,

Азии и Южной Америки начиная с 1990 г. наблюдается рост распространенности ВЗК [303].

Эпидемиологические данные о распространенности ЯК и БК в Российской Федерации крайне ограничены, и варьируют в широких пределах в зависимости от региона. Так, в Московской области распространенность ВЗК составляет 60,7 случаев на 100 тыс. населения, в Иркутске - 74,9 на 100 тыс. населения, в Челябинской области – 26,0 на 100 тыс. населения, в Республике Татарстан – 40,0 на 100 тыс. населения [42, 44, 83, 95, 130].

В Санкт-Петербурге, согласно данным, накопленным за период 2018-2023 гг. СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» (СПб ГБУЗ МИАЦ), распространенность БК составляет около 72 случаев на 100 тыс. населения, распространенность ЯК – около 90 случаев на 100 тыс. населения города [6, 81].

ВЗК накладывает существенное бремя на системы здравоохранения и социального обеспечения всех стран. Согласно данным опубликованного в 2020 г. исследования, в Российской Федерации экономическое бремя ЯК составляет 40 млрд руб. в год, а экономическое бремя БК – 33 млрд руб. в год, причем при полном удовлетворении потребностей всех пациентов в необходимом лекарственном обеспечении для пациентов с ЯК дополнительно потребуется 10 млрд руб. в год, а для пациентов с БК – 9 млрд руб. в год [76]. Согласно результатам зарубежных исследований, годовые финансовые затраты на одного пациента с ВЗК в европейских странах варьируют от 700 до 1400 евро, в Великобритании – от 500 до 1300 евро, а в США они достигают значения 10000-15000 долларов США [190, 195, 228, 263, 274].

Этиология ВЗК не установлена, БК и ЯК развиваются на фоне воздействия ряда факторов, к числу которых относятся генетическая предрасположенность, дефекты врожденного и приобретенного иммунитета, нарушения со стороны кишечной микрофлоры, кишечные инфекции,

нервный стресс и прочие факторы – особенности питания, курение, экологическая обстановка и др. [15, 18, 50, 51, 65, 143, 183, 201, 209, 275].

Ключевым аспектом патогенеза ВЗК является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, с последующей гиперактивацией сигнальных провоспалительных путей. В результате активируются различные субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы 1-го, 2-го и 17-го типов и регуляторные Т-лимфоциты) и происходит гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов – ФНО- α , интерлейкинов 1, 12, 23, 17, а также молекул клеточной адгезии. В результате последовательного каскада иммуновоспалительных реакций развивается воспалительная лимфоплазмоцитарная инфильтрация и деструктивные процессы в стенке пищеварительного тракта, макроскопически проявляющиеся как правило в виде эрозий и язв, а также контактной и спонтанной ранимости слизистой оболочки.

Следует отметить, что ключевым патогенетическим отличием БК от ЯК является то, что при ЯК иммуновоспалительный процесс охватывает только слизистую оболочку и только в пределах толстой кишки, в то время как при БК могут поражаться все отделы пищеварительного тракта от ротовой полости до ануса, и иммуновоспалительный процесс трансмурально распространяется на всю толщу стенки пищеварительного тракта [50, 51, 107, 108, 183, 184, 222].

1.2. Особенности клинической картины и диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Проблематика ведения пациентов с ВЗК во многом определяется сложностью диагностики данной категории заболеваний, по причине отсутствия однозначных диагностических критериев, что требует детализированного учета всей совокупности клинических, анамнестических, эндоскопических и гистологических данных, а в ряде случаев – также и

применения визуализирующих методов, таких как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) кишечника [50, 51, 60, 106, 118, 126, 136, 183, 184].

Закономерным следствием позднего установления диагноза ВЗК становится позднее начало инициации специфической терапии ВЗК. В отсутствие специфической терапии заболевание медикаментозно не контролируется и развивается «естественным» путем, как правило, предполагающим неуклонное прогрессирование [220], в результате чего наблюдается не только частое или постоянное рецидивирование, но и развиваются инвалидизирующие жизнеугрожающие осложнения [48, 69, 73, 77, 80, 94, 196].

В рамках первичной диагностики ВЗК врач в первую очередь ориентируется на клиническую картину дебюта заболевания, и при подозрении на наличие ВЗК назначает последующее лабораторно-инструментальное обследование пациента.

Типичными кишечными симптомами ЯК являются диарея (в т.ч. в ночное время), наличие крови в стуле, тенезмы и неотложные позывы на дефекацию, иногда тенезмы в сочетании с запором наблюдаются при иммуновоспалительном поражении, ограниченном прямой кишкой. Может присутствовать абдоминальный болевой синдром с болями спастического характера, как правило, купирующийся после дефекации.

Клиническая картина БК включает диарею, в том числе без примеси крови, и болевой абдоминальный синдром. Как при БК, так и при ЯК возможна эндотоксемия, которая проявляется признаками системного воспаления – общей интоксикацией, лихорадкой, анемией, увеличением СОЭ, лейкоцитозом, тромбоцитозом, повышение уровней С-реактивного белка и фибриногена. Типичными метаболическими расстройствами при ВЗК являются потеря массы тела, в т.ч. с развитием белково-энергетической недостаточности, электролитные нарушения и гиповитаминоз [52].

Как при БК, так и при ЯК также могут наблюдаться ВКП, из числа которых наиболее часто встречаются периферические артропатии, афтозный стоматит, поражения кожных покровов и поражение глаз [5, 66, 96, 101]. К ВКП ВЗК также относят и ряд сопутствующих иммуновоспалительных заболеваний, таких как анкилозирующий спондилит, первичный склерозирующий холангит (ПСХ), псориаз и др. [10, 50, 51, 73, 115, 124, 197, 244].

Следует отметить, что в рутинной практике клиническая картина дебюта ЯК и БК достаточно часто оказывается сходной, хотя, как было отмечено выше, для ЯК в большей степени патогномична диарея с примесью крови в стуле как основное клиническое проявление, а для БК – сочетание диареи с абдоминальным болевым синдромом [14, 45, 50, 51, 84, 133, 183]. Анамнестически на наличие БК могут указывать затрагивающие пищеварительный тракт хирургические осложнения, наличие которых устанавливается при активном расспросе пациента: к числу данных осложнений относятся парапроктиты, хронические длительно не заживающие анальные трещины, перианальное поражение, наружные и внутренние свищи, инфильтраты и абсцессы брюшной полости, стриктуры и перфорации тонкой и толстой кишки [48, 57, 73, 100, 123].

В основе диагностики ВЗК лежит применение инструментальных методов исследования, в первую очередь видеоилеоколоноскопии, при которой обязательно проводится мультифокальная биопсия с последующим детализированным гистологическим исследованием биоптатов [21, 31, 47, 50, 51].

Эндоскопическими признаками ВЗК являются эрозии, афты и язвы, характерен также отек слизистой оболочки, который проявляется в виде исчезновения сосудистого рисунка в толстой кишке, контактная ранимость и кровоточивость слизистой оболочки, псевдополипы. В ряде случаев при эндоскопическом исследовании выявляются специфичные для БК свищи и стриктуры. К патогномичным гистологическим признакам ЯК относятся

воспалительная инфильтрация собственной пластинки слизистой оболочки кишки, уменьшение количества бокаловидных клеток, базальный плазмоцитоз, базальные лимфоидные скопления, а также нарушение архитектоники крипт, криптиты и крипт-абсцессы.

Следует отметить, что при БК иммуновоспалительный процесс распространяется вглубь стенки пищеварительного тракта (трансмурально), в то время как изучение патоморфологом биоптата позволяет оценить гистологические изменения только на уровне слизистой оболочки. Тем не менее, основными гистологическими признаками, указывающими на наличие у пациента БК, являются наличие эпителиоидных гранулем (ключевой патогномоничный признак) [21], а также «сегментарность» (дискретность, прерывистость, «очаговость»), поражения пищеварительного тракта, которая заключается в чередовании воспаленных участков с интактными, а также иммуновоспалительное поражение тонкой кишки (за исключением случаев так называемого ретроградного илеита при тяжелом тотальном ЯК).

В отличие от БК, для ЯК характерна гистологическая непрерывность поражения слизистой оболочки толстой кишки, которое в свою очередь распространяется от ануса и проксимальнее. Следует отметить, что патогномоничные для БК гранулемы в биоптатах из слизистой оболочки кишки в клинической практике встречаются относительно редко, так как могут локализоваться в глубине стенки кишки за пределами области забора биопсийного материала [50, 51, 71, 72, 97, 111, 183, 184, 215].

1.3. Основные клинические классификации воспалительных заболеваний кишечника

Основные классификации ВЗК учитывают локализацию поражения пищеварительного тракта, активность заболевания и периодичность развития рецидивов [50, 51, 117, 183, 184].

В отношении протяженности поражения толстой кишки ЯК подразделяют на проктит (иммуновоспалительное поражение ограничено только прямой кишкой), левосторонний колит (поражение распространяется до селезеночного изгиба ободочной кишки) и тотальный колит (поражение распространяется проксимальнее селезеночного изгиба) согласно Монреальской классификации [291]. В ряде случаев при тяжелом тотальном ЯК может поражаться и дистальный участок подвздошной кишки, протяженностью 10-15 см (так называемый ретроградный илеит на фоне ЯК) [51].

Так как при БК, в отличие от ЯК, могут поражаться все отделы пищеварительного канала, согласно Монреальской классификации выделяют 4 варианта БК [50, 291]:

- иммуновоспалительный процесс локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки или в илеоцекальной области (с вовлечением или без вовлечения в процесс слепой кишки);
- воспалительный процесс локализуется в толстой кишке между слепой кишкой и анальным сфинктером, без вовлечения тонкой кишки или верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- воспалительный процесс локализуется в терминальном отделе подвздошной кишки (с вовлечением или без вовлечения слепой кишки) в сочетании с одним или несколькими очагами воспаления между слепой кишкой и анальным сфинктером;
- изолированное иммуновоспалительное поражение верхних отделов ЖКТ (проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки (исключая полость рта), которое может сочетаться с любым и вышеуказанных вариантов.

Тем не менее, в рутинной клинической практике, врачи в подавляющем большинстве случаев традиционно используют интуитивно понятную для врачей классификацию БК, представленную в российских клинических рекомендациях от 2017 г. [49], в рамках которой БК подразделяют в

зависимости от локализации поражения на терминальный илеит, колит, илеоколит, и поражение верхних отделов ЖКТ, которое может быть изолированным или сочетаться с первыми тремя вариантами.

Также при БК выделяют фенотипические варианты заболевания [50]:

- не стриктурирующий, не пенетрирующий фенотип (синонимы – инфильтративно-воспалительная, люминальная БК);
- стриктурирующий (стенозирующий) фенотип, при котором имеется сужение просвета кишечника в каком-либо месте;
- пенетрирующий (свищевой) фенотип, при котором наблюдается формирование свищей и/или воспалительного инфильтрата и/или абсцесса в брюшной полости (исключая послеоперационные интраабдоминальные осложнения);
- перианальный фенотип, при котором отмечается наличие перианальных поражений – свищей, анальных трещин, перианальных абсцессов, причем данный фенотип может сочетаться с любым из вышеуказанных фенотипов или быть самостоятельным проявлением перианальной БК.

В оценке клинического течения ВЗК используются характеристика тяжести текущей атаки (обострения) заболевания в случае дебюта заболевания или рецидива, так и оценка того, насколько часто ВЗК рецидивирует. Тяжесть атаки определяется согласно специальным критериям, учитывающим жалобы пациента и результаты лабораторно-инструментального обследования: для ЯК используется критерий Truelove-Witts, для БК – индекс активности БК и индекс Харви-Брэдшоу [167, 199, 260, 294].

Оценка клинического течения ВЗК предполагает рассмотрение двух временных периодов в анамнезе заболевания – до и после 6 месяцев от дебюта заболевания: течение заболевания в течение шестимесячного периода от дебюта называется острым течением, а после 6-ти месяцев – хроническим, при этом хроническое течение ВЗК в зависимости от частоты

рецидивирования разделяют на хроническое рецидивирующее (длительность ремиссии составляет более 6 месяцев) и хроническое непрерывное (длительность ремиссии составляет менее 6 месяцев на фоне адекватной терапии).

Следует отметить, что в клинических рекомендациях по диагностике и лечению БК от 2023 г. [50], в отличие от клинических рекомендаций от 2017 г. [49], течение ВЗК подразделяется только на острое и хроническое, но в рутинной клинической практике последних лет, врачи как правило, используют деление хронического течения заболевания на хроническое непрерывное и хроническое рецидивирующее при обоих вариантах ВЗК.

1.4. Осложнения воспалительных заболеваний кишечника

БК в сравнении с ЯК не только имеет более тяжелое и менее контролируемое течение, но и характеризуется широким спектром специфических патогенетически обусловленных осложнений, таких как образование наружных и внутренних свищей, парапроктитов, хронических анальных трещин, стриктурирование и формирование абсцессов и инфильтратов в брюшной полости, в первую очередь, по причине характерного для БК трансмурального характера иммуновоспалительного повреждения стенки пищеварительного тракта. При этом как для БК, так и для ЯК патогномичными являются такие распространенные осложнения, как анемия и белково-энергетическая недостаточность (недостаточность питания) [33, 63, 67, 73, 102, 116, 181, 234, 253, 256, 278].

В спектре возможных осложнений ВЗК выделяется категория жизнеугрожающих осложнений, которая объединяет ассоциированные с ВЗК патологические состояния, потенциально приводящие к летальному исходу в отсутствие активных лечебных мероприятий, таких как выполнение гемотрансфузии, резекция перфорированного или стриктурированного участка кишки, колэктомия и др. [54, 59, 74, 80, 90, 123]. Соответственно, к

данной категории осложнений относятся анемия тяжелой степени, токсическая дилатация и перфорация кишки, декомпенсированная стриктура кишки, ВЗК-ассоциированный колоректальный рак, а также сочетание различных осложнений, создающих жизнеугрожающее состояние [48, 58, 73, 94].

Рассматривая анемию в структуре осложнений ВЗК, следует отметить, что для развития кишечного кровотечения при ЯК и БК характерно прогрессирующее снижение уровня гемоглобина на фоне адекватной терапии, но четкие пороговые значения уровня гемоглобина, свидетельствующие о кишечном кровотечении, не определены. В случае, когда переливание эритроцитарной массы и проведение активной гемостатической терапии не приводит к стабилизации гемодинамики пациента, проводится экстренное хирургическое вмешательство – колэктомия. Также для ВЗК характерно снижение уровня гемоглобина не только вследствие кишечного кровотечения, но и по причине развития анемии хронического заболевания [50, 51, 67, 79, 253].

Другое относительно распространенное грозное осложнение ВЗК, имеющее жизнеугрожающий характер – токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон) – представляет собой не связанное с обструкцией расширение ободочной кишки до 6 см и более, сопровождающееся интоксикацией. Клиническими признаками развития данного жизнеугрожающего осложнения является внезапное сокращение частоты стула на фоне имевшейся ранее диареи, вздутие живота, внезапное уменьшение либо исчезновение абдоминального болевого синдрома, сопровождающиеся нарастанием симптомов интоксикации, прежде всего тахикардии и артериальной гипотензии. В случае развития токсической дилатации ободочной кишки на фоне адекватной интенсивной терапии также требуется экстренное хирургическое вмешательство – колэктомия.

Следующее жизнеугрожающее осложнение ВЗК – перфорация кишки – проявляется перитонеальными симптомами и появлением свободного газа в

брюшной полости по данным обзорной рентгенографии, в таком случае пациенту показана экстренная колэктомия либо резекция участка кишки в зависимости от локализации патологического процесса.

Одним из наиболее опасных жизнеугрожающих осложнений ВЗК считается колоректальный рак – длительный анамнез ЖК и поражения толстой кишки при БК повышают риск развития данного осложнения в 2-3 раза. Следует отметить, что колоректальный рак, развивающийся на фоне ВЗК, имеет патогенетическое отличие от спорадического колоректального рака, который развивается в отсутствие ВЗК. Данное отличие заключается в том, что при ВЗК хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке толстой кишки вызывает индуцированное окислительным стрессом повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты, которое в свою очередь приводит к активации генов, способствующих канцерогенезу, и к инактивации генов, подавляющих развитие опухоли [231, 246].

Таким образом, если для спорадического колоректального рака характерно развитие из аденоматозных полипов толстой кишки, то при ВЗК-ассоциированном колоректальном раке наблюдается последовательное развитие дисплазии в охваченных иммуновоспалительным процессом «полях» слизистой оболочки, причем дисплазия проходит стадии от низкодифференцированной до высокодифференцированной с последующим развитием карциномы. Соответственно, при ВЗК неопластической трансформации подвержены большие участки хронически воспаленной слизистой оболочки толстой кишки, в отличие от спорадических диспластических полипов (аденом и зубчатых полипов на широком основании) [9, 50, 51, 163, 164, 174, 193, 196, 239, 246, 249].

1.5. Медикаментозное лечение воспалительных заболеваний кишечника

Контроль над течением ВЗК возможен только путем использования направленной на купирование иммуновоспалительного процесса

специфической терапии, которая назначается дифференцированно в зависимости от наличия у пациента ЯК или БК, а также с учетом локализации поражения пищеварительного тракта и эффективности и переносимости терапии, использованной в анамнезе заболевания ранее [2, 50, 51, 181, 182].

Ключевой целью терапии ВЗК является достижение длительной и устойчивой клинико-эндоскопической и гистологической ремиссии, что предполагает максимальное медикаментозное подавление иммуновоспалительного процесса таким образом, чтобы отсутствовали не только клинические и макроскопические проявления ВЗК, такие как эрозии и язвы по данным эндоскопического исследования, но и на микроскопическом уровне активность воспаления была минимальной или отсутствовала полностью [181, 220, 282].

Современная терапия ВЗК предполагает использование определенных лекарственных средств, к числу которых относятся препараты 5-АСК, системные и топические глюкокортикоиды (преднизолон, метилпреднизолон, будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), а также ТИС, к числу которых относятся тофацитиниб, упадацитиниб и озанимод, и ГИБП, к числу которых относятся ингибиторы ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб), селективный кишечный ингибитор интегрин $\alpha 4\beta 7$ (ведолизумаб) и ингибитор интерлейкина 12/23 (устекинумаб) [1, 3, 6, 17, 50, 51, 110, 181, 182, 257].

В клинической практике в Российской Федерации в подавляющем большинстве случаев ведения пациентов с ВЗК используется стратегия подбора терапии «STEP-UP», которая подразумевает последовательное усиление терапии от препаратов 5-АСК (только при ЯК) и глюкокортикоидов в сочетании с иммуносупрессорами к ТИС и ГИБП (как при ЯК, так и при БК), причем последние две группы лекарственных средств являются наиболее эффективными, но одновременно и наиболее дорогостоящими препаратами в лечении ВЗК, и используются как для купирования

обострения, так и для длительного поддержания ремиссии заболевания [50, 51, 181, 182].

В рамках стратегии «STEP-UP» применение последующей группы препаратов происходит в случае неэффективности и/или непереносимости предшествующей группы или групп лекарственных средств. При этом в существующей клинической практике назначение последующей группы препаратов не всегда предполагает отмену тех препаратов, которые использовались ранее, и разные группы препаратов могут сочетаться друг с другом, повышая тем самым эффективность терапии (Рисунок 1.1) [6, 94].

Например, назначение азатиоприна на фоне применения инфликсимаба повышает эффективность такого комбинированного лечения в сравнении с монотерапией каждым из данных препаратов по-отдельности, а при ЯК глюкокортикоиды обычно назначаются для купирования обострения заболевания на фоне применения препаратов 5-АСК [50, 51].

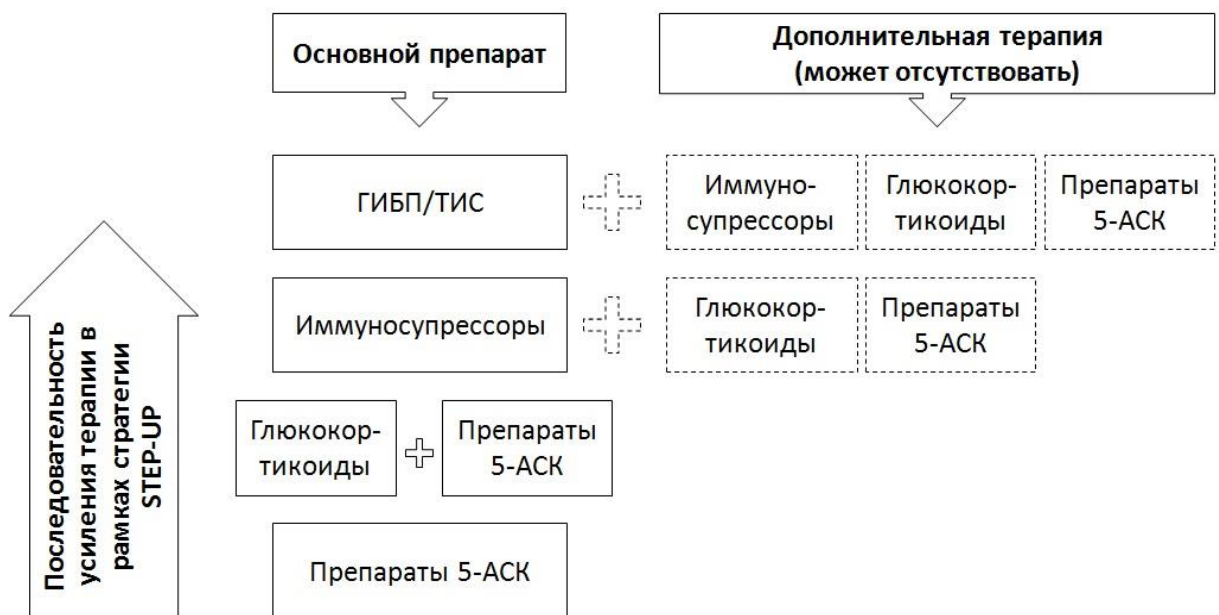


Рисунок 1.1 – Ранжирование терапии ВЗК в соответствии со стратегией «STEP-UP» и в соответствии с существующей практикой комбинирования групп лекарственных препаратов

Подбор терапии ВЗК также определяется тем, в какой фазе протекает заболевание – обострения или ремиссии. Так, при ЯК купирование

обострения (индукция ремиссии) может проводиться с использованием препаратов 5-АСК, глюкокортикоидов, ТИС и ГИБП, а при БК – с использованием глюкокортикоидов, ТИС и ГИБП. Поддержание ремиссии после ее достижения при ЯК осуществляется с помощью препаратов 5-АСК, иммуносупрессоров, ТИС и ГИБП, а при БК – с помощью иммуносупрессоров, ТИС и ГИБП.

Согласно действующим клиническим рекомендациям глюкокортикоиды используются только для купирования обострения, а иммуносупрессоры – только для поддержания ремиссии. При этом на фоне терапии глюкокортикоидами может развиваться стероидорезистентность и стероидозависимость – клинические ситуации, при которых данная терапия либо оказывается неэффективной, либо снижение дозы гормонов приводит к рецидиву заболевания на фоне их приема или в течение трех месяцев после завершения курса.

В существующей клинической практике терапия ВЗК персонифицирована и основана на результатах оценки эффективности и переносимости использованных в предшествующих линиях терапии групп препаратов. Например, при наличии у пациента с БК недостаточной эффективности либо непереносимости азатиоприна может быть назначен другой иммуносупрессор – метотрексат, а в случае неэффективности или непереносимости метотрексата пациенту могут быть назначены ГИБП или ТИС [6, 50, 51, 181, 182].

1.6. Основные подходы к оценке прогрессирования воспалительных заболеваний кишечника и терапевтические цели

В отсутствие медикаментозной терапии наблюдается так называемое «естественное» течение ВЗК, как правило, приводящее к неуклонному прогрессированию заболевания и развитию осложнений [220, 221]. Таким образом, только корректно подобранная терапия позволяет добиться

контроля над течением ВЗК и предупредить не только частое рецидивирование, но и развитие осложнений, и прежде всего тех осложнений, которые предполагают наличие прямой угрозы для жизни пациента.

Соответственно, хронологически течение ВЗК можно рассматривать как последовательность событий начиная от момента первого клинического манифестирования заболевания, с последующими периодами обострения и ремиссии, потенциально возможными эпизодами развития осложнений – нежизнеугрожающих и жизнеугрожающих, фоном для которой является медикаментозное воздействие, направленное на обеспечение наступления и поддержание ремиссии, а также на предупреждение развития данных осложнений (Рисунок 1.2) [50, 51, 220].



Рисунок 1.2 – Пример последовательности событий в рамках хронологического течения ВЗК

Несмотря на несомненные успехи в развитии подходов к ведению пациентов с ВЗК, отмеченные в последние десятилетия [17, 202, 214], тем не менее, ряд аспектов течения данной патологии остается недостаточно изученным.

Ключевыми причинами данного обстоятельства являются значительная вариабельность вариантов поражения ЖКТ при ВЗК, разнообразие индивидуальных особенностей прогрессирования заболевания и вариабельность использования различных групп препаратов, используемых в терапии ВЗК. В частности, в контексте оптимизации подходов к проведению медикаментозной терапии остается открытым вопрос о том, насколько сильно влияет раннее начало терапии на долгосрочное течение ВЗК и каким оптимальным образом можно комбинировать различные группы препаратов, прежде всего ГИБП и ТИС, внедряемые в клиническую практику в последние десятилетия [176, 205, 264, 265].

Соответственно, оценка результативности медикаментозного лечения требует определения перечня тех конечных точек (исходов), на основании которых можно сравнивать эффективность различных схем терапии ВЗК. Следует отметить, что ЯК и БК – это хронические заболевания, которые сопровождают пациента всю жизнь с момента своего дебюта, и методологической особенностью оценки течения ВЗК является значительная вариабельность подходов к отбору используемых в исследованиях показателей, которые можно считать маркерами благоприятного или неблагоприятного течения ВЗК.

Исторически сложилось, что основными суррогатными показателями оценки прогрессирования ВЗК, прежде всего в контексте оценки эффективности медикаментозной терапии, считались два вида событий в рамках течения заболевания – хирургические вмешательства и госпитализации.

Тем не менее, следует учесть, что ни необходимость в хирургическом вмешательстве, ни необходимость в госпитализации не могут однозначно

свидетельствовать о неэффективности выбранной тактики ведения пациента, по причине большого количества сопутствующих факторов (так называемых «конфаундеров» [122]), которые влияют на течение заболевания наряду с назначенной медикаментозной терапией. Прежде всего по вышеуказанной причине в последние десятилетия при оценке течения ВЗК в среднесрочном временном периоде основное внимание стало уделяться таким показателям, как качество жизни пациента, наступление нетрудоспособности, увеличение протяженности поражения ЖКТ, в то время как в долгосрочном временном периоде с этой целью было предложено использовать летальность и развитие колоректального рака.

Медицинскими сообществами, занимающимися проблематикой ВЗК в разных странах, отмечена необходимость в проведении различных проспективных исследований, позволяющих более детально изучить ключевые аспекты течения ВЗК и оптимизировать подбор конечных точек для его оценки [4, 17, 42, 181, 182, 220].

В отношении проблематики изучения прогрессирования ВЗК в действующих российских клинических рекомендациях выделены предикторы агрессивного течения ВЗК: при ЯК такими факторами являются возраст установления диагноза менее 40 лет или более 65 лет включительно, значительная распространенность поражения толстой кишки, высокая активность заболевания по данным эндоскопического исследования, наличие ВКП, ранняя потребность в системных глюкокортикоидах (или потребность хотя бы в одном курсе глюкокортикоидов), тяжелое обострение по шкале Truelove-Witts, сверхтяжелая атака с диареей более 10-15 раз в сутки, прогрессирующей анемией, лихорадкой выше 38°C, гипоальбуминемией менее 27 г/л, высоким уровнем С-реактивного белка и глубокими обширными язвами слизистой оболочки толстой кишки, повышенные уровни маркеров воспаления, а также отсутствие табакокурения в анамнезе (у курильщиков отмечены более редкие обострения и госпитализации) [12, 51, 85, 259].

При БК аналогичными факторами негативного прогноза и риска развития осложнений являются возраст менее 40 лет при установлении диагноза, распространенное поражение кишечника, потребность в назначении системных глюкокортикоидов в дебюте заболевания, наличие перианального поражения, глубокие язвы слизистой оболочки кишечника по данным эндоскопии, стриктурирующий или пенетрирующий фенотип заболевания, вовлечение в иммуновоспалительный процесс верхних отделов пищеварительного тракта, курение, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний или ВКП, а также наличие гранулем по данным гистологического исследования биоптатов [19, 50, 93, 137].

Тем не менее, многие из вышеуказанных предикторов неблагоприятного прогноза ВЗК встречаются в клинической практике достаточно часто. Также следует отметить широкое внедрение в последние годы в терапии ВЗК ГИБП и ТИС с различными патогенетическими мишенями, что существенно изменяет прогностические аспекты течения ВЗК.

Течение БК и ЯК (Рисунок 1.2) имеет существенные различия, обусловленные отмеченными ранее отличиями в патогенезе данных двух заболеваний, следствием которых становятся более частое развитие осложнений и менее контролируемое течению БК в сравнении с ЯК. Так, согласно данным проведенных ранее исследований, у каждого пятого пациента с БК в течение 3-х месяцев от момента установления диагноза развивается пенетрирующая или стриктурирующая формы заболевания, а в течение 20-ти лет данные осложнения развиваются уже у половины пациентов с БК [169].

Также в течение 10-ти лет от момента установления диагноза $\frac{1}{2}$ из числа пациентов с БК требуются хирургические вмешательства, причем оперативное лечение не исключает развития обострений заболевания в дальнейшем [279].

Контроль над течением ВЗК предполагает не только регулярную оценку клинической, эндоскопической и гистологической активности заболевания, но и контроль уровней биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок и фекальный кальпротектин [35]. В последние годы в число терапевтических целей при ВЗК, помимо достижения клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии, были добавлены также обеспечение высокого качества жизни пациентов, в том числе предупреждение развития клинических ситуаций, сопровождающихся развитием нетрудоспособности [7, 37, 220, 267].

Таким образом, в настоящее время определен перечень целей медикаментозной терапии, в основе которых лежит предотвращение неблагоприятного влияния ВЗК на качество жизни пациента (в т.ч. предотвращение нетрудоспособности). Для оценки фактического достижения данных терапевтических целей был предложен ряд показателей [220, 221]:

1. Показатели качества жизни пациента, нетрудоспособность, недержание стула.

2. Ухудшение течения заболевания и развитие осложнений:

– совокупное иммуновоспалительное повреждение ЖКТ при БК, которое определяется с помощью Lemann index [222], при расчете которого на основании визуализирующих методов исследования учитываются стиктурирование и трансмуральное поражение стенки пищеварительного тракта, а также хирургическое лечение в анамнезе;

– хирургическое лечение ВЗК, в том числе колэктомия при ЯК и какие-либо хирургические вмешательства на пищеварительном тракте при БК;

– госпитализации по поводу ВЗК, за исключением госпитализаций с целью проведения диагностики или дифференциальной диагностики ВЗК;

– увеличение протяженности поражения при ЯК (за исключением тех пациентов, у которых в дебюте заболевания был выявлен панколит);

– развитие ВКП;

- необходимость в наличии у пациента постоянной колостомы;
- развитие синдрома короткой тонкой кишки;
- развитие дисплазии слизистой оболочки кишки и колоректального рака;
- летальный исход по причине развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК и по причинам, не связанным с ВЗК.

В последние двадцать лет терапевтические цели в отношении ВЗК претерпели существенные изменения – сместились от достижения благоприятных клинических состояний с максимальной редукцией клинических проявлений заболевания до так называемой «глубокой» ремиссии, предполагающей одновременно как клиническую, эндоскопическую и гистологическую ремиссию, так и нормализацию биомаркеров системного воспалительного процесса [162, 261, 267].

Ведущая в настоящее время стратегия лечения пациентов с ВЗК «treat-to-target» предполагает предотвращение иммуновоспалительного повреждения кишечника и последующих осложнений с использованием адекватной терапии у пациентов с высоким риском неблагоприятного течения заболевания, с последующим систематическим мониторингом течения заболевания и корректировкой терапии в соответствии с заранее определенными терапевтическими целями [162, 181, 182, 267, 292].

С методологической точки зрения, для оценки течения ВЗК, в том числе в рамках задач сравнения эффективности различной терапии в течение длительных периодов ее использования, требуется выделение объективных критериев благоприятного или неблагоприятного течения ЯК и БК. В настоящее время для оценки течения ВЗК используются различные взаимодополняющие подходы. В данном контексте хирургические вмешательства и необходимость в госпитализации при ВЗК вследствие простоты их регистрации стали наиболее широко используемыми суррогатными характеристиками прогрессирования ВЗК, в том числе в рамках ретроспективного наблюдения, и этот факт объясняет их широкое

использование в систематических обзорах исследований с участием когорт пациентов с ВЗК из разных стран [220].

При этом некая общепринятая однозначная унифицированная оценка прогрессирования ВЗК в проведенных ранее исследованиях к настоящему времени не разработана, по причине вариабельности подходов к определению прогрессирования заболевания, разнородности дизайнов исследований, количества включенных в исследования пациентов, изучаемых клинических характеристик течения заболевания, а также различной продолжительности периодов наблюдения пациентов.

Кроме того, во многих исследованиях не предполагалась оценка тенденций и закономерностей прогрессирования ВЗК с течением времени, не проводилось полноценного учета коморбидности, случаев ассоциированного с ВЗК колоректального рака и осложнений в послеоперационном периоде в случае проведения хирургического лечения. Актуальные представления об оценке прогрессирования заболевания основанные на ранее проведенных исследованиях и на мнениях исследователей и специалистов в области ВЗК, представлены в Таблице 1.1 [220, 221].

Так, в популяции пациентов с БК, ретроспективно наблюдавшихся в период до 2010 года, ежегодно госпитализировались 20% пациентов и 50% пациентов подвергались хирургическим вмешательствам [279], при этом риск возникновения необходимости в оперативном вмешательстве возрастал при перианальном поражении (ОР 3,92; 95% ДИ 1,86-8,67) [138]. При ЯК в госпитализации нуждались до 50% пациентов в зависимости от активности течения заболевания, а 5-ти и 10-летний кумулятивный риск проведения колэктомии составлял 10-15% [234].

Таблица 1.1 – Характеристика течения ВЗК по результатам обсервационных исследований, когортных исследований, исследований «случай-контроль», исследований в рамках существующей клинической практики и исследований на основании регистров пациентов

Характеристика течения заболевания	Результаты проведенных исследований	
	БК	ЯК
Необходимость в хирургическом лечении	Кумулятивный риск необходимости в проведении оперативных вмешательствах на брюшной полости составил 7-9% на момент установления диагноза, 19-29% в течение 1-го года течения заболевания с ростом до 50% в течение периода наблюдения с медианой 7,6 лет [211, 225, 235]	Кумулятивный риск колэктомии составил 11,7%, 17,2% и 20,8% течение 5-ти, 10-ти и 15-ти лет соответственно [255]
Госпитализации	Кумулятивный риск госпитализаций по причине БК составил 32%, 52% и 62% в течение 1-го года, 5-ти и 10-ти лет соответственно [165, 212]	Кумулятивный риск госпитализаций составил 29,4%, 38,7%, 49,2% и 52,3% в течение 5-ти, 10-ти, 20-ти и 30-ти лет соответственно [161]
Протяженность поражения ЖКТ	Увеличение протяженности поражения ЖКТ отмечено у 6,5-24,4% пациентов в течение периода наблюдения 63,0-100,8 мес. Кумулятивный риск увеличения протяженности поражения составил 17%, 23% и 25% в течение 1-го года, 5-ти и 7-ми лет соответственно [155, 171, 232, 254]	Увеличение протяженности поражения толстой кишки отмечено у 21,0-28,7% пациентов в течение периода наблюдения 63,0-108 мес. [156, 170, 171, 189, 233, 242]
Развитие ВКП	Частота развития ВКП составила 24% в течение периода наблюдения, медиана продолжительности которого составила 14 лет [194]	Частота развития ВКП составила 8,9-66% в течение периода наблюдения 8,3-13,5 лет [170, 185, 186, 242, 255]

Продолжение Таблицы 1.1

Необходимость в определенной медикаментозной терапии	Частота возникновения необходимости в терапии глюкокортикоидами составила 30,3-47% случаев, медиана продолжительности периода до первого использования иФНО- α составила 2,1 лет [139, 211, 243]	Частота возникновения необходимости в терапии глюкокортикоидами составила 57% в течение периода наблюдения, медиана которого составила 6,8 лет [211]
Изменение фенотипа заболевания	Кумулятивный риск развития стриктурирующего фенотипа БК составил 7,2%, 12,4%, 15,2%, 21,6% и 21,6% в течение 1-го года, 5-ти, 10-ти, 20-ти и 30-ти лет соответственно. Кумулятивный риск развития пенетрирующего фенотипа БК составил 15,7%, 24,1%, 27,5%, 37,1% и 41,7% в течение 1-го года, 5-ти, 10-ти, 20-ти и 30-ти лет соответственно [155, 171, 172, 232, 254]	-
Перианальное поражение	Кумулятивный риск развития перианального поражения составил 9% и 24% в течение 1-го года и 30-ти лет соответственно [155, 297]	-

При БК в отношении риска хирургических вмешательств в особую группу исследователи выделяли пациентов с дебютом заболевания в возрасте после 60 лет: вероятность подвергнуться оперативному лечению через 1 год, 5 и 10 лет от начала заболевания для пациентов с дебютом БК в возрасте 70 лет и старше составила 23,3%, 29,8% и 24,2%, а для пациентов с дебютом БК в возрасте 60-69 лет она составила 17,6%, 27,4% и 30,8% соответственно [236].

При этом в отношении ЯК данные о взаимосвязи течения заболевания и возраста его дебюта противоречивы. Так, согласно результатам одного из исследований с участием 1225 пациентов, из числа которых у 12,8% дебют ЯК пришелся на возраст после 60 лет, риск подвергнуться колэктомии не был связан с возрастом дебюта заболевания, но такие пациенты чаще госпитализировались в связи с обострениями ЯК (50,6% и 41,8% соответственно) [237].

Напротив, в исследовании «случай-контроль» со включением более 2500 пациентов с ВЗК, из числа которых большую часть составили пациенты с ЯК, в отношении ЯК были получены данные о большей частоте хирургических вмешательств в целевой группе пациентов с дебютом заболевания после 60 лет (8,3% и 5,1% соответственно), а частота госпитализаций в указанной группе также была выше, как и в исследовании, представленном ранее. При этом в отношении БК поздний возраст дебюта заболевания не был ассоциирован с более высоким риском хирургических вмешательств [238].

Таким образом, частота госпитализаций и хирургических вмешательств являются относительно простыми, легко регистрируемыми и по этой причине широко используемыми показателями прогрессирования ВЗК, позволяющими получить общее представление о течении заболевания в контексте оценки эффективности проводимого медикаментозного лечения, но при этом не являются универсальными и детализированными.

Также следует отметить, что во многих случаях данные показатели могут оказаться недостаточно валидными, поскольку ни хирургическое вмешательство, ни госпитализация не обязательно отражают неэффективность медикаментозного лечения. Например, подходы к оценке показаний для оперативных вмешательств в том или ином случае в различных странах варьируют и зависят в том числе от фармакоэкономических факторов и финансовой политики в отношении лекарственного обеспечения пациентов, принятой в той или иной стране [220].

В этом отношении показательными являются результаты исследования LIR!C, в котором было продемонстрировано, что у пациентов с БК илеоцеальной локализации с инфильтративно-воспалительным фенотипом выполнение лапароскопической резекции кишечника может рассматриваться как альтернатива терапии ингибиторами ФНО- α с аналогичными результатами в отношении сохранения качества жизни пациентов, в том числе в долгосрочной перспективе [160, 218, 219].

При этом частота госпитализаций с методологической точки зрения является еще более суррогатным показателем, поскольку данное понятие широко варьирует в отношении понимания данного события в контексте течения заболевания различными исследователями: так, некоторые авторы учитывают все госпитализации пациента по любой причине, другие же оценивают только те госпитализации, которые были связаны непосредственно с ВЗК, причем как с обострениями ВЗК, так и с побочными эффектами проводимой терапии.

Таким образом, среди исследователей в настоящее время нет единого формализованного консенсуса о том, какие исходы следует однозначно и строго учитывать при оценки течения ВЗК в долгосрочной перспективе [220].

1.7. Влияние медикаментозной терапии на течение и риск развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника

Представленные выше показатели прогрессирования ВЗК были широко использованы при проведении большого числа исследований, направленных на оценку эффективности различной медикаментозной терапии ВЗК и поиска оптимальных подходов к ведению пациентов с БК и ЯК.

Так, при БК раннее назначение иммуносупрессоров тиопуринового ряда в течение 12-18 месяцев от момента установления данного диагноза сопровождалось снижением риска подвергнуться оперативному вмешательству в течение 5-ти и 10-летнего периода (ОР 0,47; 95% ДИ 0,27-0,79 и ОР 0,40; 95% ДИ 0,23-0,56 соответственно) [200, 235]. Аналогичные результаты использования тиопуринов были получены и в отношении ЯК: на фоне их использования риск проведения колэктомии также снижался (ОР 0,39; 95% ДИ 0,21-0,73) [207].

Снижение необходимости в проведении хирургических вмешательств при БК (в т.ч. резекций) продемонстрировали ингибиторы ФНО- α , замедляя деструктивные процессы в кишечнике и снижая вероятность развития стиктурирования и свищеобразования [153, 169, 176]. По данным различных исследований, проведенных в канадской, испанской и корейской популяциях пациентов с БК, более эффективным в отношении предупреждения необходимости в хирургическом лечении оказалось раннее назначение ингибиторов ФНО- α – в течение 1-го года и 2-х лет от момента установления диагноза БК [145, 205, 284].

Напротив, в основанном на шведском регистре пациентов observationalном когортном исследовании с участием более 1800 пациентов с БК не было обнаружено различий в частоте резекций кишечника между пациентами, получавшими лечение ингибиторами ФНО- α сроком более 12 месяцев, и теми пациентами, которые по каким-либо причинам прекратили

лечение данными препаратами ранее, но следует учесть, что в данном исследовании средняя длительность заболевания до начала терапии ингибиторами ФНО- α составила 7,6 лет [147].

В отношении ЯК данные о влиянии ингибиторов ФНО- α на хирургические исходы заболевания более ограничены. Так, в результате проведения в Финляндии ретроспективного исследования, в котором сравнивались когорты пациентов за период 2005-2007 гг. и когорты пациентов за период 2014-2016 гг., было продемонстрировано, что закономерно более частое использование ингибиторов ФНО- α во второй когорте (18,8% против 2,3%) сопровождалось снижением риска проведения колэктомии (5,1 случаев против 8,6 на 1000 пациенто-лет) [216].

Эти данные согласуются с результатами норвежского исследования, в котором были продемонстрированы существенные региональные различия в рисках подвергнуться хирургическому лечению: более высокая частота хирургических вмешательств в течение 3-х лет от момента установления диагноза ВЗК была отмечена в тех регионах страны, где ингибиторы ФНО- α использовались реже, причем данная закономерность наблюдалась как при ЯК, так и при БК.

Касательно раннего назначения ингибиторов ФНО- α при ЯК имеются данные о том, что данный терапевтический подход, в отличие от БК, при ЯК не имеет существенного преимущества: в двух ретроспективных исследованиях назначение ингибиторов ФНО- α при ЯК в срок 2-3-х лет от момента постановки диагноза не сопровождалось ни снижением риска колэктомий, ни снижением частоты госпитализаций по сравнению с «поздним» назначением данной терапии [264, 265].

Также следует отметить, что в проведенном в Канаде популяционном исследовании было установлено, что активное введение в лекарственный оборот в масштабах страны ингибитора ФНО- α инфликсимаба не привело к ожидаемому снижению частоты ассоциированных с ВЗК госпитализаций и

резекций кишечника, несмотря на активный охват данной терапией популяции пациентов с ВЗК и в первую очередь пациентов с БК [213].

Таким образом, данные об использовании ингибиторов ФНО- α демонстрируют их несомненную эффективность в отношении частоты госпитализаций и рисков необходимости в хирургическом лечении, но противоречивость результатов исследований оставляет открытыми многие вопросы подбора терапии и поиска тех категорий пациентов, у которых ожидаемый эффект данной терапии был бы наибольшим и предсказуемым [220].

В отношении ГИБП как класса препаратов для терапии ВЗК также следует отметить, что именно ингибиторы ФНО- α являются наиболее изученными, в то время как совокупная информация о результатах долговременного использования других категорий биологической терапии в настоящее время остается ограниченной.

Например, недостаточное количество проведенных в настоящее время рандомизированных клинических исследований (РКИ) для оценки эффективности ведолизумаба не позволяет однозначно предполагать для него аналогичные результатам использования ингибиторов ФНО- α снижение риска госпитализаций и необходимости в хирургическом лечении, подобные исследования не проводились и в отношении устекинумаба [270].

При изучении в рамках рутинной клинической практики когорты пациентов с ЯК, начавших получать ведолизумаб в период с 2014 по 2016 гг., кумулятивный риск колэктомии за 12 месяцев составил 13%, причем он был значительно ниже у пациентов, ранее не получавших ингибиторы ФНО- α (2%), и выше у тех пациентов, которые ранее получали указанную биологическую терапию (19%) [302].

Также было обнаружено, что использование ведолизумаба снижало частоту обусловленных ЯК госпитализаций (9,6% против 22,4%) и хирургических вмешательств (9,4% против 17,2%), но данная закономерность не распространялась на пациентов с БК [157].

Анализ результатов РКИ III фазы «GEMINI» продемонстрировал, что риск оперативного лечения был ниже у пациентов с БК с высокой вероятностью ответа на терапию ведолизумабом, по сравнению с теми пациентами, у которых вероятность ответа на данную терапию была низкой либо средней (ОР 0,5; 95% ДИ 0,29-0,85), причем данная закономерность была более выраженной при старте терапии ведолизумабом в течение 2-х лет от момента постановки диагноза БК [178].

Касательно другого ГИБП – устекинумаба – в ретроспективном многоцентровом когортном исследовании с участием 122 пациентов с БК, получавших устекинумаб в среднем в течение 27-ми месяцев, более половины пациентов продолжали лечение без каких-либо хирургических вмешательств, но влияние данного лечения на частоту оперативного лечения требует дальнейшего изучения [224].

Что касается использования ТИС категории ингибиторов янус-киназ, данные об их влиянии на указанные характеристики течения ВЗК остаются ограниченными. В двух небольших ретроспективных исследованиях, проведенных в немецкой и французской популяциях пациентов, в рамках которых изучалась эффективность тофацитиниба в рутинной клинической практике у пациентов с ЯК, его наибольшая эффективность была продемонстрирована после неуспешности ранее проводимой терапии ГИБП.

Оба исследования включали 38 пациентов с ЯК, в течение 4-х месяцев наблюдения у 81,6% пациентов не возникало необходимости в проведении колэктомии, а через 24 и 48 недель число избежавших колэктомии пациентов составляло 77% и 70% соответственно. В большей по численности когорте в другом исследовании с участием 260 пациентов с ЯК, медиана продолжительности наблюдения которых составила 6 мес., на фоне применения тофацитиниба частота колэктомий составила 13,5%, причем в 97% случаев они были проведены в связи с рефрактерностью к данной терапии [252, 258, 289].

Упадацитиниб – другой ТИС, используемый в терапии ВЗК, начал использоваться в терапии ВЗК относительно недавно и оценка его эффективности при долгосрочном использовании требует дальнейших наблюдений. Еще один ТИС – озанимод, в России ранее использовался только в рамках РКИ и в отношении применения данного препарата опыт минимален [198, 266, 296].

Рассматривая влияние медикаментозной терапии на такой важный показатель, как качество жизни пациентов, следует отметить, что в проведенных исследованиях был продемонстрирован благоприятный эффект иммуносупрессивной терапии и терапии ГИБП на данный аспект результативности лечения.

Так, использование тиопуринов в виде монотерапии или в сочетании с другими видами лечения приводит к длительному улучшению качества жизни пациентов как с БК, так и с ЯК. Применение ингибиторов ФНО- α приводит к быстрому и продолжительному повышению качества жизни пациентов с ВЗК, в том числе у пациентов с БК с перианальными свищами [248, 250, 268, 269, 276].

Использование устекинумаба также приводило к долгосрочному улучшению качества жизни при БК и ЯК [277, 299, 300], данный эффект также имел место при использовании ведолизумаба, как в ретроспективных клинических исследованиях, так и в исследованиях в условиях реальной клинической практики [187, 251, 301]. Использование тофацитиниба также быстро повышало качество жизни пациентов и данный эффект был устойчив в течение года [288].

Касательно такого показателя прогрессирования ВЗК, как развитие ВКП, были зафиксированы благоприятные эффекты в отношении всех ВКП при использовании ингибиторов ФНО- α [146, 148], а использование устекинумаба продемонстрировало значительный эффект в отношении гангренозной пиодермии, узловой эритемы и псориаза, периферической

артропатии и псориатического артрита [1, 298], но при этом устекинумаб оказался неэффективным в отношении спондилоартрита [20, 223, 283].

Использование устекинумаба также продемонстрировало положительные эффекты в отношении афтозного стоматита и увеита, но объем исследовательских данных в указанных исследованиях был ограниченным [298]. Применение ведолизумаба было эффективным в отношении периферической артропатии и узловой эритемы, но не влияло на анкилозирующий спондилоартрит и гангренозную пиодермию [188, 210, 280]. ТИС тофацитиниб, напротив, оказался эффективным в отношении активного анкилозирующего спондилоартрита и продемонстрировал потенциальную эффективность в отношении уловой эритемы, гангренозной пиодермии и увеита [191, 285, 286, 287, 290].

Рассматривая такой показатель прогрессирования ВЗК, как развитие стриктур, свищей и необходимость в проведении хирургических вмешательствах у пациентов с БК, следует отметить, что имеющиеся в настоящее время исследовательские данные позволяют утверждать, что использование ингибиторов ФНО- α приводит к стабилизации и обратному развитию данных осложнений, в то время как использование азатиоприна не приводит к их обратному развитию, а исследовательских данных о влиянии других ГИБП на данный аспект течения БК пока недостаточно [142, 144, 152, 153, 175, 220].

Тем не менее, ретроспективное когортное исследование на основании шведского регистра пациентов с БК, в которое были включены данные почти 19 000 пациентов, продемонстрировало, что частота проведения хирургических операций с формированием стом в течение 5-ти лет от момента установления диагноза БК в период с 2003 г. по 2019 г. не снизилась, несмотря на значительный рост распространенности применения ингибиторов ФНО- α в этот период, при этом менее чем у половины пациентов с БК колостома была устранена, и 0,8% стомированных пациентов

оставались с постоянной колостомой в течение 5-лет от момента установления данного диагноза [245].

Отдаленным по времени жизнеугрожающим осложнением ВЗК является развитие дисплазии слизистой оболочки толстой кишки и колоректального рака. В настоящее время на основании результатов ретроспективных исследований установлено, что их развитие ассоциировано с протяженностью воспалительного процесса в кишечнике, продолжительностью заболевания, наличием ПСХ, семейного анамнеза колоректального рака и хронически активным воспалением в кишечнике, причем последний фактор риска в данном ряду является единственным потенциально модифицируемым [173].

Соответственно, терапия, которая позволяет эффективно контролировать активность воспалительного процесса в кишечнике и поддерживать эндоскопическую ремиссию, закономерно снижает риск развития колоректального рака, что было продемонстрировано в исследовании, в котором оценивались эффекты длительного использования тиопуринов [271]. То же самое касается и использования ингибиторов ФНО- α , в том числе в наблюдении больших когорт пациентов с ВЗК в США и Франции, особенно среди пациентов с продолжительностью заболевания 10 лет и более [204, 226].

Аналогичные результаты были получены в Нидерландах в исследовании «случай-контроль» с подбором пар наблюдений, в результате которого было установлено, что развитие колоректального рака при ВЗК статистически значимо снижается при использовании иммуносупрессоров (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,16-0,56) и ингибиторов ФНО- α (ОШ 0,09; 95% ДИ 0,01-0,68) [281]. В отношении влияния длительного использования других ГИБП на риск развития колоректального рака в настоящее время исследовательских данных еще недостаточно [220].

Несмотря на то, что закономерным образом наиболее неблагоприятным исходом ВЗК является летальный исход по причине развития

жизнеугрожающих осложнений, исследовательских данных о смертности пациентов с ВЗК в настоящее время недостаточно. В ретроспективном когортном исследовании в США, в рамках которого были аккумулярованы данные за период с 2001 по 2013 год, было установлено, что применение ингибиторов ФНО- α в сравнении с длительным использованием глюкокортикоидов было ассоциировано с меньшим риском общей смертности у пациентов с БК, что может быть объяснено меньшей вероятностью сердечно-сосудистых осложнений и тяжелых переломов [208].

Аналогичные результаты были получены и в отношении всех аутоиммунных заболеваний, при лечении которых используются глюкокортикоиды и ингибиторы ФНО- α , но тем не менее проспективные исследования в данном направлении не проводились [149].

Несмотря на тот факт, что терапевтические цели в отношении ВЗК по мере изучения данной патологии становятся все более и более определенными, остается неясным, в какой степени время начала модифицирующей течение заболевания медикаментозной терапии влияет на долгосрочное течение и прогрессирование ВЗК. Подавляющее большинство исследований в области реальной клинической практики в этом направлении являются ретроспективными и охватывают данные об использовании иммуносупрессивной терапии и ингибиторов ФНО- α .

Таким образом, имеется насущная потребность в масштабных проспективных исследованиях, которые могли бы ответить на вопрос, какие подходы к терапии ВЗК в условиях существующей клинической практики являются оптимальными в контексте использования иммуносупрессоров, ингибиторов ФНО- α и более современных ГИБП и ТИС [220].

Несмотря на то, что в настоящее время среди препаратов, используемых в лечении пациентов с ВЗК, наиболее предпочтительными по характеристикам эффективности и безопасности являются ГИБП и ТИС, основным ограничением их широкого использования является в основном только высокая стоимость данного лечения [76]. ГИБП в Российской

Федерации в рамках рутинной клинической практики, как правило, назначаются в последних линиях терапии, при неэффективности или непереносимости предшествующего медикаментозного лечения, в рамках стратегии «STEP UP» (Рисунок 1.1).

Альтернативная стратегия «TOP DOWN», напротив, предполагает раннее назначение ГИБП [50, 51, 181, 182]: результаты проведенных в последние годы исследований позволяют предположить, что при БК использование ГИБП в ранние сроки от дебюта заболевания, течение так называемого «терапевтического окна возможностей», позволяет замедлить «естественное» прогрессирование данного заболевания, но это предположение опирается на результаты ретроспективных и апостериорных исследований, что закономерно создает трудности при экстраполяции полученных исследовательских данных на проспективное течение БК [153, 206].

При этом в отношении ЯК исследовательские данные о возможности подобного подхода еще более ограничены и вопрос о наличии «терапевтического окна возможностей» при ЯК в настоящее время остается неизученным [220].

В контексте изучения возможности раннего назначения ГИБП следует отметить открытое многоцентровое исследование «REACT» с участием 41 гастроэнтерологического центра, каждый из которых смог предоставить данные о 60-ти пациентах с БК, которых в условиях реальной клинической практики рандомизировали на две группы – группу раннего применения комбинированной терапии с использованием ингибитора ФНО- α и иммуносупрессора, и группу традиционного лечения БК.

Несмотря на то, что через 12 месяцев от начала терапии в отношении достижения «бесстероидной» клинической ремиссии (т.е. не обусловленной фоновым приемом глюкокортикоидов) ранняя комбинированная терапия с использованием ингибитора ФНО- α и иммуносупрессора оказалась не более эффективной, чем традиционное лечение, но через 24 месяца риск

проведения хирургического вмешательства, госпитализации или серьезных осложнений, таких как абсцесс брюшной полости, свищеобразование, стриктурирование, развитие ВКП на фоне данной комбинированной терапии оказался ниже (ОР 0,73; 95% ДИ 0,62-0,86).

Но следует отметить, что в данном исследовании первичной конечной точкой была именно клиническая ремиссия, а влияние терапии на осложнения и ВКП было лишь второстепенной исследовательской задачей [177].

Следующим этапом изучения данного вопроса можно считать проспективное исследование «REACT-2» с участием пациентов с БК, в рамках которого проводилось сравнение результатов раннего применения ингибитора ФНО- α адалимумаба в сочетании с иммуносупрессором и результатов исследования стандартной стратегии «STEP UP». Эффективность терапии оценивалась по частоте наступления одного из следующих исходов заболевания в течение 2-х лет от начала заболевания: обострения заболевания, госпитализации или развития ассоциированных с БК осложнений, в т.ч. развитие кишечной непроходимости, свищей, абсцессов брюшной полости.

Таким образом, в данном исследовании изучаемым исходом была так называемая «комбинированная конечная точка», включающая в себя все вышеуказанные события по отдельности или в сочетаниях). Вторичными изучаемыми характеристиками течения заболевания были временной промежуток до развития первого осложнения БК и первая госпитализация по любой причине (не только по причине БК) в период 6 и 12 месяцев от момента установления диагноза.

В результате в исследование в каждую из двух групп были набраны приблизительно по 400 пациентов, завершивших 2-летний период наблюдения, и по результатам промежуточного анализа данных не было получено статистически значимых различий между группами в суммарной

частоте «комбинированной конечной точки»: 40,9% для группы ранней комбинированной терапии и 43,1% для группы стратегии «STEP UP».

Но при этом было отмечено, что у пациентов с уровнем С-реактивного белка более 5 мг/л при использовании ранней комбинированной терапии частота наступления «комбинированной конечной точки» была статистически значимо ниже (44,1% vs 58,7%, ОР 0,75; 95% ДИ 0,60-0,95) [158, 220].

Соответственно, в настоящее время имеется потребность в проведении исследований, направленных на изучение возможностей модификации течения ВЗК в рамках длительных периодов наблюдения [220].

Таким образом, в течение последних десятилетий наблюдаются существенные изменения парадигм ведения пациентов с ВЗК в контексте ближайших и отдаленных результатов лечения. До недавнего времени терапевтические стратегии имели целью контроль симптоматики ВЗК и были основаны на последовательном подходе «STEP UP», при котором основанием для усиления терапии было ухудшение течения заболевания и отсутствие ответа на проводимое лечение (Рисунок 1.2).

Но, как показали результаты недавних исследований, такая стратегия оказалась недостаточно эффективной в отношении возможности существенной модификации «естественного» течения как БК, так и ЯК, прежде всего по причине относительно слабой корреляции между клиническими проявлениями и фактической активностью иммуновоспалительного процесса в ЖКТ по данным эндоскопического обследования пациента и данным визуализирующих методов (КТ и МРТ).

Тем не менее, в ряде исследований было продемонстрировано, что благоприятное течение заболевания и долгосрочные результаты терапии были ассоциированы с ранним заживлением слизистой оболочки кишечника. Таким образом, краткосрочные терапевтические цели как при БК, так и при ЯК закономерно сдвинулись от контроля симптоматики заболевания к достижению «глубокой» ремиссии, включающей не только клиническую ремиссию но и биологическую (подразумевающую нормализацию маркеров

воспаления), эндоскопическую и гистологическую ремиссию [50, 51, 179, 180, 267]. При этом многие аспекты определения оптимальной тактики персонафицированного подбора медикаментозной терапии ВЗК остаются неясными, и в данном контексте ЯК является менее изученной патологией в сравнении с БК.

Таким образом, используемая в проведенных в последние десятилетия исследованиях система оценки прогрессирования ВЗК основана в первую очередь на регистрации в хронологическом течении заболевания определенного спектра объективных событий – исходов: госпитализаций, проведения оперативных вмешательств, обострений заболевания, увеличения протяженности поражения пищеварительного тракта по сравнению с дебютом заболевания, развития осложненных фенотипов БК.

При этом в рамках рассмотрения ВЗК проблематика развития именно жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК в проводимых ранее исследованиях целенаправленно не выделялась, а летальность при БК и ЯК по причине развития жизнеугрожающих осложнений остается аспектом ВЗК, требующим дальнейшего изучения.

В контексте ВЗК следует отметить, что наличие БК или ЯК связано с повышенным риском смертности от всех причин (ОР 1,16, 95% ДИ 1,07-1,24) и от злокачественных новообразований любой локализации (ОР 1,16, 95% ДИ 1,05-1,30), но прежде всего колоректального рака (ОР 1,56, 95% ДИ 1,17-2,09), что определяется особенностями развития данного жизнеугрожающего осложнения ВЗК [58, 273].

Таким образом, несмотря на большое количество проведенных исследований, направленных на оценку влияния медикаментозной терапии ВЗК на прогрессирование данной категории заболеваний, отмечается существенная гетерогенность оцениваемых исходов заболевания, периодов наблюдения и популяций пациентов, также в проведенных исследованиях ранее не выделялась категория жизнеугрожающих осложнений, и рассматривались исключительно хирургические осложнения, приводящие к оперативным вмешательствам.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Структура и алгоритм реализации исследований

Для достижения цели диссертационной работы и выполнения поставленных задач был последовательно реализован ряд взаимосвязанных и взаимодополняющих исследований.

Ключевым исследованием, проведенным для выполнения основных исследовательских задач, было выборочное одноцентровое ретроспективное когортное исследование (далее – одноцентровое когортное исследование), в рамках которого была проведена оценка клинического течения ВЗК, были изучены факторы, влияющие на развитие жизнеугрожающих осложнений и были созданы прогностические математические модели в отношении развития жизнеугрожающих осложнений, на основании которых были разработаны соответствующие прогностические программные продукты [48, 73, 94, 103, 104].

Данное исследование было проведено в Санкт-Петербурге на базе городского центра ВЗК, функционирующего в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». В одноцентровом когортном исследовании течение ВЗК было изучено у 516 пациентов, обратившихся в указанное учреждение в период с 2020 г. по 2023 г.

Так как в результате проведенного одноцентрового когортного исследования было выявлено достоверное влияние фактора несвоевременной диагностики ВЗК на риск развития жизнеугрожающих осложнений [47], для решения задачи оптимизации диагностики ВЗК дополнительно было проведено поперечное исследование (далее – одноцентровое диагностическое исследование), результаты которого были заложены в основу функционирования созданного в рамках выполнения диссертации диагностического программного продукта [105], обеспечивающего

автоматизированный алгоритм первичной диагностики ВЗК на основании комплекса клинических, эндоскопических и гистологических данных.

Так как при первичной диагностике ВЗК наиболее трудной дифференциально-диагностической ситуацией является изолированное поражение толстой кишки, требующее дифференциальной диагностики между ЯК и колитом при БК, в рамках данного одноцентрового диагностического исследования [31], была разработана бинарная логистическая модель, предназначенная для проведения дифференциальной диагностики между ЯК и БК при изолированном поражении толстой кишки, позволяющая рассчитать вероятность наличия у пациента БК на основании имеющихся у пациента клинических проявлений и полученных в результате обследования эндоскопических и гистологических данных.

Разработанный автоматизированный алгоритм первичной диагностики ВЗК, реализованный в рамках вышеуказанного диагностического программного продукта [105], включал в себя как дифференциально-диагностическую модель, созданную в рамках одноцентрового диагностического исследования, так и широкий спектр определенных сочетаний диагностических признаков (клинических, эндоскопических и гистологических), позволяющих установить или отклонить диагноз ВЗК, а также провести дифференциальную диагностику между БК и ЯК.

Отбор диагностических признаков проводился в соответствии с диагностическими алгоритмами, представленными в действующих клинических рекомендациях [50, 51], с учетом опыта реальной клинической практики первичной диагностики ВЗК в городском центре ВЗК [47]. Одноцентровое диагностическое исследование было проведено также на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» и включало медицинскую документацию 95 пациентов с ВЗК в раннем периоде течения заболевания, с длительностью анамнеза не более 12 месяцев года от момента установления первичного диагноза ВЗК.

Так как в результате основной проведенной исследовательской работы – одноцентрового когортного исследования – были получены эпидемиологические данные о распространенности жизнеугрожающих осложнений, для оценки возможности экстраполирования результатов ретроспективного когортного исследования на всех пациентов с ВЗК региона (Санкт-Петербурга), его результаты были сопоставлены с результатами многоцентрового поперечного эпидемиологического исследования регионального уровня (далее – многоцентровое региональное исследование), которое было выполнено в 2020 г. в рамках выездного мониторинга организации оказания специализированной медицинской помощи по профилю «гастроэнтерология», проведенного главным внештатным специалистом гастроэнтерологом Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга в соответствии с письмами Комитета по здравоохранению №02/08-214/20-0-0 от 10.02.2020 и №02/08-399/20-0-0 от 04.03.2020 [6, 46].

Указанное эпидемиологическое исследование было проведено по распоряжению Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга в рамках работы по совершенствованию оказания гастроэнтерологической помощи населению Санкт-Петербурга, в т.ч. пациентам с ВЗК. В многоцентровом региональном исследовании была проанализирована информация о клиническом течении ВЗК и используемой терапии у 1072 пациентов с ВЗК, находившихся на амбулаторном лечении в 42-х амбулаторно-поликлинических учреждениях и находившихся на стационарном лечении в 6-ти городских больницах в период 2018-2020 гг. Сопоставление результатов ретроспективного когортного исследования и многоцентрового регионального поперечного исследования было проведено в отношении клинических особенностей течения ВЗК, проводимой терапии и демографических характеристик пациентов [48].

Так как по итогам сопоставления результатов ретроспективного когортного исследования и многоцентрового регионального поперечного

исследования были выявлены статистически значимые различия между пациентами городского центра ВЗК и популяцией пациентов с ВЗК в регионе в целом, прямое экстраполирование эпидемиологических данных о распространенности жизнеугрожающих осложнений на популяцию пациентов с ВЗК региона в целом оказалось невозможным.

Для того, чтобы оценить осложненное течение ВЗК в масштабах региона, на основании региональной системы сбора медицинских данных государственной информационной системы «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения» (ГИС РЕГИЗ) был разработан автоматизированный алгоритм сбора и оценки эпидемиологических данных о ВЗК – летальности по причине ВЗК, особенностей маршрутизации пациентов, а также наблюдения за течением ВЗК (в т.ч. в отношении развития жизнеугрожающих осложнений) у пациентов, наблюдающихся в учреждениях регионального здравоохранения. Данная система сбора информации представляет собой популяционный региональный регистр ВЗК, разработанный в рамках выполнения диссертации [48, 81].

Разделы диссертационного исследования, взаимосвязь между ними и полученные результаты представлены на Рисунке 2.1.

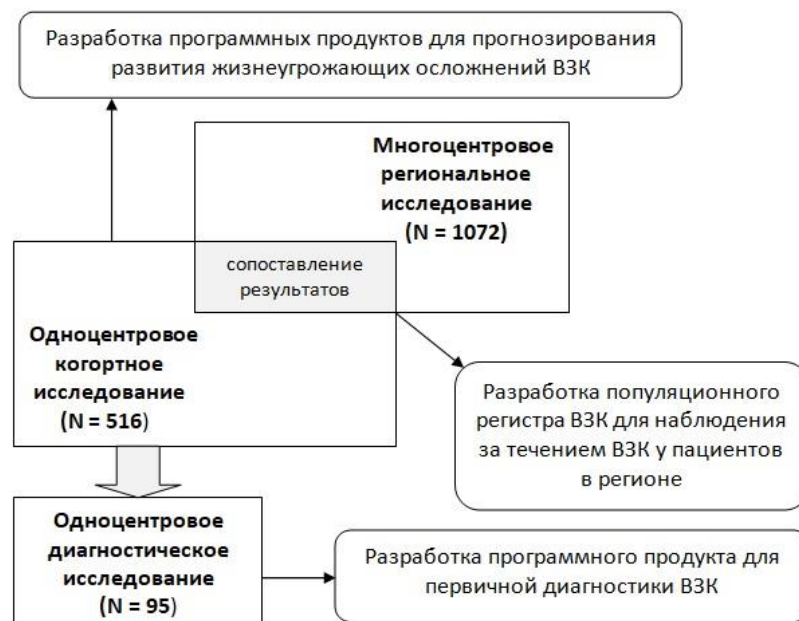


Рисунок 2.1 – Систематизация разделов диссертационного исследования

2.2. Дизайн исследований

Одноцентровое когортное исследование было проведено в соответствии с общепринятой методологией данного типа исследований [24, 122] с последующим расчетом рисков и шансов развития жизнеугрожающих осложнений и оценкой клинических характеристик течения ЯК и БК. В одноцентровое когортное исследование были включены 266 пациентов с БК и 250 пациентов с ЯК и, обратившихся в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» за период 2020-2023 гг.

Отбор исследовательских данных происходил по принципу случайной выборки из общего числа обратившихся в городской центр ВЗК пациентов: у 352-х больных ретроспективные исследовательские данные были получены только на основании электронной медицинской документации (электронных историй болезни), а у 164-х пациентов данные были собраны непосредственно в рамках амбулаторного приема пациентов или в рамках госпитализации.

Одноцентровое диагностическое исследование являлось одномоментным (поперечным) [27, 122], в данном исследовании была проанализирована медицинская документация 60-ти пациентов с БК и 35-ти пациентов с ЯК в раннем периоде течения заболевания, находившихся на стационарном лечении в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в период 2021-2023 гг.

Для анализа данных была отобрана медицинская документация целевой группы пациентов с ЯК и БК с поражением толстой кишки (колит и илеоколит). Исследовательские данные представляли собой клинические, эндоскопические и гистологические характеристики заболевания. Изучаемая в одноцентровом диагностическом исследовании группа пациентов имела поражение толстой кишки и длительность анамнеза ВЗК не более 12 мес. от момента установления диагноза ВЗК.

Многоцентровое региональное исследование являлось одномоментным (поперечным) [23, 27, 122] и охватывало выборку пациентов с ВЗК из 48 лечебных учреждений Санкт-Петербурга: 42-х амбулаторно-поликлинических учреждений и 6-ти стационаров.

В анализ данных была включена информация о демографических особенностях популяции пациентов и клинических характеристиках ВЗК у 617-ти пациентов с ЯК и 455-ти пациентов с БК. 783 пациента (73,0%) находились на амбулаторном лечении в поликлиниках, 289 пациента (27,0%) – в стационарах. Так как в указанный перечень центров многоцентрового регионального исследования не входил специализированный городской центр ВЗК, функционирующий на базе СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», полученные сведения отражали особенности наблюдения пациентов с ВЗК в рутинной амбулаторной и стационарной гастроэнтерологической практике вне специализированных центров ВЗК.

Детализация методологических особенностей всех проведенных в рамках выполнения диссертационной работы исследований представлена в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Методологическая характеристика проведенных исследований

Наименование исследования	Исследуемые явления	Кол-во пациентов	Оцениваемые показатели
Одноцентровое когортное исследование	Развитие жизнеугрожающих осложнений ВЗК	516	Риск развития жизнеугрожающего осложнения, распространенность осложнений и ВКП, распространенность вариантов течения заболевания, демографические характеристики пациентов

Продолжение Таблицы 2.1

Одноцентровое диагностическое исследование	Выявление клинических, эндоскопических и гистологических признаков БК в рамках диагностического процесса при изолированном поражении толстой кишки	95	Вероятность наличия у пациента БК
Многоцентровое региональное исследование	Особенности клинических характеристик ВЗК и возраста пациентов с ВЗК в рамках всего региона	1072	Возраст пациентов, распространенность осложненного течения, хирургических вмешательств в анамнезе

2.3. Критерии включения/невключения

Критерии включения/невключения пациентов в одноцентровое когортное исследование, многоцентровое региональное исследование и в одноцентровое диагностическое исследование представлены в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Критерии включения/невключения пациентов в диссертационное исследование

Наименование исследования	Критерии включения	Критерии неключения
Одноцентровое когортное исследование	<ol style="list-style-type: none"> 1) Возраст 18 лет и старше на момент включения в исследование. 2) Диагноз ЯК или БК, установленный на основании результатов илеоколоноскопии и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишечника 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Отсутствие детализированного описания анамнеза заболевания в медицинской документации пациента
Одноцентровое диагностическое исследование	<ol style="list-style-type: none"> 1) Возраст 18 лет и старше на момент установления диагноза ВЗК. 2) Диагноз ВЗК установлен на основании эндоскопических и гистологических данных. 3) Наличие детализированного описания гистологической картины заболевания по результатам мультифокальной биопсии из различных отделов кишечника. 4) Пациенты с ЯК и пациенты с БК с поражением толстой кишки (колит, илеоколит) 	<ol style="list-style-type: none"> 1) Выполнение тотальной илеоколоноскопии с мультифокальной биопсией и гистологическим исследованием биоптатов через 12 и более месяцев после выполнения первого в анамнезе пациента эндоскопического исследования, в рамках которого был впервые установлен диагноз ВЗК. 2) БК с изолированным поражением терминального отдела подвздошной кишки. 3) Задokumentированная неудовлетворительная подготовка кишечника к илеоколоноскопии, выявленная при выполнении данной процедуры. 4) Неполный осмотр толстой кишки и отсутствие осмотра терминального отдела тонкой кишки в рамках илеоколоноскопии.

Продолжение Таблицы 2.2

Одноцентровое диагностическое исследование		<p>5) Отсутствие в истории болезни пациента детализированного описания клинической картины заболевания, эндоскопической картины поражения толстой кишки и результатов гистологического исследования биоптатов, полученных при мультифокальной биопсии.</p> <p>6) Проведение оперативных вмешательств на толстой кишке в анамнезе заболевания (резекция толстой кишки, гемиколэктомия, колэктомия)</p>
Многоцентровое региональное исследование	<p>1) Возраст 18 лет и старше на момент включения в исследование.</p> <p>2) Диагноз ЯК или БК, установленный на основании результатов илеоколоноскопии и гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишечника</p>	-

2.4. Методы обследования пациентов

В рамках одноцентрового когортного исследования и одноцентрового диагностического исследования методы обследования пациентов с ВЗК соответствовали действующим клиническим рекомендациям в отношении данной патологии [50, 51] и включали опрос для уточнения жалоб и данных анамнеза, выполнение илеоколоноскопии с мультифокальной биопсией и гистологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки кишечника, использование визуализирующих методов при необходимости (КТ, МРТ).

В одноцентровом когортном исследовании информация о результатах обследования пациентов, течении заболевания и проводимой терапии была получена при непосредственном очном наблюдении пациентов в рамках амбулаторного приема и стационарного лечения, либо извлекалась из медицинской документации пациентов. Клиническое течение ВЗК оценивалось ретроспективно на основании анамнестических данных и результатов обследования, исследовательские данные фиксировались на момент последнего обращения в городской центр ВЗК.

2.5. Статистический анализ данных

Статистический анализ данных в рамках диссертационной работы включал описательную статистику и методы одномерного и многомерного анализа, а также нейросетевое моделирование.

Проверка распределения количественных данных проводилась с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка [26]. Для описательной статистики количественных переменных использовались медиана и квартили, для описания качественных переменных использовались частоты [22, 113].

В качестве меры эффекта влияния факторов на исход рассчитывались значения ОР и ОШ с 95% ДИ [22, 23, 24].

Методы одномерного анализа данных использовались для сравнения изучаемых характеристик в подгруппах пациентов с ЯК и БК в разрезе изучаемых характеристик заболевания, а также при сопоставлении результатов одноцентрового когортного исследования с результатами многоцентрового регионального исследования.

Одномерный метод анализа наступления событий (анализа выживаемости) Каплана-Майера [87] и однофакторный регрессионный анализ Кокса [89] использовались для оценки влияния проводимой терапии и варианта течения заболевания на вероятность развития жизнеугрожающего осложнения. Особенностью изучения жизнеугрожающих осложнений была возможность точной регистрации момента возникновения данного осложнения, которое было зафиксировано в анамнезе заболевания или при обращении пациента в городской центр ВЗК.

Данная особенность регистрации исследовательских данных позволила не только оценить распространенность, структуру и связь жизнеугрожающих осложнений ВЗК с другими изучаемыми аспектами течения ВЗК, но проанализировать временную характеристику их развития относительно момента установления диагноза в рамках применения метода Каплана-Майера.

Для изучения корреляционных связей между нежизнеугрожающими осложнениями ВЗК использовался коэффициент корреляции Кендалла τ_b , предназначенный для оценки корреляционной связи между качественными дихотомическими переменными [25].

В контексте ключевых задач диссертационной работы следует отметить, что использование методов многомерного статистического анализа данных позволяет учесть воздействие на изучаемый исход всей совокупности рассматриваемых в рамках исследования факторов с учетом их взаимовлияния. В рамках проведенных исследований именно использование многомерных методов анализа позволило учесть взаимовлияние рассматриваемых факторов на развитие жизнеугрожающих осложнений и

разработать модели развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК (в одноцентровом когортном исследовании) и модель дифференциальной диагностики ВЗК (одноцентровом диагностическом исследовании).

Качество полученных моделей оценивалось с помощью стандартных показателей – чувствительности, специфичности, точности, «area under curve» (AUC) и др.

При многомерном анализе результатов одноцентрового когортного исследования с целью построения прогностической модели развития жизнеугрожающих осложнений и поиска клинических предикторов развития жизнеугрожающих осложнений на первом этапе многомерного анализа были использованы два метода – бинарный логистический регрессионный анализ и метод построения нейронных сетей [38, 64, 88], из которых в дальнейшем был выбран метод, продемонстрировавший достаточную прогностическую ценность по показателям чувствительности и специфичности модели для использования в условиях клинической практики – метод нейросетевого моделирования.

Бинарный логистический регрессионный анализ был использован при анализе результатов двух исследований:

- в рамках одноцентрового когортного исследования был проведен для количественной оценки независимого (изолированного) влияния изучаемых факторов (проводимая терапия, характеристики течения заболевания и др.) на вероятность развития жизнеугрожающего осложнения;

- в рамках одноцентрового диагностического исследования был применен для оценки взаимосвязи между наличием у пациента БК с изолированным поражением толстой кишки и наличием определенных клинических, эндоскопических и гистологических предикторов с последующей разработкой модели дифференциальной диагностики БК и ЯК.

Для оценки риска возникновения жизнеугрожающего осложнения с учетом фактора продолжительности наблюдения пациента и времени

наступления данного исхода от момента установления диагноза ВЗК был использован многофакторный регрессионный анализ Кокса [87].

Ключевым методом многомерного статистического анализа, использованным в диссертационной работе для прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, был метод построения нейронных сетей. Так как данный метод имеет большое количество модификаций как в отношении структуры построенной нейронной сети, так и по наборам входных данных, далее представлены особенности использования данного метода в контексте прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК в зависимости от изучаемых факторов.

В отличие от других общепринятых методов математического моделирования, таких как логистическая регрессия, регрессионный анализ Кокса и построение деревьев классификации [64, 88, 89] построение нейронных сетей относится к методам использования искусственного интеллекта, так как имеет уникальное свойство «обучения» [38]. Математическая модель нейронной сети имеет данное название, так как является аналогом передачи нервного импульса между нейронами, соответственно структурной единицей сети является «цифровой» нейрон, являющийся набором математических операций, производимых в данном узле «прохождения импульса».

Нейроны формируют слои, которые в свою очередь и составляют нейронную сеть в целом. Наиболее часто используемой структурой искусственной нейронной сети является многослойный перцептрон, имеющий полное название «полносвязная многослойная искусственная нейронная сеть прямого распространения». В многослойном перцептроне каждый нейрон предыдущего слоя последовательно с помощью синапсов связан с каждым нейроном следующего слоя, и таким слоев может быть несколько [38].

Принципиальная схема нейронной сети в применении к проведенному исследованию представлена на Рисунке 2.2.

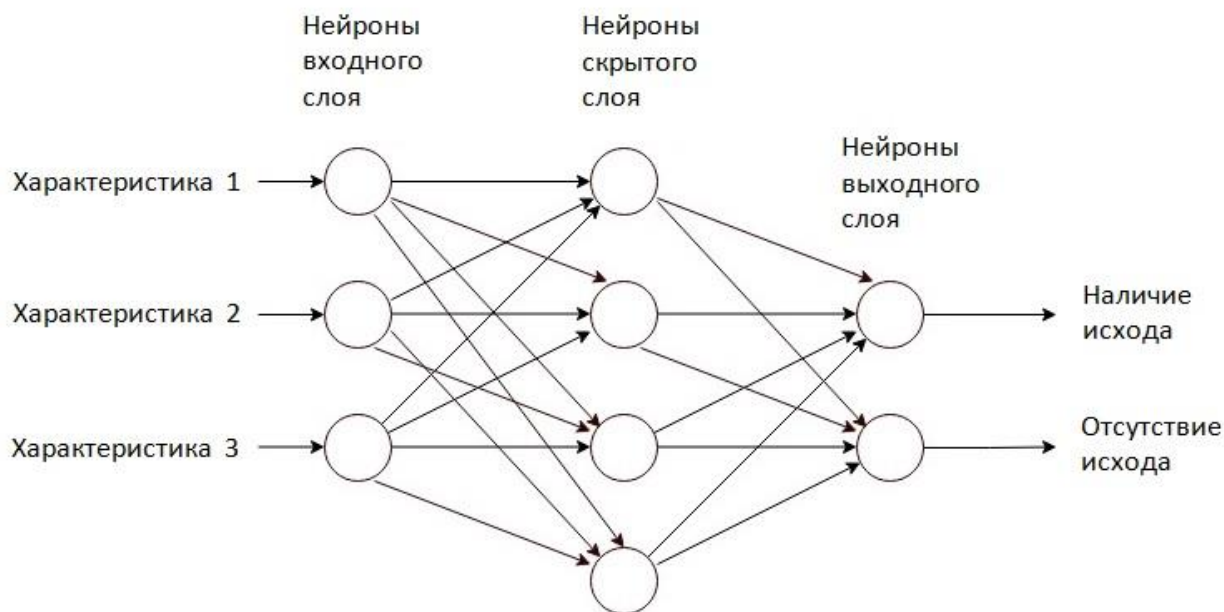


Рисунок 2.2 – Структура нейронной сети (многослойный перцептрон)

На нейроны входного слоя направляются сигналы, описывающие характеристики заболевания, демографические данные, информацию о проводимой терапии в анамнезе, наличии или отсутствии ВКП, типе течения заболевания и др. В дальнейшем все полученные каждым из нейронов входного слоя импульсы передаются на каждый нейрон последующего слоя, на уровне которого собственно происходит математическое преобразование поступившей информации, суть которого сводится к следующему:

1) Каждому математическому «синапсу» входного и последующих слоев придается определенный «вес», на который умножается то математическое значение, которое поступило на этот «синапс».

2) Значения со всех «синапсов» нейрона скрытого слоя, перемноженные на соответствующие коэффициенты («удельные веса»), подаются на сумматор данного нейрона, в котором они суммируются в единое значение.

3) Полученное значение сумматора преобразуется с помощью ряда математических функций, с целью привести его к определенному единому сопоставимому диапазону значений.

4) Преобразованное и приведенное к определенному диапазону цифр значение сумматора подается на все нейроны следующего слоя нейронной сети (следующего скрытого слоя или выходного слоя).

5) В итоге происходит распространение рассмотренного процесса вплоть до нейронов выходного слоя, которые собственно и классифицируют каждое наблюдение на то или иное количество заданных групп (в контексте прогнозирования – на две группы по принципу: произойдет или не произойдет жизнеугрожающее осложнение).

Соответственно, как представлено на Рисунке 2.2, количество нейронов выходного слоя соответствует двум, что равно числу классов, на которые производится классификация объекта наблюдения (пациента): в случае одноцентрового когортного исследования этим двум классам соответствует клиническая ситуация развития жизнеугрожающего осложнения или отсутствия такового.

Математически выходное значение на первом нейроне выходного слоя характеризует степень принадлежности объекта к первому из двух указанных возможных классов, а на втором нейроне – ко второму из двух классов. Соответственно, на каком из двух нейронов выходного слоя суммирующее математическое значение будет больше, к тому классу нейронной сетью и будет отнесен пациент, данные которого поступили на нейроны входного слоя сети.

Следует отметить, что исходно сама по себе нейронная сеть не имеет возможности провести верную классификацию – для получения данной способности она должна пройти обязательный процесс «обучения» на выборке объектов с заранее известными классами, т.е. «научиться» максимально корректно «узнавать» классы объектов.

С этой целью вся выборка наблюдений (пациентов) подразделяется на две неравные части – на т.н. обучающую выборку и т.н. тестовую выборку, обычно в соотношении 70%/30%. Таким образом, обучающая выборка используется для непосредственного «обучения» нейронной сети, а тестовая

– для оценки точности распределения объектов на классы, т.е. для проверки качества проведенного «обучения».

«Обучение» нейронной сети проводится следующим последовательным образом:

1) Первоначально нейронная сеть создается со случайными «удельными весами» «синапсов» всех нейронов.

2) Далее на входные нейроны подаются характеристики первого объекта наблюдения из обучающей выборки, которые далее проходят по всем нейронам до выходного слоя, которые классифицируют объект в один из двух классов.

3) Если установленный в результате прохождения импульса класс объекта совпадает с фактическим классом объекта в обучающей выборке, то происходит переход ко второму объекту, его характеристики также подаются на нейроны входного слоя и процесс повторяется. Если же установленный нейросетью класс объекта не совпадает с фактическим классом, то данная ошибка «распространяется» обратно от выходного слоя к входному, корректируя «удельные веса» «синапсов» таким образом, чтобы в конечном итоге класс на выходных нейронах совпал с фактическим, после чего осуществляется переход к следующему объекту выборки и процесс повторяется до тех пор, пока все объекты обучающей выборки не будут так или иначе классифицированы.

Таким образом, последовательно осуществляется «проведение» по нейросети импульса, кодирующего информацию обо всех объектах обучающей выборки с коррекцией «удельных весов» «синапсов» таким образом, чтобы в итоге максимальное число объектов было классифицировано корректно. После завершения «обучения» нейронной сети проводится проверка качества классификации с помощью изучения нейросетью объектов, входящих в тестовую выборку.

Особенностью интерпретации результатов метода нейросетевого метода моделирования является то, что полученная модель не позволяет

количественно описать меру независимого влияния каждого из включенных в факторов на изучаемый исход, в отличие, например, от бинарной логистической регрессии или многомерной регрессии Кокса, которые позволяют представить указанную меру влияния в виде ОШ или ОР соответственно.

В Таблице 2.3 представлены все использованные методы статистического анализа данных в разрезе проведенных исследований и типов переменных.

Анализ исследовательских данных всех проведенных исследований проводился с помощью пакета статистических программ SPSS Statistics 23.0. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был установлен на значении 0,05.

Таблица 2.3 – Методы статистического анализа данных

Исследование	Тип переменных	Описательная статистика	Одномерные методы статистического анализа	Многомерные методы статистического анализа
Одноцентровое когортное исследование	Количественные	Медиана и квартили	Критерий Манна-Уитни	Многофакторный регрессионный анализ Кокса, бинарный логистический регрессионный анализ, метод построения нейронной сети (многослойный перцептрон)
	Качественные	Частоты	Критерий χ^2 Пирсона (поправка Йейтса, точный критерий Фишера), метод оценки наступления событий Каплана-Майера (лог-ранговый критерий, критерий Бреслоу, критерий Тарона-Уэра), однофакторный регрессионный анализ Кокса, коэффициент корреляции Кендалла τ_b	
Одноцентровое диагностическое исследование	Количественные	Медиана и квартили	Критерий Манна-Уитни	Бинарный логистический регрессионный анализ
	Качественные	Частоты	Критерий χ^2 Пирсона (поправка Йейтса, точный критерий Фишера)	
Многоцентровое региональное исследование	Количественные	Медиана и квартили	Критерий Манна-Уитни	-
	Качественные	Частоты	Критерий χ^2 Пирсона (поправка Йейтса, точный критерий Фишера)	

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Анализ развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника (результаты одноцентрового когортного исследования)

В рамках одноцентрового когортного исследования ретроспективно было изучено осложненное клиническое течение ЯК и БК у 516-ти пациентов, наблюдавшихся в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» за период 2020-2023 гг.

3.1.1. Клиническая характеристика течения воспалительных заболеваний кишечника и проводимая терапия

Демографические характеристики пациентов и клинические особенности течения ВЗК представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Демографические данные пациентов и клиническая характеристика течения ВЗК

Характеристика	БК	ЯК	p
Всего, n (%)	266 (51,6)	250 (48,4)	
Пол, n (%)			0,571
мужчины	120 (45,1)	119 (47,6)	
женщины	146 (54,9)	131 (52,4)	
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	34,0 [27,0; 48,0]	40,0 [31,0; 55,0]	<0,001
Возраст, в котором был установлен диагноз ВЗК, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	28,5 [21,0; 41,0]	33,0 [25,0; 47,0]	0,001
Длительность наблюдения пациента от момента установления диагноза ВЗК, нед. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	101 [45; 354]	137 [35; 410]	0,381

Продолжение Таблицы 3.1

Продолжительность временного периода от момента клинической манифестации ВЗК до установления диагноза, нед. (Me [Q ₁ ; Q ₃])	9,0 [4,0; 61,3]	7,0 [4,0; 16,3]	0,001
Ранжирование временных периодов от момента клинической манифестации ВЗК до установления диагноза, n (%)			0,036
до 1 месяца	81 (30,5)	88 (35,2)	
от 1 до 3 месяцев	92 (34,6)	59 (23,6)	
от 4 до 12 месяцев	51 (19,2)	49 (19,6)	
более 12 месяцев	42 (15,8)	54 (21,6)	
Локализация поражения кишечника на момент последнего обращения при болезни Крона, n (%)			-
терминальный илеит	39 (14,7)	-	
колит	97 (36,5)	-	
илеоколит	118 (44,3)	-	
другой вариант поражения	13 (4,5)	-	
при язвенном колите, n (%)			-
проктит	-	43 (17,2)	
левосторонний колит	-	108 (43,2)	
тотальный колит	-	99 (39,6)	
Вариант течения заболевания, n (%)			0,013
острое течение	32 (12,0)	40 (16,0)	
хроническое рецидивирующее течение	172 (64,7)	176 (70,4)	
хроническое непрерывное течение	62 (23,3)	34 (13,6)	
ВКП, n (%)			<0,001
имелись	115 (43,2)	67 (26,8)	
отсутствовали	151 (56,8)	183 (73,2)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе, n (%)			<0,001
проводилось	191 (71,8)	5 (2,0)	
не проводилось	75 (28,2)	245 (98,0)	

Продолжение Таблицы 3.1

Нежизнеугрожающие осложнения ВЗК в анамнезе, n (%)			<0,001
имелись	164 (61,7)	92 (36,8)	
отсутствовали	102 (38,3)	158 (63,2)	
Жизнеугрожающие осложнения ВЗК в анамнезе, n (%)			<0,001
имелись	75 (28,2)	20 (8,0)	
отсутствовали	191 (71,8)	230 (92,0)	

Как видно из представленных данных, у пациентов с БК диагноз устанавливался в более раннем возрасте по сравнению с пациентами с ЯК, но длительность периода наблюдения пациентов была сходной. Следует отметить, что у 65,1% пациентов с БК и у 58,8% пациентов с ЯК и диагноз был установлен в течение периода до 3-х месяцев от момента появления первых клинических проявлений заболевания, и только для одного из 5-ти пациентов с язвенным колитом и одного из 7-ми пациентов с болезнью Крона на установление диагноза потребовалось более 1 года.

При БК, которая патогенетически является более тяжелым заболеванием в сравнении с ЯК, закономерно чаще встречалось хроническое непрерывное течение и чаще проводились хирургические операции по поводу БК в анамнезе. Следует отметить, что хирургическое лечение БК в анамнезе пациентов проводилось как вследствие urgentных хирургических осложнений, так и в плановом порядке, например, по поводу наружных свищей, парапроктита, компенсированных стриктур в период ремиссии заболевания. При БК осложненное течение заболевания встречалось статистически значимо чаще, как в отношении нежизнеугрожающих осложнений, так и в отношении жизнеугрожающих осложнений данного заболевания.

Из фенотипических вариантов БК превалировала инфильтративно-воспалительная форма заболевания (61,6%), стриктурирующая форма была выявлена у 15,8% пациентов, пенетрирующая форма – у 9,8%, в то время как

сочетание стриктурирующей и пенетрирующей форм было отмечено у 12,8% пациентов с БК.

Распространенность различных видов ВКП в изучаемой выборке пациентов в разрезе варианта ВЗК представлена на Рисунке 3.1, у части пациентов наблюдалось сочетание нескольких ВКП (Рисунок 3.2). Несмотря на то, что при БК отдельные ВКП встречались статистически значимо чаще, в отношении встречаемости сочетанных ВКП (одновременное выявление у пациента двух и более ВКП) между пациентами с ЯК и БК статистически значимых различий выявлено не было ($p = 0,497$).

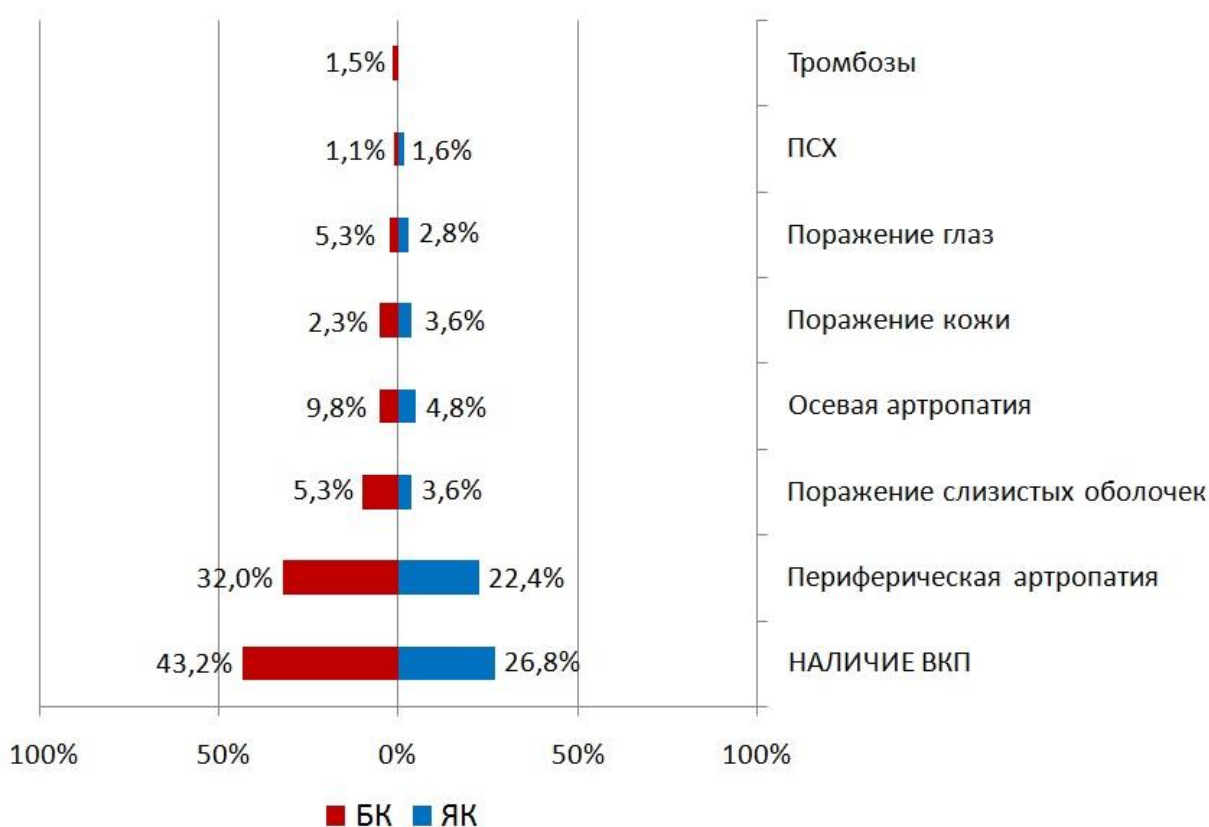


Рисунок 3.1 – Распространенность ВКП в изучаемой выборке пациентов в разрезе варианта ВЗК

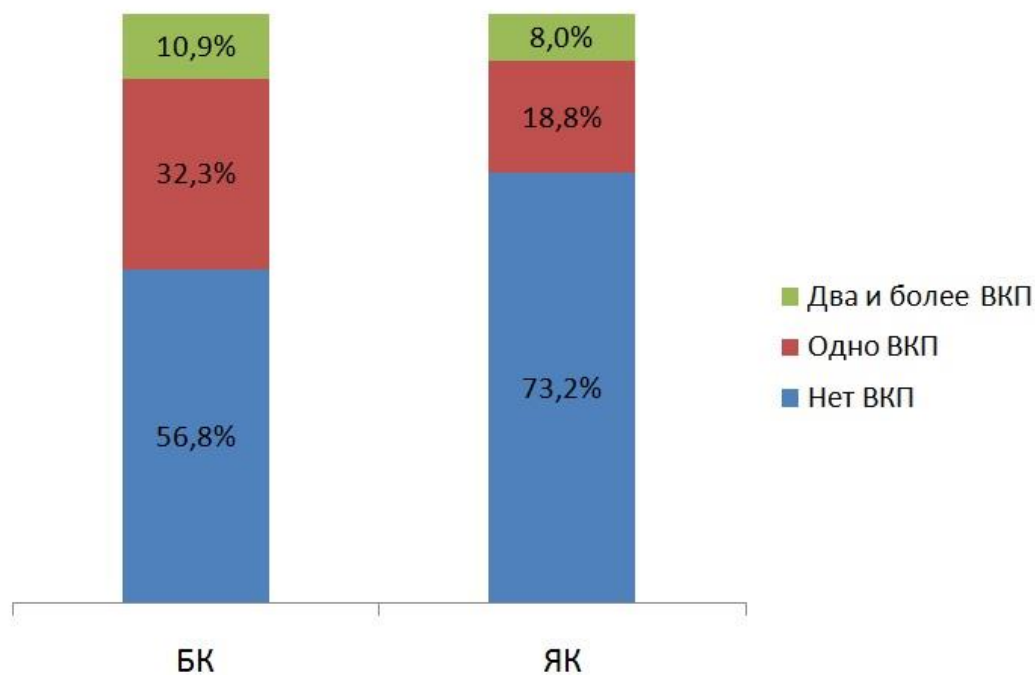


Рисунок 3.2 – Количество ВКП у пациентов в изучаемой выборке в разрезе варианта ВЗК

Структура медикаментозного лечения ВЗК в изучаемой когорте пациентов представлена в Таблице 3.2. Закономерно выявлены существенные различия в используемой терапии ВЗК в зависимости от нозологического варианта заболевания: при БК статистически значимо реже использовались ректальные формы препаратов 5-АСК и статистически значимо чаще использовались глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС.

Таблица 3.2 – Медикаментозная терапия ВЗК в анамнезе пациентов

	БК	ЯК	p
Всего, n (%)	266 (51,6)	250 (48,4)	
Проведение терапии ВЗК в анамнезе, n (%)			0,618
проводилась	246 (92,5)	234 (93,6)	
не проводилась	20 (7,5)	16 (6,4)	
Терапия пероральными препаратами 5-АСК, n (%)			0,385
проводилась	226 (85,0)	219 (87,6)	
не проводилась	40 (15,0)	31 (12,4)	

Продолжение Таблицы 3.2

Терапия ректальными препаратами 5-АСК, n (%)			<0,001
проводилась	95 (35,7)	202 (80,8)	
не проводилась	171 (64,3)	48 (19,2)	
Терапия системными глюкокортикоидами, n (%)			<0,001
проводилась	134 (50,4)	81 (32,4)	
не проводилась	132 (49,6)	169 (67,6)	
Терапия топическими глюкокортикоидами, n (%)			<0,001
проводилась	58 (21,8)	16 (6,4)	
не проводилась	208 (78,2)	234 (93,6)	
Терапия ректальными формами глюкокортикоидов, n (%)			0,462
проводилась	15 (5,3)	18 (7,2)	
не проводилась	252 (94,7)	232 (92,8)	
Терапия иммуносупрессорами, n (%)			<0,001
проводилась	144 (54,1)	32 (12,8)	
не проводилась	122 (54,9)	218 (87,2)	
Терапия ГИБП/ТИС, n (%)			<0,001
проводилась	52 (19,5)	21 (8,4)	
не проводилась	214 (80,5)	229 (91,6)	

В категории ГИБП/ТИС наиболее часто использовались инфликсимаб (6,0% от общего числа пациентов в исследовании), адалимумаб (4,7%), ведолизумаб (3,3%) и устекинумаб (2,9%).

3.1.2. Особенности осложненного течения воспалительных заболеваний кишечника

В контексте задач диссертационного исследования, помимо жизнеугрожающих осложнений ВЗК также были изучены нежизнеугрожающие осложнения и клинические особенности течения БК и ЯК. В отношении нежизнеугрожающих осложнений ВЗК была проведена оценка их распространенности, структуры и взаимосвязи с другими аспектами клинического течения ВЗК. В отношении жизнеугрожающих

осложнений, помимо оценки распространенности, были изучены предикторы их развития и разработан способ их прогнозирования.

3.1.2.1. Распространенность и структура нежизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника

Спектр возможных нежизнеугрожающих осложнений при БК существенно шире по сравнению с ЯК, по причине особенностей патогенеза БК, при которой иммуновоспалительный процесс распространяется на всю толщу стенки пищеварительного тракта, в отличие от ЯК, при котором он охватывает только слизистую оболочку и только в пределах толстой кишки.

Распространенность нежизнеугрожающих осложнений БК представлена на Рисунке 3.3.

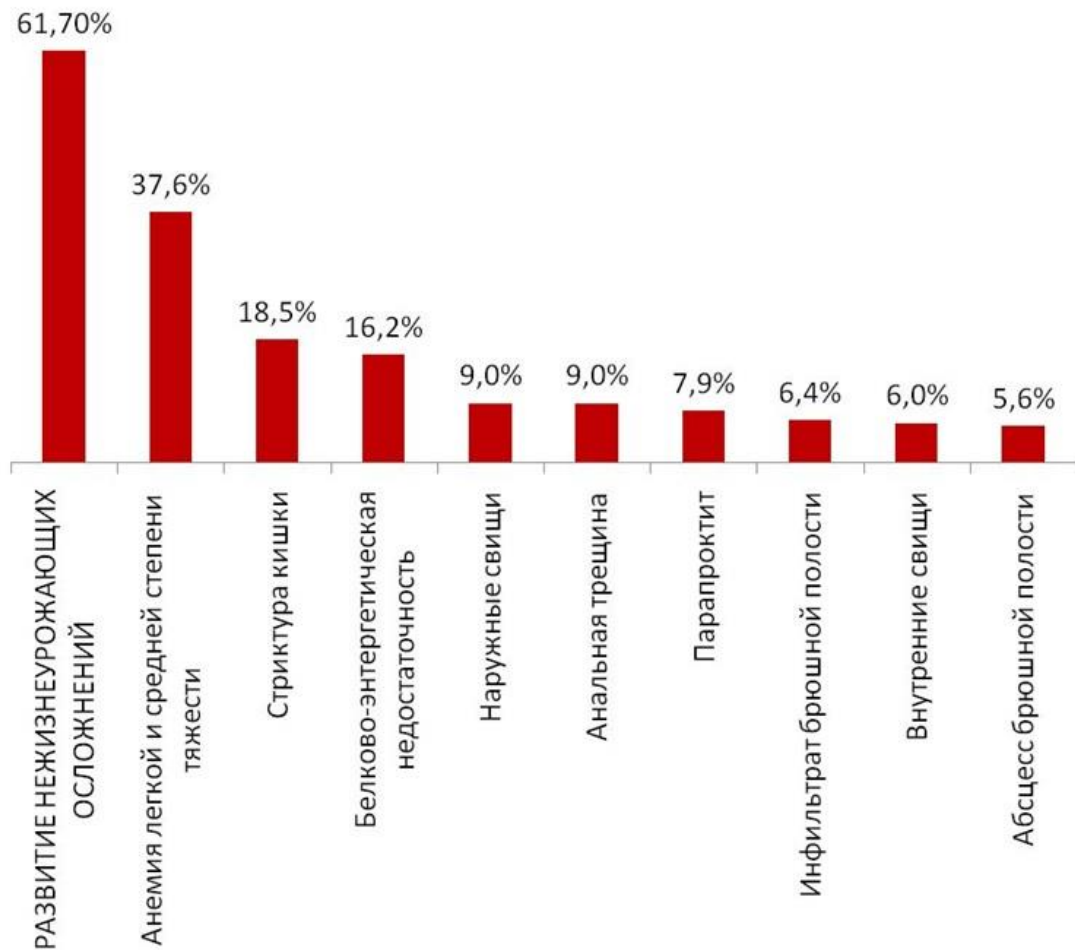


Рисунок 3.3 – Распространенность нежизнеугрожающих осложнений БК

При БК развитие нежизнеугрожающих осложнений в рамках течения заболевания наблюдалось у 61,7% пациентов, и преобладающими по частоте встречаемости были анемия легкой и средней степени тяжести, компенсированная стриктура кишки и белково-энергетическая недостаточность.

При ЯК нежизнеугрожающие осложнения наблюдались у 36,8% пациентов, выявленными нежизнеугрожающими осложнениями в анамнезе были анемия легкой и средней степени тяжести (имела место у 29,6% пациентов с ЯК) и белково-энергетическая недостаточность (у 10,4% пациентов с ЯК). В отношении данных двух нежизнеугрожающих осложнений статистически значимых различий между ЯК и БК выявлено не было: $p=0,055$ для анемии и $p=0,054$ для белково-энергетической недостаточности.

При БК частота развития нежизнеугрожающих осложнений в сравнении с ЯК закономерно была статистически значимо выше ($p<0,001$).

Следует отметить, что из общего числа пациентов с осложненным течением БК единственное нежизнеугрожающее осложнение в анамнезе было зафиксировано только у 48,8% пациентов с нежизнеугрожающими осложнениями, в то время как у 40,1% пациентов в анамнезе имели место от двух до трех осложнений разных вариантов и у 11,1% пациентов – четыре и более осложнений разных видов.

3.1.2.2. Оценка связи между развитием нежизнеугрожающих осложнений и клиническими характеристиками течения воспалительных заболеваний кишечника

С клинической точки зрения значительный интерес представляет изучение возможных связей (ассоциаций) между развитием различных категорий нежизнеугрожающих осложнений БК в контексте их возможной потенциальной связи с развитием жизнеугрожающих осложнений.

Выявленные статистически значимые корреляционные взаимосвязи между наличием различных нежизнеугрожающих осложнений БК в анамнезе пациентов, ранжированные в соответствии со значением коэффициента корреляции Кендалла τ_b , представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Корреляционные связи между нежизнеугрожающими осложнениями БК

Нежизнеугрожающие осложнения, между наличием которых выявлены статистически значимые корреляционные связи		Значение коэффициента корреляции Кендалла τ_b	p	Сила корреляционной связи
Внутренний свищ	Инфильтрат брюшной полости	0,513	<0,001	Средняя
Наружный свищ	Парапроктит	0,443	<0,001	Средняя
Инфильтрат брюшной полости	Абсцесс брюшной полости	0,400	<0,001	Средняя
Внутренний свищ	Абсцесс брюшной полости	0,349	<0,001	Средняя
Анемия легкой и средней степени тяжести	Белково-энергетическая недостаточность	0,313	<0,001	Средняя
Внутренний свищ	Стриктура кишки	0,278	<0,001	Слабая
Внутренний свищ	Белково-энергетическая недостаточность	0,275	<0,001	Слабая
Инфильтрат брюшной полости	Стриктура кишки	0,270	<0,001	Слабая
Абсцесс брюшной полости	Стриктура кишки	0,262	<0,001	Слабая
Внутренний свищ	Анемия легкой и средней тяжести	0,228	<0,001	Слабая

Продолжение Таблицы 3.3

Наружный свищ	Абсцесс брюшной полости	0,207	0,001	Слабая
Анальная трещина	Парапроктит	0,200	0,001	Слабая
Наружный свищ	Стриктура кишки	0,156	0,012	Слабая
Наружный свищ	Инфильтрат брюшной полости	0,131	0,032	Слабая

Таким образом, в структуре нежизнеугрожающих осложнений БК корреляционная связь наибольшей силы выявлена в отношении осложнений, патогномоничных для пенетрирующего фенотипа БК (наружные и внутренние свищи, инфильтрат и абсцесс брюшной полости), а также между анемией и белково-энергетической недостаточностью. При ЯК также выявлена статистически значимая корреляция слабой силы между анемией и белково-энергетической недостаточностью ($\tau_b=0,238$, $p<0,001$), что согласуется с результатами ранее проведенных исследований [253].

В Таблице 3.4 представлена оценка взаимосвязи наличия нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе с наличием ВКП и вариантом течения ВЗК.

Таблица 3.4 – Оценка взаимосвязи между наличием нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе, наличием ВКП и вариантом течения ВЗК в разрезе варианта ВЗК

Характеристика течения заболевания	Наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе		p
	Имелись	Отсутствовали	
БК			
ВКП, n (%)			0,780
имелись	72 (43,9)	43 (42,2)	
отсутствовали	92 (56,1)	59 (57,8)	
Вариант течения заболевания, n (%)			0,098
острое и непрерывно рецидивирующее	33 (35,9)	41 (25,9)	
хроническое рецидивирующее	59 (64,1)	117 (74,1)	

Продолжение Таблицы 3.4

ЯК			
ВКП, n (%)			0,060
имелись	31 (33,7)	36 (22,8)	
отсутствовали	61 (66,3)	122 (77,2)	
Вариант течения заболевания, n (%)			0,801
острое и непрерывно рецидивирующее	57 (34,8)	37 (36,3)	
хроническое рецидивирующее	107 (65,2)	65 (63,7)	

Таким образом, ни при БК, ни при ЯК не было выявлено статистически значимых связей между наличием в анамнезе нежизнеугрожающих осложнений и вариантом течения заболевания и ВКП. Соответственно, нежизнеугрожающие осложнения потенциально могут развиваться при любом варианте течения ВЗК, т.е. как при частом, так и при редком рецидивировании, и независимо от того, присутствует ли в патогенезе заболевания такое системное проявление ВЗК, как ВКП.

3.1.2.3. Распространенность, структура и хронологические аспекты развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника

В рамках одноцентрового когортного исследования изучаемым исходом (конечной точкой) являлось развитие жизнеугрожающего осложнения, причем если у пациента в анамнезе таких осложнений было несколько, то рассматривалось именно то осложнение, которое развилось хронологически первым. В изучаемой когорте пациентов с ВЗК жизнеугрожающие осложнения были зарегистрированы у 28,2% пациентов с БК и у 8,0% пациентов с ЯК.

Летальный исход по причине развития жизнеугрожающего осложнения в изучаемой выборке был зарегистрирован у одного пациента с БК

(летальность составила 0,4% в группе пациентов с БК) и у двух пациентов с ЯК (летальность составила 0,8% в группе пациентов с ЯК).

Структура жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК представлена на Рисунке 3.4.



Рисунок 3.4 – Структура жизнеугрожающих осложнений ВЗК

Как видно из представленных данных, в структуре жизнеугрожающих осложнений при БК наиболее часто встречались декомпенсированная стриктура кишки, анемия тяжелой степени и перфорация кишки, в то время как при ЯК преобладающим жизнеугрожающим осложнением была анемия тяжелой степени, потребовавшая проведения гемотрансфузии.

Также в рамках одноцентрового когортного исследования изучался хронологический аспект развития жизнеугрожающих осложнений относительно момента установления диагноза ВЗК (Рисунок 3.5).

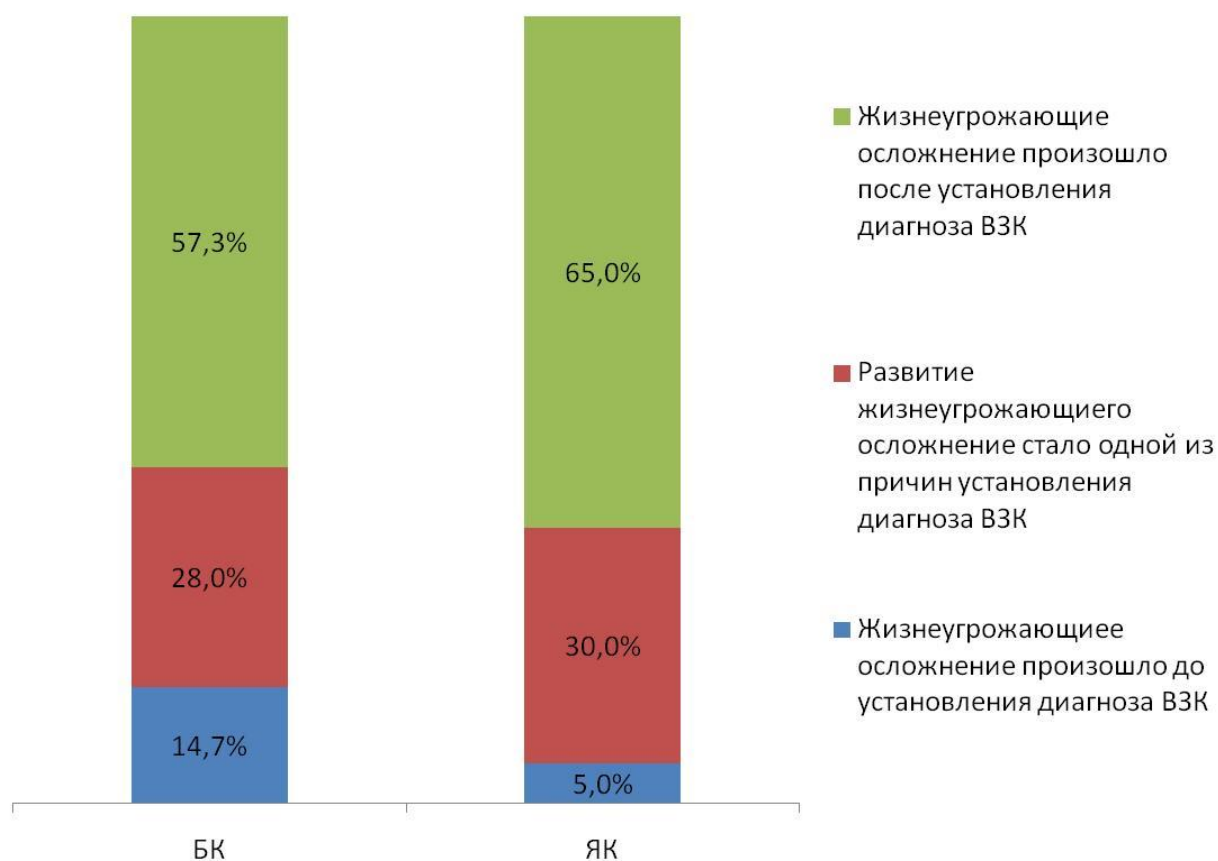


Рисунок 3.5 – Структура жизнеугрожающих осложнений ВЗК в разрезе момента установления диагноза

Как видно из представленных на Рисунке 3.5 данных, в изучаемой когорте пациентов среди жизнеугрожающих осложнений ВЗК 59,0% данных исходов произошли после установления диагноза ВЗК, 29,0% развились в дебюте заболевания и стали причиной установления диагноза ВЗК, а у 12,0% пациентов даже развитие жизнеугрожающего осложнения не послужило причиной установления диагноза ВЗК. В хронологической структуре развития жизнеугрожающих осложнений статистически значимых различий между БК и ЯК выявлено не было ($p = 0,510$).

Структура жизнеугрожающих осложнений, которые развились уже после установления диагноза ВЗК, существенно не отличалась от структуры, представленной на Рисунке 3.5, за исключением того, что перфорация кишечника при БК несколько чаще происходила в дебюте заболевания.

Таким образом, в изучаемой когорте пациентов 42,7% случаев жизнеугрожающих осложнений БК и 35,0% случаев жизнеугрожающих

осложнений ЯК можно расценивать как потенциально непредотвратимые, в то время как 57,3% случаев жизнеугрожающих осложнений БК и 65,0% таких осложнений ЯК потенциально можно было предотвратить, назначив адекватную терапию ВЗК в дебюте заболевания, тем самым предупредив «естественное» патогенетическое прогрессирование заболевания.

На Рисунке 3.6 представлены графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК для тех жизнеугрожающих осложнений, которые произошли в период после установления диагноза ВЗК.

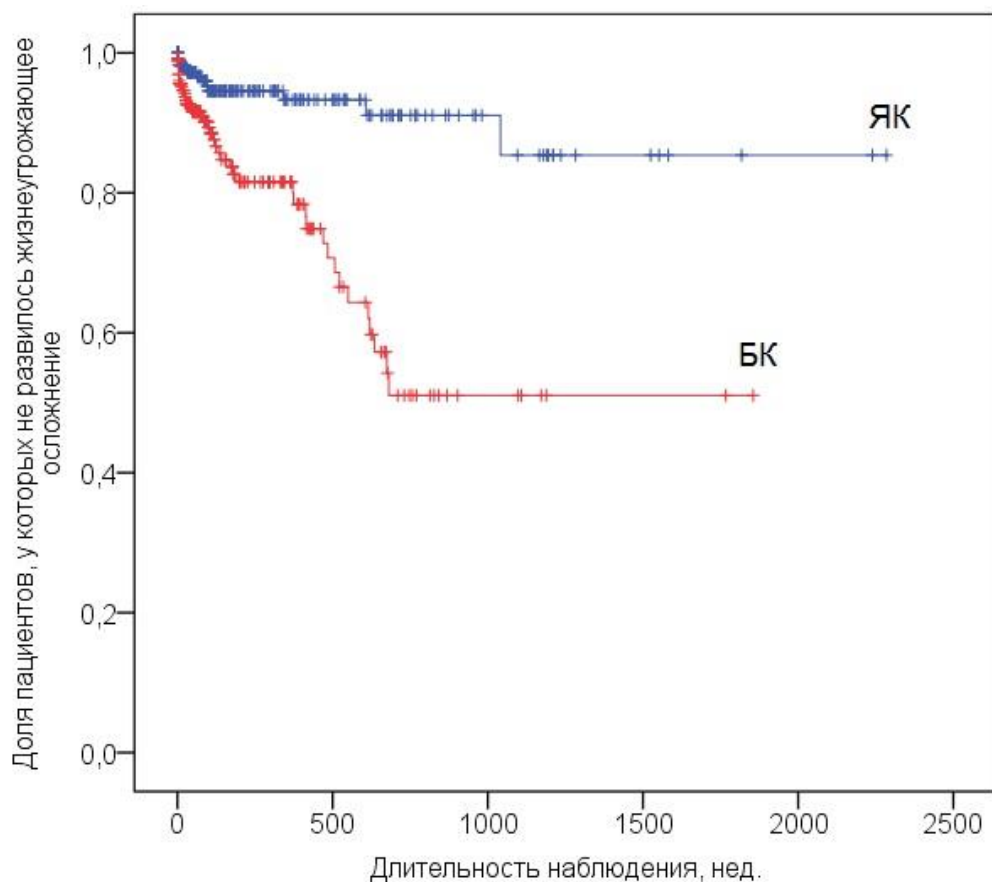


Рисунок 3.6 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК, произошедших в период после установления диагноза

Сравнение представленных графиков Каплана-Майера с помощью лог-рангового критерия, критерия Бреслоу и для критерия Тарона-Уэра продемонстрировало статистически значимые различия между риском развития жизнеугрожающих при БК и ЯК ($p < 0,001$ для всех трех критериев).

С помощью проведения однофакторного регрессионного анализа Кокса было определено, что при БК по сравнению с ЯК риск развития жизнеугрожающих осложнений был выше в 4,1 раза (95% ДИ 2,2-7,6) для случаев, когда они развились в период после установления диагноза ВЗК.

Как видно из Рисунка 3.6, после установления диагноза жизнеугрожающие осложнения ВЗК развивались в различные временные периоды, и данный хронологический аспект был изучен детально: гистограммы распределения продолжительности временных периодов от момента установления диагноза ВЗК до момента развития первого в анамнезе заболевания жизнеугрожающего осложнения представлены на Рисунке 3.7.

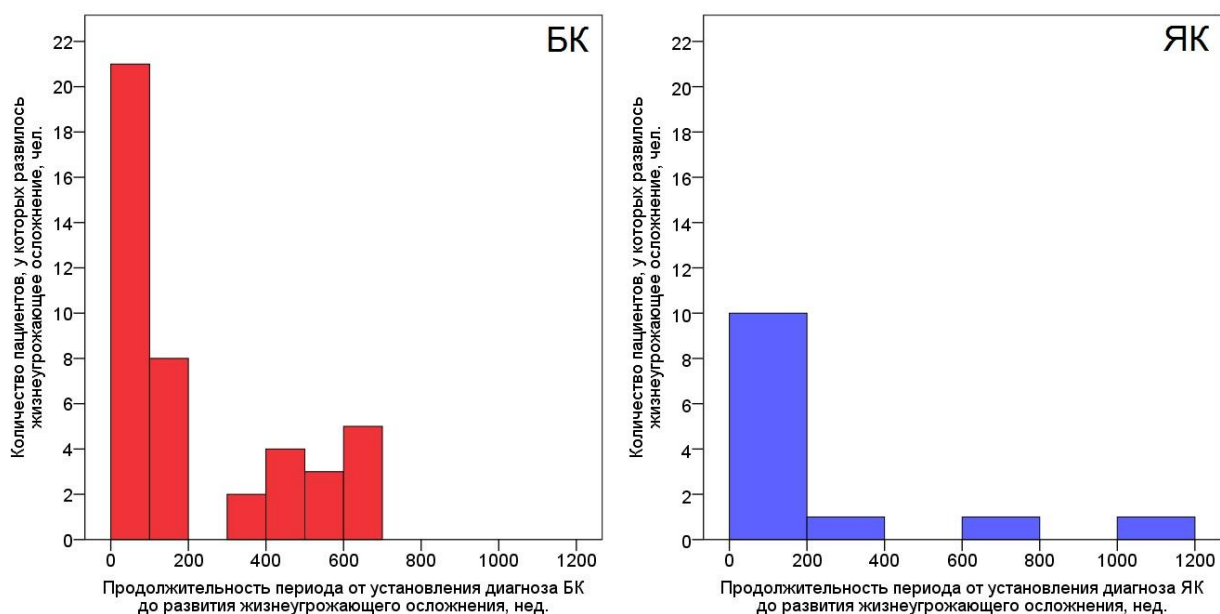


Рисунок 3.7 – Гистограммы распределения временных периодов от момента установления диагноза до развития жизнеугрожающего осложнения ВЗК (слева – БК, справа – ЯК)

Как видно из представленных на Рисунке 3.7 данных, в изучаемой когорте 38,7% случаев развития жизнеугрожающих осложнений БК и 55,0% случаев развития жизнеугрожающих осложнений ЯК произошли в течение временного периода до 4-х лет от момента установления диагноза, а оставшиеся случаи распределились по значительно более продолжительному временному периоду: для БК – период от 6-го до 13-го года от момента

установления диагноза, для ЯК – период от 12-го до 23-го года от момента установления диагноза.

Таким образом, период в течение 4-х лет от момента установления диагноза ВЗК целесообразно рассматривать в качестве «критического» периода наиболее высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений.

Также в хронологическом аспекте изучения жизнеугрожающих осложнений ВЗК следует отметить, что из 75-ти пациентов с БК, имевших в анамнезе жизнеугрожающее осложнение, у 19-ти (25,3%) в дальнейшем развивались и другие жизнеугрожающие осложнения, помимо уже произошедшего. При ЯК, напротив, из 20-ти перенесших жизнеугрожающее осложнение пациентов, только у одного пациента (5,0%) повторно впоследствии развилось жизнеугрожающее осложнение. В отношении повторности развития жизнеугрожающих осложнений пациенты с БК имели статистически значимые отличия от пациентов с ЯК ($p=0,048$).

3.1.2.4. Оценка факторов, влияющих на развитие жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника

С позиции современных подходов к ведению пациентов с ВЗК единственным эффективным средством контроля над течением ВЗК с доказанной эффективностью является медикаментозная терапия, включающая препараты 5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС [50, 51, 181, 182]. Соответственно, потенциальная возможность предотвратить прогрессирование заболевания с развитием жизнеугрожающего осложнения может быть реализована только с использованием соответствующей медикаментозной терапии.

С этой точки зрения к рассмотрению превентивных возможностей проводимой терапии в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК необходимо подходить дифференцированно, так как при БК и ЯК тактика медикаментозного лечения существенно различается.

В рамках проведенного анализа терапия группировалась в соответствии с подходом «STEP-UP» [50, 51, 181, 182], при котором препараты назначаются последовательно, начиная с 5-АСК (только при ЯК), далее назначаются глюкокортикоиды, иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС, и порядок их назначения определяется эффективностью либо переносимостью той терапии, которая была использована на предшествующих этапах терапии. Соответственно, терапия пациентов в одноцентровом когортном исследовании была систематизирована и ранжирована в соответствии с существующей клинической практикой использования указанных групп препаратов (Рисунок 1.1) [6, 94]:

- 1) Препараты 5-АСК (пероральные и/или ректальные) в виде монотерапии.
- 2) Глюкокортикоиды (системные и/или топические) в виде монотерапии или в сочетании с препаратами 5-АСК.
- 3) Иммуносупрессоры в виде монотерапии или в сочетании глюкокортикоидами и/или препаратами 5-АСК.
- 4) ГИБП/ТИС в виде монотерапии или в сочетании с любыми другими группами препаратов (5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры).

В анализ данных, направленный на оценку влияния проводимой терапии на риск развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК включались только те случаи развития жизнеугрожающих осложнений, которые произошли уже после установления диагноза ВЗК.

На Рисунке 3.8 представлены графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК при использовании различной терапии ВЗК. Как видно из представленных графиков, наименьшая вероятность развития жизнеугрожающих осложнений была отмечена у тех пациентов с БК, которые получали иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС, и, закономерным образом, наибольший риск развития жизнеугрожающих осложнений был у тех пациентов, которые не принимали назначенную медикаментозную терапию.

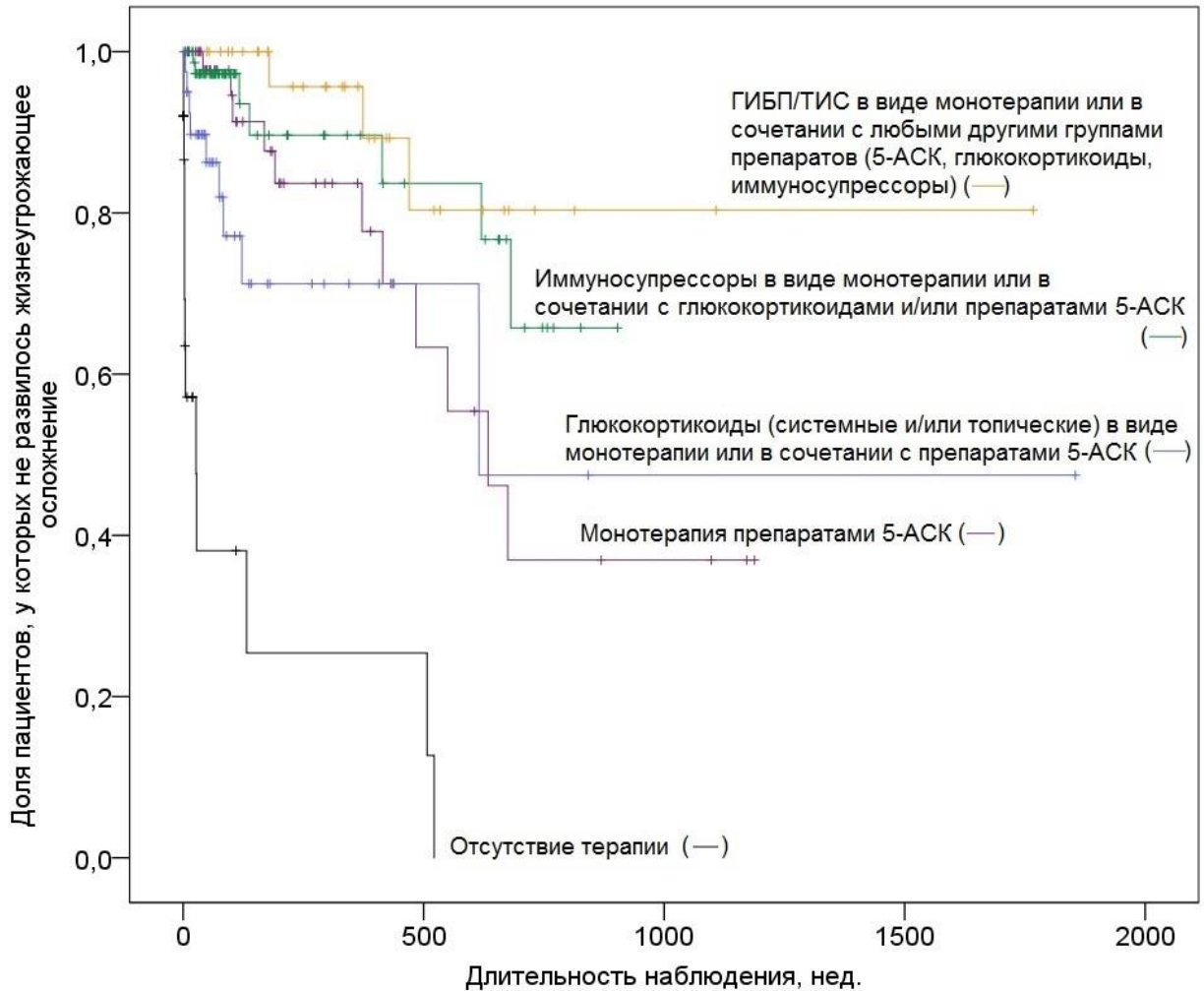


Рисунок 3.8 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК при использовании различной терапии

На рисунке 3.9 представлены аналогичные графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ЯК.

При ЯК наибольший риск развития жизнеугрожающих осложнений наблюдался при отсутствии терапии и на фоне монотерапии препаратами 5-АСК. При этом в группах терапии иммуносупрессорами и ГИБП/ТИС у пациентов с ЯК не произошло ни одного случая развития жизнеугрожающего осложнения, поэтому графики Каплана-Майера для терапии иммуносупрессорами (в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами, за исключением ГИБП/ТИС) и ГИБП/ТИС (в виде монотерапии или в сочетании с другими препаратами) наслаиваются друг на друга.

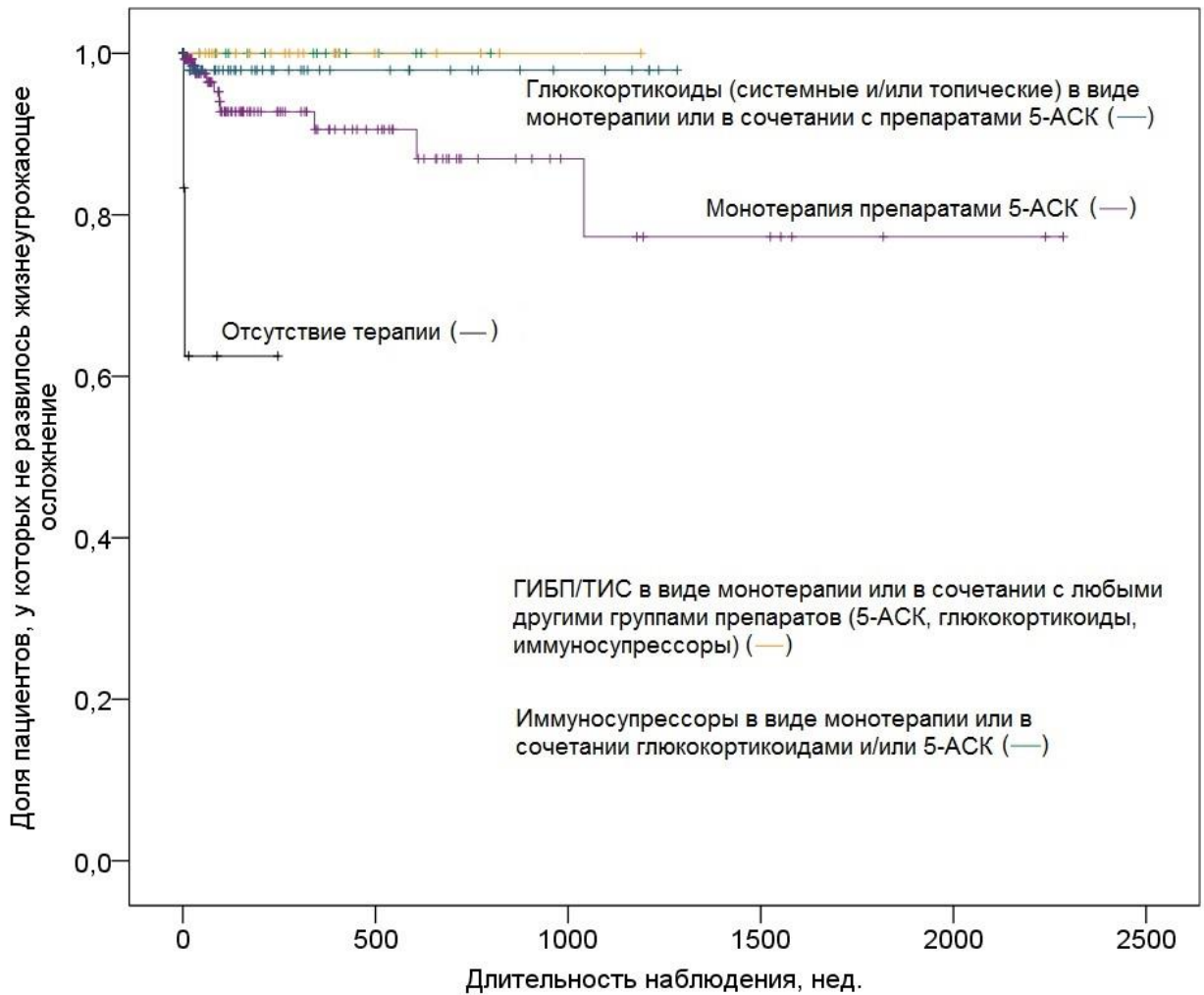


Рисунок 3.9 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ЯК при использовании различной терапии

Для уточнения степени влияния различных линий терапии в рамках подхода «STEP UP» на риск развития жизнеугрожающих осложнений БК была проведена группировка пациентов, которые получали иммуносупрессоры и ГИБП/ТИС, и группировка пациентов, которые получали терапию остальными препаратами (Рисунок 3.10).

В когорте пациентов с ЯК разделение было иным: для сравнения были выделены группа пациентов, получавших иммуносупрессоры и/или ГИБТ/ТИС, и группа пациентов, получавших терапию препаратами 5-АСК и/или глюкокортикоидами (Рисунок 3.11). Так как в рамках данного анализа сравнивались различные линии терапии, из наблюдаемой когорты были исключены те пациенты с БК и ЯК, которые не получали терапию до

момента развития жизнеугрожающего осложнения или завершения ретроспективного периода наблюдения.

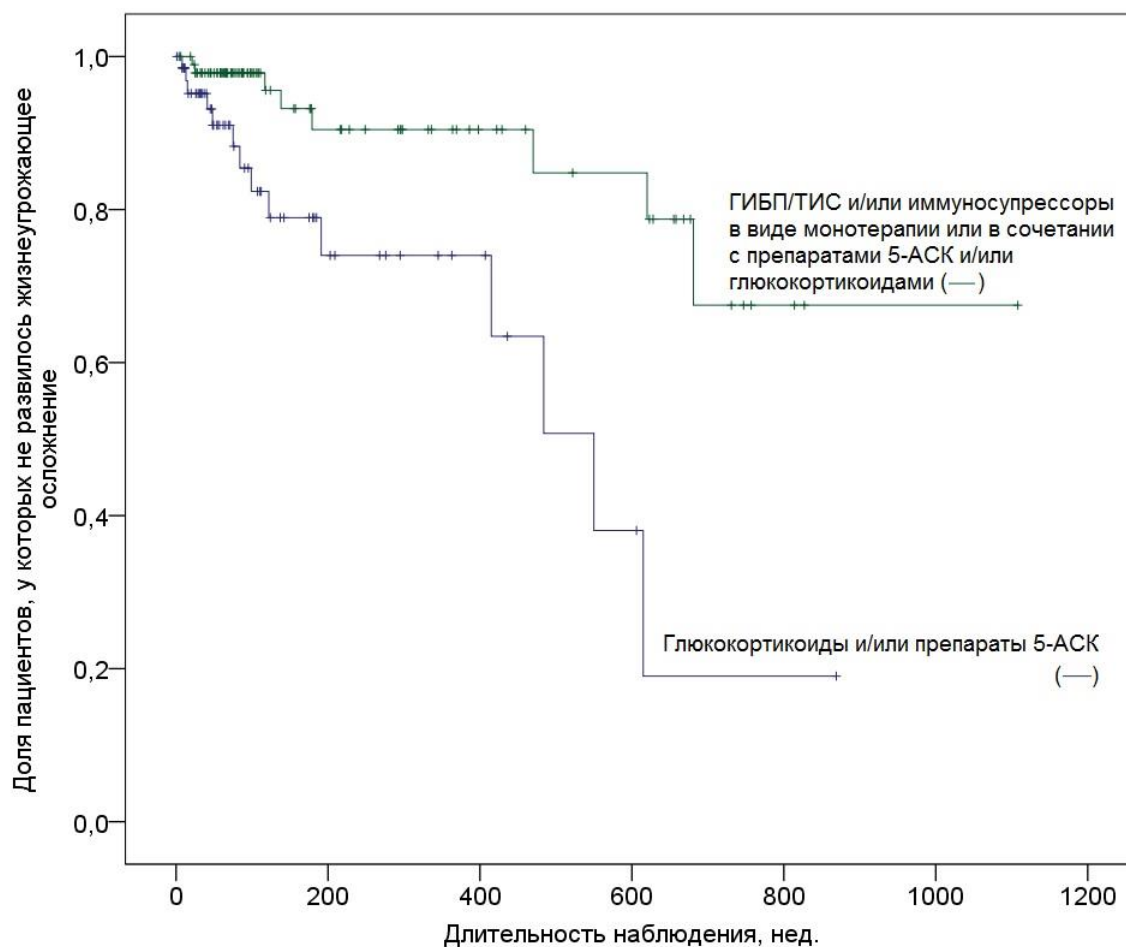


Рисунок 3.10 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК на фоне терапии ГИБП/ТИС/иммуносупрессорами в сравнении с терапией глюкокортикоидами/5-АСК

При БК сравнение графиков Каплана-Майера при использовании двух объединенных групп терапии продемонстрировало статистически значимые различия между данными группами согласно всех трем критериям сравнения ($p=0,001$ для лог-рангового критерия, $p=0,007$ для критерия Бреслоу и $p=0,002$ для критерия Тарона-Уэра). Таким образом, терапия иммуносупрессорами и ГИБП/ТИС может рассматриваться как превентивный фактор, статистически значимо снижающий риск развития жизнеугрожающих осложнений БК.

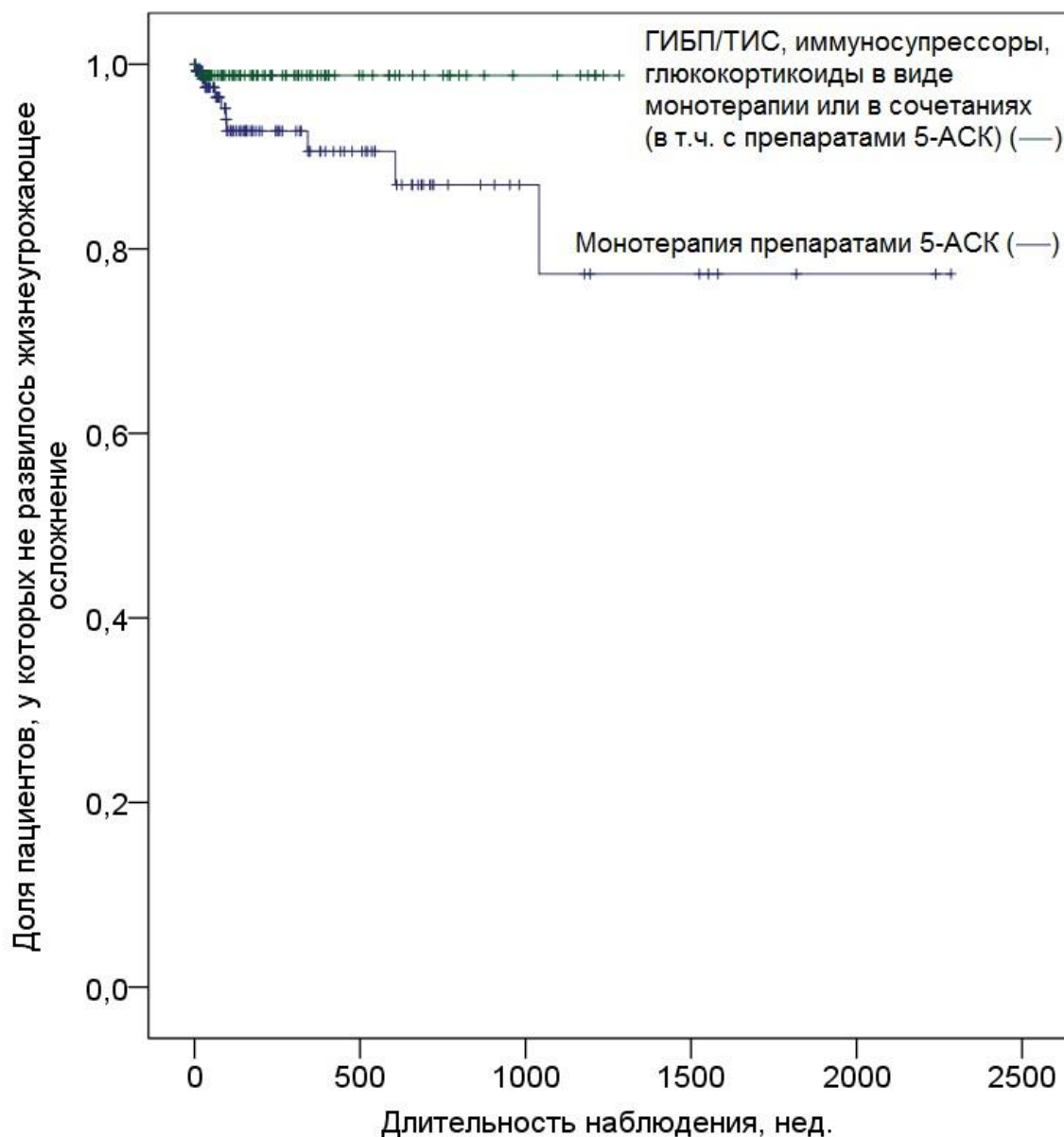


Рисунок 3.11 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ЯК на фоне терапии различными группами препаратов в сравнении с монотерапией препаратами 5-АСК

В отношении ЯК различия между объединенными группами терапии были получены только согласно логранговому критерию ($p=0,028$), что также указывает на имеющиеся статистически значимые различия между группами терапии.

Для количественной оценки изолированного (независимого) влияния проводимой терапии и прочих изучаемых в рамках одноцентрового когортного исследования факторов на риск развития жизнеугрожающих

осложнений БК и ЯК был проведен регрессионный анализ Кокса (Таблица 3.5).

В когорте пациентов с БК в данный анализ включались только пациенты с илеитом, илеоколитом или колитом в дебюте заболевания. В представленные регрессионные модели включались те потенциальные предикторы, которые патогенетически могут влиять на риск развития жизнеугрожающих осложнений: вариант терапии, наличие ВКП, вариант течения заболевания, локализация поражения кишечника в дебюте ВЗК, наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе и возраст, в котором был установлен диагноз ВЗК (последняя переменная была количественной и для нее значение ОР не рассчитывалось).

Таблица 3.5 – Оценка влияния изучаемых факторов на риск развития жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК в одноцентровом когортном исследовании

Фактор	Однофакторная модель		Многофакторная модель	
	ОР [95% ДИ]	p	ОР [95% ДИ]	p
БК				
Проводимая терапия		0,002		<0,001
глюкокортикоиды/5-АСК	5,7 [1,9-16,8]		9,4 [2,9-30,5]	
ГИБП/ТИС/ иммуносупрессоры	категория сравнения		категория сравнения	
Вариант течения заболевания		0,032		0,033
непрерывно рецидивирующее и острое	2,7 [1,1-6,7]		3,0 [1,1-8,3]	
хроническое рецидивирующее	категория сравнения		категория сравнения	
Наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе		0,104		0,120
имелись	2,5 [0,8-7,6]		2,8 [0,8-10,3]	
отсутствовали	категория сравнения		категория сравнения	
Наличие ВКП		0,381		0,298
имелись	0,7 [0,3-1,7]		0,6 [0,2-1,6]	
отсутствовали	категория сравнения		категория сравнения	

Продолжение Таблицы 3.5

Локализация поражения кишечника в дебюте заболевания		0,756		0,861
терминальный илеит	категория сравнения		категория сравнения	
колит	0,6 [0,2-2,2]		0,9 [0,2-4,6]	
илеocolит	0,7 [0,2-2,7]		1,3 [0,2-7,3]	
ЯК				
Проводимая терапия		0,016		0,014
препараты 5-АСК	7,2 [0,9-56,1]		28,0 [2,0-402,0]	
ГИБП/ТИС/ иммуносупрессоры/ глюкокортикоиды	категория сравнения		категория сравнения	
Вариант течения заболевания		<0,001		0,002
непрерывно рецидивирующее и острое	14,0 [4,2-46,9]		26,2 [3,2-215,4]	
хроническое рецидивирующее	категория сравнения		категория сравнения	
Наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе		0,030		0,015
имелись	3,5 [1,1-10,6]		7,7 [1,5-39,8]	
отсутствовали	категория сравнения		категория сравнения	
Наличие ВКП		0,861		0,211
имелись	0,9 [0,3-2,9]		0,3 [0,0-2,2]	
отсутствовали	категория сравнения		категория сравнения	
Локализация поражения кишечника в дебюте заболевания		0,460		0,732
проктит	категория сравнения		категория сравнения	
левосторонний колит	1,0 [0,2-5,3)		0,6 [0,1-4,6]	
тотальный колит	2,2 [0,4-11,9]		0,9 [0,9-1,0]	

Таким образом, в результате многофакторного регрессионного анализа Кокса были выявлены независимые предикторы развития жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК, их детализированное описание представлено в Таблице 3.6. Для БК независимыми предикторами развития жизнеугрожающих

осложнений были особенности проводимой терапии и вариант течения заболевания, а для ЯК, помимо проводимой терапии и варианта течения заболевания, предиктором было наличие нежизнеугрожающего осложнения в анамнезе – анемии легкой и средней степени тяжести и/или белково-энергетической недостаточности.

Использование многофакторных регрессионных моделей по сравнению с однофакторными моделями позволило получить более точные значения ОР для указанных предикторов развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, так как многофакторные модели учитывали потенциальное взаимовлияние всех включенных в анализ переменных.

Таблица 3.6 – Предикторы развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК

Заболевание	Предиктор	ОР	Клиническая интерпретация
БК	Терапия препаратами 5-АСК и/или глюкокортикоидами	9,4	Отсутствие терапии ГИБП/ТИС/иммуносупрессорами, повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений БК в среднем в 9 раз в сравнении с ситуацией, когда данная терапия назначается
	Острое и хроническое непрерывное течение	3,0	Непрерывно продолжающееся обострение заболевания или частое рецидивирование, при котором не удается достичь ремиссии продолжительностью как минимум 6 месяцев, повышают риск развития жизнеугрожающих осложнений БК в среднем в 3 раза по сравнению с ситуациями, когда удается достичь ремиссии заболевания продолжительностью 6 месяцев и более

Продолжение Таблицы 3.6

ЯК	Монотерапия препаратами 5-АСК	28,0	Монотерапия препаратами 5-АСК не позволяет предупредить развитие жизнеугрожающих осложнений язвенного колита, на фоне данной монотерапии риск их развития повышается в среднем в 28 раз по сравнению с ситуацией, когда используются последующие линии терапии
	Острое и хроническое непрерывное течение	26,2	Непрерывно продолжающееся обострение заболевания или частое рецидивирование, при котором не удается достичь ремиссии продолжительностью как минимум 6 месяцев, повышают риск развития жизнеугрожающих осложнений ЯК в среднем в 26 раза по сравнению с ситуациями, когда удается достичь ремиссии заболевания продолжительностью 6 месяцев и более
	Нежизнеугрожающие осложнения в анамнезе	7,7	Развитие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений ЯК в 8 раз (касается развития анемии легкой и средней степени тяжести, белково-энергетической недостаточности и их сочетания)

3.1.2.5. Своевременность диагностики воспалительных заболеваний кишечника и риск развития жизнеугрожающих осложнений

Сложность диагностического процесса при ВЗК является важной клинической особенностью данной группы заболеваний, следствием чего становится несвоевременное установление диагноза БК или ЯК и упущенная возможность своевременного назначения необходимой терапии заболеваний [47, 94]. Согласно данным, представленным в Таблице 3.1, у большинства пациентов с ВЗК в одноцентровом когортном исследовании диагноз был

установлен в период до 3-х месяцев от клинической манифестации заболевания.

Анализ взаимосвязи между длительностью периода, потребовавшегося для установления диагноза ВЗК и клиническими особенностями течения ВЗК в последующем не выявил статистически значимой связи данного фактора с частотой рецидивирования заболевания ($p=0,299$ для БК и $p=0,893$ для ЯК), с риском развития нежизнеугрожающих осложнений ВЗК ($p=0,653$ для БК и $p=0,866$ для ЯК) и с наличием ВКП ($p=0,183$ для БК и $p=0,949$ для ЯК).

В контексте задач одноцентрового когортного исследования наибольшую ценность с клинической точки зрения имела оценка связи между временем, требующимся на установление диагноза ВЗК и риском развития жизнеугрожающих осложнений: в 29% случаев они развивались в дебюте заболевания и стали причиной установления диагноза, а у 12% пациентов жизнеугрожающие осложнения произошли еще до установления диагноза ВЗК (Рисунок 3.5).

В подгруппе пациентов, у которых жизнеугрожающее осложнение произошло до установления диагноза ВЗК или привело к его установлению, развитию осложнения часто предшествовала клиническая манифестация заболевания, которая потенциально позволяла своевременно заподозрить наличие у пациента БК или ЯК, установить один из данных диагнозов, после чего своевременно начать патогенетическую терапию, направленную на купирование обострения заболевания в дебюте ВЗК, предупреждение прогрессирования заболевания и снижение риска развития жизнеугрожающего осложнения.

Детализированный анализ случаев развития жизнеугрожающих осложнений позволил установить, что в изучаемой когорте на фоне «полного благополучия» указанные осложнения развились только у 11-ти пациентов из 39-ти (28,2%), в то время как у 23-х из 39-ти пациентов (59,0%) характерные для ВЗК жалобы отмечались в течение более чем одной недели до развития жизнеугрожающего осложнения. Медиана продолжительности временного

периода от появления первых жалоб до развития жизнеугрожающего осложнения составила 3 недели ($Q_1=0$; $Q_3=48$).

Соответственно, у большинства пациентов, перенесших жизнеугрожающее осложнение ВЗК, потенциально имелось хронологическое «окно возможностей» для своевременного начала специфической терапии ВЗК и медикаментозной попытки предотвращения прогрессирования и развития осложненного течения заболевания. Таким образом, в данном случае клинический сценарий более благоприятного развития событий был бы потенциально возможен только при своевременном установлении диагноза ВЗК, что стало бы отправной точкой для назначения соответствующей терапии, имеющей превентивный эффект в отношении развития жизнеугрожающих осложнений.

Напротив, при рассмотрении подгруппы пациентов, у которых жизнеугрожающие осложнения развились уже после установления диагноза ВЗК, статистически значимой связи между продолжительностью периода от момента клинической манифестации заболевания до установления диагноза ВЗК и развитием жизнеугрожающих осложнений выявлено не было ($p=0,410$).

Несмотря на то, что выявление у пациента ВЗК в облигатном порядке требует назначения соответствующей терапии [50, 51], в рамках ретроспективного анализа было выявлено, что в изучаемой когорте после установления диагноза некоторые пациенты в силу каких-либо причин не принимали назначенную терапию, что в отсутствие медикаментозного воздействия на течение заболевания фактически создавало ситуацию «естественного» прогрессирующего течения ВЗК [220].

Ретроспективная оценка течения заболевания у данной категории пациентов при подобном «естественном» течении ВЗК в сравнении с теми пациентами, у которых течение заболевания контролировалось посредством проведения соответствующей терапии, позволила косвенным образом количественно оценить степень риска развития жизнеугрожающих

осложнений в том случае, когда ВЗК уже манифестировало клинически, но диагноз ЯК или БК не был установлен и терапия не проводилась.

Соответственно, в контексте проведенного одноцентрового когортного исследования ситуация установления диагноза ВЗК с последующим отсутствием терапии ВЗК в отношении течения заболевания была патогенетически эквивалентна ситуации отсутствия установленного диагноза ВЗК, так как и в том, и другом случае специфическая терапия не проводилась.

Количественная оценка риска развития жизнеугрожающих осложнений с использованием однофакторного регрессионного анализа Кокса продемонстрировала, что отсутствие специфической терапии повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений при БК в 12,5 раз (95% ДИ 6,3-25,0), а при ЯК – в 17,5 раз (95% ДИ 3,6-84,3).

Экстраполируя полученные значения ОР на ситуацию, при которой у пациента не устанавливается диагноз ВЗК, можно заключить, что отсутствие установленного диагноза с последующим проведением терапии при клинически манифестном заболевании повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с БК в 13 раз, а у пациентов с ЯК – в 18 раз, в сравнении с ситуацией, когда диагноз был своевременно установлен и специфическая терапия начата.

Таким образом, своевременное установление диагноза ВЗК с последующей инициацией специфической терапии является достоверным фактором предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК.

3.1.3. Разработка нейросетевой модели прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника

Несмотря на то, что в рамках одноцентрового когортного исследования были выявлены независимые предикторы развития жизнеугрожающих осложнений, стандартные методы математического моделирования, такие как логистическая регрессия, в данном случае не позволили создать прогностическую модель, позволяющую с достаточной для клинического применения степенью точности прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений при БК и ЯК.

Как было отмечено выше, в отличие от стандартных методов математического моделирования, построение нейронных сетей основано на принципиально ином принципе – принципе обучения [64], что позволило разработать инструмент прогноза развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК и апробировать его в условиях существующей клинической практики [91, 103, 104].

Так как именно urgentные хирургические жизнеугрожающие осложнения ВЗК, приводящие к инвалидизирующим операциями на кишечнике являются наиболее социально важными с точки зрения риска инвалидизации и связанного с этим фактом выраженного снижения качества жизни пациентов, в рамках нейросетевого моделирования была выделена подкатегория urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений, потребовавших срочного оперативного вмешательства (данная подкатегория выделена в рамках категории жизнеугрожающих осложнений в целом).

Согласно общепринятым принципам разработки нейросетевых моделей [64], часть когорты пациентов в одноцентровом когортном исследовании была разделена на «обучающую» и «тестовую» выборки, а в дальнейшем разработанные модели были протестированы в условиях клинической практики в рамках оставшейся части когорты (Рисунок 3.12).

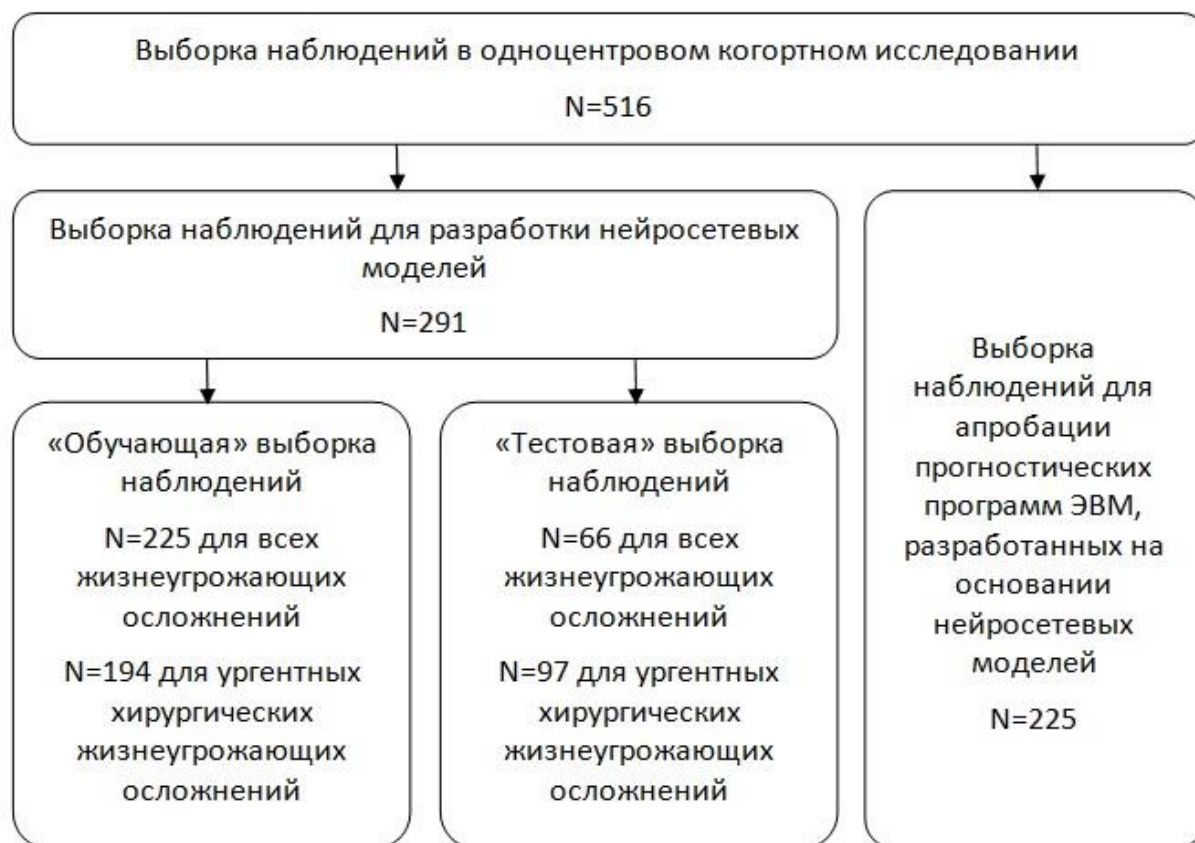


Рисунок 3.12 – Разделение выборки пациентов в одноцентровом когортном исследовании в рамках создания и тестирования нейросетевых моделей

Характеристика выборки пациентов, в рамках которой были разработаны нейронные сети, представлена в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Характеристика выборки пациентов для разработки нейросетевых моделей

	Все пациенты	БК	ЯК
Всего, n (%)	291 (100,0)	139 (100,0)	152 (100,0)
Пол, n (%)			
мужчины	136 (46,7)	57 (41,0)	79 (52,0)
женщины	155 (53,3)	82 (59,0)	73 (48,0)
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	36 [26; 51]	34 [26; 50]	37 [27; 53]

Продолжение Таблицы 3.7

Вариант течения, n (%)			
острое	59 (20,3)	23 (16,5)	36 (23,7)
хроническое рецидивирующее	182 (62,5)	86 (61,9)	96 (63,2)
хроническое непрерывное	50 (17,2)	30 (21,6)	20 (13,2)
Возраст установления диагноза ВЗК, лет (Me (Q ₁ ; Q ₃))	32 (23; 45)	28 (22; 40)	34 (25; 49)
Длительность наблюдения пациента от момента постановки диагноза, нед. (Me (Q ₁ ; Q ₃))	68 (19; 265)	66 (19; 191)	70 (19; 300)
Наличие сопутствующих заболеваний, n (%)			
имеются	226 (77,7)	110 (79,1)	116 (76,3)
отсутствуют	65 (22,3)	29 (20,9)	36 (23,7)
Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний, n (%)			
имеются	64 (22,0)	37 (26,6)	27 (17,7)
отсутствуют	227 (78,0)	102 (73,4)	125 (82,3)
Периферическая артропатия, n (%)			
имеется	77 (26,5)	45 (32,4)	32 (21,1)
отсутствует	214 (73,5)	94 (67,6)	120 (78,9)
Осевая артропатия, n (%)			
имеется	16 (5,5)	7 (5,0)	9 (5,9)
отсутствует	275 (94,5)	132 (95,0)	143 (94,1)
Поражение кожи, n (%)			
имеется	16 (5,5)	9 (6,5)	7 (4,6)
отсутствует	275 (94,5)	130 (93,5)	145 (95,4)
Поражение слизистых оболочек, n (%)			
имеется	18 (6,2)	13 (9,4)	5 (3,3)
отсутствует	273 (93,8)	126 (90,6)	147 (96,7)
Поражение глаз, n (%)			
имеется	11 (3,8)	6 (4,3)	5 (3,3)
отсутствует	280 (96,2)	133 (95,7)	147 (96,7)
Терапия препаратами 5-АСК (пероральными и/или ректальными), n (%)			
получал	234 (80,4)	103 (74,1)	131 (86,2)
не получал	57 (19,6)	36 (25,9)	21 (13,8)

Продолжение Таблицы 3.7

Терапия глюкокортикоидами (системными и/или топическими), n (%)			
получал	126 (43,3)	75 (54,0)	51 (33,6)
не получал	165 (56,7)	64 (46,0)	101 (66,4)
Терапия иммуносупрессорами, n (%)			
получал	77 (26,5)	58 (41,7)	19 (12,5)
не получал	214 (73,5)	81 (58,3)	133 (87,5)
Терапия ГИБП/ТИС, n (%)			
получал	34 (11,7)	22 (15,8)	12 (7,9)
не получал	257 (88,3)	117 (84,2)	140 (92,1)
Приверженность терапии, n (%)			
удовлетворительная	196 (67,4)	91 (65,5)	105 (69,1)
недостаточно удовлетворительная	95 (32,6)	48 (34,5)	47 (30,9)
Наличие нежизнеугрожающих осложнений ВЗК в анамнезе или на момент обращения, n (%)			
выявлены	153 (52,6)	81 (58,3)	72 (47,4)
не выявлены	138 (47,4)	58 (41,7)	80 (52,6)
Развитие жизнеугрожающих осложнений, n (%)			
выявлены	46 (15,8)	31 (22,3)	15 (9,9)
не выявлены	291 (84,2)	260 (77,7)	137 (90,1)
Развитие urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений, n (%)			
выявлены	25 (8,6)	23 (16,5)	2 (1,3)
не выявлены	266 (91,4)	116 (83,5)	150 (98,7)

Методология создания нейронных сетей позволяет использовать различные наборы входных переменных, количество которых не ограничено объемом выборки, как, например, при использовании метода логистической регрессии и ряда других многомерных методов статистического анализа данных [64, 88]. Данная особенность нейронных сетей позволила включить в

анализ широкий спектр входных переменных, кодирующих различные факторы, которые потенциально могут влиять на течение заболевания и взаимно влиять друг на друга (в т.ч. коморбидность и приверженность назначенной терапии).

В рамках нейросетевого моделирования рассматривался период до развития жизнеугрожающего осложнения или до момента последнего обращения пациента в городской центр ВЗК для тех пациентов, у которых жизнеугрожающее осложнение не произошло. Подкатегория urgentных хирургических осложнений включала в себя ряд состояний, потребовавших проведения urgentного хирургического вмешательства, предпринятого во избежание летального исхода (для данных пациентов рассматривался период времени до развития urgentного хирургического осложнения).

Структура оперативных вмешательств, выполненных по поводу urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений в рамках выборки пациентов для разработки нейросетевых моделей, представлена на Рисунке 3.13. Более чем у половины из числа пациентов, которым потребовалось urgentное хирургическое вмешательство, была выполнена резекция кишечника, почти у четверти пациентов – гемиколэктомия.

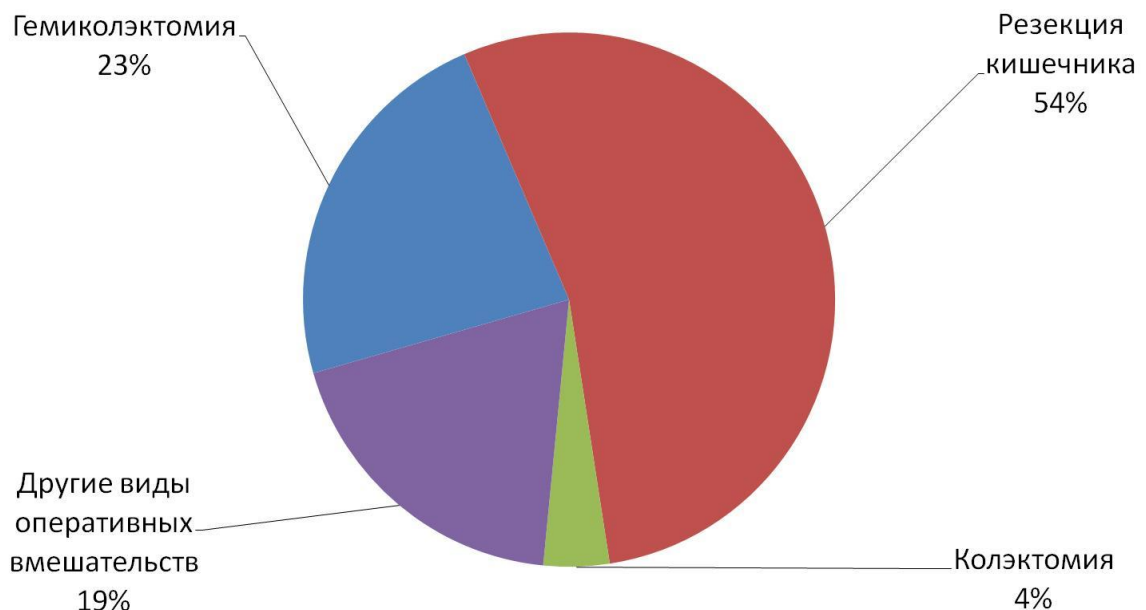


Рисунок 3.13 – Структура оперативных вмешательств по поводу urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений ВЗК

Характеристики разработанных нейронных сетей для прогнозирования всех жизнеугрожающих осложнений и подгруппы urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Характеристики нейронных сетей

Параметр нейронной сети	Прогнозируемый исход	
	Жизнеугрожающие осложнения	Ургентные хирургические жизнеугрожающие осложнения
Обучающая выборка, %	72,2	66,8
Тестовая выборка, %	27,8	33,2
Количество слоев нейронной сети, ед.	3	3
Количество нейронов входного слоя, ед.	40	36
Количество нейронов скрытого слоя, ед.	9	5
Количество нейронов выходного слоя, ед.	2	2
Доля верно классифицированных категорий в обучающей выборке, %	100,0	99,4
Доля верно классифицированных категорий в тестовой выборке, %	97,1	98,3
Площадь под ROC-кривой, отн. ед.	1,000	0,999

Диагностические показатели разработанных нейросетевых моделей представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.9 – Диагностические показатели нейросетевых моделей

Показатель	Прогнозируемый исход	
	Жизнеугрожающие осложнения	Ургентные хирургические жизнеугрожающие осложнения
Общая доля правильных ответов, %	97,1	98,3
Чувствительность, %	100,0	100,0
Специфичность, %	95,0	96,6

Перечень переменных, отобранных нейронными сетями для включения в модели в процессе их обучения, представлен в Таблице 3.10: для прогнозирования жизнеугрожающих осложнений нейронной сетью были отобраны 18 переменных, для прогнозирования urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений – 16 переменных.

Таблица 3.10 – Предикторы, включенные в нейросетевые модели

Предиктор	Наличие переменной в модели	
	Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений	Прогнозирование urgentных хирургических осложнений
Пол	да	да
Вариант ВЗК (БК/ЯК)	да	да
Вариант течения (острое, хроническое рецидивирующее, хроническое непрерывное)	да	да
Возраст установления диагноза ВЗК	да	да
Длительность периода наблюдения от момента постановки диагноза до момента оценки риска развития жизнеугрожающих осложнений	да	да
Наличие сопутствующих заболеваний	да	да
Наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний	да	да
Наличие периферической артропатии в анамнезе	да	да
Наличие осевой артропатии в анамнезе	да	да
Наличие поражения слизистых оболочек в анамнезе	да	нет
Наличие поражения кожи в анамнезе	да	да
Наличие поражения глаз в анамнезе	да	да
Наличие нежизнеугрожающих осложнений ВЗК в анамнезе	да	да
Применение препаратов 5-АСК в анамнезе	да	да
Применение глюкокортикоидов в анамнезе	да	да
Применение иммуносупрессоров в анамнезе	да	да

Продолжение Таблицы 3.10

Применение препаратов ГИБП/ТИС в анамнезе	да	нет
Приверженность пациента назначенной терапии	да	да

Таким образом, в результате проведенного анализа данных были разработаны две нейросетевые модели, позволяющие с достаточной для клинического применения точностью прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений ВЗК [91].

3.1.4. Разработка практического инструмента прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника

На основании разработанных нейросетевых моделей были разработаны 2 программных продукта:

1. Программа ЭВМ «Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений» [104].
2. Программа ЭВМ «Прогноз ВЗК – риск urgentных хирургических осложнений» [103].

Пользовательский интерфейс данных программ представлен на Рисунках 3.14 и 3.15.

Диагностические показатели программ и клиническая интерпретация результатов их использования представлены в Таблицах 3.11 и 3.12 соответственно.

Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений

Пол
 Мужской Женский

Вариант ВЗК
 Язвенный колит Болезнь Крона

Вариант течения ВЗК:

Возраст, в котором был установлен диагноз, лет:

Сколько недель прошло от момента постановки диагноза ВЗК до настоящего времени (12 мес. = 52 недели):

Наличие сопутствующих заболеваний (помимо ВЗК)

Наличие сопутствующих АУТОИММУННЫХ заболеваний (помимо ВЗК)

Наличие периферической артропатии в анамнезе (артралгии, артриты)

Наличие осевой артропатии в анамнезе (анкилозирующий спондилит, сакроилеит)

Наличие поражения слизистых оболочек в анамнезе (афтозный стоматит)

Наличие поражения кожи в анамнезе (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)

Наличие поражения глаз в анамнезе (увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)

Наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе (не требующая гемотрансфузии анемия, белково-энергетическая недостаточность, компенсированная стриктура, интраабдоминальный абсцесс или инфильтрат, свищи, анальная трещина, парапроктит)

Лечение препаратами 5-АСК в анамнезе (пероральными и/или ректальными)

Лечение глюкокортикоидами в анамнезе (системными и/или пероральными топическими)

Лечение иммуносупрессорами в анамнезе (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат)

Лечение какими-либо препаратами генно-инженерной биологической терапии в анамнезе

Приверженность пациента к назначенному лечению (в случае отсутствия терапии ВЗК в анамнезе указывается "неудовлетворительная") Удовлетворительная Неудовлетворительная

Оценка риска развития жизнеугрожающих осложнений воспалительного заболевания кишечника у взрослых пациентов: требующая гемотрансфузии анемия, токсическая дилатация кишки, перфорация кишки, декомпенсированная стриктура и прочие требующие ургентной хирургической операции осложнения, рак/дисплазия толстой кишки (прогнозирование проводится только для тех пациентов, у которых в анамнезе не было вышеуказанных жизнеугрожающих осложнений ВЗК)

Риск развития жизнеугрожающих осложнений

57,99

Высокий риск

Интерпретация результата:

При высоком риске вероятность того, что жизнеугрожающее осложнение произойдет, составляет от 52% до 76%.

При низком риске вероятность того, что жизнеугрожающее осложнение не произойдет, составляет от 94% до 99%.

Рисунок 3.14 – Пользовательский интерфейс программы «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений»

Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений

Пол: Мужской Женский

Вариант ВЗК: Язвенный колит Болезнь Крона

Вариант течения ВЗК:

Возраст, в котором был установлен диагноз, лет:

Сколько недель прошло от момента постановки диагноза ВЗК до настоящего времени (12 мес. = 52 недели):

Наличие сопутствующих заболеваний (помимо ВЗК)

Наличие сопутствующих АУТОИММУННЫХ заболеваний (помимо ВЗК)

Наличие периферической артропатии в анамнезе (артралгии, артриты)

Наличие осевой артропатии в анамнезе (анкилозирующий спондилит, сакроилеит)

Наличие поражения кожи в анамнезе (узловатая эритема, гангренозная пиодермия)

Наличие поражения глаз в анамнезе (uveит, ирит, иридоциклит, эписклерит)

Наличие нежизнеугрожающих осложнений в анамнезе (не требующая гемотранфузии анемия, белково-энергетическая недостаточность, компенсированная стриктура, интраабдоминальный абсцесс или инфильтрат, свищи, анальная трещина, парапроктит)

Лечение препаратами 5-АСК в анамнезе (пероральными и/или ректальными)

Лечение глюкокортикоидами в анамнезе (системными и/или пероральными топическими)

Лечение иммуносупрессорами в анамнезе (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат)

Приверженность пациента к назначенному лечению (в случае отсутствия терапии ВЗК в анамнезе указывается "неудовлетворительная") Удовлетворительная Неудовлетворительная

Оценка риска развития жизнеугрожающего хирургического осложнения воспалительного заболевания кишечника у взрослых пациентов, требующего выполнения urgentной хирургической операции: гемиколэктомия, колэктомия, резекция кишечника, другие urgentные хирургические операции (прогнозирование проводится только для тех пациентов, у которых в анамнезе ранее не было каких-либо жизнеугрожающих осложнений ВЗК)

Риск развития urgentных хирургических осложнений

0,0001

Низкий риск

Интерпретация результата:

При высоком риске вероятность того, что urgentное хирургическое жизнеугрожающее осложнение произойдет, составляет от 60% до 87%.

При низком риске вероятность того, что urgentное хирургическое жизнеугрожающее осложнение не произойдет, составляет от 97% до 100%.

Рисунок 3.15 – Пользовательский интерфейс программы «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений»

Таблица 3.11 – Диагностические показатели программ

Показатель	Программа «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений»	Программа «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений»
	% [95% ДИ]	
Чувствительность	84,8 [71,8-92,4]	92,3 [75,9-97,9]
Специфичность	91,4 [87,3-94,3]	97,4 [94,7-98,7]
Прогностическая ценность положительного результата	65,0 [52,4-75,8]	77,4 [60,2-87,4]
Прогностическая ценность отрицательного результата	97,0 [93,9-98,5]	99,2 [97,2-99,8]
Точность	90,4 [86,5-93,3]	96,9 [94,2-98,4]

Таблица 3.12 – Интерпретация результатов использования программ

Программа	Полученный результат использования программы	
	«Высокий риск»	«Низкий риск»
Программа «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений»	Вероятность того, что жизнеугрожающее осложнение произойдет, составляет от 52% до 76%	Вероятность того, что жизнеугрожающее осложнение не произойдет, составляет от 94% до 99%
Программа «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений»	Вероятность того, что urgentное хирургическое жизнеугрожающее осложнение произойдет, составляет от 60% до 87%	Вероятность того, что urgentное хирургическое жизнеугрожающее осложнение не произойдет, составляет от 97% до 100%

Результаты апробации программ в условиях клинической практики (Рисунок 3.11) и сопоставление данных результатов с рассчитанными диагностическими показателями представлены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Результаты апробации программ

Параметр	Программа «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений»	Программа «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений»
Рассчитанный 95% ДИ чувствительности, %	71,8-92,4	75,9-97,9
Доля пациентов, у которых был спрогнозирован исход из числа пациентов, у которых он фактически произошел, %	75,0	81,8
Рассчитанный 95% ДИ специфичности, %	87,3-94,3	94,7-98,7
Доля пациентов, у которых не был спрогнозирован исход из числа пациентов, у которых он фактически не произошел, %	87,6	95,8

Таким образом, клиническая апробация программ позволила установить, что фактические результаты применения обеих разработанных программ демонстрируют показатели точности, соответствующие расчетным, и могут быть использованы в клинической практике.

Выявление высокого риска развития жизнеугрожающего осложнения по результатам использования программ может служить основанием для принятия решения о тщательной оценке клинической картины заболевания и решения вопроса об усилении терапии ВЗК, например, путем назначения ГИБП/ТИС.

Так как в структуре жизнеугрожающих осложнений ВЗК наиболее социально значимыми являются urgentные хирургические осложнения, были разработаны и утверждены методические рекомендации Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга по использованию программы «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений» [92].

3.2. Повышение эффективности диагностики воспалительных заболеваний кишечника в дебюте заболевания

Так как своевременное установление диагноза ВЗК является потенциальным фактором предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений [47, 94], существенный практический интерес представляет разработка автоматизированных алгоритмов первичной диагностики ВЗК и дифференциальной диагностики БК и ЯК.

Согласно действующим клиническим рекомендациям, в основе диагностики ВЗК лежит оценка клинических, эндоскопических и гистологических данных, а также результатов использования визуализирующих методов диагностики. При этом ключевыми диагностическими признаками ВЗК являются характерные изменения слизистой оболочки кишечника и специфические гистологические признаки заболевания, причем основными «верифицирующими» признаками БК

являются наличие гранулем, иммуновоспалительное поражение тонкой кишки и гистологическая «сегментарность» («очаговость») поражения кишечника [21, 31, 50, 51, 72, 183, 184].

В существующей клинической практике наибольшую трудность при проведении дифференциальной диагностики между БК и ЯК представляет собой изолированное иммуновоспалительное поражение толстой кишки в дебюте заболевания, при котором врачу, не имеющему достаточного опыта ведения пациентов с ВЗК, становится достаточно трудно установить верный диагноз – БК или ЯК [47], и данное обстоятельство имеет критическое значение, так как «стартовая» терапия БК по типу колита и терапия ЯК в дебюте заболевания существенно различается [50, 51].

Опыт первичной диагностики ЯК и БК в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» позволил выделить основные причины несвоевременной диагностики ВЗК, к числу которых относятся следующие [47, 48]:

- недостаточная осведомленность врачей первичного звена здравоохранения о патогномоничных клинических, анамнестических, эндоскопических и гистологических признаках ВЗК;
- отсутствие осмотра терминального отдела подвздошной кишки при эндоскопическом исследовании кишечника;
- невыполнение мультифокальной биопсии в рамках эндоскопического обследования;
- отсутствие детализированного описания микроскопической картины слизистой оболочки кишечника в рамках гистологического заключения;
- недостаточное внимание к хирургическим осложнениям в анамнезе заболевания, таким как анальные трещины, парапроктиты, наружные свищи, «необъяснимые» перфорации кишки и др.;
- установление диагноза ЯК при наличии у пациента БК (и обратная ситуация).

3.2.1. Результаты одноцентрового диагностического исследования

Так как, наиболее трудной диагностической ситуацией, с которой сталкивается в рутинной практике врач при обращении пациента с подозрением на ВЗК, является изолированное поражение толстой кишки, для решения данной диагностической задачи по проведению дифференциальной диагностики поражения толстой кишки при БК и ЯК было проведено одноцентровое диагностическое исследование, позволившее разработать дифференциально-диагностическую модель БК и ЯК на основании комплекса клинических, эндоскопических и гистологических признаков поражения толстой кишки [31].

Предварительно в данное исследование были отобраны 1681 гистологическое заключение и 311 историй болезни пациентов, наблюдавшихся в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» в период 2021-2023 гг. После проверки отобранных наблюдений на соответствие критериям включения/невключения (Таблица 2.2) финальная выборка наблюдений составила 95 пациентов: окончательный диагноз БК был установлен у 60-ти пациентов, окончательный диагноз ЯК – у 35-ти пациентов. Медиана возраста пациентов с БК составила 35 лет ($Q_1 = 26$; $Q_3 = 50$), пациентов с ЯК – 30 лет ($Q_1 = 24$; $Q_3 = 41$).

На основании медицинской документации пациентов были собраны детализированные данные о кишечных жалобах, эндоскопической картине заболевания и результатах гистологического исследования биоптатов (Таблица 3.14).

Как видно из Таблицы 3.14, при БК статистически значимо чаще встречалась эндоскопическая «сегментарность» поражения, а при ЯК статистически значимо чаще встречались базальный плазмоцитоз, деформация крипт и уменьшение количества бокаловидных клеток по результатам гистологического исследования биоптатов.

В контексте рассмотрения ключевых («верифицирующих») признаков БК следует отметить, что гранулемы в слизистой оболочке толстой кишки в изучаемой подгруппе пациентов с БК были обнаружены только у 1 пациента (1,7%), а гистологическая «сегментарность» поражения кишечника – у 29 пациентов (40,0%).

Таблица 3.14 – Распространенность кишечных жалоб, эндоскопических и гистологических изменений слизистой оболочки толстой кишки при БК и ЯК

Характеристика заболевания		N (%)		p
		БК с поражением толстой кишки	ЯК	
Кишечные жалобы	Учащение стула до 3-х раз в сутки и более	21 (35,0)	14 (40,0)	0,626
	Изменение консистенции стула в сторону неоформленного, кашицеобразная или жидкого	35 (58,3)	27 (77,1)	0,063
	Примесь крови в стуле	26 (43,3)	13 (37,1)	0,554
	Примесь слизи в стуле	14 (23,3)	13 (37,1)	0,150
	Боль или дискомфорт в животе	26 (43,3)	13 (37,1)	0,554
	Эндоскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки	Гиперемия	26 (43,3)	18 (51,4)
	Эрозии или афты	22 (36,7)	12 (34,4)	0,801
	Язвы	11 (18,3)	5 (14,3)	0,611
	Контактная кровоточивость и ранимость	10 (16,7)	7 (20,0)	0,683
	Стертость сосудистого рисунка	22 (36,7)	11 (31,4)	0,605
	Псевдополипы	4 (6,7)	2 (5,7)	0,854
	«Сегментарность» поражения кишечника	29 (48,3)	4 (11,4)	<0,001
Гистологические изменения со стороны толстой кишки	Воспалительная инфильтрация	60 (100,0)	33 (94,3)	0,133
	Базальный плазмозитоз	16 (26,7)	17 (48,6)	0,031
	Деформация крипт	26 (43,3)	24 (68,6)	0,017
	Криптиты	33 (55,0)	19 (54,3)	0,946
	Крипт-абсцессы	16 (26,7)	14 (40,0)	0,177
	Уменьшение количества бокаловидных клеток	4 (6,7)	9 (25,7)	0,022

В условиях клинической практики для того, чтобы установить окончательный диагноз ЯК или БК с поражением толстой кишки, врачу необходимо учитывать всю совокупность кишечных жалоб, определенных эндоскопических и гистологических признаков ВЗК, и в качестве математического аналога данного дифференциально-диагностического процесса была построена бинарная логистическая регрессионная модель. Результаты проведенного многофакторного логистического регрессионного анализа представлены на Рисунке 3.16 и в Таблице 3.14.

В данном многомерном анализе зависимой бинарной переменной был окончательный диагноз: БК имела код «1», ЯК – код «0», а предикторами – указанные в Таблице 3.15 и на Рисунке 3.16 клинические, эндоскопические и гистологические признаки заболевания.

Таблица 3.15 – Результаты оценки статистически значимых связей между признаками ВЗК и наличием у пациента БК в рамках многофакторного логистического регрессионного анализа

Предиктор	ОШ [95% ДИ]	p
Наличие боли или дискомфорта в животе	5,36 [1,20-24,07]	0,028
Наличие крови в стуле	5,38 [1,08-26,86]	0,040
Наличие слизи в стуле	0,14 [0,03-0,71]	0,018
Изменение консистенции стула в сторону неоформленного, кашицеобразного или жидкого	0,13 [0,03-0,51]	0,003
Эндоскопически выявленная «сегментарность» поражения слизистой оболочки кишечника	9,68 [2,40-39,06]	0,001
Наличие деформации крипт	0,21 [0,06-0,71]	0,012
Наличие крипт-абсцессов	0,22 [0,05-0,98]	0,047
Уменьшение количества бокаловидных клеток	0,05 [0,01-0,36]	0,003

Таким образом, статистически значимыми предикторами наличия у пациента с поражением толстой кишки БК были эндоскопическая «сегментарность» поражения кишечника, наличие крови в стуле и наличие болей или дискомфорта в животе. Статистически значимыми предикторами наличия у пациента ЯК были уменьшение количества бокаловидных клеток в

слизистой оболочке, наличие крипт-абсцессов и деформации крипт, изменение консистенции стула в сторону неоформленного, кашицеобразного или жидкого и наличие слизи в стуле.



Рисунок 3.16 – Предикторы наличия у пациента с поражением толстой кишки БК или ЯК колита в многофакторной логистической регрессионной модели

ROC-кривая для полученной логистической регрессионной модели представлена на Рисунке 3.17: значение AUC для модели составило 0,885.

Все диагностические характеристики логистической регрессионной модели представлены в Таблице 3.16: как видно из представленных данных, полученные диагностические характеристики позволяют рассматривать разработанную модель как применимую в клинической практике.

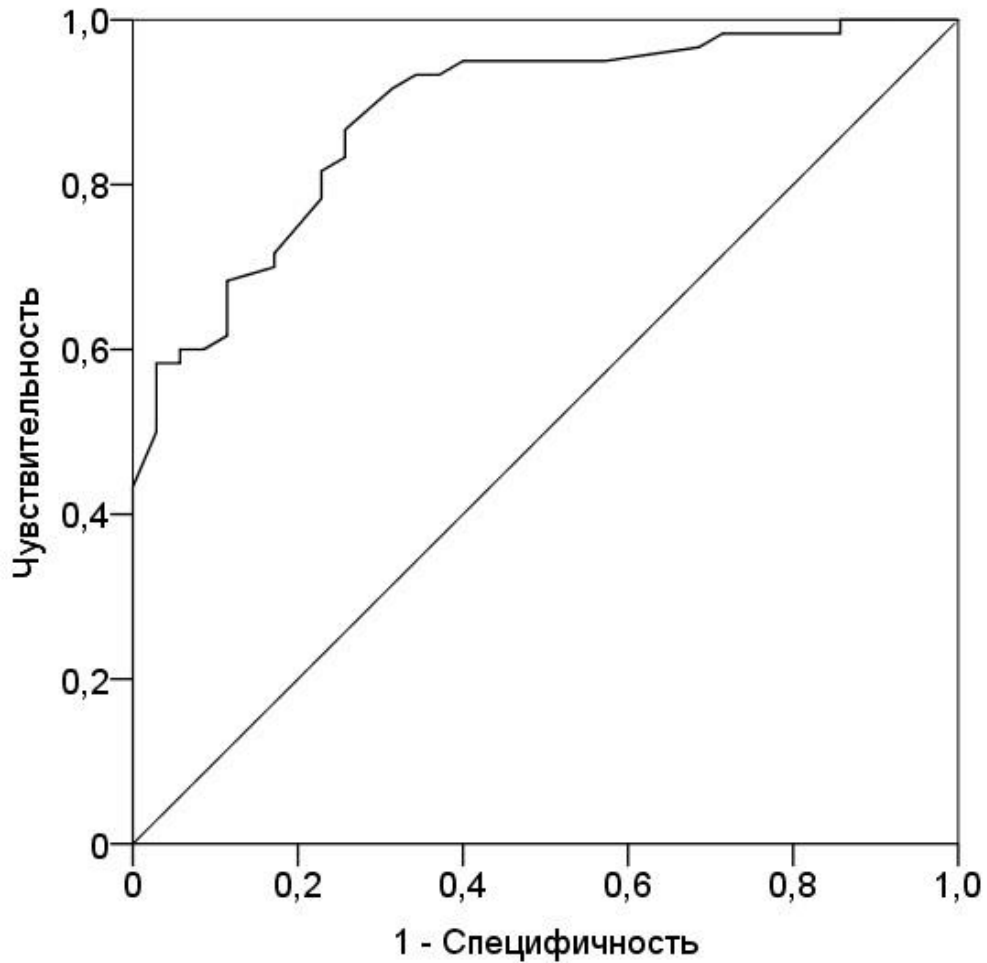


Рисунок 3.17 – ROC-кривая для бинарной логистической регрессионной модели

Таблица 3.16 – Диагностические характеристики логистической регрессионной модели

Диагностическая характеристика модели	Значение
Чувствительность	91,7%
Специфичность	68,6%
Предсказательная ценность положительного результата	83,3%
Предсказательная ценность отрицательного результата	82,8%
Точность	83,2%

Модель позволяет рассчитать вероятность того, имеется ли у пациента БК, на основании рассчитанного значения вероятности наличия БК (P) в соответствии с формулой:

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(5,36 \cdot x_1 + 5,38 \cdot x_2 + 0,14 \cdot x_3 + 0,13 \cdot x_4 + 9,68 \cdot x_5 + 0,21 \cdot x_6 + 0,22 \cdot x_7 + 0,05 \cdot x_8 + 9,89)}}$$

где P – вероятность наличия у пациента БК, а предикторы $x_1 \dots x_8$ принимают значения «0» или «1» в зависимости от наличия (значение «1») или отсутствия (значение «0») соответствующего проявления заболевания:

- x_1 – присутствие боли или дискомфорта в животе;
- x_2 – присутствие крови в стуле;
- x_3 – присутствие слизи в стуле;
- x_4 – изменение консистенции стула в сторону неоформленного, кашицеобразного или жидкого;
- x_5 – эндоскопически выявленная «сегментарность» поражения слизистой оболочки кишечника;
- x_6 – присутствие деформации крипт в каком-либо из биоптатов;
- x_7 – присутствие крипт-абсцессов в каком-либо из биоптатов;
- x_8 – уменьшение количества бокаловидных клеток в каком-либо из биоптатов.

Согласно классическому представлению о логистических регрессионных моделях [88], в представленной формуле при значении P , равном и большем 0,5, заболевание расценивается как БК, а при значении меньшем 0,5 – как ЯК.

Тем не менее, с учетом высокой клинической значимости решения о том, какой именно диагноз из двух возможных будет установлен у пациента, подобная однозначная «дихотомизация» результатов применения вышеуказанной формулы (однозначное наличие БК или однозначное наличие ЯК) не может удовлетворить потребности клинической практики. По этой причине спектр возможных «отсекающих» значений P был разделен не на две ($P < 0,5 / P \geq 0,5$), а на 4 градации (Рисунок 3.18), с целью получения врачом более детализированной информации для принятия клинического решения о наличии у пациента БК или ЯК.

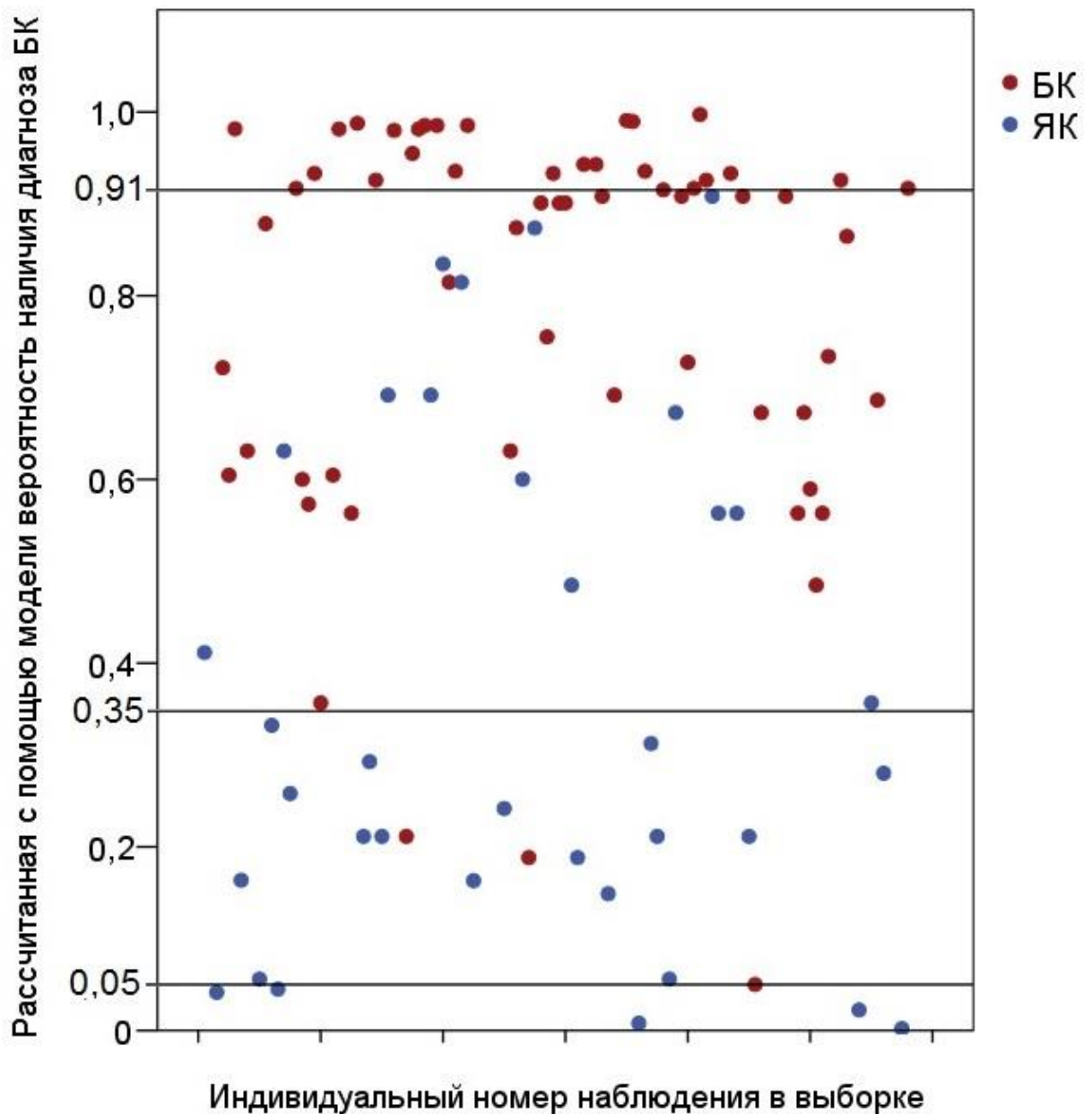


Рисунок 3.18 – Распределение включенных в анализ наблюдений в разрезе окончательного диагноза в зависимости от рассчитанного значения вероятности наличия у пациента БК (P)

Как видно из представленных на Рисунке 3.18 данных, в случае $P \geq 0,91$ все пациенты имели диагноз БК, а в случае $P < 0,05$ все пациенты имели диагноз ЯК. При $0,05 \leq P < 0,35$ была высока вероятность наличия у пациента ЯК (при данном диапазоне значений P на 15 пациентов с ЯК приходится только 3 пациента с БК): в данном диапазоне значений P вероятность наличия у пациента ЯК была выше в 5 раз по сравнению с наличием БК. Соответственно, при $0,35 < P < 0,91$ на 31 пациента с БК приходилось 14

пациентов с ЯК: в данном диапазоне значений Р вероятность наличия у пациента БК была выше в 2 раза по сравнению с наличием ЯК.

Клиническая интерпретация результатов использования разработанной модели дифференциальной диагностики ЯК и БК с поражением толстой кишки представлена в Таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Клиническая интерпретация результатов использования модели дифференциальной диагностики ЯК и БК с поражением толстой кишки

Значение Р	Клиническая интерпретация
0,911-1,0	Высокая вероятность диагноза БК
0,351-0,91	Вероятен диагноз БК (вероятность наличия у пациента БК выше в 2 раза по сравнению с наличием язвенного колита)
0,051-0,35	Вероятен диагноз ЯК (вероятность наличия у пациента ЯК выше в 5 раз по сравнению с наличием БК)
0-0,05	Высокая вероятность диагноза ЯК

Таким образом, разработана применимая в клинической практике математическая модель дифференциальной диагностики ЯК и БК по типу колита в дебюте и в раннем периоде течения ВЗК. Модель может быть использована в тех сложных диагностических случаях при изолированном поражении толстой кишки, когда отсутствуют характерные признаки БК, такие как наличие гранулем, стриктуры, гистологическая «сегментарность» поражения кишечника, свищи, абсцессы брюшной полости, перианальное поражение и ряд других.

При этом следует отметить, что патогномоничная для БК «сегментарность» поражения кишечника должна быть подтверждена по результатам именно гистологического, а не эндоскопического исследования.

Преимуществом разработанной диагностической модели является возможность ее использования в рамках необходимого объема обследования пациента, установленного действующими клиническими рекомендациями в отношении ведения пациентов с ЯК и БК в рамках рутинного диагностического процесса [50, 51].

3.2.2. Разработка автоматизированного программного алгоритма диагностики воспалительных заболеваний кишечника в дебюте заболевания

В результате одноцентрового когортного исследования было установлено, что своевременная диагностика ВЗК с последующим назначением соответствующей терапии является протективным фактором в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК. Соответственно, актуальной клинической задачей является разработка такого подхода к диагностике ВЗК, который позволил бы достаточно быстро установить диагноз БК и ЯК в условиях амбулаторного приема или стационарного ведения пациента врачом терапевтического или хирургического профиля, не обязательно имеющим достаточный опыт первичной диагностики ВЗК, но имеющим регламентированные действующими клиническими рекомендациями результаты обследования пациента [50, 51].

Для решения данной задачи был разработан автоматизированный алгоритм дифференциальной диагностики ВЗК, применимый в условиях амбулаторной и стационарной клинической практики.

Данный автоматизированный алгоритм реализован в рамках программы ЭВМ «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника» [105].

В основу работы данного программного продукта заложена представленная выше модель дифференциальной диагностики БК и ЯК, разработанная в рамках одноцентрового диагностического исследования, а также общие принципы диагностики и дифференциальной диагностики ВЗК в рамках действующих клинических рекомендаций [50, 51, 183, 184], с учетом опыта диагностического процесса при первичной диагностике ВЗК в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» [31, 47, 48].

Программа предназначена для использования гастроэнтерологами, терапевтами, врачами общей практики, хирургами. Область применения

программы: установление предварительного диагноза ЯК или БК, либо исключение данных заболеваний на основании клинических, эндоскопических и гистологических данных у пациентов в возрасте 18 лет и старше.

Требуемыми обязательными условиями использования программы являются следующие:

- пациенту выполнено эндоскопическое исследование кишечника с обязательным осмотром терминального отдела подвздошной кишки;
- в рамках эндоскопического исследования кишечника выполнена мультифокальная биопсия: проведена из различных отделов толстой кишки и из терминального отдела подвздошной кишки;
- исключены паразитозы и кишечные инфекции (бактерии дизентерийной и тифо-паратифозной группы, токсигенные *Clostridium difficile*).

Пользовательский интерфейс программы ЭВМ «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника» представлен на Рисунках 3.19-3.22.

The screenshot shows a window titled "ImmunoinflammatoryHelper" with a menu bar containing "Настройки" and "Справка". The main area is divided into four tabs: "Клинические проявления", "Результаты илеоколоноскопии", "Результаты гистологического исследования биоптатов", and "Диагностическое заключение". The "Клинические проявления" tab is active, displaying a table for data entry.

Детализация	Да	Нет	Информация отсутствует
Наличие крови в стуле	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Учащение стула	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Изменение консистенции стула в сторону неоформленного, кашицеобразного или жидкого (тип 6-7 по Бристольской шкале форм стула)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Боли или дискомфорт в животе	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Наличие в анамнезе или по результатам обследования наружных или внутренних свищей, парапроктита, инфильтрата или абсцесса брюшной полости, перфорации кишки	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

At the bottom of the window, there is a section titled "Обязательные условия использования программы:" with a yellow warning icon. It lists three conditions, each with a checkmark:

- ✓ Проведенная видеокколоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки.
- ✓ Проведение мультифокальной биопсии (в т.ч. из подвздошной кишки).
- ✓ Подробное гистологическое описание (описание «хроническое воспаление» не является подробным).

A "Продолжить заполнение" button is located at the bottom right of the form area.

Рисунок 3.19 – Диагностический блок интерфейса программы для внесения сведений о клинических проявлениях заболеваний

ImmunoinflammatoryHelper

Настройки Справка

Клинические проявления Результаты илеоколоноскопии Результаты гистологического исследования биоптатов Диагностическое заключение

Детализация

	Да	Нет	Информация отсутствует
В терминальном отделе подвздошной кишки выявлено хотя бы одно патологическое изменение из числа указанных: эрозия, афта, язва, контактная ранимость, стриктура (сужение), свищ	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В толстой кишке выявлена гиперемия слизистой оболочки	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В толстой кишке выявлена хотя бы одна эрозия и/или язва	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В толстой кишке выявлена контактная ранимость слизистой оболочки	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В толстой кишке выявлена стертость или сглаженность сосудистого рисунка	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В толстой кишке выявлена стриктура (сужение)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В толстой кишке выявлены псевдополипы	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Эндоскопически определяется сегментарное (очаговое) поражение кишечника – т.е. отсутствует непрерывность поражения кишечника начиная от прямой кишки (если каких-либо признаков поражения кишечника нет, то ответ на данный вопрос - "нет")	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Вернуться назад Продолжить заполнение

⚠ Обязательные условия использования программы:

- ✓ Проведенная видеолоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки.
- ✓ Проведение мультифокальной биопсии (в т.ч. из подвздошной кишки).
- ✓ Подробное гистологическое описание (описание «хроническое воспаление» не является подробным).

Рисунок 3.20 – Диагностический блок интерфейса программы для внесения результатов илеоколоноскопии

ImmunoinflammatoryHelper

Настройки Справка

Клинические проявления Результаты илеоколоноскопии Результаты гистологического исследования биоптатов Диагностическое заключение

Детализация

	Да	Нет	Информация отсутствует
В каком-либо из биоптатов обнаружена хотя бы одна гранулёма	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В биоптате из терминального отдела подвздошной кишки выявлено хотя бы одно патологическое изменение из числа указанных: воспалительная инфильтрация, деформация крипт (нарушение архитектоники крипт), криптит, крипт-абсцессы	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В одном или нескольких биоптатах из толстой кишки выявлена воспалительная инфильтрация	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В одном или нескольких биоптатах из толстой кишки выявлен базальный плазмцитоз (наличие большого количества плазматических клеток между дном крипт и мышечной пластинкой слизистой оболочки)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В одном или нескольких биоптатах из толстой кишки выявлена деформация крипт (нарушение архитектоники крипт)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В одном или нескольких биоптатах из толстой кишки выявлен криптит	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В одном или нескольких биоптатах из толстой кишки выявлены крипт-абсцессы	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В одном или нескольких биоптатах из толстой кишки выявлено уменьшение количества бокаловидных клеток	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Гистологически определяется сегментарное (очаговое) поражение кишечника – т.е. отсутствует непрерывность поражения кишечника начиная от прямой кишки (если каких-либо признаков поражения кишечника нет, то ответ на данный вопрос - "нет")	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Вернуться назад Представить диагностическое заключение

⚠ Обязательные условия использования программы:

- ✓ Проведенная видеолоноскопия с осмотром терминального отдела подвздошной кишки.
- ✓ Проведение мультифокальной биопсии (в т.ч. из подвздошной кишки).
- ✓ Подробное гистологическое описание (описание «хроническое воспаление» не является подробным).

Рисунок 3.21 – Диагностический блок интерфейса программы для внесения результатов гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишечника

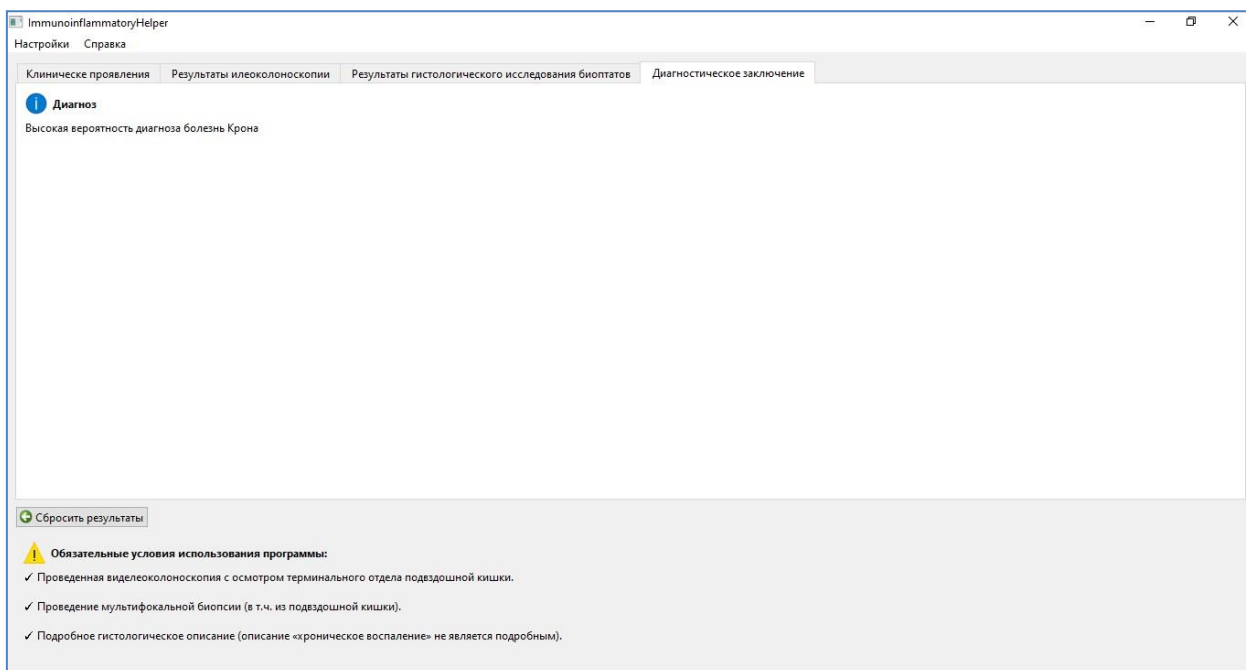


Рисунок 3.22 – Блок представления результатов использования программы

Для использования программы ЭВМ «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника» врач-пользователь вводит в программу информацию о клинических проявлениях заболевания, результатах эндоскопического исследования кишечника и результатах гистологического исследования биоптатов, полученных при мультифокальной биопсии, указанных на Рисунках 3.19-3.20.

В связи с многообразием возможных сочетаний клинических, эндоскопических и гистологических признаков имеющих разное по клинической важности значение, все возможные диагностические ситуации в рамках диагностического блока программы были сгруппированы в рамках набора из 40 кейсов, т.е. определенных наборов (сочетаний) признаков заболевания, по каждому из которых программа выдает определенное диагностическое заключение (Рисунок 3.21).

В отдельный кейс выделено использование модели дифференциальной диагностики ВЗК при изолированном поражении толстой кишки, разработанной в результате проведения одноцентрового диагностического исследования [31], 38 кейсов включали определенные сочетания

диагностических признаков, и отдельный кейс «Х» выделен для ситуаций, которые не могут быть дифференцированы программой.

Ряд кейсов в диагностическом заключении не имеют указания на БК или ЯК, а представляют информацию о тех вероятных при данном сочетании признаков диагнозах, с которыми проводится дифференциальная диагностика ВЗК (например, микроскопический колит, синдром раздраженного кишечника и др.). Детализация указанных диагностических кейсов и соответствующие заключения представлены в Приложении А.

Таким образом, программа «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника» [105], рассматриваемая как система поддержки принятия решений (цифровой ассистент врача), помогает на основании клинических, эндоскопических и гистологических данных в рамках обследования, регламентированного действующими клиническими рекомендациями [50, 51], своевременно провести диагностику и дифференциальную диагностику ВЗК в дебюте заболевания, и, соответственно, инициировать необходимую терапию ВЗК, которая, в свою очередь, является превентивным фактором в отношении прогрессирования заболевания, в т.ч. развития жизнеугрожающих осложнений.

3.3. Оценка возможности экстраполяции результатов одноцентрового когортного исследования на популяцию пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в масштабах региона

Одноцентровое когортное исследование было проведено на базе специализированного городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», в который по определенным показаниям маршрутизируются пациенты, проживающие в 9-ти из 18-ти районов города. Основными показаниями для направления пациентов в городские центры ВЗК являются необходимость уточнения диагноза, отсутствие эффекта от проводимого

лечения или его непереносимость, необходимость проведения геноинженерной биологической терапии [99].

С учетом отмеченного выше, популяция пациентов с ВЗК, наблюдающихся в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», потенциально может иметь систематические отличия от популяции пациентов, наблюдающихся в иных лечебных учреждениях региона, не специализирующихся на наблюдении пациентов с данной патологией.

С точки зрения методологии выборочных эпидемиологических исследований, ключевым аспектом применения их результатов является оценка возможности экстраполяции («генерализации») полученных выборочных данных на всю генеральную совокупность наблюдений. В контексте данной диссертационной работы этот аспект предполагает оценку возможности экстраполяции полученных в рамках одноцентрового когортного исследования выборочных данных о распространенности жизнеугрожающих осложнений ВЗК на популяцию пациентов с ВЗК в регионе в целом (в математическом представлении – генеральной совокупности пациентов с ВЗК региона).

Для оценки возможности экстраполяции полученных выборочных эпидемиологических данных на популяцию пациентов с ВЗК региона, демографические данные и клинические характеристики течения ВЗК, представленные в одноцентровом когортном исследовании, были сопоставлены с характеристиками пациентов, полученными в результате проведения многоцентрового регионального исследования (Рисунок 2.1). Многоцентровое региональное исследование охватывало пациентов с ВЗК, наблюдавшихся в 48-ми амбулаторных и стационарных медицинских учреждениях Санкт-Петербурга, не являющихся медицинскими центрами, специализирующимися на наблюдении пациентов с ВЗК.

Следует отметить, что городской центр ВЗК, в рамках которого было проведено одноцентровое когортное исследование, специализируется как на

амбулаторном, так и на стационарном лечении пациентов с ВЗК. Соответственно, сравнение данных одноцентрового когортного исследования и многоцентрового регионального исследования было проведено стратифицировано – были выделены страты амбулаторных и стационарных пациентов с ВЗК, и сравнение результатов исследований проводилось в разрезе данных страт.

3.3.1. Результаты многоцентрового регионального исследования

Характеристики пациентов, включенных в многоцентровое региональное исследование, в разрезе типа лечебного учреждения (амбулаторно-поликлиническое учреждение или стационар), представлены в Таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Клиническая характеристика пациентов и терапия БК и ЯК в разрезе типа лечебного учреждения в многоцентровом региональном исследовании

Характеристика	Амбулаторно-поликлинические учреждения		Стационары	
	БК	ЯК	БК	ЯК
Возраст на момент последнего обращения, лет (Me [Q ₁ ; Q ₃])	40 [30; 58]	46 [34; 59]	36 [24; 56]	40 [29; 59]
Локализация поражения кишечника на момент последнего обращения				
при болезни Крона, n (%)				
терминальный илеит	71 (24,1)	-	26 (32,9)	-
колит	110 (37,2)	-	20 (25,3)	-
илеоколит	104 (35,3)	-	30 (38,0)	-
другой вариант поражения	10 (3,4)	-	3 (3,8)	-
при язвенном колите, n (%)				
проктит	-	62 (21,8)	-	17 (14,9)
левосторонний колит	-	159 (55,7)	-	66 (57,9)
тотальный колит	-	64 (22,5)	-	31 (27,2)

Продолжение Таблицы 3.18

Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе, n (%)				
проводилось	47 (15,7)	7 (2,0)	8 (10,0)	4 (2,8)
не проводилось	252 (84,3)	336 (98,0)	72 (90,0)	140 (97,2)
Терапия пероральными препаратами 5-АСК, n (%)				
проводилась	263 (88,3)	301 (86,5)	74 (92,5)	117 (81,3)
не проводилась	35 (11,7)	47 (13,5)	6 (7,5)	27 (18,8)
Терапия ректальными препаратами 5-АСК, n (%)				
проводилась	95 (31,8)	211 (60,6)	7 (8,8)	61 (42,4)
не проводилась	204 (68,2)	137 (39,4)	73 (91,3)	83 (57,6)
Терапия пероральными глюкокортикоидами (системными и топическими), n (%)				
проводилась	44 (14,7)	32 (9,2)	31 (38,8)	72 (49,7)
не проводилась	255 (85,3)	315 (90,8)	49 (61,3)	72 (50,3)
Терапия иммуносупрессорами, n (%)				
проводилась	52 (17,3)	16 (4,6)	12 (15,0)	20 (13,9)
не проводилась	248 (82,7)	331 (95,4)	68 (85,0)	124 (86,1)
Терапия препаратами ГИБП/ТИС, n (%)				
проводилась	25 (8,3)	4 (1,1)	4 (5,0)	6 (4,2)
не проводилась	277 (91,7)	344 (98,9)	76 (95,0)	138 (95,8)

Как видно из представленных в Таблице 3.18 данных, в многоцентровом региональном исследовании возрастная структура пациентов соответствовала общим тенденциям, характерным для ВЗК [42], при этом у пациентов с ЯК медиана возраста была статистически значимо больше по сравнению с пациентами, имеющими БК ($p < 0,001$).

При БК ожидаемо выявлена статистически значимо большая частота встречаемости оперативных вмешательств на пищеварительном тракте. В отношении обоих заболеваний статистически значимой связи между типом лечебного учреждения, в котором находились на лечении пациенты, и особенностями поражения тех или иных отделов ЖКТ, а также наличия

оперативного вмешательства на пищеварительном тракте по поводу ВЗК в анамнезе обнаружено не было.

Следует отметить, что практически всем пациентам с ВЗК назначались пероральные препараты группы 5-АСК, несмотря на то, что с позиции доказательной медицины данная группа препаратов при БК не рассматривается как имеющая достаточные обоснования для использования [50, 181].

Использование системных и топических глюкокортикоидов в лечении обоих заболеваний с большей частотой происходило в условиях стационара.

Частота использования иммуносупрессоров при БК была существенно выше, чем при ЯК, как при амбулаторном, так и при стационарном лечении. Препараты ГИБП/ТИС в целом ожидаемо с большей частотой применялись при БК.

3.3.2. Сопоставление особенностей пациентов в одноцентровом когортном исследовании и в многоцентровом региональном исследовании

Пациенты, наблюдавшиеся в городском центре ВЗК, потенциально имели возможные систематические отличия от пациентов, наблюдавшихся в других лечебных учреждениях региона, что определялось с одной стороны, порядком и показаниями для маршрутизации пациентов в центр ВЗК, а с другой стороны тем, что в центре ВЗК в основном наблюдаются пациенты либо с относительно тяжелым течением и неэффективностью или непереносимостью проводимой терапии в анамнезе, либо пациенты в дебюте заболевания, направленные другими лечебными учреждениями для проведения дифференциальной диагностики БК и ЯК и определения терапевтической тактики на период последующего ведения пациента.

Соответственно, для оценки того, можно ли экстраполировать («генерализовать») результаты одноцентрового когортного исследования,

проведенного в городском центре ВЗК, на всю популяцию пациентов региона в целом, проведено сопоставление характеристик пациентов данных двух исследований на момент обращения в лечебное учреждение.

В стационары города пациенты с ВЗК, как правило, поступают по причине обострения заболевания, в отличие от стационара городского центра ВЗК, куда пациенты поступают как при обострении заболевания, так и в фазу ремиссии для планового обследования и для проведения терапии ГИБП/ГИС в поддерживающем (противорецидивном) режиме [46, 48].

Соответственно, для сравнения стационарных пациентов из выборки пациентов одноцентрового когортного исследования в анализ были включены только те пациенты, которые поступили в стационар городского центра ВЗК по поводу обострения заболевания.

В Таблице 3.19 представлены результаты сопоставления характеристик течения ВЗК и особенностей проводимой терапии на момент последнего обращения у пациентов в одноцентровом когортном исследовании и в многоцентровом региональном исследовании, в разрезе страт амбулаторного и стационарного лечения.

Возраст амбулаторных и стационарных пациентов в многоцентровом региональном исследовании был выше по сравнению с пациентами в одноцентровом когортном исследовании как в отношении БК ($p=0,018$), так и в отношении ЯК ($p=0,002$). Данный факт объясняется тем, что в городской центр ВЗК достаточно часто направляются пациенты с дебютом заболевания, что создает тенденцию большего представительства в городском центре ВЗК пациентов молодого возраста по сравнению с пациентами с ранее установленным диагнозом и многолетним анамнезом, которые наблюдаются в других лечебных учреждениях региона.

Как видно по результатам статистического сравнения результатов двух исследований, между выборками пациентов в одноцентровом когортном исследовании и многоцентровом региональном исследовании в разрезе варианта лечения пациента (амбулаторного и стационарного) были выявлены

статистически значимые систематические различия между клиническими характеристиками ВЗК и особенностями проводимой на момент последнего обращения пациента терапией, причем данные систематические различия были более выражены в отношении БК.

В целом сравнение результатов данных двух исследований подтвердило гипотезу о том, что в городском центре ВЗК получают лечение пациенты с более тяжелым поражением пищеварительного тракта.

Таким образом, в связи с выявленными систематическими различиями между пациентами городского центра ВЗК и пациентами, получающими лечение в других медицинских учреждениях региона, экстраполирование (генерализация) результатов одноцентрового когортного исследования в отношении показателей распространенности жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК на масштабы региона невозможна ни в отношении точечной оценки частоты развития жизнеугрожающих осложнений, ни в отношении расчета 95% ДИ.

Соответственно, распространенность жизнеугрожающих осложнений, составившая 28,2% для БК и 8,0% для ЯК, является завышенной в отношении всего региона в целом, по причине систематических отличий пациентов одноцентрового когортного исследования от пациентов многоцентрового регионального исследования. Также невозможно экстраполировать и данные о летальности по причине ВЗК, которая составила 1 случай при БК и 2 случая при ЯК.

При этом следует отметить, что полученные в рамках одноцентрового когортного исследования данные о рисках развития жизнеугрожающих осложнений и результаты нейросетевого моделирования могут без ограничения использоваться в масштабах региона, так как патогенетически процесс развития осложнений и риски их развития не зависят от показателей распространенности тех или иных клинических вариантов течения ВЗК в популяции в целом, т.е. являются атрибутом индивидуального, а не популяционного уровня наблюдения за развитием заболевания.

Таблица 3.19 – Результаты сопоставления клинических характеристик ВЗК и проводимой терапии на момент последнего обращения у пациентов в одноцентровом когортном исследовании и многоцентровом региональном исследовании

Характеристика заболевания	Страта амбулаторного лечения		p	Страта стационарного лечения		p
	Многоцентровое региональное исследование	Одноцентровое когортное исследование		Многоцентровое региональное исследование	Одноцентровое когортное исследование	
БК						
Локализация поражения кишечника на момент последнего обращения, n (%)			0,029			0,033
терминальный илеит	71 (24,1)	19 (14,0)		26 (32,9)	10 (13,7)	
колит	110 (37,2)	51 (37,5)		20 (25,3)	28 (38,4)	
илеоколит	104 (35,3)	60 (44,1)		30 (38,0)	30 (41,1)	
другой вариант поражения	10 (3,4)	1 (0,7)		3 (3,8)	5 (6,8)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе, n (%)			0,002			0,009
проводилось	47 (15,7)	39 (28,7)		8 (10,0)	19 (26,0)	
не проводилось	252 (84,3)	97 (71,3)		72 (90,0)	54 (74,0)	
Терапия пероральными препаратами 5-АСК, n (%)			<0,001			<0,001
проводилась	263 (88,3)	83 (61,5)		74 (92,5)	45 (61,5)	
не проводилась	35 (11,7)	52 (38,5)		6 (7,5)	28 (38,4)	
Терапия ректальными препаратами 5-АСК, n (%)			<0,001			0,023
проводилась	95 (31,8)	22 (16,3)		7 (8,8)	16 (21,9)	
не проводилась	204 (68,2)	113 (83,7)		73 (91,3)	57 (78,1)	

Продолжение Таблицы 3.19

Терапия пероральными глюкокортикоидами (системными и топическими), n (%)			0,169			<0,001
проводилась	44 (14,7)	27 (20,0)		31 (38,8)	5 (6,8)	
не проводилась	255 (85,3)	108 (80,0)		49 (61,3)	68 (93,2)	
Терапия иммуносупрессорами, n (%)			<0,001			0,039
проводилась	52 (17,3)	49 (36,3)		12 (15,0)	21 (28,8)	
не проводилась	248 (82,7)	86 (63,7)		68 (85,0)	52 (71,2)	
Терапия препаратами ГИБП/ТИС, n (%)			0,643			0,021
проводилась	25 (8,3)	13 (9,6)		4 (5,0)	12 (16,4)	
не проводилась	277 (91,7)	122 (90,4)		76 (95,0)	61 (83,6)	
ЯК						
Локализация поражения кишечника на момент последнего обращения, n (%)			0,374			<0,001
проктит	62 (21,8)	29 (19,7)		17 (14,9)	9 (12,9)	
левосторонний колит	159 (55,7)	76 (51,7)		66 (57,9)	22 (31,4)	
тотальный колит	64 (22,5)	42 (28,6)		31 (27,2)	39 (55,7)	
Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе, n (%)			0,607			0,974
проводилось	7 (2,0)	2 (1,4)		4 (2,8)	2 (2,9)	
не проводилось	336 (98,0)	145 (98,6)		140 (97,2)	68 (97,1)	

Продолжение Таблицы 3.19

Терапия пероральными препаратами 5-АСК, n (%)			0,668			0,104
проводилась	301 (86,5)	125 (85,0)		117 (81,3)	50 (48,6)	
не проводилась	47 (13,5)	22 (15,0)		27 (18,8)	20 (28,6)	
Терапия ректальными препаратами 5-АСК, n (%)			0,002			0,212
проводилась	211 (60,6)	111 (75,5)		61 (42,4)	36 (51,4)	
не проводилась	137 (39,4)	36 (24,5)		83 (57,6)	34 (48,6)	
Терапия пероральными глюкокортикоидами (системными и топическими), n (%)			0,159			<0,001
проводилась	32 (9,2)	8 (5,4)		72 (50,0)	5 (7,1)	
не проводилась	315 (90,8)	139 (94,6)		72 (50,0)	65 (92,9)	
Терапия иммуносупрессорами, n (%)			0,159			0,004
проводилась	16 (4,6)	5 (3,4)		20 (13,9)	1 (1,4)	
не проводилась	331 (95,4)	142 (96,6)		124 (86,1)	69 (98,6)	
Терапия препаратами ГИБП/ТИС, n (%)			0,206			0,356
проводилась	4 (1,1)	4 (2,7)		6 (4,2)	5 (7,1)	
не проводилась	344 (98,9)	143 (97,3)		138 (95,8)	65 (92,9)	

В данном контексте городской центр ВЗК, в рамках которого было проведено одноцентровое когортное исследование и в котором наблюдаются наиболее «трудные» пациенты с неблагоприятным течением ВЗК в анамнезе, позволил аккумулировать достаточное количество случаев наблюдения жизнеугрожающих осложнений, что позволило обеспечить достаточную статистическую мощность исследования и в свою очередь позволило выявить предикторы жизнеугрожающих осложнений и разработать соответствующие прогностические нейросетевые модели.

Таким образом, невозможность «генерализации» эпидемиологических показателей в отношении жизнеугрожающих осложнений ВЗК на популяцию пациентов с ВЗК всего региона, для уточнения распространенности жизнеугрожающих осложнений и летальности по причине ВЗК в регионе в целом потребовалось создание централизованного организационного инструмента, который позволил бы регистрировать подобные осложнения и летальность по причине ВЗК на уровне региона, с последующей ежегодной оценкой динамики показателей распространенности данных исходов.

3.4. Разработка и внедрение регионального популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника

Так как для оценки распространенности жизнеугрожающих осложнений ВЗК и связанной с ними летальности потребовался анализ эпидемиологических данных на уровне региона в целом, для решения данной задачи был разработан популяционный регистр ВЗК.

3.4.1. Принципы создания популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника

Систематическая оценка эпидемиологических показателей ВЗК, также как и других социально-значимых хронических заболеваний, остается

актуальной практической задачей в рамках здравоохранения региона и страны в целом. В контексте ВЗК именно в Санкт-Петербурге эта задача приобретает особое значение, так как данная категория пациентов в Санкт-Петербурге имеет право на льготное лекарственное обеспечение согласно Кодексу Санкт-Петербурга [98] (в отсутствие у пациента инвалидности) и федеральному законодательству (при наличии у пациента инвалидности).

С учетом системного развития цифровизации во всех областях государственного управления и делопроизводства, в том числе в области здравоохранения, которое наблюдается в Российской Федерации в последние годы [34], в качестве инфраструктурной и информационной основы популяционного регистра ВЗК была выбрана система цифровых ресурсов СПб ГБУЗ МИАЦ.

Имеющийся опыт внедрения на базе СПб ГБУЗ МИАЦ региональных популяционных регистров больных с различными заболеваниями, такими как коронавирусная инфекция, онкозаболевания, хроническая сердечная недостаточность, острое нарушение мозгового кровообращения и др., позволил адаптировать инфраструктурные ресурсы имеющихся цифровых платформ к особенностям оценки течения ВЗК, в т.ч. касающихся развития жизнеугрожающих осложнений.

Именно автоматизированный информационный обмен между медицинскими информационными системами (МИС) лечебных учреждений Санкт-Петербурга и СПб ГБУЗ МИАЦ позволил создать популяционный регистр ВЗК [81] на основе государственной региональной системы сбора медицинских данных ГИС РЕГИЗ.

Единицей наблюдения (учета) в популяционном регистре ВЗК является отдельный случай обращения пациента с установленным диагнозом ВЗК (отраженном в соответствующем коде МКБ-10) в лечебное учреждение региона непосредственно по поводу ВЗК, либо ситуация, в рамках которой диагноз ВЗК был установлен впервые при обращении пациента в лечебное учреждение. МИС лечебных учреждений в системе регионального

здравоохранения фиксируют обращения пациентов и связанную с данным обращением определенную информацию по так называемому завершенному случаю медицинского обслуживания – в первую очередь коды МКБ-10, в т.ч. относящиеся к категории ВЗК (K50 и K51 с соответствующими подкатегориями).

3.4.2. Модули популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника

При разработке популяционного регистра ВЗК была учтена специфика регистрации данных о завершенных случаях медицинского обслуживания пациентов в лечебных учреждениях региона в рамках ГИС РЕГИЗ.

Так, информация о кодах МКБ-10 и о ряде характеристик пациентов (пол, возраст, лечебное учреждение и т.п.), поступающая из МИС амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров, аккумулируется в системе ГИС РЕГИЗ автоматически, и регистровая платформа СПб ГБУЗ МИАЦ позволяет систематизировать эту информацию в контексте пациентов с ВЗК, как и информацию о новых выявленных случаях ВЗК и летальных исходах по причине ВЗК.

При этом специфичные для ВЗК характеристики заболевания остаются вне информационного поля системы ГИС РЕГИЗ, так как не фиксируются каким-либо формализованным образом (как, например, коды МКБ-10), а присутствуют в текстовом формате в приемном статусе пациента или в выписном, переводном или посмертном эпикризе, что делает невозможным их автоматизированный систематический анализ.

Таким образом, специфичные для ВЗК показатели, которые позволили бы зафиксировать клинические характеристики течения заболевания (в т.ч. развитие определенных жизнеугрожающих осложнений), формализованным образом не регистрируются, но такие показатели могут быть интегрированы в МИС лечебного учреждения в формате особой регистрационной формы и

вводиться непосредственно лечащим врачом при амбулаторном приеме или при выписке пациента из стационара.

Таким образом, популяционный регистр ВЗК, позволяющий отслеживать не только эпидемиологические показатели ВЗК в рамках региона, но и фиксировать клинические особенности течения заболевания включает в себя два взаимодополняющих компонента – общестатистический модуль и клинический модуль.

Принципиальная схема регистрации данных об обращении пациента с ВЗК в лечебное учреждение в популяционном регистре ВЗК представлена на Рисунке 3.23.

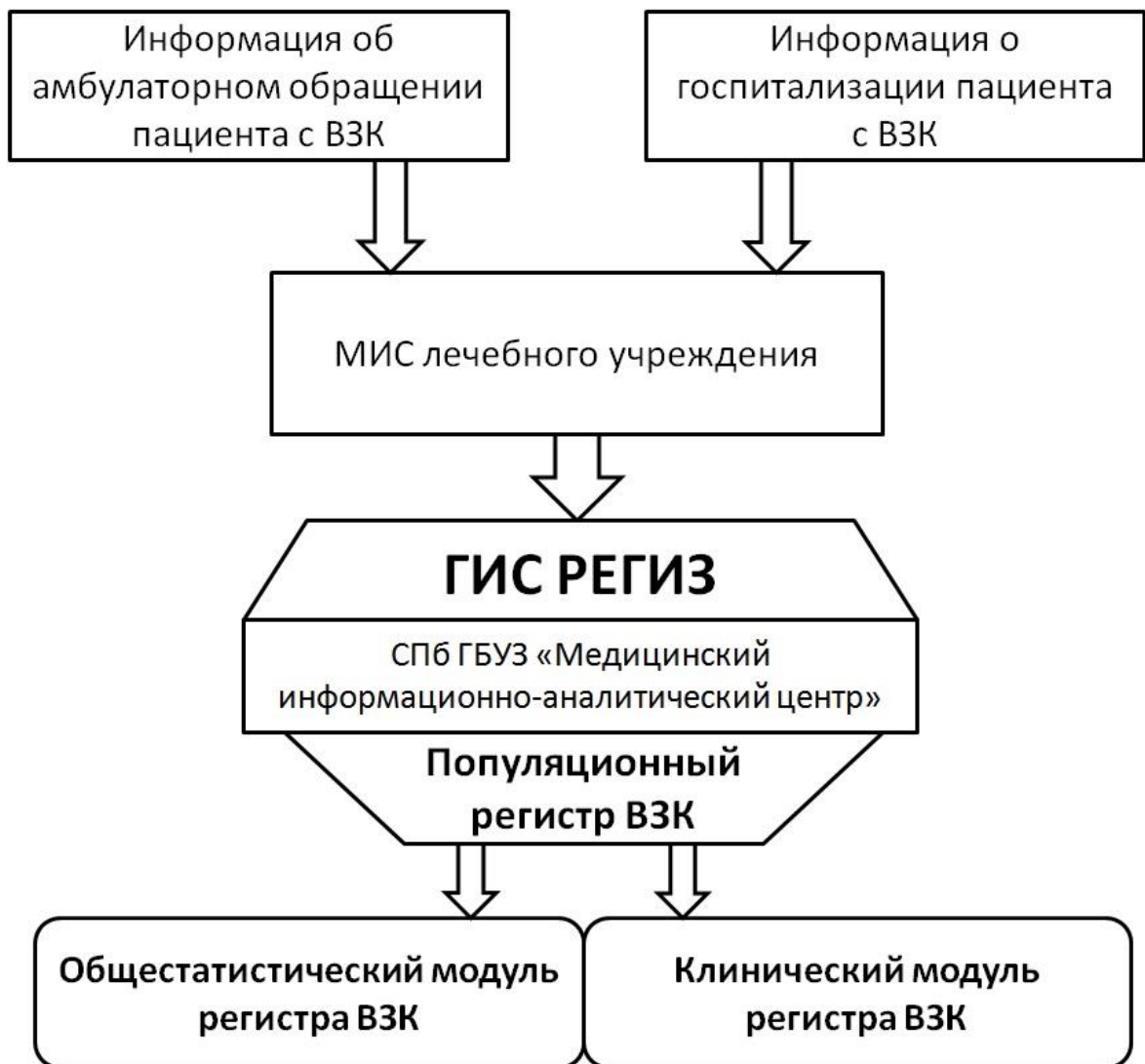


Рисунок 3.23 – Схема регистрации данных об обращении пациента с ВЗК в лечебное учреждение в популяционном регистре ВЗК в рамках функционирования ГИС РЕГИЗ

В рамках общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК анализируется информация о пациентах с ВЗК, обратившихся во все лечебные учреждения региона, что позволяет оценить данные по региону в целом. Важным аспектом работы общестатистического модуля является также то, что он позволяет оценить эпидемиологические данные ретроспективно – за предыдущие годы функционирования ГИС РЕГИЗ, а не только начиная с года создания и внедрения данного популяционного регистра ВЗК.

Как было отмечено выше, помимо информации, заложенной в регистрируемом в МИС лечебного учреждения региона коде МКБ-10, позволяющей зафиксировать наличие у пациента ЯК или БК, имеется большой спектр переменных характеристик течения ВЗК, таких как вариант течения, протяженность поражения кишечника, наличие ВКП, использование различных препаратов, развитие нежизнеугрожающих и жизнеугрожающих осложнений, в том числе требующих хирургического лечения – планового и экстренного.

Для учета вышеуказанных клинических характеристик течения ВЗК был разработан и апробирован так называемый «нормативный регламент» информационного обмена между МИС учреждения и СПб ГБУЗ МИАЦ, основой которого является специально разработанная регистровая форма, интегрированная в стандартный профиль ввода данных о пациенте, используемым врачом лечебного учреждения.

Таким образом, регистровая форма заполняется лечащим врачом наряду с вводом в медицинскую информационную систему стандартных требуемых сведений о диагнозе, жалобах, анамнезе заболевания и проч., как при амбулаторном обращении, так и в рамках госпитализации. Данная регистровая форма составляет основу клинического модуля регистра ВЗК, перечень показателей, которые фиксируются в регистровой форме, представлен в Приложении Б.

Соответственно, клинический модуль популяционного регистра ВЗК может функционировать только на основе тех учреждений, в МИС которых интегрирована данная регистрационная форма, которая позволяет формализовать специфичные для ВЗК данные о течении заболевания. По состоянию на начало 2025 года апробация клинического модуля популяционного регистра ВЗК проводится в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Алгоритм регистрации специфичных для ВЗК параметров течения заболевания (в т.ч. развития жизнеугрожающих осложнений) в рамках клинического модуля популяционного регистра ВЗК при различных вариантах обращения пациента в лечебное учреждение представлен на Рисунке 3.24.



Рисунок 3.24 – Алгоритм регистрации ВЗК-специфичных параметров течения заболевания в рамках клинического модуля Регистра ВЗК СПб

Регистровая форма, интегрированная в статус пациента в МИС «qMS» городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», в рамках которого проводится апробация клинического модуля популяционного регистра ВЗК, представлена на Рисунке 3.25.

Регистровая форма предполагает ввод специфичных для ВЗК характеристик заболевания и разработана таким образом, чтобы минимизировать затраты времени, требующегося для ее заполнения: показатели формы заполняются путем выбора вариантов из выпадающих меню по каждому из указанных пунктов, непосредственного ввода с клавиатуры компьютера требует только год установления диагноза ВЗК.

Соответственно, указанная регистровая форма заполняется при каждом случае обращения пациента с ВЗК в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» (амбулаторно и стационарно), тем самым обеспечивая хронологическую непрерывность накопления данных о пациенте в рамках проспективного наблюдения.

Детализированное описание модулей популяционного регистра ВЗК представлено в таблице 3.20.

Таким образом, популяционный регистр ВЗК имеет широкий функционал, но в контексте изучения жизнеугрожающих осложнений ВЗК он позволяет оценить летальность по причине ВЗК на уровне региона в целом в рамках общестатистического модуля, и проспективно мониторировать развитие жизнеугрожающих осложнений и предсуществующее течение заболевания у отдельных пациентов на уровне лечебных учреждений в рамках клинического модуля регистра.

Статус: РЕГИСТР ВЗК	
Нозологическая форма воспалительного заболевания кишечника	▼
Фаза течения заболевания	▼
Клинический вариант течения заболевания	▼
Локализация поражения желудочно-кишечного тракта	
Тяжесть атаки	▼
Имеющиеся внекишечные проявления воспалительного заболевания кишечника	▼
Выполнялась ли видеоилеоколоноскопия в течение 1 месяца до обращения или в день обращения	▼
Год установления диагноза воспалительного заболевания кишечника	
Сведения об осложнениях ВЗК в настоящее время и в анамнезе	
<u>Информация об осложнениях воспалительного заболевания кишечника. ВЫЯВЛЕННЫХ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ</u>	
Выявленное при обращении осложнении/осложнения	▼
Имеются ли на момент обращения жизнеугрожающие осложнения	▼
<u>Информация об осложнениях воспалительного заболевания кишечника В АНАМНЕЗЕ</u>	
Осложнение/осложнения в анамнезе	▼
Имелись ли в анамнезе жизнеугрожающие осложнения течения ВЗК	▼
Информация о медикаментозном лечении	
Группа препаратов базисной терапии воспалительного заболевания кишечника, которые пациент ПОЛУЧАЕТ НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ	▼
Препарат генно-инженерной биологической терапии воспалительного заболевания кишечника, который пациент получает НА МОМЕНТ ОБРАЩЕНИЯ	▼
Группы препаратов базисной терапии воспалительного заболевания кишечника, которую пациент ПОЛУЧАЛ РАНЕЕ В АНАМНЕЗЕ	▼
Полученные препараты генно-инженерной биологической терапии воспалительного заболевания кишечника В АНАМНЕЗЕ	▼
Информация о наличии гормональной зависимости и/или гормональной резистентности в анамнезе или в настоящее время	▼
Информация о переносимости терапии глюкокортикоидами	▼
Информация об эффективности терапии иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) в анамнезе или в настоящее время	▼
Информация о переносимости терапии иммуносупрессорами (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат)	▼
Информация об эффективности генно-инженерной биологической терапии в анамнезе или в настоящее время	▼
Информация о переносимости генно-инженерной биологической терапии	▼
Сведения о хирургическом лечении воспалительного заболевания кишечника (операции на пищеварительном тракте) В АНАМНЕЗЕ	
Проводились ли в анамнезе оперативные вмешательства ПО ПОВОДУ ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ ОСЛОЖНЕНИЙ течения воспалительного заболевания кишечника	▼
Сопутствующие заболевания	▼
При завершении случая обслуживания	
Назначенная по результатам данного обращения терапия воспалительного заболевания кишечника	▼
Назначенная/продолженная по результатам данного обращения генно-инженерная биологическая терапия воспалительного заболевания кишечника	▼

Рисунок 3.25 – Регистровая форма, интегрированная в статус пациента в МИС «qMS» городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»

Таблица 3.20 – Модули популяционного регистра ВЗК

Характеристика модуля	Общестатистический модуль	Клинический модуль
Принцип отбора информации для включения в регистр	Случаи обращений пациентов в лечебные учреждения региона, отобранные по кодам МКБ-10, соответствующим вариантам ВЗК (ЯК и БК)	Случаи обращений пациентов с установленным диагнозом ВЗК, внесенные в регистровую форму МИС лечебного учреждения
Фактический источник информации	Все лечебные учреждения, подведомственные Комитету по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга	Лечебные учреждения, в медицинскую информационную систему которых интегрирована регистровая форма ВЗК (в режиме апробации регистровая форма интегрирована в медицинскую информационную систему городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»)
Объем статистических сведений	Информация о пациентах с ВЗК в масштабах региона в целом	Информация о пациентах с ВЗК, обратившихся в определенную группу лечебных учреждений с наибольшей обращаемостью пациентов с ВЗК, в МИС которых интегрирована регистровая форма
Основная аналитическая информация	Демографические данные, абсолютное количество пациентов и абсолютное количество обращений за медицинской помощью, нагрузка на систему здравоохранения, летальность и др.	Детализированные данные касательно особенностей течения ВЗК, жизнеугрожающих и нежизнеугрожающих осложнений, хирургического лечения, используемой терапии, демографические и антропометрические данные

Продолжение Таблицы 3.20

Предмет эпидемиологической и клинической оценки заболевания	Эпидемиологические и демографические показатели, структура патологии	Структура патологии, течение заболевания, эффективность и переносимость терапии
Принципиальная методология научного анализа данных регистра	Поперечные (одномоментные) исследования и динамическое сравнение накопленных данных за разные календарные годы (т.н. панельные исследования)	Проспективные когортные исследования, в рамках которых наибольшее прикладное значение имеет многолетнее наблюдение впервые выявленных случаев ВЗК
Алгоритм анализа данных	Расчет частот/долей изучаемых показателей	Автоматизированная оценка запрограммированных сочетаний параметров, характеризующих благоприятное и неблагоприятное течение заболевания и используемую медикаментозную терапию

3.4.3. Результаты апробации популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника

Таким образом, два представленных выше модуля популяционного регистра ВЗК функционируют на разных уровнях: общестатистический модуль аккумулирует информацию от всех лечебных учреждений региона, а клинический модуль – от тех учреждений, в МИС которых интегрирована регистровая форма для внесения формализованных данных о течении ВЗК.

Общестатистический модуль популяционного регистра ВЗК позволяет проанализировать следующие эпидемиологические показатели по региону в целом:

- Количество пациентов с ВЗК, обратившихся в лечебные учреждения региона за отчетный период.

- Нагрузка на систему здравоохранения: количество амбулаторных обращений; количество госпитализаций; количество вызовов бригад скорой медицинской помощи по поводу ВЗК.

- Количество пациентов с ВЗК, находящихся на амбулаторном и стационарном лечении на определенную дату по поводу ВЗК.

- Участие лечебных учреждений региона в оказании медицинской помощи пациентам: количество обращений; количество обратившихся пациентов, среднее количество обращений на одного пациента.

- Количество умерших пациентов: от летальных осложнений ВЗК на фоне ранее установленного диагноза ВЗК, от летальных осложнений впервые выявленного ВЗК, от колоректального рака на фоне ВЗК.

По состоянию на 01 марта 2025 г. за период с момента начала функционирования клинического модуля регистра ВЗК в рамках апробации аккумулированы данные о 10161 эпизодах обращения в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», общее количество обратившихся в учреждение пациентов с ВЗК – 2325.

Сведения о структуре обращений пациентов в городской центр ВЗК, данные о которых внесены в клинический модуль популяционного регистра ВЗК, представлены в таблице 3.21. Следует отметить, что один и тот же пациент за рассматриваемый временной период мог обращаться в лечебное учреждение как амбулаторно, так и в рамках оказания стационарной медицинской помощи.

Данные клинического модуля популяционного регистра ВЗК, апробируемого на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» были использованы при отборе наблюдений для включения в одноцентровое диагностическое исследование, позволившее разработать автоматизированный программный алгоритм дифференциальной диагностики ВЗК [31, 105]. Именно формализация данных о течении заболевания в рамках регистровой формы позволила отобрать случаи раннего периода течения заболевания (до 12 месяцев от момента установления

диагноза ВЗК), которые соответствовали критериям включения/невключения одноцентрового диагностического исследования.

Таблица 3.21 – Структура случаев обращений пациентов в городской центр ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», данные о которых внесены в клинический модуль популяционного регистра ВЗК (за период с 01.02.2022 по 01.03.2025)

Вариант обращения в лечебное учреждение	Вариант оказания медицинской помощи	Количество обратившихся пациентов	Количество обращений
Амбулаторный прием в кабинете ВЗК	Амбулаторное лечение	2152	7809
Стационарное лечение	Круглосуточный стационар	544	886
	Дневной стационар	959	1465

Анализ данных общестатистического модуля проводился в автоматизированном режиме путем использования информационно-аналитического компонента ГИС РЕГИЗ в режиме «реального времени».

Ключевые результаты анализа данных общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК с использованием автоматизированного информационно-аналитического инструментария ГИС РЕГИЗ представлены на Рисунках 3.25-3.30: количество обратившихся в лечебные учреждения в течение года пациентов с ВЗК, возрастная структура данной патологии, нагрузка на систему здравоохранения в целом, медицинские учреждения и городские центры ВЗК, летальность по причине ВЗК.

Апробация общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК позволила получить сведения об эпидемиологических показателях ВЗК в рамках региона в целом [81]. Общестатистический модуль популяционного регистра ВЗК позволяет выполнять «срезовый» эпидемиологический анализ, данные регистра были использованы в ряде проведенных в Санкт-Петербурге прикладных исследований по вопросам ВЗК, касающихся распространенности колоректального рака при ВЗК, оценки работы

городского центра ВЗК, анализа маршрутизации пациентов с ВЗК [48, 58, 81].

Как видно из представленных на Рисунках 3.26-3.31 данных общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК, в Санкт-Петербурге за период с 2019 по 2024 гг. наблюдается тренд как роста количества пациентов с ВЗК, обращающихся в лечебные учреждения города, так и роста количества обращений, что косвенно свидетельствует от росте актуальности данной патологии для региона.

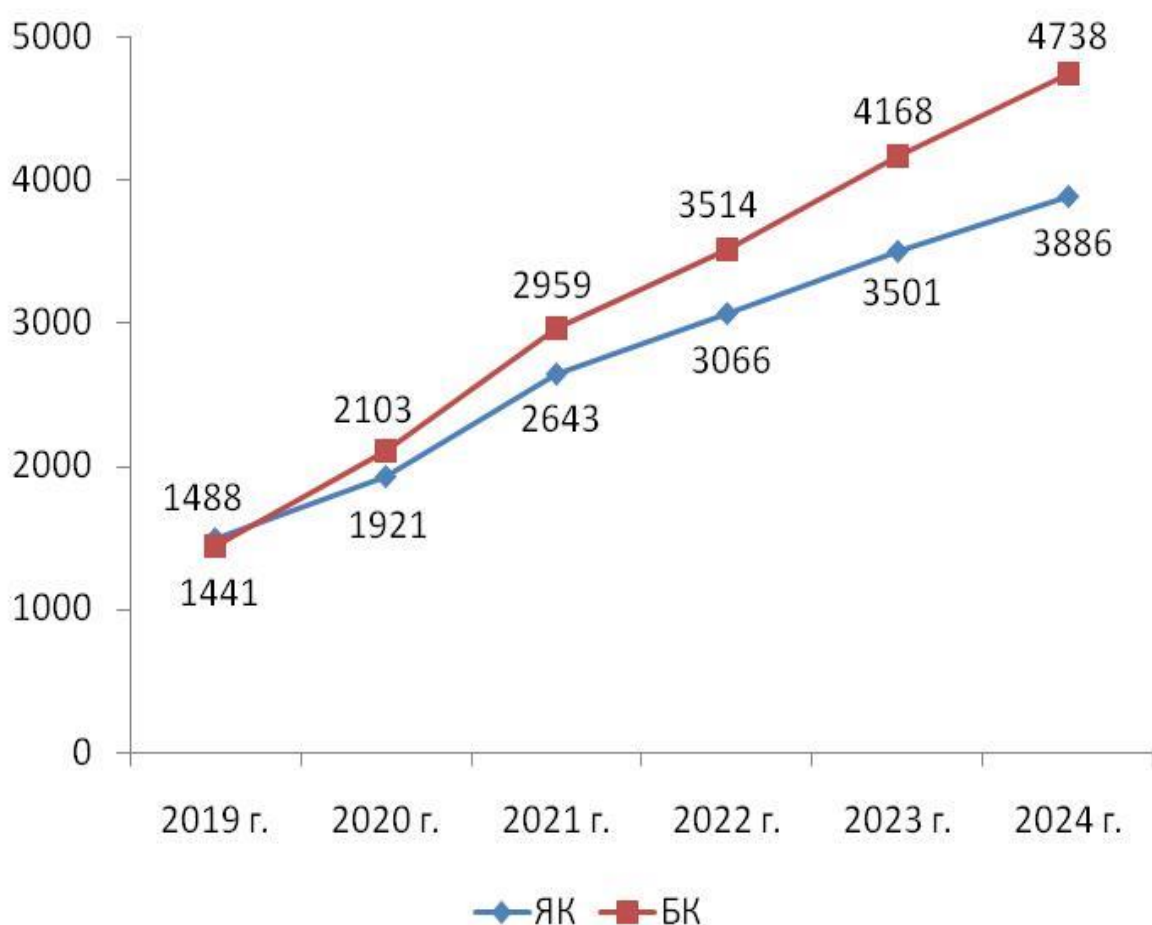


Рисунок 3.26 – Количество пациентов с ВЗК, обратившихся в лечебные учреждения Санкт-Петербурга в период 2019-2024 гг.

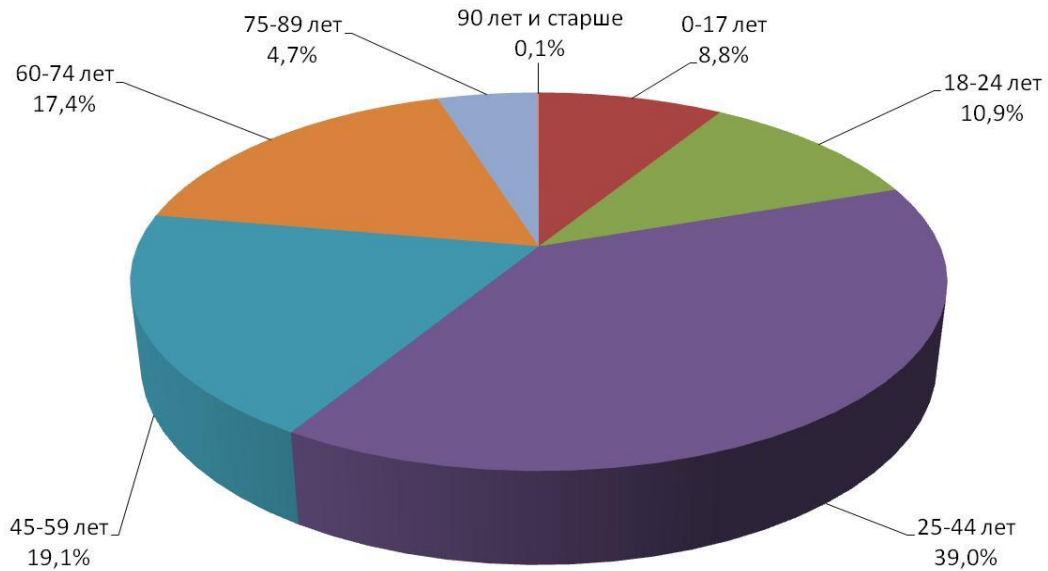


Рисунок 3.27 – Возрастная структура пациентов с ВЗК, обратившихся в лечебные учреждения Санкт-Петербурга в 2024 г.

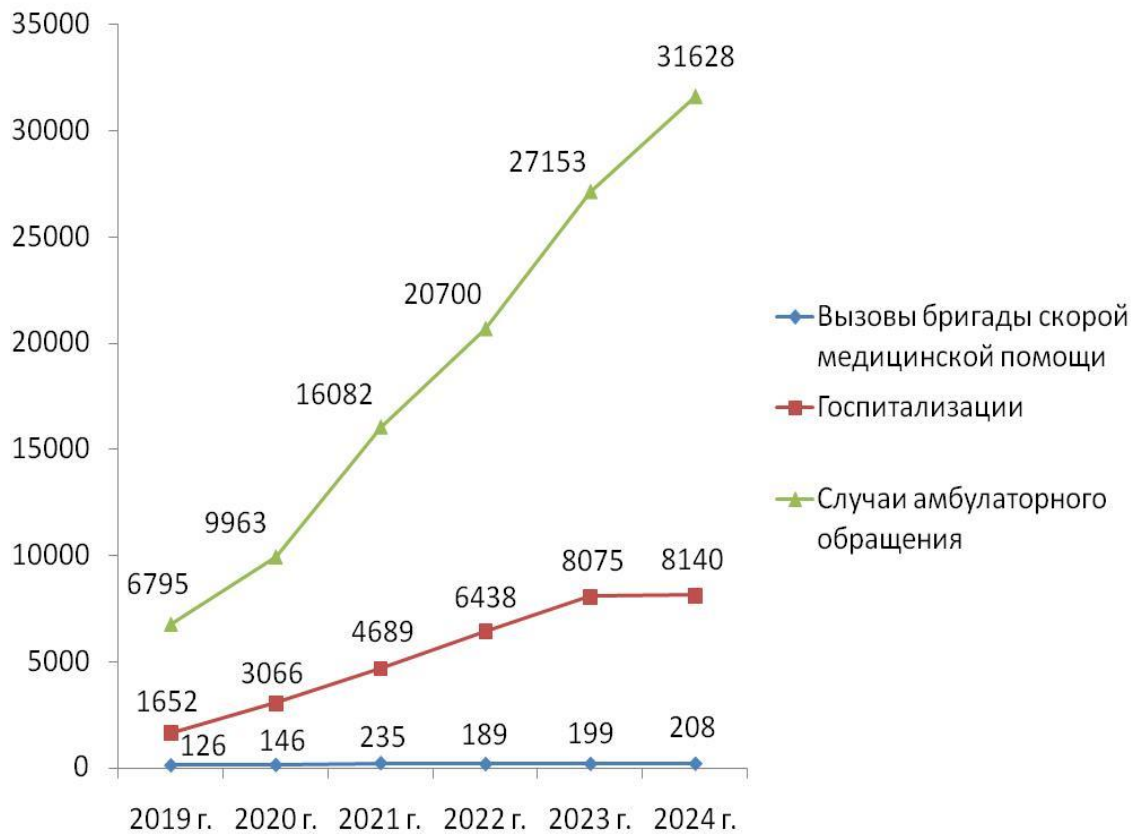


Рисунок 3.28 – Количество обращений пациентов с ВЗК в лечебные учреждения Санкт-Петербурга в период 2019-2024 гг. (амбулаторные обращения, госпитализации и вызовы бригады скорой помощи, обусловленные наличием у пациента ВЗК)

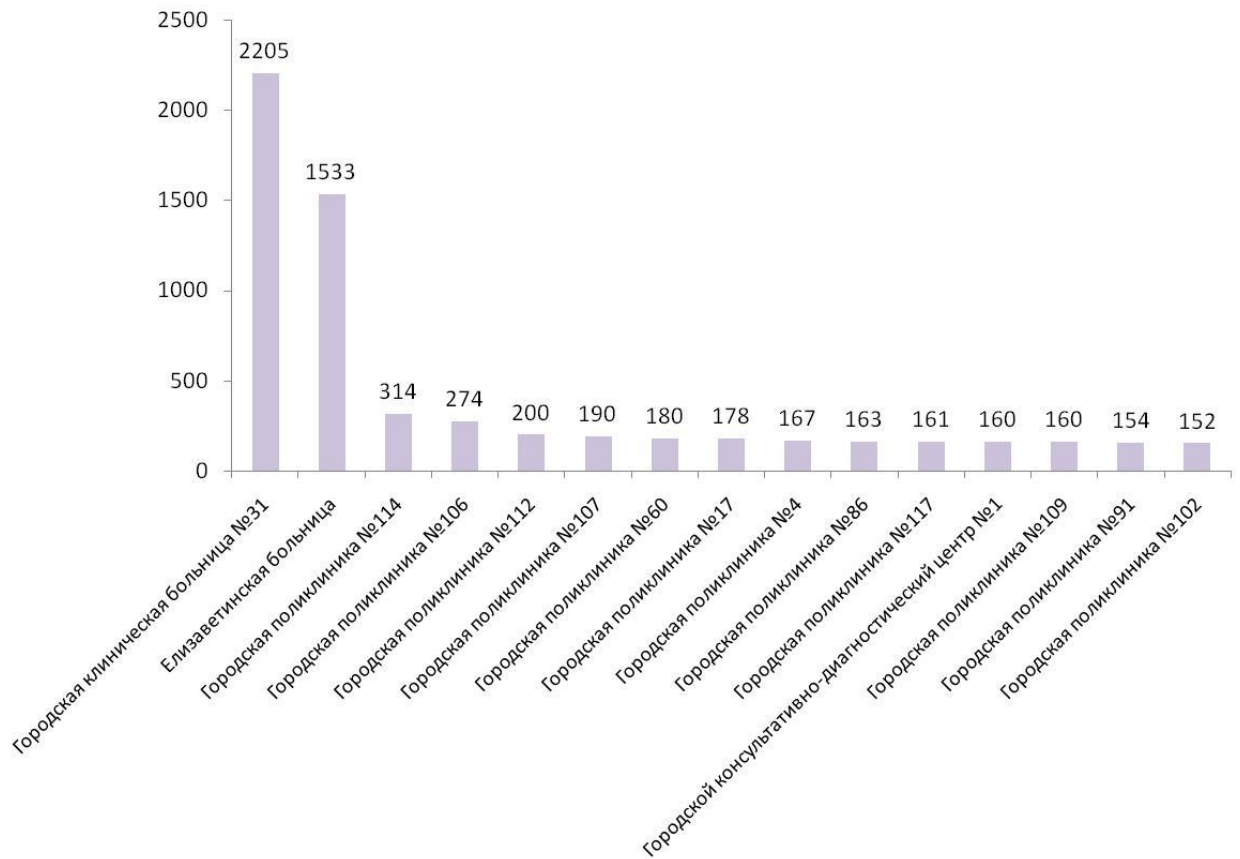


Рисунок 3.29 – Ранжирование лечебных учреждений Санкт-Петербурга по количеству обращений взрослых пациентов с ВЗК по поводу имеющегося заболевания в 2024 г. (первые 15 учреждений по количеству наблюдавшихся пациентов с ВЗК)

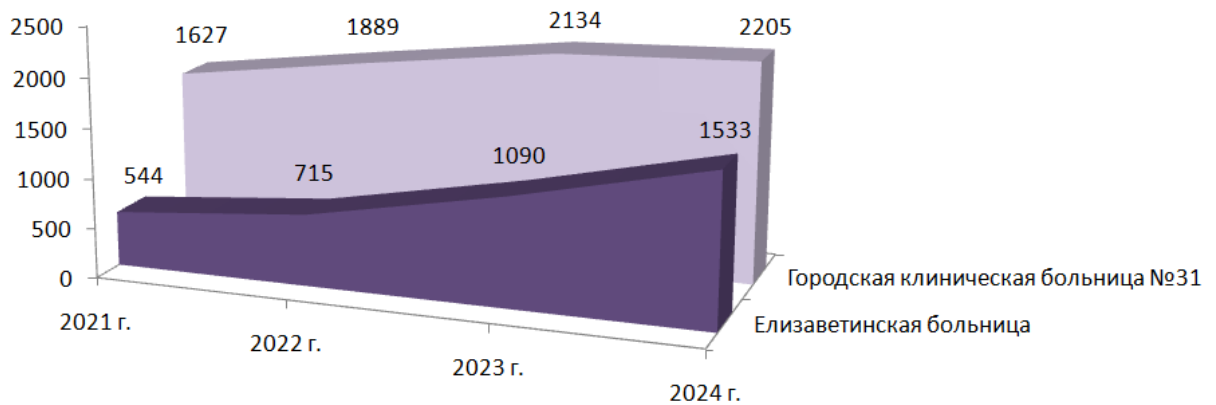


Рисунок 3.30 – Динамика нагрузки на городские центры ВЗК Санкт-Петербурга за период 2021-2024 гг. (количество обращений пациентов за год)

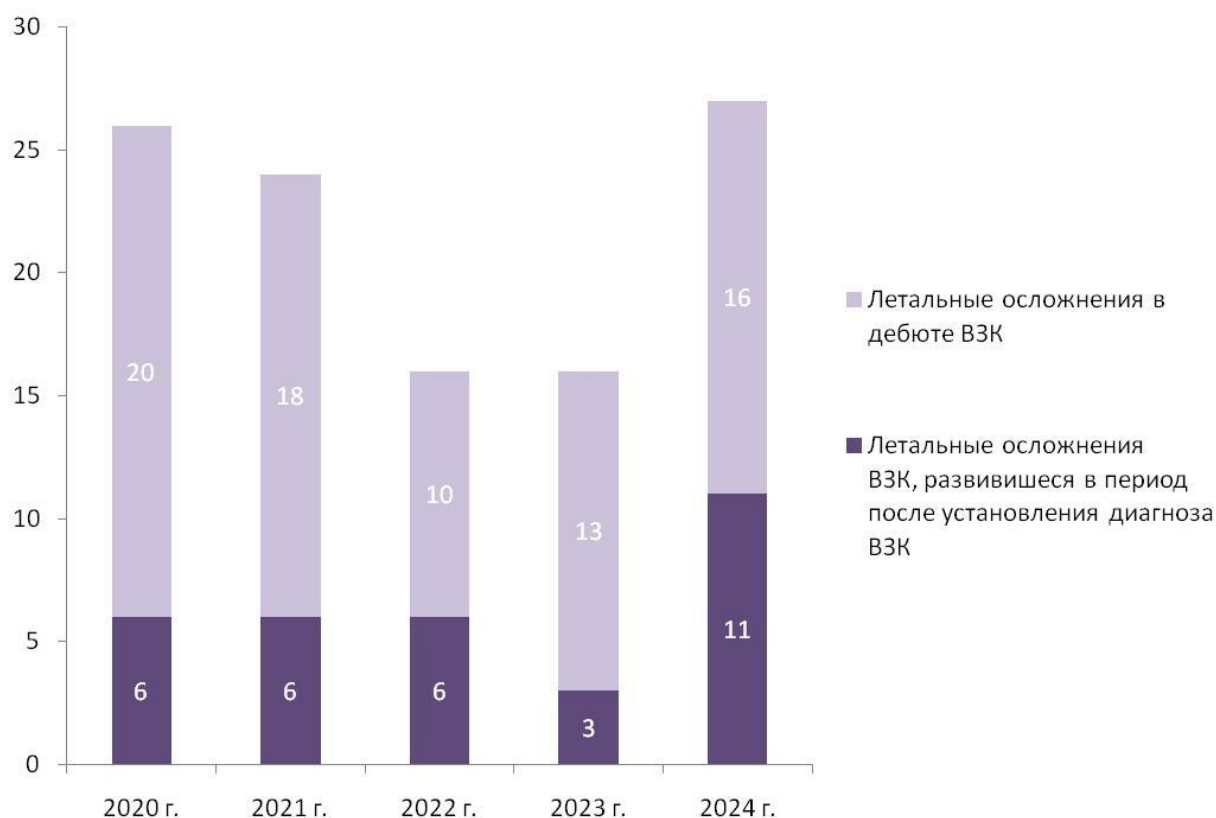


Рисунок 3.31 – Абсолютное число пациентов, умерших по причине жизнеугрожающих осложнений ВЗК в Санкт-Петербурге за период 2019-2024 гг.

Анализ возрастной структуры ВЗК за 2024 г. демонстрирует, что более 69,0% пациентов имеют возраст от 18 до 59 лет – наиболее трудоспособная часть населения.

В период с 2020 по 2024 гг. отмечается рост количества случаев амбулаторного наблюдения пациентов с ВЗК по причине данной патологии и рост числа госпитализаций по причине ВЗК, но при этом отсутствует рост количество экстренных госпитализация по скорой помощи по поводу данного диагноза.

В отношении анализа маршрутизации пациентов с ВЗК ожидаемо наибольшую нагрузку берут на себя два городских центра ВЗК: в 2024 г. из числа пациентов с ВЗК, обратившихся в лечебные учреждения в системе городского здравоохранения Санкт-Петербурга, 47,5% взрослых пациентов получали лечение именно в городских центрах ВЗК.

В обоих центрах ВЗК за период с 2021 по 2024 гг. существенно увеличилось количество наблюдаемых пациентов: в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31» количество пациентов увеличилось на 35%, в то время как в открывшемся в декабре 2020 г. городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» к 2024 г. количество пациентов увеличилось в 3 раза по сравнению с 2021 г.

В контексте изучения жизнеугрожающих осложнений ВЗК наибольшее клиническое значение имеет оценка летальности по причине данной патологии. Как видно из представленных на Рисунке 3.31 данных, в период с 2020 по 2024 г. летальность среди пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге изменялась как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения, без определенного тренда.

При этом количество летальных исходов по причине тех жизнеугрожающих осложнений, которые развились в дебюте ВЗК или привели к установлению диагноза ВЗК, накопленным итогом за период с 2019 по 2024 гг., было в 2,4 раза больше, чем количество летальных исходов по причине развития жизнеугрожающих осложнений, которые произошли уже после установления диагноза ВЗК. Данный факт свидетельствует о крайней важности своевременного установления диагноза ВЗК и своевременного начала патогенетической терапии БК и ЯК.

Рассчитанная на основании данных общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК летальность по причине ВЗК в Санкт-Петербурге за пятилетний период представлена в Таблице 3.22. Анализ данных общестатистического модуля регистра ВЗК позволило выявить устойчивую тенденцию снижения смертности от ВЗК в Санкт-Петербурге за период с 2020 г. по 2024 г.

Таким образом, рассчитанное значение среднелетальной летальности по причине ВЗК из расчета на годовое количество обратившихся в медицинские учреждения пациентов за 6-летний период с 2019 г. по 2024 г. составило 0,48%. При этом летальность в когорте пациентов с ВЗК в

одноцентровом когортном исследовании составила 0,58% (3 случая летального исхода). Тот факт, что период набора наблюдений в одноцентровое когортное исследование охватывал 2020-2024 гг. и среднемноголетний показатель летальности по причине ВЗК в Санкт-Петербурге был ниже, чем в данном исследовании, косвенно подтверждает, что в городском центре ВЗК наблюдаются более тяжелые пациенты по сравнению с другими лечебными учреждениями региона.

Таблица 3.22 – Летальность по причине ВЗК в Санкт-Петербурге

Год	Кол-во летальных исходов	Кол-во пациентов обратившихся в лечебные учреждения региона	Летальность, %	Среднегодовое значение летальности за 6-летний период, %
2019	25	4041	0,62	0,48
2020	32	4069	0,79	
2021	30	5358	0,56	
2022	22	6340	0,35	
2023	18	7324	0,25	
2024	27	8624	0,31	

Таким образом, возможности общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК позволяют ретроспективно за предыдущие годы и на регулярной систематической основе оценивать ключевые эпидемиологические аспекты ВЗК в масштабах региона, прежде всего летальность от ВЗК.

Апробация клинического модуля популяционного регистра ВЗК продолжается в рамках работы городского центра ВЗК на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». Форма регистра в соответствии с последней версией нормативного регламента регистра интегрирована в электронную форму заполнения данных о пациенте, специфичная для ВЗК информация вводится врачом при амбулаторном приеме пациента и при выписке пациента после стационарного лечения в рамках формирования электронного

выписного эпикриза. Основной задачей клинического модуля Регистра ВЗК СПб будет являться проспективное наблюдение за течением заболевания у включенных в регистр пациентов, проводимое в отношении каждого пациента с ВЗК. Соответственно, программирование и настройка аналитического блока клинического модуля регистра будет проведена при накоплении достаточного числа обращений пациентов в лечебное учреждение за трехлетний период (в настоящее время период полноценного накопления данных о пациентах охватывает 2022-2024 гг.).

3.4.4. Возможности практического применения популяционного регистра воспалительных заболеваний кишечника

Таким образом, в настоящее время завершено создание общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК на базе ГИС РЕГИЗ и продолжается апробация клинического модуля на базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»: в клиническом модуле продолжается накопление проспективных данных.

Накопления достаточного количества наблюдений и обращений пациентов с ВЗК в рамках клинического модуля требуется для последующего программирования автоматизированных алгоритмов анализа специфичных для ВЗК проспективных данных. Необходимо накопление как достаточного количества пациентов с ВЗК в регистре, так и количества последовательных случаев обращений пациента в лечебное учреждение в рамках регистра за несколько лет наблюдения.

Следует отметить, что автоматизированный анализ проспективных данных клинического модуля популяционного регистра ВЗК не предполагает выгрузки каких-либо многопольных таблиц для последующего анализа «вручную», как это производится при анализе исследовательских данных при проведении научных исследований.

Принцип проспективного анализа данных клинического модуля регистра будет заключаться в отнесении отдельных деперсонифицированных наблюдений к определенным группам клинических ситуаций, шаблоны которых будут заложены в аналитический блок программным образом.

В частности, будут выделены основные «ситуации риска» неблагоприятного течения заболевания, а также клинические ситуации, при которых, напротив, терапевтические цели достигаются в краткосрочной и долгосрочной перспективе.

Примерами подобных «стандартизированных шаблонов» неблагоприятного течения заболевания могут служить следующие клинические ситуации, зафиксированные в проспективных данных клинического модуля популяционного регистра ВЗК:

- в течение 12-ти месяцев наблюдения фиксируется несколько случаев обращения в лечебное учреждение с сохраняющимся обострением заболевания (косвенно соответствует непрерывно рецидивирующему течению заболевания в рамках года наблюдения);
- в течение двух и более лет наблюдения при обращении в лечебное учреждение фиксируются обращения пациентов в лечебные учреждения 1-2 раза в год (косвенно соответствует непрерывно рецидивирующему течению заболевания в рамках года наблюдения);
- у пациента при обращении или в анамнезе зарегистрировано ранее отсутствовавшее жизнеугрожающее осложнение;
- у пациента в анамнезе впервые зарегистрирован факт хирургического лечения по поводу жизнеугрожающего осложнения ВЗК.

Напротив, примером «стандартизированного шаблона» благоприятного течения заболевания может считаться фиксация ремиссии заболевания при последовательных случаях обращения пациента в лечебное учреждение в течение года наблюдения и более.

Соответственно, увеличение числа пациентов, соответствующих «шаблонам» благоприятного течения заболевания и уменьшение числа

пациентов, соответствующих «шаблонам» неблагоприятного течения заболевания (в т.ч. с развитием жизнеугрожающих осложнений) в течение нескольких лет наблюдения позволит комплексно оценить конечный результат использования подходов к лечению в популяции пациентов с ВЗК.

После завершения апробации и программирования блока анализа клинического модуля популяционного регистра ВЗК регистровая форма будет интегрирована в МИС учреждений, на которые в Санкт-Петербурге приходится наибольшее количество обращений пациентов с ВЗК.

Так, регистровая форма будет внедрена в МИС городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница №31», пяти амбулаторно-поликлинических учреждений – центров второго уровня маршрутизации пациентов гастроэнтерологического профиля, и ряда городских поликлиник, имеющих в прикрепленном контингенте наибольшее количество пациентов ВЗК (перечень данных поликлиник будет определен по среднемуголетнему показателю количества обращений пациентов с ВЗК на основании данных общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК).

После интеграции регистровой формы в МИС указанных учреждений информация о большинстве пациентов с ВЗК региона будет в режиме «реального времени» анализироваться клиническим модулем, при этом все пациенты с ВЗК региона будут находиться в «поле зрения» общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК.

Таким образом, функционирование популяционного регистра ВЗК позволит решить следующие первостепенные задачи в масштабах региона:

- 1) Оценка эпидемиологических характеристик ВЗК в регионе (новые и накопленные случаи, летальность по причине ВЗК).
- 2) Оценка и планирование ресурсов здравоохранения, требуемых для оказания медицинской помощи пациентам с ВЗК в регионе.
- 3) Оценка маршрутизации пациентов в рамках региона.
- 4) Оценка эффективности подходов к терапии пациентов с ВЗК на основании проспективного изучения течения заболевания с учетом

специфики региона, особенностей применяемой терапии и лекарственного обеспечения.

Важным направлением функционирования клинического модуля популяционного регистра ВЗК является оценка особенностей осложненного течения ВЗК и факторов, на фоне которых развились специфичные для ВЗК жизнеугрожающие осложнения.

3.5. Клинические примеры осложненного течения воспалительных заболеваний кишечника

ВЗК является многогранной патологией, так как течение заболевания зависит от большого спектра факторов, и в первую очередь от назначенной терапии ВЗК, которая является единственным способом обеспечения контроля над течением заболевания [50, 51, 200, 220, 234, 267]. В рамках ведения пациентов с ВЗК возможны клинические ситуации, при которых отсутствие адекватной терапии по причине отсутствия установления диагноза ВЗК ведет к прогрессированию заболевания с развитием жизнеугрожающих осложнений, а также ситуации, при которых даже назначение адекватной «терапии спасения» не позволяет избежать развития жизнеугрожающих осложнений даже на фоне положительной клинической динамики.

3.5.1. Представление клинического случая развития жизнеугрожающих осложнений болезни Крона

Пациентка Н., 38 лет, была консультирована в амбулаторном порядке в городском центре воспалительных заболеваний кишечника СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», куда в марте 2022 г. обратилась с жалобами на периодически возникающие боли в животе, вздутие живота, наличие вентральной грыжи больших размеров.

При сборе анамнеза заболевания выяснено, что появление периодических болей в животе пациентка стала отмечать с 2013 г. В первых числах августа 2013 г. возникли острые боли в животе, в связи с чем пациентка с подозрением на острый аппендицит была госпитализирована в Клиническую больницу №122 им. Л.Г. Соколова, и 09.08.2013 была выполнена лапароскопия с конверсией доступа в средне-срединную лапаротомию. Описание результатов оперативного вмешательства:

– на расстоянии 15 см от илеоцекального угла определен резко инфильтрированный с налетом фибрина участок подвздошной кишки длиной 20 см. Червеобразный отросток – длиной 7 см, утолщен, гиперемирован, вторично изменен.

– выполнена резекция подвздошной кишки (удален участок протяженностью 25 см), аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости.

Результаты патоморфологического исследования операционного материала: перфорация тонкой кишки по брыжеечному краю с перифокальной флегмоной кишки, фибринозно-гнойный перитонит, вторичный аппендицит.

За время госпитализации получала инфузионную и антибактериальную терапию, обезболивающие препараты и спазмолитики, ингибиторы протонной помпы.

По итогам госпитализации установлен диагноз: прикрытая перфорация подвздошной кишки, осложненная разлитым перитонитом; вторичный аппендицит.

После выписки из стационара в течение следующих пяти лет периодически отмечала появление болей в правой подвздошной области, за медицинской помощью не обращалась.

Летом 2019 г. пациентка отметила значительное ухудшение самочувствия: стали появляться боли в животе и в правой подвздошной области появилось болезненное уплотнение, также пациентка периодически

отмечала повышение температуры тела до субфебрильных цифр. В течение лета 2019 г. пациентка несколько раз по скорой помощи поступала в лечебные учреждения, но острая хирургическая патология каждый раз исключалась и пациентка выписывалась непосредственно из приемного покоя стационара.

27.08.2019 в плановом порядке была выполнена видеокOLONоскопия, причем эндоскоп был проведен только до купола слепой кишки. Эндоскопически в области устья аппендикулярного отростка была выявлена деформация стенки кишки, подтянутая к баугиниевой заслонке, которая также была незначительно деформирована, отечная, слизистая оболочка была гиперемированной, пройти в подвздошную кишку полностью не удалось из-за выраженного отека слизистой и деформации просвета подвздошной кишки (в данной локации была произведена биопсия), слизистая оболочка была плотноэластичной. На осмотренных участках толстой кишки просвет кишки не был изменен, тонус был сохранен, складки и сфинктеры были выражены хорошо, слизистая оболочка толстой кишки на всем протяжении была бледно-розовой, гладкой, блестящей, сосудистый рисунок был сохранен. Результаты гистологического исследования трех биоптатов из илеоцекальной области: кусочки слизистой кишки с диффузной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией, атрофией желез.

В данный временной период отмечались снижение уровня гемоглобина (до 98 г/л) и железа сыворотки крови, трансферрина, также отмечался лейкоцитоз до $12,3 \times 10^9/\text{л}$.

18.09.2019 пациентка в амбулаторном порядке была консультирована гастроэнтерологом, предположен диагноз хронический спаечный колит, воспалительное заболевание кишечника, спаечная болезнь.

10.10.2019 пациентка в экстренном порядке поступила на хирургическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова, находилась на стационарном лечении до 29.10.2019. Диагноз основной: БК, впервые выявленная. Осложнение: инфильтрат подвздошной кишки. Сопутствующие

заболевания: хронический гастрит, вне обострения; хроническая анемия, легкой степени тяжести. При обследовании данных за острую хирургическую патологию не получено. За время госпитализации 17.10.2019 была выполнена видеоилеоколоноскопия с осмотром дистального отдела подвздошной кишки. По данным эндоскопического обследования, просвет купола слепой кишки был деформирован за счет передне-медиальной стенки, которая была уплотнена, с конвергенцией складок, слизистая мелкобугристая, скусывается при биопсии. Инфильтративные изменения купола слепой кишки переходят на нижне-медиальную стенку баугиниевой заслонки. Просвет баугиниевой заслонки сужен, стенки уплотнены, после многократных попыток осмотрено 2-3 см терминального отдела подвздошной кишки в перспективе (слизистая мелкобугристая, отечная) – выполнена биопсия. В просвете толстой кишки содержится умеренное количество промывной жидкости – частично аспирирована. Просвет равномерно расправляется при раздувании. Перистальтика определяется, тонус сохранен. Слизистая кишки розовая, блестящая, сосудистый рисунок сохранен. Гаустрация типичная. Сигмовидная кишка извитая, подвижная, удлинена. Эндоскопическое заключение: Карциноид илеоцекального угла (?), аппендикулярный инфильтрат (?). Биопсия из устья баугиниевой заслонки. Биопсия из купола слепой кишки.

Гистологическое описание биоптатов:

– биоптат №1 (забран из слепой кишки): фрагмент слизистой оболочки толстой кишки сохранной архитектоники с массивной диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией стромы с обилием нейтрофильных и базофильных гранулоцитов;

– биоптат №2 (забран из слепой кишки): фрагмент слизистой оболочки толстой кишки с резким нарушением архитектоники за счет выраженного фиброза и диффузной лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с обилием нейтрофильных гранулоцитов, распространяющийся от субэпителиальных отделов с эрозированием поверхности и выходящей за

пределы мышечной пластинки, определяется скопление гистиоцитов с примесью эозинофилов в базальных отделах собственной пластинки слизистой и атрофия крипт, продуктивный васкулит с тромбозом;

– биоптаты №3-6 (забраны из подвздошной кишки): фрагмент слизистой оболочки тонкой кишки с нарушением архитектоники за счет выраженного отека и фиброза стромы, укорочением и утолщением ворсинок, лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией с обилием нейтрофильных и эозинофильных гранулоцитов, распространяющейся от субэпителиальных отделов с эрозированием поверхности и очагами эпителизации, выходящей за пределы мышечной пластинки, с явлениями продуктивного васкулита.

По итогам гистологического исследования указанных 6-ти биоптатов было дано следующее гистологическое заключение: хронический илеит умеренной степени активности, без нозологической принадлежности; хронический колит в стадии обострения, выраженной степени активности без нозологической принадлежности.

Также 14.10.2019 была выполнена компьютерная томография брюшной полости: КТ-картина требует дифференциального диагноза между терминальным илеитом и аппендикулярным инфильтратом.

За время госпитализации проводилась антибактериальная терапия метронидазолом, амоксициклавом и ципрофлоксацином, пациентка также получала висмута трикалия дицитрат, лавакол, омепразол.

Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии, после выписки рекомендован прием месалазина (пентаса) в дозе 4 г в день.

После выписки была направлена на амбулаторную консультацию гастроэнтеролога в СЗГМУ им. И.И.Мечникова. По результатам проведенной 12.11.2019 консультации был установлен следующий диагноз основного заболевания: БК, впервые выявленная, воспалительная (стриктурирующая?) форма, клиническая ремиссия. Осложнения: гипохромная анемия легкой степени; инфильтрат подвздошной кишки. Сопутствующие заболевания: аутоиммунный тиреоидит, гипотиреоз (?). По результатам амбулаторного

обследования были исключены кишечные инфекции. По результатам консультации были даны рекомендации: продолжить прием гранул пентасы 4 г/сут., прием метронидазола 500 мг 3 раза в день до 14 дней, а также прием препаратов железа.

Далее, со слов пациентки, она принимала месалазин (пентасу) около трех месяцев, затем данную терапию прекратила. Состояние оставалось удовлетворительным до сентября 2020 г., когда она снова отметила появление болей в правых отделах живота, вздутие живота, в связи с этим 17.09.2020 обратилась за медицинской помощью в СПб ГБУЗ «Мариинская больница», где был установлен предварительный диагноз острой кишечной непроходимости, но в результате обследования острая патология органов брюшной полости была исключена и уже 19.09.2020 пациентка была выписана.

Через несколько дней, 23.09.2020, пациентка вновь отметила ухудшение самочувствия в виде возобновления и усиления болевого абдоминального синдрома, по скорой помощи была госпитализирована в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с предварительным диагнозом острой кишечной непроходимости, но при оценке пассажа бария по пищеварительному тракту нарушений продвижения контраста выявлено не было и 27.09.2020 пациентка была выписана.

30.09.2020 пациентка снова по скорой помощи поступила в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, где находилась на стационарном лечении по 11.11.2020. При поступлении пациентку беспокоили постоянные, выраженные боли ноющего и тянущего характера в правых отделах живота, периодические схваткообразные боли в правой подвздошной области, вздутие живота, имела место однократная рвота желудочным содержимым, не приносящая облегчения, также беспокоили общая слабость, сухость во рту. По итогам данной госпитализации был установлен диагноз основного заболевания: острая спаечная тонкокишечная непроходимость. Осложнения: распространенный гнойно-фибринозный перитонит; двусторонний малый

гидроторакс; перфорация острой язвы терминального отдела подвздошной кишки от 05.10.2020; несостоятельность швов илеостомы с затеком кишечного содержимого в брюшную полость от 14.10.2020.

За время данной госпитализации с 30.09.2020 по 09.11.2020 была проведена серия хирургических вмешательств: устранение острой спаечной тонкокишечной непроходимости, назогастроинтестинальная интубация, релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости, лапаростомия, программные санации и вакуумно-аспирационное дренирование брюшной полости (выписка из протокола операции: в терминальном отделе подвздошной кишки на расстоянии 6 см от илеоцекального перехода подвздошная кишка сложена в виде двустволки вследствие плотного сращения с брыжеечным краем кишки и непосредственно брыжейки поперечной ободочной кишки в средней ее трети, что явилось причиной острой кишечной непроходимости).

Было принято решение о сохранении лапаростомы и «отключении» терминального отдела подвздошной кишки путем формирования двуствольной илеостомы, впоследствии стома была устранена 09.11.2020.

Пациентка также в этот период перенесла коронавирусную инфекцию (инаппаратная форма) и в связи с выявлением данной инфекции была переведена в дежурный COVID-стационар.

В феврале 2021 г. при плановом амбулаторном обследовании у пациентки был выявлен тромбоз общей бедренной и наружной подвздошной вены слева, по поводу которого она получала консервативную терапию ривароксабаном, и при контрольном обследовании в марте 2020 г. была частичная реканализация.

11.05.2021 в плановом порядке поступила в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, находилась в стационаре по 27.05.2021. Диагноз основного заболевания: функционирующая илеостома, состояние после устранения острой спаечной тонкокишечной непроходимости от 30.09.2020, релапаротомии, санации и дренирования брюшной полости, илеостомии по

поводу распространенного фибринозно-гнойного перитонита от 04.10.2020. Сопутствующие заболевания: гигантская послеоперационная вентральная грыжа; бронхиальная астма, среднетяжелое течение, ремиссия; флеботромбоз глубоких вен подвздошно-бедренного сегмента левой нижней конечности, частичная реканализация на фоне антикоагулянтной терапии от 09.03.2021; рубцовая деформация шейки матки. 13.05.2021 была проведена реконструктивно-пластическая операция по восстановлению непрерывности тонкой кишки с ликвидацией стомы и формированием анастомоза.

Послеоперационный период протекал без особенностей, функция кишечника была восстановлена, перистальтика была отчетливой, стул был самостоятельным.

В августе 2021 г. пациентка отметила повышение температуры тела до 40°C, проводилась антибактериальная терапия, в дальнейшем появились боли в животе, вздутие живота. 17.09.2021 была выполнена компьютерная томография брюшной полости. Заключение: КТ-картина инфильтрата в нижнем этаже брюшной полости с признаками наличия тонко-тонкокишечных и подвздошно-слепокишечного свищей и развитием низкой тонкокишечной непроходимости, небольшое количество жидкости в брюшной полости и полости таза, лимфаденопатия брыжеечной, подвздошно-ободочнокишечной и слепокишечной групп, КТ-картина послеоперационной вентральной грыжи, КТ-картина окклюзии устья чревного ствола с наличием анастомозов между бассейном чревного ствола и бассейном верхней брыжеечной артерии.

Детализированное описание инфильтрата по данным компьютерной томографии было следующим: в центральных отделах нижнего этажа брюшной полости определяется инфильтрат с неровными, тяжистыми контурами, мелкими точечными кальцинатами в структуре, вовлекающий петли тонкой кишки (преимущественно подвздошной) и купол слепой кишки с признаками наличия многочисленных межкишечных свищей.

В начале ноября 2021 г. пациентка отметила появление болезненного уплотнения в перианальной области справа, которое самостоятельно вскрылось в выделением гнояного содержимого. В амбулаторном порядке консультирована хирургом, клинический диагноз: вторичный боковой правосторонний парапроктит (прорыв хронического межкишечного абсцесса(?)), самопроизвольное вскрытие от 10.11.2021. В дальнейшем 13.12.2021 пациентка была консультирована колопроктологом, диагноз: хронический парапроктит. Колопроктологом было рекомендовано выполнение эндоректального ультразвукового исследования.

С начала 2022 г. пациентка стала отмечать периодическое повышение температуры тела до субфебрильных цифр, болевой абдоминальный синдром возобновился.

02.02.2022 выполнена компьютерная томография брюшной полости, по сравнению с результатами исследования от 17.09.2021 было отмечено появление отграниченного жидкостного межкишечного скопления в области инфильтрата, более выраженное расширение петель тонкой кишки, описана КТ-картина воспалительного инфильтрата в нижнем этаже брюшной полости с признаками наличия тонко-тонкокишечных и подвздошно-слепокишечного свищей; межкишечного отграниченного жидкостного скопления (вероятно, межкишечный абсцесс) с развитием низкой тонкокишечной непроходимости.

16.02.2022 была в плановом порядке госпитализирована на гастроэнтерологическое отделение СЗГМУ им. И.И. Мечникова, где находилась на стационарном лечении до 02.03.2022. В рамках госпитализации была выполнена видеоилеоколоноскопия, заключение которой было следующим: состояние после резекции подвздошной кишки, БК тонкой кишки, стеноз терминального отдела. Детализированное описание: в зоне устья аппендикса определяются бледно-розовые грануляции, терминальный отдел тонкой кишки интубируется с усилием на 2 см, далее – просвет диаметром до 4-5 мм, непроходим для эндоскопа, визуализируются отечные булавовидные гиперемированные ворсины.

Заключение магнитно-резонансной томографии брюшной полости от 18.02.2022: картина инфильтрата брюшной полости с вовлечением петель подвздошной и слепой кишки и признаками реактивной лимфаденопатии. Нельзя исключить наличие свищевых ходов. Признаки тонкокишечной непроходимости.

Детализированное описание: в илеоцекальной области между петлями подвздошной кишки и слепой кишкой отмечается инфильтрат с вовлечением петель подвздошной и слепой кишки. Стенки прилежащих петель подвздошной кишки утолщены до 4-8 мм, перистальтика не снижена. На фоне инфильтрата нельзя исключить наличие свищевых ходов (сложно дифференцировать со стенозированными участками кишки). Илеоцекальный переход на фоне инфильтрата отчетливо не прослеживается, слепая кишка деформирована (вероятно, за счет спаечных изменений), прижата петлей подвздошной кишки к задней стенке.

В стационаре было начато лечение азатиоприном в дозе 100 мг/сут., также были назначены метронидазол внутрь 1500 мг/сут. и препараты железа. При выписке даны рекомендации по приему азатиоприна в дозе 100 мг/сут., метронидазола в дозе 500 мг 3 раза в сутки в течение 30-ти дней с решением вопроса о продолжении терапии после консультации гастроэнтеролога.

По итогам обследования было принято решение о необходимости хирургического лечения в специализированном стационаре и о проведении терапии ГИБП в послеоперационном периоде. Пациентке было сообщено, что планируется одномоментная операция для устранения инфильтрата брюшной полости, межкишечных свищей и гигантской вентральной грыжи. Пациентке была рекомендована госпитализация в НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих с последующим консервативным лечением и наблюдением в СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

09.03.2022 пациентка была консультирована в ВЗК НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих. Диагноз: БК в форме терминального

илеита, осложненная формированием инфильтрата брюшной полости с наличием межкишечных свищей, хроническое рецидивирующее течение, средне-тяжелая атака (?). Перианальные проявления: Задний неполный внутренний свищ прямой кишки (?). Проведенные оперативные вмешательства: лапароскопия, лапаротомия, резекция подвздошной кишки (25 см), аппендэктомия, санация и дренирование брюшной полости от 09.08.2013; лапаротомия, адгезиолизис, устранение спаечной тонкокишечной непроходимости, назоинтестинальной интубации тонкой кишки от 30.09.2020; лапаротомия, санации и дренирования брюшной полости, формирование лапаростомы от 04.10.2020 по поводу фибринозно-гнойного перитонита; программная санация брюшной полости, формирование двуствольной илеостомы от 05.10.2020; программные санации (13) брюшной полости с 07.10.2020 по 06.11.2020; устранение лапаростомы от 09.11.2020; реконструктивно-пластическая операция - внутрибрюшное закрытие илеостомы в мае 2021 г; вскрытие острого парапроктита в ноябре 2021 г. Гигантская послеоперационная вентральная грыжа. Посттромбофлебитический синдром. Флеботромбоз глубоких вен подкожно-бедренного сегмента левой нижней конечности в феврале 2021 г. Частичная реканализация на фоне антикоагулянтной терапии от 09.03.2021.

По итогам консультации рекомендовано дообследование в следующем объеме: видеоилеоколоноскопия; консультация диска магнитно-резонансной энтерографии; УЗИ кишечника; УЗИ органов малого таза; УЗИ ректальным датчиком; консультация сосудистого хирурга по месту жительства; повторная консультация по результатам обследования.

Таким образом, за период с 2013 по 2023 гг. пациентка перенесла около двадцати оперативных вмешательств. Ретроспективно рассматривая прогрессирование заболевания, следует отметить, что клиническое течение болезни включало в себя ряд патогномичных для БК признаков: повторяющиеся перфорации кишечника, развитие инфильтрата в брюшной полости и формирование межкишечных свищей. Данные проявления были

патогенетически обусловлены наличием у пациентки именно БК, при которой воспалительный процесс проникает через всю толщу стенки кишечника и вызывает соответствующие осложнения, в том числе жизнеугрожающего характера.

Активная хирургическая тактика в течение 10-летнего периода анамнеза заболевания позволяла справиться с острыми жизнеугрожающими осложнениями и восстановить непрерывность кишечника, но назначенная консервативная терапия объективно оказалась недостаточной для того, чтобы остановить или замедлить развитие деструктивного иммуновоспалительного процесса в кишечнике. Следует отметить и развитие в анамнезе тромботических осложнений, которые также могут рассматриваться как одно из ВКП БК.

Поздняя диагностика БК, по всей видимости, была обусловлена многолетним временным промежутком между первым оперативным вмешательством по поводу поражения подвздошной кишки в 2013 году, когда диагноз БК еще не был установлен, и последующей серией атак заболевания, начиная с 2019 года, следствием чего явилось развитие ряда осложнений в том числе жизнеугрожающих, потребовавших многократных оперативных вмешательств.

Дальнейшая тактика ведения пациентки состояла в купировании иммуновоспалительных явлений и предотвращении нагноения воспалительного инфильтрата в брюшной полости, с последующим назначением адекватной консервативной терапии БК с использованием ГИБП или ТИС и регулярным наблюдением у врача-гастроэнтеролога согласно стратегии ведения пациента «*treat-to-target*» [267]. Решение вопроса о проведении хирургического вмешательства возможно только после устранения активного иммуновоспалительного процесса в брюшной полости.

Таким образом, сомнения в наличии у пациентки БК с потенциально прогрессирующим течением в дебюте заболевания имели следствием недостаточно активную терапевтическую тактику, что привело к развитию

серии осложнений заболевания. Важно учесть, что достижение долговременного благоприятного результата в лечении БК путем однократного оперативного вмешательства удается крайне редко, вследствие неуклонного прогрессирования заболевания [220, 236] поэтому необходим комплексный мультидисциплинарный подход врачей многих специальностей для оптимального подбора консервативной терапии.

3.5.2. Представление клинического случая развития жизнеугрожающих осложнений язвенного колита

Пациент К., 38 лет, был переведен в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» 28.06.2024 из Городской инфекционной больницы №30 им. С.П. Боткина со следующим диагнозом, установленным в направившем учреждении: язвенный колит неуточненный, тотальное поражение, тяжелой степени, выраженной активности. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, жидкий стул до 10 раз в сутки (с примесью крови), болезненность в левой подвздошной области, повышение температуры до субфебрильных цифр.

Из анамнеза заболевания известно, что первые жалобы у пациента появились 11.06.2024: отметил появление жидкого стула до 4 раз в день, при приеме лоперамида отмечал положительный эффект. 13.06.2024 жидкий стул участился до 10 раз в сутки, имело место повышение температуры тела до 38°C, пациент начал прием парацетамола. 15.06.2024 пациент отметил появление сгустков крови в стуле с частотой 7-8 раз в сутки, продолжил прием лоперамида с временным положительным эффектом.

В связи с прогрессирующим ухудшением самочувствия 19.06.2024 пациент вызвал бригаду скорой помощи и был госпитализирован в Городскую инфекционную больницу №30 им. С.П. Боткина, где проходил стационарное лечение с диагнозом «острый гастроэнтерит». За время госпитализации получал цефтриаксон, левофлоксацин, метронидазол,

ванкомицин перорально, нифуроксазид, инфузионную, спазмолитическую, ферментную и гастропротективную терапию. Был обследован на острые кишечные инфекции, дизентерийную группу, клостридиальные токсины – отрицательно. За время нахождения в инфекционной больнице была проведена видеоилеоколоноскопия без взятия биопсии, на основании эндоскопической картины был установлен предварительный диагноз ЯК, не был верифицирован гистологически.

В связи с исключением кишечных инфекций и подозрением на ЯК 28.06.2024 пациент был переведен в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», где при поступлении в общем анализе крови были выявлены нейтрофильный лейкоцитоз до $12,2 \times 10^9/\text{л}$ (повышение количества нейтрофилов до $9,5 \times 10^9/\text{л}$) относительная лимфопения (13,5%), анемия легкой степени тяжести (гемоглобин – 119 г/л). Была назначена инфузионная, антибактериальная, противовоспалительная и симптоматическая терапия, но 29.06.2024 пациент по собственной инициативе оформил категорический отказ от дальнейшего нахождения и лечения стационаре, был выписан с рекомендациями на амбулаторный этап лечения.

Далее в тот же день отказа от лечения в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», по скорой помощи был госпитализирован в СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», где получал антибактериальную терапию, препараты 5-АСК ректально и терапию преднизолоном 160 мг в сутки в течение 7-ми дней. В связи с отсутствием положительного эффекта 05.07.2024 был переведен в гастроэнтерологическое отделение СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Жалобы при повторном поступлении: жидкий частый стул до 10 раз в сутки с примесью крови, умеренная боль в животе, субфебрильная температура. Отметилось ухудшение лабораторных показателей: снижение гемоглобина до 95 г/л, относительная лимфопения (9,3%), тромбоцитоз ($730 \times 10^9/\text{л}$). По результатам УЗ-исследования кишечника было выявлено утолщение до 8,0 мм стенки левой половины толстой кишки, на фоне

сглаженной гаустрации. С 05.07.2024 получал инфузионную, антибактериальную терапию (метронидазол и ципрофлоксацин), спазмолитическую терапию, месалазин внутрь 4 г в сутки и ректально 2 г в сутки, преднизолон 120 мг/сутки.

08.07.2024 на фоне проводимого лечения пациент отметил незначительное улучшение самочувствия: стул стал реже (до 6 раз в сутки), кашицеобразный, меньше примеси крови в стуле, но сохранялась субфебрильная температура и общая слабость. Присутствовали умеренные боли в животе в левой подвздошной области и в области прямой кишки, которые усиливаются во время акта дефекации.

В анализах крови от 09.07.2024 отмечалось повышение маркеров воспаления (С-реактивный белок – 67,2 мг/л, СОЭ – 25 мм/ч), гипопроотеинемия (уровень белка – 50 г/л) и гипоальбуминемия (28 г/л), снижение уровня сывороточного железа и гипонатриемия.

10.07.2024 отмечено ухудшение состояния: пациент отметил усиление слабости, боли в животе усилились, приобрели режущий характер, локализовались по всему животу; стул участился до 8 раз в сутки, был жидким, с большим количеством крови и сгустками. По данным рентгенографии органов брюшной полости и УЗ исследования органов брюшной полости были выявлены некоторые черты токсической дилатации толстой кишки, но данное осложнение не было подтверждено, так как не изменилась кратность стула, отсутствовали признаки прогрессирующей интоксикации, отсутствовали признаки перфорации полого органа и перитонита, на момент осмотра показаний для экстренного хирургического лечения выявлено не было.

11.07.2024 наблюдалась отрицательная лабораторная динамика в виде нарастания уровня С-реактивного белка, повышении уровня фибриногена, повышении СОЭ, снижения уровня гемоглобина до 89 г/л, снижения уровней альбумина и общего белка.

В тот же день был проведен врачебный консилиум, по его итогам сформулирован предположительный основной диагноз: ЯК, тотальное поражение, острое течение, сверхтяжелая атака (индекс Мейо 12 баллов), гормональная резистентность. Осложнения: токсическая дилатация толстой кишки (?), хроническая анемия средней степени тяжести смешанного генеза (хронического воспаления, железодефицитная), белково-энергетическая недостаточность.

Данный диагноз оставался предположительным, так как отсутствовало гистологическое подтверждение наличия язвенного колита, в то время как в период повторного поступления с учетом картины заболевания проведение видеоилеколоноскопии было невозможным и состояние кишки оценивалось на основании применения неинвазивных методов.

С учетом высокого риска развития осложнений и неблагоприятного прогноза течения заболевания было принято решение о назначении инфликсимаба, но использование данной терапии в отсутствие подтверждения диагноза ВЗК было невозможным (в опыте центра ВЗК имелись случаи, когда под «маской» ВЗК аналогичным образом прогрессировали заболевания иного генеза) [48].

Соответственно, с целью гистологической верификации диагноза и обеспечения возможности проведения терапии инфликсимабом 11.07.2024 была выполнена ректороманоскопия с забором биоптатов, эндоскоп был проведен до нисходящей ободочной кишки. Эндоскопическая картина: на всем протяжении слизистая оболочка гиперемированная, отечная, с эрозиями и глубокими язвенными дефектами, диаметром 0,5-1,2 см, покрытыми фибрином. В сигмовидной кишке определяются псевдополипы на широком основании размерами 0,5×0,5 – 1,0×1,0 см, округлой и овальной формы. Выполнена биопсия из сигмовидной и прямой кишки.

Пациент находился в отделении анестезиологии и реанимации с целью активного наблюдения и проведения интенсивной терапии. Проводилась инфузионная, гастропротективная, антибактериальная терапия (меропенем и

ванкомицин), коррекция электролитных расстройств, антикоагулянтная и дезагрегантная терапия, был продолжен прием месалазина и преднизолона в прежнем объеме, проводилась коррекция гипоальбуминемии. По причине белково-энергетической недостаточности и осложненного течения язвенного колита было назначено энтеральное питание через назогастральный зонд. На фоне снижения уровня гемоглобина менее 80 г/л проводились трансфузии эритроцитарной массы.

В рамках обследования 12.07.2024 также была выполнена компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства: КТ-картина баллонообразного расширения толстой кишки с наличием уровней содержимого. КТ-признаки панколита, воспалительных изменений стенки двенадцатиперстной кишки. Изъязвления в стенке восходящей ободочной кишки. Выпот в брюшной полости и полости малого таза. В зоне сканирования плевральный выпот (S>D), дисковидный ателектаз базальных отделов справа; выпот в полости перикарда.

По состоянию на 12.07.2024 была отмечена некоторая положительная лабораторная динамика: снижение уровня лейкоцитов с $11,4 \times 10^9/\text{л}$ до $7,5 \times 10^9/\text{л}$, снижение уровня С-реактивного белка с 90,0 мг/л до 55,2 мг/л, снижение уровня фибриногена с 9,07 г/л до 8,07 г/л, но при этом начала отмечаться абсолютная лимфоцитопения. При исследовании уровня фекального кальпротектина было выявлено его выраженное повышение (более 1800,0 мкг/г). Были проведены исследования для определения инфекционных агентов: ДНК цитомегаловируса, токсины А и В *Clostridium difficile* – отрицательно.

Гистологическое исследование биоптатов было проведено в ускоренном порядке, результаты были получены 15.07.2024: биоптаты слизистой оболочки сигмовидной и прямой кишки с хроническим выраженным воспалением, эрозиями, криптатами, крипт-абсцессами, изъязвлением в прямой кишке, деформацией крипт, фокусами снижения слизиобразования, базальным плазмцитозом. Общее гистологическое

закключение: Эрозивно-язвенный проктосигмоидит. Псевдополипы сигмовидной кишки. Морфологическая картина более характерна для ВЗК, возможно, язвенного колита.

В тот же день 15.07.2024 было отмечено повышение уровня прокальцитонина до 0,811 нг/мл.

Таким образом, по результатам инструментального обследования и гистологического заключения был сформулирован основной диагноз: ЯК, острое течение, тотальное поражение, сверхтяжелая атака (индекс Мейо 12 баллов), гормональная резистентность. Осложнения: хроническая анемия средней тяжести смешанного генеза (хронического воспаления, железодефицитная); белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени с полисерозитом (двусторонний гидроторакс, гидроперикард, асцит); дисэлектролитемия, токсическая дилатация толстой кишки. Сопутствующий диагноз: язвенная болезнь, ремиссия; рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки; эрозивный гастрит; дуодено-гастральный рефлюкс желчи; поверхностный дуоденит; хронический панкреатит.

После гистологического подтверждения диагноза была инициирована «терапия спасения»: ввиду сверхтяжелой атаки ЯК и отсутствия клинического улучшения на фоне применения препаратов 5-АСК и глюкокортикоидов пациенту 15.07.2024 была проведена инициация ГИБТ препаратом Инфликсимаб в дозе 5 мг/кг массы тела.

С 16.07.2024 после проведенной накануне первой инфузии инфликсимаба была зафиксирован положительный ответ на ГИБТ: пациент отметил снижение интенсивности болей в животе, слабость стала меньше, стал менее выраженным синдром интоксикации, температура тела не повышалась. В связи с выявленным повышением уровня амилазы и липазы крови к терапии был добавлен октреотид.

17.07.2024 в динамике отмечалось дальнейшее улучшение самочувствия: боли в животе практически отсутствовали, стул стал реже (до 5 раз в сутки), примесь крови в стуле отсутствовала. Лабораторно отмечен

незначительный рост уровней общего белка и альбумина. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлены УЗ-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени.

18.07.2024 отмечена положительная лабораторная динамика в виде значительного снижения уровня С-реактивного белка до 16,0 мг/л (по сравнению со значением 162,7 мг/л от 16.07.2024).

Тем не менее, 19.07.2024 произошло резкое ухудшение состояния пациента: рецидив болей во всех отделах живота, появление вздутия живота и перитонеальных симптомов, повышение температуры тела до субфебрильных значений.

С целью исключения осложнений ЯК в тот же день пациенту была выполнена лапароскопия с дальнейшей конверсией доступа в срединную лапаротомию. Выписка из протокола операции: В брюшной полости определяется до 100 мл серозного выпота. Петли тонкой кишки увеличены до 2 см. Толстая кишка на всем протяжении раздута до 15 см, с истонченной стенкой, с участками темно-багрового цвета на всем протяжении. В нисходящем отделе ободочной кишки фиксирована прядь салъника, при отделении которой выявлен участок кишки размерами 3×1 см, темно-багрового цвета, с перфорационным отверстием. В ректосигмоидном отделе толстой кишки стенка утолщена, без трофических нарушений, умеренно гиперемирована. Выполнена субтотальная колэктомия с выведением на переднюю брюшную стенку концевой илеостомы по Бруку. Толстая кишка заглушена над тазовой брюшиной. Установлен диагноз: ЯК, острое течение, тотальное поражение, сверхтяжелая атака. Токсическая дилатация толстой кишки с прикрытой перфорацией. Препарат: толстая кишка от слепой до верхнеампулярного отдела, с червеобразным отростком и 15 см подвздошной кишки. На разрезе инфильтрация слизистой и множественные язвы от ректосигмоидного отдела толстой кишки до слепой кишки.

В раннем послеоперационном периоде обращали на себя внимание значительный лейкоцитоз – $22,3 \times 10^9/\text{л}$, абсолютная нейтрофилия и

абсолютная лимфоцитопения. 20.07.2024 пациент был экстубирован, переведен на самостоятельное дыхание. Илеостома функционировала, стул и газы через нее отходили. На фоне анальгетической терапии болевой синдром был не выражен, отмечалась субфебрильная температура, жалоб активно не предъявлял.

21.07.2024 отмечена отрицательная лабораторная динамика: нарастание лейкоцитоза до $29,3 \times 10^9/\text{л}$, повышение уровня С-реактивного белка до 215,1 мг/л, повышение уровня фибриногена до 8,99 г/л, умеренная тромбоцитопения до $140 \times 10^9/\text{л}$, сохранялась абсолютная лимфоцитопения. На фоне отрицательной лабораторной динамики и интраабдоминальной инфекции пациент был включен в программу лечения сепсиса, появились признаки полиорганной недостаточности. Выявлены маркеры поражения печени: АЛТ – 69,0 Ед/л, АСТ – 88,0 Ед/л, билирубин прямой – 23,3 мкмоль/л. Уровень прокальцитонина – 61,24 нг/мл.

С 22.07.2024 фиксировалось повышение температуры тела до фебрильных значений.

В ночь на 23.07.2024 лабораторно отмечено снижение лейкоцитоза, выраженная тромбоцитопения ($35 \times 10^9/\text{л}$), нарастание прокальцитонина (>100 нг/мл), гипонатриемия, абсолютная лимфоцитопения. Отмечено ухудшение состояния: нарастание слабости, появление одышки, двусторонние хрипы в легких, усиление болей в животе, тахикардия, снижение артериального давления (90/50 мм рт. ст.). По результатам рентгенологического исследования было выявлено развитие альвеолярного отека легких. К терапии была подключена гемодинамическая поддержка (норадреналин в дозировке 0,2 мкг/кг/мин), пациент был интубирован и переведен на искусственную вентиляцию легких. Несмотря на проводимую интенсивную терапию и комплексную поддержку, состояние продолжало ухудшаться и в 19:05 23.07.2024 был констатирован летальный исход.

Посмертный клинический диагноз не противоречил патологоанатомическому диагнозу: Тотальный ЖК с токсической дилатацией

толстой кишки, перфоративными язвами восходящей ободочной кишки. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Операция 19.07.2024: лапаротомия, субтотальная колэктомия с наложением илеостомы по Бруку. Осложнения основного заболевания: Абдоминальный сепсис: фибринозный перитонит с множественными некрозами висцеральной брюшины, печени, двусторонняя сливная пневмония в нижних долях. Паренхиматозная дистрофия миокарда, печени, почек. Отек лёгких.

Таким образом, общее время от развития первых симптомов заболевания до наступления летального исхода составило 43 дня, дебют заболевания протекал в форме сверхтяжелой атаки с дальнейшим клиническим ухудшением после непродолжительного периода улучшения самочувствия, отмеченного после первой инфузии инфликсимаба. Течение заболевания отмечилось развитием ранних сочетанных осложнений: токсическая дилатация толстой кишки, перфорация толстой кишки, перитонит, анемия, белково-энергетическая недостаточность, вторичный иммунодефицит.

Развитие нескольких жизнеугрожающих осложнений при ЯК встречается достаточно редко (в 2% случаев) и ассоциировано с повышенным риском наступления неблагоприятного исхода [73]. Несмотря на экстренно проведенную колэктомию, сочетание этих осложнений в раннем послеоперационном периоде привело к развитию абдоминального сепсиса, полиорганной недостаточности и смерти.

В клинической практике при первичном обращении пациента с жалобами на учащенный жидкий стул, с примесью крови, болями в животе важной является не только настороженность врача в отношении возможного наличия у пациента ВЗК, но и в отношении потенциального риска развития фульминантных жизнеугрожающих осложнений данного заболевания.

Крайне важной мерой является своевременное проведение диагностического поиска в полном объеме, с целью максимально быстрого назначения оптимального лечения и избежания развития жизнеугрожающих

осложнений, проведения инвалидизирующих операций, наступления летального исхода.

В данном случае при выполнении первой видеоилеоколоноскопии не была проведена мультифокальная биопсия, что не позволило гистологически сразу же верифицировать диагноз ЯК и сразу приступить к усилению консервативной терапии ГИБП при первой возможности.

Полноценное обследование в специализированном стационаре СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» не было проведено по организационной причине – пациент по собственной инициативе покинул лечебное учреждение. Не только своевременная диагностика и рационально подобранная персонифицированная терапия, но и приверженность пациента является важным компонентом успешно проведенного лечения.

Объективно, первоначальный отказ пациента от лечения в профильном стационаре и поздняя гистологическая верификация диагноза привели к задержке назначения «терапии спасения» ингибитором ФНО- α . На фоне стероидорезистентного течения ЯК проведенная инициация ГИБП инфликсимаб первоначально вызвала улучшение клинических и лабораторных показателей, но, по-видимому, не смогла остановить или замедлить каскад уже развернувшегося иммуновоспалительного деструктивного процесса в толстой кишке.

Действительно, 20-30% случаев сверхтяжелой атаки стероидорезистентного ЯК заканчивается колэктомией даже в случае применения «терапии спасения» инфликсимабом [233, 272]. Основными причинами отсутствия ответа на инфликсимаб или потери ответа при первоначальном улучшении являются низкая концентрация препарата, выработка антител к препарату и переключение иммуновоспалительного процесса воспалительного процесса на другие цитокиновые пути [227].

Представленный клинический случай подчеркивает актуальность проблемы ВЗК, подтверждает то, что, несмотря на достигнутый прогресс в этой области, диагностика и лечение данной категории заболеваний остаются вызовом в современной гастроэнтерологической практике.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, для достижения цели диссертационной работы был последовательно реализован ряд взаимодополняющих исследований, результаты которых позволили разработать подходы к прогнозированию, предупреждению развития и мониторингу жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

Поскольку ЯК и БК являются хроническими заболеваниями, не имеющими возможности биологического излечения (за исключением выполнения инвалидизирующей колпроктэктомии при ЯК), главной медико-социальной задачей в отношении данной патологии является обеспечение контроля над заболеванием, т.е. обеспечения максимально длительной ремиссии ВЗК и предупреждение развития осложненного течения, вкпе с поддержанием высокого качества жизни пациента [41, 267]. При этом контроль над течением заболевания возможен только путем проведения постоянной непрерывной терапии, направленной на купирование иммуновоспалительного процесса в пищеварительном тракте [50, 51, 181, 182]. Тем не менее, согласно опыту ведения пациентов в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» [48], даже при использовании постоянной терапии случаи многолетней ремиссии ВЗК встречаются относительно редко, особенно на фоне терапии препаратами 5-АСК (в отношении ЯК) и иммуносупрессорами. С другой стороны, частое рецидивирование ВЗК значительно снижает качество жизни пациента и значительно снижает его социальную и профессиональную активность, а развитие жизнеугрожающих осложнений закономерно не только непосредственно создает угрозу развития летального исхода, но и часто требует проведения urgentных инвалидизирующих оперативных вмешательств во избежание наступления летального исхода ВЗК.

В рамках проведенного диссертационного исследования была проведена комплексная оценка проблематики жизнеугрожающих

осложнений ВЗК как на персонифицированном, так и на групповом и популяционном уровнях (Таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Систематизация полученных результатов по уровню применения

Уровень применения полученного результата	Раздел диссертационной работы, в рамках которого получен результат	Описание результата
Персонифицированный уровень	Проведение одноцентрового когортного исследования	Разработка программного продукта, позволяющего прогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений ВЗК (в т.ч. urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений)
	Проведение одноцентрового диагностического исследования	Разработка программного продукта, позволяющего проводить дифференциальную диагностику ВЗК в дебюте заболевания
Групповой уровень	Проведение одноцентрового когортного исследования	Выборочная оценка частоты развития жизнеугрожающих осложнений и их структуры
	Проведение многоцентрового регионального исследования	Выборочная оценка клинических особенностей ВЗК и проводимой терапии у пациентов, проживающих в регионе в целом
	Разработка популяционного регистра ВЗК (клинический модуль)	Разработка автоматизированного алгоритма оценки клинического течения ВЗК у пациентов, наблюдающихся в определенном лечебном учреждении, в том числе проспективный мониторинг развития жизнеугрожающих осложнений

Продолжение Таблицы 4.1

Популяционный уровень	Разработка популяционного регистра ВЗК (общестатистический модуль)	Разработка автоматизированного алгоритма оценки эпидемиологических показателей ВЗК (летальность, инцидентность, превалентность), демографических характеристик, нагрузки на здравоохранение и особенностей маршрутизации пациентов в рамках региона
-----------------------	--	---

Изучение проблематики жизнеугрожающих осложнений ВЗК закономерно требует также и изучения структуры и распространенности нежизнеугрожающих осложнений БК и ЯК, и в результате проведения одноцентрового когортного исследования были получены новые данные о распространенности осложненного течения ВЗК. Так, при БК в сравнении с ЯК различные нежизнеугрожающие осложнения в анамнезе встречались достоверно чаще и развивались более чем у 50% пациентов, причем в структуре осложнений преобладали анемия легкой и средней степени тяжести, компенсированная стриктура кишки и белково-энергетическая недостаточность. Нежизнеугрожающими осложнениями ЯК были анемия легкой и средней степени тяжести, и белково-энергетическая недостаточность, которые встречались более чем у трети пациентов с данным заболеванием. При этом у одного и того же пациента с ВЗК в анамнезе могли сочетаться несколько нежизнеугрожающих осложнений разных видов. При анализе взаимосвязи между встречаемостью различных нежизнеугрожающих осложнений БК было установлено, что они достоверно чаще сочетаются в рамках пенетрирующего фенотипа БК (сочетание наружных и внутренних свищей, инфильтрата и абсцесса брюшной полости), также при обоих вариантах ВЗК отмечена достоверная связь между развитием анемии и белково-энергетической недостаточности [253]. Так как БК является

патогенетически и клинически более тяжелой патологией в сравнении с ЯК, в результате одноцентрового исследования закономерным образом было выявлено, что у пациентов с БК непрерывное рецидивирование наблюдалось достоверно значимо чаще, так же как и ВКП и выявляемые осложнения ВЗК на момент обращения [48].

Оценка структуры жизнеугрожающих осложнений ВЗК в рамках одноцентрового когортного исследования подтвердило тот факт, что развитие данной категории осложнений является частым атрибутом течения ВЗК, достоверно чаще встречающимся у пациентов с БК. Так, развитие жизнеугрожающих осложнений в рамках течения БК было зафиксировано у 28,2% пациентов, а в рамках течения ЯК – у 8,0% пациентов [94]. При этом в изучаемой когорте пациентов были зарегистрированы только единичные случаи летальных исходов по причине развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК – 2 случая среди пациентов с ЯК и 1 случай среди пациентов с БК.

В структуре жизнеугрожающих осложнений при БК наиболее часто встречались декомпенсированная стриктура кишки (28,0% случаев в структуре жизнеугрожающих осложнений БК), анемия тяжелой степени (26,6% случаев) и перфорация кишки (25,3% случаев), в то время как при ЯК преобладающим жизнеугрожающим осложнением была анемия тяжелой степени, потребовавшая проведения гемотрансфузии ($\frac{3}{4}$ случаев жизнеугрожающих осложнений ЯК). При этом было отмечено, что среди пациентов с БК, перенесших одно жизнеугрожающее осложнение, впоследствии в 25% случаев отмечено повторное развитие жизнеугрожающего осложнения, а при ЯК повторные жизнеугрожающие осложнения развивались только в 5% случаев, указанные различия между БК и ЯК были достоверными.

Так как одной из целей ведения пациентов с ВЗК является предотвращение развития осложнений заболевания, и прежде всего жизнеугрожающего характера [221, 267], важной задачей диссертационного

исследования была оценка развития жизнеугрожающих осложнений относительно момента установления диагноза ВЗК, так как терапия БК и ЯК, направленная на обеспечение контроля над течением заболевания, может быть инициирована только после установления данного диагноза [50, 51] и в условиях существующей клинической практики практически никогда не назначается эмпирически (за исключением относительно редких случаев эмпирического применения препаратов 5-АСК).

Как продемонстрировали результаты одноцентрового когортного исследования, только 59,0% жизнеугрожающих осложнений ВЗК произошли после установления диагноза БК или ЯК, в то время как в 29,0% случаев они развились в дебюте заболевания и стали причиной установления диагноза ВЗК, а у 12,0% пациентов даже развитие жизнеугрожающего осложнения в анамнезе не стало причиной установления диагноза ВЗК, причем достоверных различий между БК и ЯК в отношении данного хронологического аспекта осложненного течения выявлено не было. Соответственно, следует заключить, что 42,7% случаев жизнеугрожающих осложнений БК и 35,0% случаев жизнеугрожающих осложнений ЯК в изучаемой когорте пациентов были потенциально непредотвратимыми медикаментозно (т.к. терапия не могла быть инициирована вне диагноза ВЗК), в то время как 57,3% случаев жизнеугрожающих осложнений БК и 65,0% таких осложнений ЯК потенциально можно было бы предотвратить, подобрав адекватную персонафицированную терапию ВЗК в дебюте заболевания [47].

Детализированное изучение жизнеугрожающих осложнений позволило установить, что на фоне «полного благополучия» они произошли только у 28,2% пациентов, в то время как у 59,0% пациентов клиническая манифестация заболевания произошла в период более чем одной недели от момента развития жизнеугрожающего осложнения: медиана продолжительности временного периода от клинической манифестации заболевания до развития жизнеугрожающего осложнения составила 3 недели.

Таким образом, у большинства пациентов с ВЗК, перенесших жизнеугрожающее осложнение, хронологически потенциально имелось «окно возможностей» для своевременного назначения специфической терапии ВЗК и медикаментозной попытки предотвращения развития данного неблагоприятного исхода.

Согласно опубликованным в 2023 г. результатам анализа национального регистра ВЗК [42], среднее арифметическое продолжительности периода от появления первых симптомов заболевания до установления диагноза ВЗК составило около 1 года для ЯК и около 3 лет для БК. Согласно результатам одноцентрового когортного исследования, медиана продолжительности периода от клинической манифестации заболевания до установления диагноза составила 9 недель для БК и 7 недель для ЯК. Следует отметить, что прямое сопоставление полученного результата с данными национального регистра ВЗК не представляется невозможным, так как в одноцентровом когортном исследовании расчет среднего арифметического значения продолжительности рассматриваемого периода был нецелесообразен с методологической точки зрения, по причине статистически значимого отличия распределения значения данной количественной переменной от нормального («колоколообразного») распределения Гаусса [26].

В результате одноцентрового когортного исследования была проведена количественная оценка рисков развития жизнеугрожающих осложнений в ситуации, когда при клинически манифестирующем заболевании диагноз ВЗК не установлен и терапия не начата: риск развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов с БК в таком случае возрастал в 13 раз, а у пациентов с ЯК – в 18 раз в сравнении с обратной ситуацией, когда диагноз был своевременно установлен и специфическая терапия была своевременно инициирована. Пример подобной неблагоприятной ситуации, когда несвоевременное установление диагноза БК привело к череде последовательно развившихся хирургических осложнений, в т.ч.

жизнеугрожающих, и к многократным оперативным вмешательствам, представлен в литературе [53].

Таким образом, своего рода «ВЗК-настороженность» может рассматриваться как оправданная диагностическая стратегия не только в отношении потенциального прогрессирования заболевания с формированием развернутой клинической картины, но и в отношении развития жизнеугрожающих осложнений. Например, развитие «необъяснимых» перфорации кишки или наружных или внутренних свищей в анамнезе, выявление стриктур кишечника должно послужить поводом для тщательного обследования на предмет наличия у пациента БК, так как данное заболевание может дебютировать с развития осложнений [47, 50, 53].

Таким образом, своевременная диагностика ВЗК, которая закономерно необходима для инициирования специфической терапии БК и ЯК, является не только важным аспектом последующего обеспечения контроля над течением заболевания, но и способом предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений. При этом следует отметить, что даже при своевременном выявлении у пациента ВЗК, неверно установленный первичный диагноз ЯК при фактическом наличии у пациента БК приведет к назначению препаратов 5-АСК, которые не имеют доказанного эффекта в отношении контроля течения БК [50], что по сути эквивалентно назначению потенциально неэффективной или малоэффективной терапии. Напротив, неверно установленный первичный диагноз БК при фактическом наличии у пациента ЯК приведет к игнорированию потенциально эффективной и достаточно безопасной и хорошо переносимой терапии препаратами 5-АСК [51] в пользу назначения глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, на фоне которых достаточно часто развиваются серьезные побочные эффекты и которые, как правило, назначаются уже во второй линии терапии после предшествующего применения препаратов 5-АСК в случае неэффективности последних.

Ключевыми трудностями диагностики ВЗК являются, с одной стороны, необходимость комплексного учета клинических, эндоскопических и гистологических данных, а с другой стороны, недостаточный клинический опыт у врачей первичного звена здравоохранения ведения пациентов с ВЗК в дебюте заболевания и осуществления первичной диагностики БК и ЯК [47]. На Рисунке 4.1 представлена иерархия ключевых клинических, эндоскопических и гистологических диагностических признаков, позволяющих идентифицировать БК при проведении дифференциальной диагностики между БК и ЯК в условиях реальной клинической практики, предложенная на основании анализа действующих клинических рекомендаций касательно ВЗК и опыта первичной диагностики БК и ЯК в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» [31, 47, 50, 51, 183, 184].



Рисунок 4.1 – Предложенная иерархия клинических, эндоскопических и гистологических диагностических признаков, позволяющих идентифицировать БК при проведении дифференциальной диагностики между БК и ЯК

Так как своевременная диагностика ВЗК по сути является мероприятием, позволяющим своевременно назначить терапию БК и ЯК и потенциально предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений, в

рамках диссертационной работы был разработан автоматизированный алгоритм первичной диагностики ВЗК и дифференциальной диагностики БК и ЯК, реализованный в форме системы поддержки принятия врачебных решений – компьютерной программы «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника» [105], предназначенной для использования гастроэнтерологами, терапевтами, врачам общей практики и хирургами в проведении дифференциальной диагностики ВЗК в дебюте заболевания.

В основу разработанного программного продукта были заложены актуальные диагностические подходы в отношении ВЗК, регламентированные действующими клиническими рекомендациями [50, 51] – учет клинических, анамнестических данных, а также результатов илеоколоноскопии и гистологического исследования биоптатов, полученных в рамках мультифокальной биопсии, с учетом исключения наличия у пациента кишечных инфекций.

Представленная на Рисунке 4.1 иерархия признаков БК также была заложена в основу указанной диагностической программы [47]. В основе алгоритма работы программы находятся результаты одноцентрового диагностического исследования, в рамках которого была разработана дифференциально-диагностическая модель, позволяющая в случае изолированного поражения толстой кишки установить, какое из двух заболеваний – БК или ЯК – имеется у пациента [31].

Выявленными достоверными предикторами наличия БК были эндоскопическая «сегментарность» поражения кишечника, наличие крови в стуле и болей либо дискомфорта в животе, в то время как предикторами наличия у пациента ЯК были уменьшение количества бокаловидных клеток в слизистой оболочке, наличие крипт-абсцессов и деформации крипт, изменение консистенции стула в сторону неоформленного, кашицеобразного или жидкого и наличие слизи в стуле.

Помимо указанной дифференциально-диагностической модели, в основу функционирования программы также заложены типичные для

клинической практики диагностические ситуации («кейсы»), которые представляют собой наиболее часто встречающиеся сочетания диагностических признаков, позволяющих установить или отвергнуть диагноз ВЗК (Приложение А).

Так как среди пациентов, перенесших жизнеугрожающие осложнения, в 58% случаев при БК и в 65% случаев при ЯК они произошли в период после установления диагноза, в результате одноцентрового когортного исследования был определен «критический» период высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, составивший 4 года от момента установления диагноза, в течение которого произошли 39% жизнеугрожающих осложнений БК и 55% жизнеугрожающих осложнений ЯК.

Ключевыми задачами исследовательской работы были поиск удобных для интерпретации в рамках рутинной клинической практики предикторов развития жизнеугрожающих осложнений и способа прогнозирования развития данной категории осложнений.

В результате многофакторного регрессионного анализа Кокса были выявлены независимые предикторы развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений БК возрастал в 9 раз при проведении терапии только препаратами 5-АСК и/или глюкокортикоидами, и возрастал в 3 раза при отсутствии в течении заболевания хотя бы 6-месячного периода ремиссии, в то время как при ЯК риск жизнеугрожающих осложнений возрастал в 28 раз при монотерапии препаратами 5-АСК, возрастал в 26 раз при отсутствии в течении заболевания хотя бы 6-месячного периода ремиссии и возрастал в 8 раз при наличии в анамнезе анемии легкой или средней степени тяжести и/или белково-энергетической недостаточности [94].

Таким образом, следует отметить, что в случае ЯК монотерапия препаратами 5-АСК оказалась достоверно менее эффективной в отношении предупреждения развития жизнеугрожающих осложнений по сравнению с

последующими линиями терапии – иммуносупрессорами, и ГИБП/ТИС. Тем не менее, относительно большие значения ОР в отношении предикторов жизнеугрожающих осложнений ЯК объяснялись небольшим количеством случаев развития жизнеугрожающих осложнений, наблюдавшихся в когорте пациентов с данным заболеванием.

Таким образом, в результате одноцентрового когортного исследования было подтверждено, что и при БК, и при ЯК фактор терапии в отношении риска развития жизнеугрожающих осложнений играл решающую роль, что подтверждается наибольшими значениями ОР для данного фактора в сравнении с другими выявленными предикторами [94].

Результаты оценки влияния терапии на риск развития жизнеугрожающих осложнений БК в одноцентровом когортном исследовании были сопоставимы и не противоречили результатам исследований, подтверждающих снижение риска подвергнуться оперативному вмешательству при БК и ЯК на фоне применения иммуносупрессоров тиопуринового ряда и на фоне применения ингибиторов ФНО- α [145, 153, 169, 176, 177, 205, 207, 216, 264, 265, 284].

Таким образом, в клинической практике персонифицированная оценка рисков неблагоприятного течения заболевания при уже установленном диагнозе БК или ЯК может в целом проводиться не только путем оценки наличия возможных предикторов неблагоприятного течения ВЗК, описанных в действующих клинических рекомендациях [50, 51], но и путем оценки наличия клинических предикторов развития жизнеугрожающих осложнений, которые были идентифицированы в результате проведения одноцентрового когортного исследования в рамках диссертационной работы [94].

Тем не менее, информация о клинических предикторах развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК и периоде наиболее высокого риска развития данных осложнений хотя и дают врачу клинически важную информацию, но с персонифицированной точки зрения такая клиническая

информация является недостаточно точной для принятия однозначного решения о тактике дальнейшего ведения пациента.

Соответственно, прогнозирование течения ВЗК в этом отношении является важной клинической задачей, решение которой может во многом определить тактику персонифицированного ведения пациента и подбора адекватной терапии ВЗК в том или ином случае [217].

Следует отметить, что в мировой медицинской научной практике для прогнозирования течения различных хронических заболеваний широко используются математические модели, позволяющие на основании исходных специфичных для заболевания характеристик предсказать его течение, в том числе рецидивирование, развитие осложнений, летальный исход и др. [38].

В последнее десятилетие активно развивается математическое моделирование течения ВЗК, в котором в качестве предикторов рассматриваются генетические характеристики пациентов, маркеры аутоиммунного поражения, особенности вовлечения ЖКТ в иммуновоспалительный процесс в дебюте заболевания и ряд других [217].

Результаты проведенных в последние годы исследований позволяют ожидать неблагоприятное течение заболевания в случае дебюта ВЗК в молодом возрасте, положительного NOD2-статуса по результатам генетического обследования, при наличии ряда иммунологических маркеров (ASCA, ANCA и др.), ПСХ, глубоких язв по данным эндоскопического обследования, а также в случае необходимости применения глюкокортикоидов и иммуносупрессоров [217].

Разработанные в течение последних лет модели прогнозирования течения ВЗК на основе стандартных методов многомерного анализа данных [88, 89] представлены в Таблице 4.2, они охватывают различные популяции пациентов и позволяют прогнозировать определенные особенности течения ВЗК, характеризующие его прогрессирование и развитие ряда осложнений.

Тем не менее, выявленные сложности математического моделирования течения ВЗК во многом связаны с гетерогенностью клинических

особенностей течения данных заболеваний, а также с наличием сложных нелинейных связей между изучаемыми потенциальными предикторами, которые влияют друг на друга: например, ухудшение течения заболевания влечет за собой включение в терапию пациента новых групп препаратов согласно стратегии «STEP UP».

Другим примером может служить то, что при БК назначение ГИБП или ТИС, как последней линии терапии, может потребоваться не вследствие активного течения заболевания, а по причине непереносимости иммуносупрессоров и/или глюкокортикоидов в анамнезе пациента. С другой стороны, генетические особенности популяции пациентов в различных странах и в различных регионах одной страны, особенности питания населения, стратегии реакций на стрессовые ситуации, которые могут служить триггерами рецидива, а также широкий перечень социальных особенностей и прочих с разной степенью взаимосвязанных между собой факторов также влияют на течение ВЗК, нелинейным сложным образом изменяясь с течением времени от дебюта заболевания [91, 94, 220].

Данные объективные сложности прогнозирования во многом могут быть методологически преодолены путем применения математических средств обработки данных с использованием искусственного интеллекта, которые в последние десятилетия все шире входят во многие социальные и профессиональные аспекты жизни. Главное отличие систем искусственного интеллекта от других существующих алгоритмов анализа данных заключается в том, что такие они выявляют математические связи между переменными, а обучаются на множестве примеров, и именно обобщающая способность систем при обучении позволяет называть их интеллектуальными [29, 62].

Именно система искусственного интеллекта позволяет обобщить большое число наблюдений и получить некоторую общую функциональную зависимость, которая приводит в соответствие данным о пациенте определенный прогноз.

Таблица 4.2 – Модели прогнозирования течения ВЗК, основанные на методах многомерного анализа

Вариант ВЗК	Авторы	Изучаемая популяция пациентов	Изучаемые предикторы	Прогнозируемый аспект течения заболевания	Математическая модель
БК	Siegel C.A. et al., 2016 [141]	США	Демографические характеристики пациентов, клинические характеристики заболевания, генетические маркеры, используемая терапия	Время от постановки диагноза до развития первого осложнения БК – стриктурирования, образования внутренних свищей и др. Также учитывались необходимость в проведении резекции кишечника или в проведении стриктуропластики	Модель пропорциональных рисков Кокса
	Park Y. et al., 2017 [203]	Южная Корея	Возраст установления диагноза, поражение тощей кишки, клинические особенности заболевания, перианальное поражение	Необходимость в оперативном вмешательстве через 5 и через 10 лет от момента установления диагноза	Модель пропорциональных рисков Кокса
ЯК	Khan N. et al., 2017 [140]	США	Демографические характеристики, лабораторные данные, эндоскопическая оценка	Необходимость в назначении глюкокортикоидов	Мультиномиальная логистическая регрессионная модель
	Cesarini M. et al., 2017 [241]	Великобритания, Швеция	Демографические характеристики, протяженность поражения толстой кишки, лабораторные показатели	Развитие тяжелого обострения в течение 3-х лет от момента установления диагноза	Мультиномиальная логистическая регрессионная модель

Таким образом, полученная искусственным интеллектом в результате обучения способность позволяет на основе определенных характеристик пациента получать для его заболевания прогноз с заданной точностью.

Но следует отметить, что вид зафиксированной искусственным интеллектом функциональной зависимости в большинстве случаев неизвестен, вследствие его чрезвычайной сложности и нелинейности. В том числе по этой причине разработка систем искусственного интеллекта ни в коей мере не заменяет собой использования комбинированного подхода, когда наряду с процессом обучения применяются и другие традиционные алгоритмы математического моделирования [62, 64, 88, 89].

Одним из наиболее широко используемых методов применения искусственного интеллекта является создание искусственных нейронных сетей, а прогнозирование течения заболеваний, в том числе прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений, является одной из областей применения искусственного интеллекта в медицине [29, 121].

С данной точки зрения развитие жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК можно рассматривать как одну из ключевых целей прогнозирования течения ВЗК, так как именно жизнеугрожающие осложнения являются причиной инвалидизации и дисквалификации пациентов, значительно снижают качество их жизни, а также накладывают серьезное бремя на систему здравоохранения во всех странах [4, 76].

В данном контексте особого внимания заслуживают результаты анализа регистра госпитализированных пациентов США за период с 2005 по 2017 гг., в результате которого именно методом машинного обучения (т.е. с помощью применения одного из вариантов искусственного интеллекта) была разработана модель прогнозирования смертности по причине ВЗК среди госпитализированных пациентов.

Старший возраст пациента, наличие ЯК, обусловленное ВЗК хирургическое вмешательство, пневмония, хронические заболевания легких, острое повреждение почек, белково-энергетическая недостаточность

(недостаточность питания), старческая астения, сердечная недостаточность, проведение гемотрансфузий, сепсис и септический шок, а также тромбоемболии были ассоциированы с ростом смертности по причине ВЗК среди госпитализированных пациентов (чувствительность прогностической модели составила 85%, специфичность – 73%, AUC – 0,87).

При этом модель в отношении пациентов, госпитализированных по хирургическим показаниям, имела более высокую предсказательную способность (чувствительность – 85%, специфичность – 90%, AUC – 0,94) [240].

Следует отметить, что в данном исследовании риск летального исхода при ЯК был выше в сравнении с БК, и данная особенность подтверждается результатами исследования, проведенного в Норвегии с участием 23000 госпитализированных пациентов с ВЗК, в котором смертность от всех причин была выше именно среди пациентов с ЯК [229].

В одноцентровом когортном исследовании также было отмечено, что летальность по причине ВЗК в группе пациентов с ЯК была выше в сравнении с БК (2 случая и 1 случай летального исхода соответственно), хотя она и ограничивалась только единичными случаями.

Для решения задачи прогнозирования жизнеугрожающих осложнений на персонифицированном уровне отдельного пациента с БК и ЯК, были разработаны соответствующие программные продукты (системы поддержки принятия врачебных решений) и методические рекомендации по прогнозированию urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений ВЗК [91, 92, 103, 104].

Следует отметить, что разработанная нейросетевая прогностическая модель для подгруппы urgentных хирургических осложнений имела большую прогностическую способность, что, вероятно, связано с «патогенетической гомогенностью» развивающихся на фоне ВЗК осложнений хирургического профиля, как правило, связанных с острыми деструктивными процессами в стенке пищеварительного тракта, по

сравнению с патогенетической разнородностью широкого перечня возможных жизнеугрожающих осложнений ВЗК в целом, которые могут происходить в т.ч. и на системном уровне (например, развитие железодефицитной анемии и анемии хронического заболевания, развитие белково-энергетической недостаточности) [11, 53, 73, 79, 94, 123, 253].

Ключевым преимуществом разработанных нейросетевых моделей прогнозирования жизнеугрожающих осложнений ВЗК были высокие значения диагностических показателей. Тем не менее, с методологической точки зрения единственным недостатком нейросетевого моделирования является отсутствие какой-либо доступной описанию и анализу информации о тех сложных связях между явлениями, на основании которых данные нейросетевые модели были построены, так как подобные модели формируются не в результате математического сопоставления переменных-предикторов с зависимой переменной, кодирующей тот или иной исход, а в результате процесса «обучения» с последующей проверкой качества данного обучения [29, 62, 64, 88, 89, 91].

Именно указанная особенность нейросетевого моделирования не позволяет напрямую получить новые фундаментальные и прикладные научные знания о патогенетических особенностях течения ВЗК и взаимном патогенетически обусловленном влиянии друг на друга факторов, потенциально опосредующих течение заболевания (демографических, клинических, генетических, медикаментозных и др.).

Тем не менее, задачей диссертационной работы было получение пригодной для практического использования модели прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, и применение нейросетевого анализа в полной мере позволило выполнить данную задачу. Полученный практический результат проведенного исследования – программы «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений» [104] и «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений» [103] в полной мере отвечает принципам трансляционной медицины, предполагающим трансфер научных

знаний от фундаментальных и прикладных исследований к практическому использованию «у постели больного» [128].

Разработанные программные продукты в полной мере применимы в рутинной клинической практике врачей-гастроэнтерологов, терапевтов, врачей общей практики, хирургов, и позволяют на персонифицированном уровне спрогнозировать развитие жизнеугрожающих осложнений ВЗК на основании имеющихся клинических особенностей течения заболевания, демографических данных и особенностей специфической терапии ВЗК.

Клиническое применение данных программных продуктов заключается в том, что в случае получения в результате использования программ заключения о высоком риске развития жизнеугрожающего осложнения (или ургентного хирургического жизнеугрожающего осложнения) врач принимает решение об усилении проводимой терапии ВЗК, так как проанализированная с помощью нейросетевой модели совокупность клинических данных сообщает пользователю о высоком риске развития жизнеугрожающего осложнения у данного пациента. Другим преимуществом разработанных программ было то, что в их пользовательском интерфейсе используются вводимые клинические и анамнестические данные о пациенте, унифицированные с действующими клиническими рекомендациями [50, 51].

Следует отметить, что в отношении хирургических жизнеугрожающих осложнений ВЗК прогностическая способность разработанной нейросетевой модели была выше, чем в отношении всех жизнеугрожающих осложнений, и данная особенность повторяет результаты основанного на машинном обучении моделирования смертности по причине ВЗК на основании регистра госпитализированных пациентов в США, при котором прогностические показатели модели смертности для пациентов с ВЗК, поступивших в стационар по хирургическим показаниям, были выше, чем для всех госпитализированных пациентов с ВЗК в целом [240].

С позиции современной концепции ведения пациентов с ВЗК «*treat-to-target*» по сути единственным доступным способом контроля над течением

ВЗК является проведение персонифицированным образом подобранной специфической терапии [200, 220, 221, 234, 279]. Следует отметить, что подбор терапии пациентам с ВЗК, в первую очередь назначение иммуносупрессоров и ГИБП/ТИС, является достаточно сложной задачей как с клинической, так и с организационной точки зрения.

Так, использование иммуносупрессоров в рутинной клинической практике ведения пациентов с ВЗК требует от врача постоянного систематического лабораторного мониторинга возможных побочных эффектов терапии, а к использованию ГИБП и ТИС в рамках наиболее широко используемой стратегии «STEP UP» [50, 51, 220] в существующей клинической практике прибегают в случаях либо неэффективности, либо непереносимости иммуносупрессоров и/или глюкокортикоидов.

Как продемонстрировали результаты одноцентрового когортного исследования [94], строгое следование действующим клиническим рекомендациям [50, 51] и активное использование последующих за препаратами 5-АСК и глюкокортикоидами линий терапии ВЗК, т.е. назначение иммуносупрессоров и ГИБП/ТИС является способом предупреждения не только непрерывного рецидивирования заболевания, но и развития жизнеугрожающих осложнений.

Следует отметить, что актуальной и пока еще не решенной задачей ведения пациентов с ВЗК является применение в рутинной клинической практике стратегии «TOP DOWN» [50, 51, 181, 182], альтернативной стратегии «STEP UP», предполагающей раннее назначение ГИБП, которая, как продемонстрировали результаты ряда исследований, оказывается более эффективной в отношении достижения и длительного поддержания ремиссии ВЗК [159]. Соответственно, наличие предикторов потенциально осложненного течения БК и ЯК, выявленных в результате одноцентрового когортного исследования, может рассматриваться как одно из обоснований раннего назначения ГИБП – применения стратегии «TOP DOWN».

Комплексное понимание проблематики жизнеугрожающих осложнений ВЗК требует оценки эпидемиологических данных о том, с какой вероятностью следует ожидать их развития в популяции пациентов с ВЗК в целом. Данный вопрос имеет и важное социально-экономическое значение, так как хирургические жизнеугрожающие осложнения ВЗК, как правило, требуют проведения инвалидизирующих операций, с последующей пожизненной реабилитацией пациента и соответствующими государственными затратами на социальную поддержку данной категории пациентов [76].

Так как проведенное одноцентровое когортное исследование методологически носило выборочный характер, как и подавляющее большинство исследований данного типа [24], перед тем, как перенести («генерализовать», «экстраполировать») результаты выборочного исследования на всю популяцию пациентов с ВЗК, необходимо было предварительно убедиться в том, что выборка пациентов в данном исследовании по своим характеристикам не отличается от популяции пациентов с ВЗК в целом (в данном случае – популяции пациентов с ВЗК, проживающих в Санкт-Петербурге), в математическом выражении – генеральной совокупности пациентов с ВЗК [22, 23, 24, 27]).

С позиции статистического анализа подобное соответствие характеристик пациентов в выборке характеристикам пациентов в генеральной совокупности эквивалентно ситуации, при которой наблюдения для включения в выборочное исследование были извлечены из популяции пациентов случайным образом. В таком случае оценка распространенности изучаемого явления в генеральной совокупности (в данном случае – распространенности жизнеугрожающих осложнений в популяции пациентов с ВЗК) была бы проведена путем расчета частоты события и ее 95% ДИ [22].

Тем не менее, сопоставление характеристик пациентов в одноцентровом когортном исследовании, проведенном в городском центре ВЗК [94] и в многоцентровом региональном исследовании, проведенном в

48-ми лечебных учреждениях региона [6, 46], продемонстрировало, что пациенты центра ВЗК имеют достоверные систематические отличия от популяции пациентов в регионе в целом, причиной которых были особенности регламентированной региональными нормативными актами маршрутизации пациентов с ВЗК [99].

Так, пациенты городского центра ВЗК были моложе пациентов в регионе в целом, имели большую протяженность поражения пищеварительного тракта, большую частоту оперативных вмешательств по поводу ВЗК в анамнезе и чаще получали терапию иммуносупрессорами и ГИБП/ГИС. В целом, пациенты городского центра ВЗК имели более тяжелое течение заболевания и чаще получали терапию более высоких линий в рамках стратегии «STEP UP» [48].

Таким образом, вследствие различий между пациентами городского центра ВЗК и пациентами в регионе эпидемиологическая оценка жизнеугрожающих осложнений путем расчета их распространенности с 95% ДИ оказалась невозможной, что потребовало разработки принципиально иных подходов к решению данной задачи.

Соответственно, для оценки летальности, обусловленной данными осложнениями, был разработан популяционный регистр ВЗК, функционирующий на базе ГИС РЕГИЗ региона [81]. Эффективное оказание помощи пациентам требует понимания распространенности структуры, маршрутизации и особенностей течения ВЗК в масштабах региона в целом, для принятия взвешенных решений в области организации здравоохранения. Данное обстоятельство послужило основой для создания популяционного регистра ВЗК в Санкт-Петербурге, что было сделано по инициативе руководства Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и главного внештатного специалиста гастроэнтеролога.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, термин «регистр заболевания» подразумевает комплекс полученной систематическим и всеобъемлющим образом документированной

информации об отдельных пациентах, в свою очередь предназначенной для реализации широкого спектра научных, клинических или организационных задач [154]. При этом основным свойством регистра заболеваний, определяющим особенности его применения, является не объем собранных данных, а их систематизация и непрерывность, что требует регулярного наполнения регистра информацией [151].

Соответственно, в современном понимании регистр заболевания – это организованная система данных о пациентах с определенной патологией, применяемая с клинической, научной и организационной целью. Указанная система данных с точки зрения научной методологии является наблюдательным аналитическим исследованием с участием пациентов с определенным заболеванием, чаще хроническим. Регистры заболеваний позволяют в условиях реальной клинической практики оценивать особенности течения той или иной патологии, факторы риска ее развития, эффективность и безопасность различных методов лечения, динамику состояния пациентов, а также позволяют отслеживать исходы заболевания, что существенным образом методологически отличает их от проспективных научных исследований, как правило, предполагающих строго ограниченную критериями включения/невключения выборку пациентов и изначально ограниченный спектр научных гипотез, проверяемых в рамках исследования [36, 132].

Регистры заболеваний активно внедряются в системах здравоохранения всех стран, в том числе благодаря цифровизации и развитию IT-технологий, а результаты систематического анализа данных регистров часто служат основой для принятия решений в сфере общественного здравоохранения и становятся отправной точкой для проведения прикладных научных исследований в здравоохранении. На основе результатов анализа данных регистров заболеваний также разрабатываются методические рекомендации для практического здравоохранения, имеющие задачами улучшение здоровья широких групп

населения и профилактирование неблагоприятных исходов того или иного заболевания, в том числе ВЗК [151, 229].

Мировой опыт внедрения различных регистров, включающих в себя пациентов с ВЗК, достаточно обширен, наибольшее количество подобных регистров функционирует в Северной Америке и в Западной Европе, а также в Китае и ряде азиатских стран. Следует отметить, что большинство зарубежных регистров ВЗК основаны на регулярном учете случаев обращения пациентов за медицинской помощью (что аналогично принципу функционирования общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК), и только некоторые из них фиксируют клинические характеристики течения ВЗК, например, при формировании регистра через социальные сети в сети интернет [36, 168].

Ключевой особенностью функционирования существующих зарубежных регистров ВЗК является отсутствие унификации перечня сведений о ВЗК, аккумулируемых в рамках различных регистров даже в пределах одного государства, что связано с разнообразием проблем и задач, для решения которых создавался тот или иной регистр.

Использование регистров ВЗК, аккумулирующих большие массивы данных, позволяет решить организационные, научные и практические задачи, недоступные для когортных исследований, проводимых с участием ограниченных по количеству выборок пациентов. Так, именно анализ данных шведского регистра пациентов с ВЗК позволил выявить, что наличие ЯК повышает риск развития колоректального рака, в то время как у ближайших родственников пациентов с ЯК в отсутствие данного заболевания риск рака толстой кишки не возрастает по сравнению с населением страны в целом [295].

По итогам наблюдения в датском регистре ВЗК более чем 1 500 пациентов, получающих ингибиторы ФНО- α , в сравнении с более чем 50 000 не получавших данную терапию пациентов, было обнаружено, что данная терапия повышала риск развития серьезной оппортунистической инфекции

на 60% в течение 90 дней после ее начала [150]. Показательным примером может служить международный регистр «SECURE-IBD», с помощью которого проводилась оценка влияния демографических факторов, используемой терапии и коморбидности на риск неблагоприятного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, в т.ч. летальных исходов и необходимости в проведении искусственной вентиляции легких [166].

В Российской Федерации сведения о пациентах с ВЗК изначально были проанализированы в рамках двух многоцентровых исследований ESCApe (2011 г.) и ESCApe-2 (2013-2014 гг.), которые были проведены в 2011 г. и в 2013-2014 гг. соответственно [110], а также в рамках создания национального регистра ВЗК, результаты анализа которого были опубликованы в 2023 г. [42] и дали возможность оценить структуру и ряд особенностей клинического течения и терапии данной патологии в России на межрегиональном уровне. Тем не менее, сбор данных о пациентах в указанных регистрах с методологической точки зрения был аналогичен сбору исследовательских данных в рамках поперечного (одномоментного) многоцентрового исследования [27].

Организационно выделяют два типа регистров заболеваний – госпитальные и популяционные [81, 120]. Закономерно, что в рамках госпитальных регистров регистрируется информация о группе пациентов, получающих лечение в определенном медицинском учреждении, и основной целью таких регистров является обеспечение систематизации информации о пациентах, их лечении и результатах данного лечения.

Госпитальные регистры наиболее часто используются с административной целью, для понимания особенностей контингента наблюдаемых пациентов, и для оценки качества оказания медицинской помощи в подразделениях лечебного учреждения. Следует отметить, что в ряде случаев информация, полученная в рамках госпитального регистра, может быть с определенными ограничениями применяться и с целью оценки

эпидемиологических показателей заболевания, особенно это важно при наблюдении относительно редких и орфанных заболеваний.

Соответственно, принцип систематизации информации о пациентах в рамках госпитальных регистров определяет два ключевых ограничения, присущих регистрам данного типа:

- охват только небольшой части общей популяции пациентов на определенной территории, в рамках которой осуществляется маршрутизация пациентов в лечебное учреждение, которое ведет госпитальный регистр;

- в подавляющем большинстве случаев в рамках госпитального регистра возможно получение только «срезовой» информации о заболевании за определенный установленный временной период, при отсутствии возможности автоматизированного систематизированного наблюдения за течением заболевания у наблюдающихся в учреждении пациентах, поскольку такая возможность в МИС учреждений «по умолчанию» не предусмотрена.

В Санкт-Петербурге информация о пациентах с ВЗК ранее фрагментарно аккумулировалась и представлялась в научных публикациях в формате описания результатов анализа данных отдельных госпитальных регистров [8, 43, 68].

Помимо вышеуказанных методологических особенностей, функционирующие в России госпитальные регистры ВЗК имеют и ряд других специфических ограничений, связанных с особенностями данной нозологии (Таблица 4.3).

Методологические ограничения госпитальных регистров во многом преодолеваются путем внедрения популяционных регистров заболеваний [120]. В отличие от госпитальных, популяционные регистры систематизируют данные обо всех случаях заболеваний, выявленных в локализованной популяции в рамках определенной административно-территориальной единицы (например, среди населения Санкт-Петербурга).

Таблица 4.3 – Ограничения госпитальных регистров ВЗК

Особенность функционирования госпитального регистра	Детализация
Особенности лечебных учреждений, имеющих возможность формирования госпитального регистра ВЗК	Госпитальные регистры ВЗК могут функционировать только в отдельных крупных и многопрофильных медицинских и научных учреждениях, оказывающих как амбулаторную, так и стационарную специализированную помощь пациентам с ВЗК. В иных лечебных учреждениях, в которых пациенты с ВЗК наблюдаются только лишь эпизодически, необходимость создания подобных госпитальных регистров отсутствует
Особенности маршрутизации пациентов в лечебное учреждение	С организационной точки зрения не всегда очевидны механизм и территория маршрутизации пациентов в отдельные лечебные учреждения на уровне административно-территориальной единицы, что не позволяет территориально генерализовать полученные эпидемиологические данные в отношении проживающего на данной территории населения
Разные алгоритмы сбора информации в различных госпитальных регистрах	В рамках различных госпитальных регистров отсутствует единый алгоритм сбора специфичной в отношении ВЗК информации и единая унифицированная форма регистрации данных
Принципиальные отличия наблюдаемых в рамках госпитальных регистров пациентов с ВЗК от пациентов с ВЗК, проживающих в регионе в целом	В крупные лечебно-профилактические и научные учреждения закономерно обращаются и поступают пациенты с более тяжелым течением заболевания или при сложностях при диагностике или подборе терапии, в то время как информация о пациентах с легким течением заболевания представлена в минимальном объеме. Данное обстоятельство связано с тем, что пациенты с легким течением заболевания или с длительной ремиссией ВЗК в основном наблюдаются в системе городского здравоохранения в амбулаторном порядке у гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики, вне специализированных центров. Указанная особенность была продемонстрирована при сравнении пациентов городского центра ВЗК с пациентами в Санкт-Петербурге в целом [48]

Продолжение Таблицы 4.3

<p>Особенности анализа данных госпитального регистра ВЗК</p>	<p>Систематический и непрерывный анализ информации в госпитальных регистрах, как правило, ограничен выполнением одномоментных (поперечных) исследований с учетом зафиксированной в госпитальном регистре специфичной для ВЗК информации. При этом закономерно возникают трудности интерпретации результатов подобных поперечных исследований, так как пациенты с ВЗК могут обращаться в лечебные учреждения несколько раз в году или в течение некоего установленного периода времени, выбранного для анализа. Соответственно, аккумуляция данных о пациентах за несколько лет создает необходимость отбора хронологически наиболее поздних зарегистрированных случаев обращений пациента в рамках анализируемого периода, что потенциально нивелирует информационную составляющую сведений о пациенте, зарегистрированных при более ранних обращениях в рамках данного периода, создавая тем самым избыточную и труднопрогнозируемую трудоемкость наполнения госпитального регистра данными о пациентах</p>
<p>Трудоемкость внесения специфичных для ВЗК данных в госпитальный регистр</p>	<p>Регистрация специализированной информации о ВЗК предполагает фиксацию информации о широком наборе характеристик заболевания и напрямую не предусмотрена МИС многопрофильных лечебных учреждений, что требует либо переноса данных из медицинской документации некую отдельную форму фиксации данных «вручную», либо интегрирования регистровой формы в МИС лечебного учреждения, как это было реализовано в рамках клинического модуля популяционного регистра ВЗК [81]</p>

Именно популяционные регистры обеспечивают недоступную для госпитальных регистров возможность провести эпидемиологическую оценку инцидентности, превалентности рассматриваемой нозологической формы и летальности по ее причине на определенной территории, а также осуществлять контроль за распространением изучаемого заболевания [81].

В Санкт-Петербурге первым популяционным исследованием, позволившим изучить особенности ВЗК в масштабах региона, было организованное Комитетом по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга и главным внештатным специалистом гастроэнтерологом многоцентровое региональное исследование, направленное на оценку структуры, особенностей течения ВЗК и терапии используемой на уровне региона в целом [6, 46].

Таким образом, разработанный популяционный регистр ВЗК является инструментом, предназначенным как для оценки эпидемиологических показателей ВЗК (в том числе смертности по причине жизнеугрожающих осложнений), так и для изучения факторов, влияющих на течение заболевания, в первую очередь – используемой медикаментозной терапии.

В разработанном в рамках диссертационной работы популяционном регистре ВЗК функционируют два взаимодополняющих модуля – общестатистический и клинический. В контексте цели диссертационной работы общестатистический модуль позволяет оценить летальность по причине ВЗК, а также дать комплексную эпидемиологическую оценку ВЗК на уровне популяции региона (оценить демографические характеристики пациентов, инцидентность и превалентность БК и ЯК), оценить фактическую маршрутизацию пациентов с ВЗК в регионе и нагрузку на систему здравоохранения региона. Общеклинический модуль регистра может функционировать только на базе тех лечебных учреждений, в МИС которых интегрирована специальная регистровая форма, которая позволяет формализованным образом фиксировать ключевые характеристики течения заболевания и используемую терапию.

Таким образом, общеклинический модуль регистра позволяет изучить всю генеральную совокупность пациентов с ВЗК региона, в то время как клинический модуль популяционного регистра ВЗК позволяет наблюдать за пациентами проспективно в рамках тех учреждений, где они наблюдаются и в МИС которых внедрена регистровая форма.

В контексте цели диссертационной работы клинический модуль позволяет проспективно мониторировать развитие жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ВЗК и оценивать факторы, которые могли потенциально повлиять на их развитие, в первую очередь особенности терапии ВЗК в анамнезе и особенности клинического течения заболевания. Тем не менее, функционал клинического модуля регистра не ограничивается только мониторингом жизнеугрожающих осложнений.

Следует отметить, что если общестатистический модуль в настоящее время функционирует в полном объеме, то клинический модуль регистра продолжает апробацию на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», так как для программирования автоматических алгоритмов динамической проспективной оценки клинических данных пациента требуется накопление не только большого количества наблюдаемых пациентов, но и большого количества случаев обращений каждого из них в медицинское учреждение за несколько лет.

Алгоритм проспективного анализа данных клинического модуля предполагает рассмотрение блока последовательных обращений пациента в лечебное учреждение на предмет соответствия определенным группам заложенных в блок автоматизированного анализа клинических ситуаций. Примерами шаблонов неблагоприятного течения, являются непрерывное рецидивирование заболевания, приводящее к регулярным обращениям пациента в лечебное учреждение дважды в год и чаще по причине обострения заболевания, развитие нежизнеугрожающего или жизнеугрожающего осложнения ВЗК, зафиксированное при очередном обращении пациента в лечебное учреждение, проведение оперативного вмешательства на органах пищеварительного тракта по поводу ВЗК.

Примером благоприятного течения заболевания служит регулярная регистрация ремиссии заболевания при последовательных обращениях пациента в лечебное учреждение. Сопоставление групп пациентов с благоприятным или неблагоприятным течением заболевания при

проспективном наблюдении с проводимой терапией в рамках клинического модуля регистра ВЗК позволит усовершенствовать алгоритмы назначения той или иной терапии ВЗК в условиях реальной клинической практики в рамках действующих клинических рекомендаций [50, 51]. После завершения апробации и программирования блока анализа клинического модуля регистровая форма будет интегрирована в МИС учреждений, на которые в Санкт-Петербурге приходится наибольшее количество обращений пациентов с ВЗК, что позволит проспективно наблюдать значительную часть популяции пациентов с ВЗК региона.

Таким образом, популяционный регистр ВЗК, объединяя в своей структуре общестатистический и клинический модули, с одной стороны, позволяет оценить эпидемиологические и демографические показатели пациентов с ВЗК в масштабах региона и проанализировать их маршрутизацию и нагрузку на систему здравоохранения, а с другой стороны является эффективным инструментом клинической оценки течения ВЗК и мониторинга развития жизнеугрожающих осложнений у пациентов, наблюдающихся в различных лечебных учреждениях региона.

С учетом интеграции популяционного регистра ВЗК в государственную информационную систему здравоохранения, срок функционирования регистра в многолетней перспективе потенциально не ограничен, что позволит не только решать первостепенные организационные задачи по оптимизации маршрутизации пациентов и планировании ресурсов здравоохранения в масштабах региона, но и получить в дальнейшем достаточно полную картину структуры заболевания, особенностей клинического течения и терапии ВЗК, которая в дальнейшем позволит оптимизировать подходы к ведению данной категории пациентов.

Таким образом, в рамках своего функционала оба модуля регистра позволяют отслеживать жизнеугрожающие осложнения ВЗК, но методологически различным образом. Так, общестатистический модуль позволяет в виде «срезовых» ежегодных исследований оценить ежегодную

динамику летальности по причине ВЗК в регионе относительно момента развития приведшего к летальному исходу жизнеугрожающего осложнения (в период течения заболевания после установления диагноза ВЗК или в рамках впервые диагностированного ВЗК), а клинический модуль позволяет проспективно мониторировать развитие жизнеугрожающих осложнений с указанием вида данного осложнения и выполнение хирургических вмешательств на пищеварительном тракте по причине ВЗК.

Несмотря на представленные методологические преимущества, популяционный регистр ВЗК также имеет и ряд потенциальных ограничений, преодоление которых будет возможно по мере накопления массива проспективных данных (Таблица 4.4).

Анализ данных общестатистического модуля регистра ВЗК позволил установить, что летальность пациентов с ВЗК в Санкт-Петербурге за период с 2020 г. по 2024 г., претерпевала разнонаправленные колебания без устойчивого тренда на снижение или рост, среднемноголетнее значение составило 0,48%. Полученные результаты оказались сопоставимыми с результатами анализа общегосударственной базы данных госпитализаций пациентов в США за период с 2005 по 2017 гг., согласно которым летальность среди 400 тыс. госпитализированных пациентов с ВЗК составила 0,32%, причем в подгруппе пациентов, поступивших в стационар по поводу хирургических осложнений, она составила 0,87% [240]. В рамках изучения факторов, влияющих на летальность по причине ВЗК, также следует отметить результаты 30-летнего проспективного исследования, проведенного в Норвегии. В когорте пациентов «IBSEN», в которую были включены 519 пациентов с ЯК и 237 пациентов с БК, наблюдавшихся начиная с периода с 1990-1993 гг., было обнаружено, что среди пациентов с БК риск смерти был выше у мужчин (ОР 1,65, 95% ДИ 1,04-2,62), при дебюте заболевания после 40 лет (ОР 1,72, 95% ДИ 1,19-2,48), при поражении толстой кишки (ОР 1,57, 95% ДИ 1,05-2,48), но в наибольшей степени возрастал при пенетрирующем фенотипе заболевания (ОР 3,3, 95% ДИ 1,41-7,76) [230].

Таблица 4.4 – Потенциальные ограничения популяционного регистра ВЗК и пути их преодоления

Модуль регистра	Потенциальные ограничения	Детализация	Пути решения
Клинический модуль	Охват только части популяции пациентов региона	Информация о клиническом течении ВЗК и развитии жизнеугрожающих осложнений будет зафиксирована в регистре только для пациентов с ВЗК, обратившихся в те лечебные учреждения, в МИС которых внедрена регистровая форма	Расширение перечня лечебных учреждений, регистрирующих показатели клинического модуля: внедрение регистровой формы в МИС учреждения, в которых наблюдается наибольшее количество пациентов с ВЗК
	При оценке структуры течения ВЗК в рамках популяции результаты потенциально будут смещены в сторону более тяжелого течения заболевания	В лечебные учреждения, специализирующиеся на лечении пациентов с ВЗК в рамках городского здравоохранения, как правило, направляются пациенты с более сложным течением заболевания	Выделение в рамках проспективного наблюдения когорты пациентов с дебютом заболевания, впервые зафиксированном в рамках клинического модуля регистра, с последующим наблюдением за данной группой пациентов
Общестатистический модуль	В случае благоприятного течения ВЗК пациенты могут не обращаться в лечебные учреждения	В случае благоприятного и редко рецидивирующего течения ВЗК пациенты могут обращаться в лечебные учреждения реже, чем ежегодно, что не позволит оценить данные о пациенте в отчетном году в рамках «срезового» поперечного исследования	Расширение продолжительности включенного в анализ данных временного периода: оценка данных за двухлетний, трехлетний и пятилетний периоды наблюдения. Информационная компания среди гастроэнтерологов о необходимости систематического обследования пациентов с ВЗК с профилактической целью

Продолжение Таблицы 4.4

	Сложности отбора данных в рамках ежегодных «срезовых» поперечных исследований	В случае благоприятного и редко рецидивирующего течения ВЗК пациенты могут обращаться в лечебные учреждения реже, чем ежегодно. В случае обращения пациента несколько раз в течение календарного года в «срезовое» исследование должны включаться данные только одного обращения в медицинское учреждение	Расширение продолжительности временного периода, включенного в анализ: оценка данных за 2-х, 3-х и 5-летний период наблюдения пациентов. В случае многократного обращения в течение календарного года в анализ будут включены данные последнего обращения пациента в лечебное учреждение
--	---	---	--

С помощью общестатистического модуля регистра ВЗК была выявлена крайне важная с клинической точки зрения особенность летальности по причине ВЗК: количество летальных исходов по причине жизнеугрожающих осложнений, развившихся в дебюте ВЗК или приведших к установлению диагноза ВЗК, накопленным итогом за период с 2019 г. по 2024 г., было более чем в 2 раза больше, чем количество летальных исходов вследствие развития жизнеугрожающих осложнений уже после установления диагноза ВЗК. Данный факт подтверждает первостепенную важность своевременного установления диагноза ВЗК и своевременного начала патогенетической терапии БК и ЯК, которая, в свою очередь, является превентивным фактором в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, приведших к летальному исходу.

Данные общестатистического модуля популяционного регистра ВЗК также были использованы в ряде исследований, касающихся распространенности колоректального рака при ВЗК, оценки работы городского центра ВЗК и анализа маршрутизации пациентов с ВЗК [48, 58, 81], в то время как использование клинического модуля регистра на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» позволило сформировать выборку наблюдений в рамках одноцентрового диагностического исследования [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на совершенствование стратегий медикаментозной терапии ВЗК, разработку новых препаратов и широкое внедрение ГИБП и ТИС в схемы лечения пациентов с БК и ЯК в последние десятилетия, данная патология остается одной из наиболее актуальных в структуре гастроэнтерологических заболеваний, по причине сложности диагностики ВЗК и трудностей персонализированного подбора специфической терапии БК и ЯК. Прогрессирование данных хронических заболеваний, зачастую происходящее даже на фоне потенциально эффективной терапии, не только существенно снижает качество жизни пациента, но и в ряде случаев приводит к инвалидизации, в первую очередь вследствие развития жизнеугрожающих осложнений, требующих urgentных хирургических вмешательств на кишечнике.

В результате выполненной диссертационной работы была системно изучена проблематика развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, высокая медико-социальная значимость которых определяется не только тем, что они становятся причиной летальности данной категории пациентов, но и инвалидизацией лиц трудоспособного возраста и соответствующими экономическими последствиями.

Реализация цели и задач диссертационной работы потребовала проведения трех взаимодополняющих исследований, ключевым из их числа было одноцентровое когортное исследование, в результате которого были определены структура и хронологические особенности развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, были выявлены клинические предикторы жизнеугрожающих осложнений и были разработаны нейросетевые модели, позволяющие прогнозировать их развитие на основании комплекса клинических и анамнестических данных.

В результате одноцентрового когортного исследования была проведена дифференцированная оценка структуры жизнеугрожающих осложнений в

разрезе варианта ВЗК: при БК наиболее часто встречались декомпенсированная стриктура кишки (28,0% случаев жизнеугрожающих осложнений), анемия тяжелой степени (26,6%) и перфорация кишки (25,3%), а при ЯК 75,0% случаев жизнеугрожающих осложнений приходилось на анемию тяжелой степени.

Ретроспективный анализ также позволил установить хронологический период наиболее высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, составивший 4 года от момента установления диагноза, в пределах которого зафиксированы 55,0% случаев развития данных осложнений ЯК и 38,7% случаев развития жизнеугрожающих осложнений БК в наблюдаемой когорте пациентов.

С учетом того, что единственным эффективным способом контроля над активностью иммуновоспалительного процесса в пищеварительном тракте при ВЗК является специфическая терапия, ключевым результатом одноцентрового когортного исследования является выделение групп препаратов (иммуносупрессоры, ГИБП и ТИС), позволяющих достоверно снизить риск развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

Выявленным в результате исследования клиническим предиктором, характеризующим течение заболевания и ассоциированным с повышенным риском развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, была невозможность достижения периода ремиссии продолжительностью как минимум 6 месяцев. При этом именно в отношении ЯК еще одним выявленным предиктором развития жизнеугрожающих осложнений было развитие в анамнезе заболевания нежизнеугрожающего осложнения – анемии легкой или средней тяжести и/или белково-энергетической недостаточности.

Применение искусственного интеллекта при анализе данных одноцентрового когортного исследования позволило расширить возможности прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК, недоступные в рамках клинической оценки вышеуказанных предикторов, и сделало возможным создание соответствующих

прогностических программ, учитывающих комплекс клинических, анамнестических и демографических сведений о пациенте и течении заболевания, и имеющих предсказательную способность в отношении вероятности развития у пациента жизнеугрожающего осложнения, достаточную для использования в клинической практике.

Клиническое применение данных систем поддержки принятия врачебных решений предполагает в случае выявления у пациента высокого риска развития жизнеугрожающего осложнения своевременно усилить проводимую терапию и интенсифицировать наблюдение за течением заболевания.

Следует отметить, что проведение одноцентрового когортного исследования на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», куда маршрутизируются наиболее «трудные» пациенты с данной патологией в рамках региона, позволило провести ретроспективное наблюдение достаточно большой по численности когорты пациентов, перенесших жизнеугрожающие осложнения ВЗК в анамнезе, тем самым обеспечив достаточную статистическую мощь исследования и валидность его результатов.

Так как в результате анализа данных одноцентрового когортного исследования было установлено, что отсутствие специфической терапии при клинически манифестном течении БК повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений в 13 раз, а при манифестном течении ЯК – в 18 раз (в сравнении с теми ситуациями, когда диагноз был установлен и терапия ВЗК инициирована), своевременная диагностика БК и ЯК с последующим назначением соответствующей медикаментозной терапии может рассматриваться как мероприятие, непосредственно направленное на снижение риска развития жизнеугрожающих осложнений у данной категории пациентов.

Так как однозначные диагностические критерии ВЗК в настоящее время не определены, для диагностики ВЗК и дифференциальной

диагностики БК и ЯК требуется комплексный учет всей совокупности клинических, анамнестических, эндоскопических, гистологических данных и результатов лабораторных исследований, а в ряде случаев – также визуализирующих инструментальных методов, таких как КТ и МРТ.

Соответственно, для повышения эффективности первичной диагностики ВЗК в результате выполнения диссертационной работы был разработан программный продукт, в основу которого были заложены итоги одноцентрового диагностического исследования, в результате которого была разработана дифференциально-диагностическая модель БК и ЯК при наиболее сложной диагностической ситуации – изолированном поражении толстой кишки при ВЗК. Вторым структурным компонентом данного программного продукта был набор типичных диагностических ситуаций («кейсов»), характеризующихся определенными сочетаниями клинических, эндоскопических и гистологических признаков БК и ЯК, наиболее часто встречающихся в диагностической практике городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Данная программа как система поддержки принятия врачебных решений позволяет врачу при подозрении на наличие у пациента ВЗК получить заключение о наиболее вероятном диагнозе на основании комплекса диагностических сведений, включающих специфические жалобы, эндоскопические и гистологические данные.

Несмотря на то, что в результате проведения одноцентрового когортного исследования были получены новые эпидемиологические данные о частоте развития жизнеугрожающих осложнений в когорте пациентов с ВЗК (28,2% при БК и 8,0% при ЯК), сопоставление результатов данного исследования с результатами многоцентрового регионального исследования продемонстрировало, что пациенты с ВЗК в регионе в целом имеют систематические отличия от пациентов, наблюдающихся в городском центре ВЗК, и данные отличия касаются как тяжести течения заболевания, так и используемой терапии. Таким образом, прямое экстраполирование

эпидемиологических данных одноцентрового когортного исследования на всю популяцию пациентов с ВЗК с точки зрения методологических подходов оказалось невозможным.

Соответственно, для того, чтобы изучить проблематику жизнеугрожающих осложнений ВЗК на популяционном (региональном) уровне, был разработан популяционный регистр ВЗК на базе государственной информационной системы региона ГИС РЕГИЗ. Данный регистр ВЗК состоит из общестатистического модуля, позволяющего анализировать эпидемиологические особенности данной патологии в масштабах региона (в первую очередь – летальность по причине ВЗК), и клинического модуля, функционирующего на базе МИС отдельных лечебных учреждений и использующего специализированную регистровую форму, интегрированную в МИС учреждения и характеризующую клинические особенности ВЗК на уровне отдельного пациента.

На основании данных популяционного регистра ВЗК было рассчитано среднемноголетнее значение летальности по причине ВЗК (0,48%) и было установлено, что количество летальных исходов по причине жизнеугрожающих осложнений в дебюте ВЗК было в 2,4 раза больше, чем по причине осложнений, развившихся в период уже после установления диагноза ВЗК, что подтверждает важность своевременной диагностики данной патологии.

ВЫВОДЫ

1. В период после установления диагноза ВЗК риск развития жизнеугрожающих осложнений при БК в 4 раза выше, чем при ЯК, согласно результатам регрессионного анализа Кокса. В структуре жизнеугрожающих осложнений БК преобладают декомпенсированная стриктура кишки, анемия тяжелой степени и перфорация кишки, при ЯК преобладает анемия тяжелой степени. Период наиболее высокого риска развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК составляет 4 года от момента установления диагноза. Среди пациентов, перенесших одно жизнеугрожающее осложнение, повторно жизнеугрожающие осложнения развиваются в 25% случаев при БК и в 5% случаев при ЯК.

2. Жизнеугрожающие осложнения в 41% случаев развиваются до момента установления диагноза ВЗК и начала терапии, отсутствие терапии при клинически манифестирующем заболевании повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений при БК в 13 раз, при ЯК – в 18 раз. Своевременное установление диагноза ВЗК с последующим проведением терапии является достоверным фактором снижения риска развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

3. Повышение эффективности первичной диагностики ВЗК возможно с использованием автоматизированного алгоритма, реализованного в виде системы поддержки принятия врачебных решений – программы ЭВМ «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника», устанавливающий предварительный диагноз на основании комплекса клинических, эндоскопических и гистологических данных, полученных в рамках обследования пациента с подозрением на наличие ВЗК в соответствии с действующими клиническими рекомендациями Минздрава России.

4. При БК независимыми факторами риска (предикторами) развития жизнеугрожающих осложнений являются невозможность достижения периода ремиссии продолжительностью как минимум 6 месяцев и

использование в терапии только препаратов 5-АСК и/или глюкокортикоидов. При ЯК предикторами развития жизнеугрожающих осложнений являются невозможность достижения периода ремиссии продолжительностью как минимум 6 месяцев, отсутствие использования в терапии иммуносупрессоров и/или ГИБП/ТИС и наличие в анамнезе анемии легкой или средней степени тяжести и/или белково-энергетической недостаточности (недостаточности питания).

5. У пациентов с БК назначение иммуносупрессоров, ГИБП/ТИС снижает риск развития жизнеугрожающих осложнений в 9 раз, у пациентов с ЯК назначение глюкокортикоидов, иммуносупрессоров, ГИБП/ТИС снижает риск развития жизнеугрожающих осложнений в 28 раз.

6. На персонифицированном уровне прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК может быть проведено с помощью системы поддержки принятия врачебных решений на основании искусственного интеллекта с использованием комплекса клинических характеристик заболевания, разработанные прогностические нейросетевые модели имеют достаточную для клинического применения чувствительность и специфичность. Данные прогностические алгоритмы реализованы в форме программ ЭВМ «Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений» (чувствительность – 84,8%, специфичность – 91,4%, точность – 90,4%) и «Прогноз ВЗК – риск urgentных хирургических осложнений» (чувствительность – 92,3%, специфичность – 97,4%, точность – 96,9%).

7. Проспективный мониторинг развития жизнеугрожающих осложнений на уровне лечебного учреждения может проводиться с использованием клинического модуля популяционного регистра ВЗК, функционирующего на основании государственной информационной системы «Региональный фрагмент единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения». Ежегодный мониторинг летальности по причине развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК на уровне региона может проводиться в рамках общестатистического модуля популяционного

регистра ВЗК: установлено, что среднемноголетняя летальность по причине ВЗК в Санкт-Петербурге (0,48%) не превышает средние показатели летальности по причине ВЗК в зарубежных странах, развитие жизнеугрожающих осложнений в дебюте заболевания приводит к летальному исходу в 2,4 раза чаще относительно случаев, когда они происходят в период после установления диагноза ВЗК.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК на персонифицированном уровне проводится с помощью компьютерных программ «Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений» и «Прогноз ВЗК – риск urgentных хирургических осложнений». В случае выявления высокого риска развития жизнеугрожающего осложнения на основании использования данных программ целесообразно усиление терапии: при БК в случае терапии иммуносупрессорами – использование ГИБП или ТИС; при ЯК в случае терапии препаратами 5-АСК – использование глюкокортикоидов и иммуносупрессоров, а в случае терапии иммуносупрессорами – использование ГИБП или ТИС.

У пациента с подозрением на ВЗК в рамках первичной диагностики целесообразно использование компьютерной программы «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника» в качестве системы поддержки принятия врачебного решения о наличии у пациента БК, ЯК или исключении данных заболеваний.

Для оценки ежегодной летальности по причине ВЗК на уровне региона и проспективной оценки развития жизнеугрожающих осложнений и предшествующего лечения на персонифицированном уровне в рамках лечебных учреждений целесообразно использование популяционного регистра ВЗК на базе государственной информационной системы здравоохранения ГИС РЕГИЗ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ВКП – внекишечные проявления

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГИС РЕГИЗ – государственная информационная система
«Региональный фрагмент единой государственной информационной системы
в сфере здравоохранения»

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

МИАЦ – медицинский информационно-аналитический центр

МИС – медицинская информационная система

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ТИС – таргетные иммуносупрессоры

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФНО- α – фактор некроза опухоли альфа

ЯК – язвенный колит

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

AUC – «area under curve»

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдулганиева, Д.И. Влияние устекинумаба на внекишечные проявления у пациентов с болезнью Крона или язвенным колитом / Д.И. Абдулганиева, Д.Д. Мухаметова // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18. – № 8. – С. 135-142.
2. Актуальные вопросы терапии пациентов с язвенным колитом / В.Б. Гриневич, А.М. Першко, Н.В. Волга [и др.] // Медицинский совет. – 2023. – Vol. 17. – № 23. – С. 149-154.
3. Александров, Т.Л. Актуальна ли терапия инфликсимабом в настоящее время у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника? (обзор литературы) / Александров Т.Л., Выкова Б.А. // Колопроктология. – 2024. – Т. 23. – № 2. – С. 173-183.
4. Анализ качества жизни пациентов с болезнью Крона на основе опросника SF-36 / А.И. Хавкин, В.П. Новикова, А.В. Налетов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 1. – С. 92-98.
5. Анемия при воспалительных заболеваниях кишечника: подходы к диагностике, лечению и профилактике / И.В. Губонина, О.Б. Щукина, Н.И. Стуков [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – № 8. – С. 721-732.
6. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования / Ю.П. Успенский, А.В. Шабров, С.В. Иванов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 198. – № 2. – С. 54-76.
7. Бакулин, И.Г. Нарушения психоэмоционального статуса у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: распространенность, патогенез и возможности терапии / И.Г. Бакулин, В.Ш. Стамболцян, И.А. Оганезова // Российский семейный врач. – 2023. – Т. 27. – № 2. – С. 23-31.

8. Бакулин, И.Г. Северо-Западный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника: достижения и уроки / И.Г. Бакулин, М.И. Скалинская, Е.В. Сказываева // Колопроктология. – 2022. – Т. 21. – № 1. – С. 37-49.
9. Бикбавова, Г.Р. Факторы риска колоректального рака у больных ВЗК / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, М.М. Федорин // Экспериментальная и клиническая. – 2022. – № 9. – С. 140-146.
10. Болезни кожи и воспалительные заболевания кишечника. Обзор литературы / Т.Л. Александров, И.Л. Халиф, А.Ю. Халиф [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 5. – С. 114-119.
11. Болезнь Крона, манифестировавшая профузным толстокишечным кровотечением (обзор литературы с клиническим наблюдением) / А.О. Атрощенко, А.В. Колыгин, М.М. Северова, Л.И. Маркушин // Колопроктология. – 2021. – Т. 20. – № 3 (77). – С. 84-94.
12. Болотова, Е.В. Современные представления о механизмах развития и предикторах тяжести язвенного колита / Е.В. Болотова, К.А. Юмукян, А.В. Дудникова // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21. – № 2. – С. 34-39.
13. Борота, А.А. Основные проблемы и перспективы хирургического лечения язвенного колита (обзор литературы) / А.А. Борота // Колопроктология. – 2018. – № 4 (66). – С. 74-78.
14. Воспалительные заболевания кишечника в стадии ремиссии с СРК-подобными симптомами / О.В. Тащян, А.П. Погромов, М.Г. Мнацаканян, Ю.Н. Морозова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 9 (157). – С. 128-133.
15. Воспалительные заболевания кишечника и ожирение: современное состояние проблемы / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, О.В. Майорова, Ю.А. Фоминых // Медицинский алфавит. – 2020. – №37. – С. 29-34.

16. Воспалительные заболевания кишечника как медико-социальная проблема / Л.М. Мосина, Л.В. Матвеева, О.А. Киловатая, И.Е. Трохина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 6-2. – С. 30.
17. Воспалительные заболевания кишечника: трансформация представлений / И.В. Маев, И.Г. Бакулин, М.И. Скалинская, Е.В. Сказываева // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95. – №12. – С. 1064-1074.
18. Воспалительные заболевания кишечника: эпидемиология и факторы риска (обзор литературы) / В.Ш. Стамболцян, И.Г. Бакулин, Б.И. Асланов, А.А. Кириллова // Колопроктология. – 2024. – Т. 23. – № 4. – С. 148-158.
19. Ганич, Е.Г. Особенности болезни Крона в зависимости от возраста начала заболевания / Е.Г. Ганич, О.Б. Щукина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Vol. 33. – № 5. – С. 65-77.
20. Генно-инженерная биологическая терапия, воспалительные заболевания кишечника и спондилоартриты – ассоциации терапевтического ответа / Юсубова, Э.М. Петрова, О.А. Аксенова [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2023. – Т. 5. – № 5. – С. 175-176.
21. Гранулематозные заболевания кишечника: болезнь Крона и туберкулез. Сложности дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение и обзор литературы) / А.В. Варданян, Е.С. Меркулова, В.А. Белинская [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т. 22. – № 1 (83). – С. 117-127.
22. Гржибовский, А.М. Анализ номинальных и ранговых переменных данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 6. – С. 5-39.
23. Гржибовский, А.М. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 4. – С. 5-17.

24. Гржибовский, А.М. Когортные исследования в здравоохранении / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 3. – С. 5-16.
25. Гржибовский, А.М. Корреляционный анализ данных с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 1. – С. 7-36
26. Гржибовский, А.М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ STATISTICA и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 1. – С. 7-23.
27. Гржибовский, А.М. Поперечные (одномоментные) исследования в здравоохранении / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов // Наука и здравоохранение. – 2015. – № 2. – С. 5-18.
28. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и здравоохранение. – 2016. – № 2. – С. 5-28.
29. Гулиева, А.А. Развитие искусственного интеллекта на основе нейронных сетей / А.А. Гулиева // Актуальные исследования. – 2022. – № 113. – С. 6-9.
30. Диагностический алгоритм при болях в суставах у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / А.И. Долгушина, Г.М. Хусаинова, О.Б. Несмеянова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31. – № 5. – С. 51-60.
31. Дифференциальная диагностика иммуновоспалительного поражения толстой кишки при язвенном колите и болезни Крона в раннем периоде течения заболевания: клинические, эндоскопические и

гистологические аспекты / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, С.В. Иванов [и др.] // University Therapeutic Journal. 2024. – Т. 6. – № 2. – С. 82-96.

32. Достижима ли гистологическая ремиссия язвенного колита? / О.В. Князев, А.В. Каграманова, С.Г. Хомерики, А.И. Парфенов // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 8. – С. 975-981.

33. Железодефицитная анемия как один из ведущих синдромов у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Г.Р. Галяутдинова, Б.А. Бакиров, Г.Я. Хисматуллина, Ю.И. Гайсина // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т. 14. – № 1 (79). – С. 8-11.

34. Зарубина, Т.В. Актуальные вопросы внедрения информационных технологий в здравоохранении / Т.В. Зарубина // Вестник Росздравнадзора. – 2018. – № 3. – С. 20-25.

35. Значение кальпротектина для оценки активности воспаления при язвенном колите / А.В. Никитин, А.А. Матюхин, В.И. Мордасова, М.Н. Латышева // Клиническая медицина. – 2016. – Т. 94. – № 7. – С. 540-543.

36. Значение регистра воспалительных заболеваний кишечника для оценки качества лечебно-диагностических мероприятий / М.Ф. Осипенко, Е.Ю. Валуйских, И.О. Светлова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 9. – С. 42-47.

37. Значение фекального кальпротектина в мониторинге активности воспалительных заболеваний кишечника / Князев О.В., Каграманова А.В., Корнеева И.А. [и др.] // Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – № 4. – С. 53-61.

38. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: нейронные сети / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов, К.М. Параскевопуло, Т.Х. Мамедов // Экология человека. – 2021. – № 4. – С. 55-64.

39. Каграманова, А.В. Актуальные проблемы диагностики и терапии воспалительных заболеваний кишечника / А.В. Каграманова, А.И. Парфенов, О.В. Князев // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – № 16. – С. 28-37.

40. Каторкин, С.Е. Язвенный колит – консервативное и оперативное лечение / С.Е. Каторкин, П.С. Андреев, В.Р. Исаев // Колопроктология. – 2016. – № S1 (55). – С. 93.

41. Качество жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита (обзор литературы) / Ш.А. Биннатли, Д.В. Алешин, А.Э. Куликов, Р.И. Романов // Колопроктология. – 2019. – Т. 18. – № 1 (67). – С. 89-100.

42. Клинико-демографические характеристики и лечебные подходы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в РФ. Первые результаты анализа Национального Регистра / Е.А. Белоусова, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т. 22. – №. 1. – С. 65-82.

43. Клинико-эпидемиологическая характеристика и исходы воспалительных заболеваний кишечника в когорте больных Северо-Западного региона по данным восьмилетнего наблюдения / И.В. Губонина, В.Б. Гриневич, Е.И. Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 12. – С. 24-33.

44. Клиникоэпидемиологические аспекты язвенного колита в Иркутской области / Е.Ю. Чашкова, Н.С. Коротаева, В.Е. Пак [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т. 22. – №1. – С. 108-116.

45. Клиническая демонстрация пациента с воспалительным заболеванием кишечника / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, О.А. Кизимова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2023. – № 28. – С. 23-28.

46. Клиническая характеристика воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге и особенности использования базисной терапии в системе городского здравоохранения: результаты одномоментного эпидемиологического исследования / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых, М.М. Галагудза // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – Т. 190. – № 6. – С. 29-39..

47. Клинические и организационные аспекты дифференциальной диагностики язвенного колита и болезни Крона: опыт городского центра

воспалительных заболеваний кишечника / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых [и др.] // Медицинский алфавит. – 2024. – №34. – С. 17-26.

48. Клинические особенности язвенного колита и болезни Крона в Санкт-Петербурге: опыт работы городского центра воспалительных заболеваний кишечника / Ю.П. Успенский, С.В. Петров, Ю.А. Фоминых [и др.] // Фарматека. – 2024. – Т. 31. – № 1. – С. 32-40.

49. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона / В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шелыгин, И.Л. Халиф [и др.] // Колопроктология. – 2017. – №2. – С. 7-29.

50. Клинические рекомендации. Болезнь Крона (K50), взрослые / Ю.А. Шелыгин, В.Т. Ивашкин, С.И. Ачкасов [и др.] // Колопроктология. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 10-49.

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

52. Клинический разбор: пациент 27 лет с впервые выявленной болезнью Крона и тяжелой белково-энергетической недостаточностью / В.С. Щербаха, О.З. Охлобыстина, А.В. Королев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28. – № 2. – С. 109-116.

53. Клинический случай осложненного течения болезни Крона: трудности диагностики и лечения / С.В. Петров, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2022. – Т. 4. – № 3. – С. 39-46.

54. Клиническое наблюдение осложнения болезни Крона / А.А. Мимоход, Д.М. Верещагин, Н.Д. Суворов [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018. – Т. 13. – № 4. – С. 166-168.

55. Князев, О.В. Роль системных и топических кортикостероидов в терапии язвенного колита / Князев О.В., Каграманова А.В., Фадеева Н.А. // РМЖ. – 2016. – Т. 24. – № 11. – С. 697-702.

56. Князев, О.В. Язвенный колит. К 180-летию описания Карлом Рокитанским / О.В. Князев, А.В. Каграманова, А.И. Парфенов / Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 12. – С. 1564-1568.

57. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Клинический случай с развитием гангренозной пиодермии / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, О.А. Кизимова [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2024. – Т. 6. – № 1. – С. 153-175.

58. Колоректальный рак при воспалительных заболеваниях кишечника в Санкт-Петербурге: результаты аналитического исследования / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых, А.В. Кокорев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 217. – № 9. – С. 138-149.

59. Кондрашина, Э.А. Факторы риска осложненного течения болезни Крона / Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов // Научный аспект. – 2024. – Т. 37. – № 4. – С. 4875-4881.

60. Лучевая диагностика воспалительных заболеваний кишечника. Обзор литературы / Э.Г. Кошелев, О.В. Соколова, Г.Ю. Беляев, А.А. Егоров // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2018. – № 4. – С. 118-128.

61. Макарчук, П.А. Будесонид ММХ в лечении язвенного колита. Реальная клиническая практика / П.А. Макарчук, О.С. Бриткина, Е.А. Белоусова // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – № 6. – С. 505-510.

62. Мелдо, А.А. Искусственный интеллект в медицине: современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики / А.А. Мелдо, Л.В. Уткин, Т.Н. Трофимова // Лучевая диагностика и терапия. – 2020. – Т. 11. – № 1. – С. 9-17.

63. Методы сравнительной оценки компонентного состава организма у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / И.Е. Хорошилов, С.В. Иванов, Е.Б. Авалуева, М.В. Храброва // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 4. – С. 9-14.
64. Наркевич, А.Н. Интеллектуальные методы анализа данных в биомедицинских исследованиях: деревья классификации / А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2021. – № 3. – С. 54-64.
65. Негребецкий, В.А. Болезнь Крона: современные представления об этиологии и патогенезе / В.А. Негребецкий // Интегративные тенденции в медицине и образовании. – 2023. – Т. 1. – С. 174-177.
66. Никитин, А.В. Склерозирующий холангит и воспалительные заболевания кишечника: что первично? / А.В. Никитин, Г.В. Волынец // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66. – № 1. – С. 39-46.
67. Нутриционные факторы развития анемии при язвенном колите / С.В. Иванов, И.Е. Хорошилов, Е.И. Ткаченко [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 8. – С. 19-25.
68. Опыт внедрения федерального регистра пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Санкт-Петербурге / И.Г. Бакулин, Т.Н. Жигалова, Э.Л. Латария [и др.] // Фарматека. – 2017. – № S5. – С. 56-59.
69. Осложнения болезни Крона, требующие хирургической помощи / М.Н. Климентов, С.Н. Стяжкина, О.А. Неганова, М.С. Любимцева // Пермский медицинский журнал. – 2019. – Т. 36. – № 3. – С. 98-105.
70. Особенности базисной терапии воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, С.В. Иванов, А.В. Шотик // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2022. – Т. 32. – № 5 (Прил. № 60). – С. 25

71. Особенности диагностики и лечения неспецифического язвенного колита / А.А. Луговкина, Л.О. Рудакова, Н.А. Крюкова, А.А. Бессонов [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – № 4 (164). – С. 10-16.

72. Особенности клинических и эндоскопических проявлений язвенного колита / А.В. Кокорев, С.А. Корепин, К.Д. Охотникова [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2023. – Т. 5. – № 4. – С. 156-167.

73. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2023. – Т. 5. – № 2. – С. 68-83.

74. Особенности течения и осложнения неспецифического язвенного колита / А.А. Валинуров, Т.Ю. Емшанова, С.Н. Стяжкина, В.П. Максимова // Modern Science. – 2022. – № 4-3. – С. 21-23.

75. Оценка качества жизни пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от проводимой лекарственной терапии / А.И. Хавкин, К.М. Николайчук, В.Д. Николаева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 8 (228). – С. 258-272.

76. Оценка экономического бремени и текущего состояния организации лекарственного обеспечения пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями (на примере язвенного колита и болезни Крона) в Российской Федерации / А.В. Веселов, Е.А. Белоусова, И.Г. Бакулин [и др.] // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28. – № S2. – С. 1137-1145.

77. Ошибки и опасности продолжительного и нераспознанного течения болезни Крона в практике врача-хирурга (клинический случай) / Ю.С. Чекмасов, В.В. Ивлев, С.А. Варзин, Н.С. Фещенко // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2024. – № 3 (52). – С. 51-56.

78. Парфенов, А.И. Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке / А.И. Парфенов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 3. – С. 3-6.

79. Патогенетические механизмы формирования анемического синдрома у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, К.Н. Наджафова, О.И. Ведута // Медицинский алфавит. – 2021. – № 20. – С. 29-34.

80. Пенетрирующий вариант болезни Крона. Сложности диагностики и предоперационного планирования (клинический случай) / М.Я. Беликова, Т.Л. Горшенин, И.К. Боровик, Ю.А. Сизов // Колопроктология. – 2023. – Т. 22. – № 3 (85). – С. 121-127.

81. Первый региональный регистр пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника на базе региональной информационной системы здравоохранения Санкт-Петербурга: принципы функционирования, результаты апробации, план развития / Ю.П. Успенский, А.М. Сарана, Л.Н. Мелентьева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 38-57.

82. Пероральные препараты месалазина при язвенном колите: актуальная клиническая практика / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых [и др.] // University Therapeutic Journal. – 2022. – Т. 4. – № 4. – С. 41-47.

83. Плотникова, Е.Ю. Некоторые аспекты лечения воспалительных заболеваний кишечника / Е.Ю. Плотникова, Е.Ю. Чашкова // Лечащий врач. – 2019. – № 8. – С. 14-20.

84. Полунина, Т.Е. Боли в животе: фокус на воспалительные заболевания кишечника / Т.Е. Полунина // Медицинский совет. – 2020. – № 4. – С. 114-124.

85. Предикторы колэктомии у пациентов со сверхтяжелым язвенным колитом / С.И. Ачкасов, М.В. Шапина, В.В. Веселов [и др.] // Колопроктология. – 2020. – Т. 19. – № 3. – С. 37-48.

86. Прецизионная медицина и воспалительные заболевания кишечника: концепция, стратегии, будущее / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, Д.Г. Новиков, Е.А. Бамбульская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 6 (190). – С. 121-129.

87. Применение анализа выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 5. – С. 5-28.

88. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 4. – С. 5-26.

89. Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова, А.М. Гржибовский // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 6. – С. 5-27.

90. Причины летальности при воспалительных заболеваниях кишечника / Н.В. Костенко, К.В. Болихов, Р.И. Романов, С.А. Сенашенко // Колопроктология. – 2011. – № S3 (37). – С. 128-130.

91. Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием нейронных сетей: инструменты для практического здравоохранения / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – Т. 217. – № 9. – С. 20-33.

92. Прогнозирование развития urgentных жизнеугрожающих хирургических осложнений воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) на основании искусственного интеллекта с использованием специализированной компьютерной программы «Прогноз ВЗК: риск urgentных хирургических осложнений»: методические

рекомендации / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых [и др.]. – Санкт-Петербург: ООО «Цифровая Типография Прозцвет», 2023. – 25 с.

93. Раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов при иммуновоспалительных заболеваниях: возможности и перспективы. Позиция экспертов / Д.И. Абдулганиева, А.Л. Бакулев, Е.А. Белоусова [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2020. – Т. 48. – № 6. – С. 422-436.

94. Ранние предикторы развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника: результаты ретроспективного когортного исследования / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – №. 11 – С. 30-42.

95. Распространенность воспалительных заболеваний кишечника в Челябинской области / А.И. Долгушина, Г.М. Хусаинова, А.Г. Василенко, В.А. Кононец // Альманах клинической медицины. – 2019. – Т. 47. – № 6. – С. 511-517.

96. Робакидзе, Н.С. Анализ течения рецидивирующего афтозного стоматита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / Н.С. Робакидзе, А.Ю. Барановский // Институт стоматологии. – 2016. – № 1 (70). – С. 58-59.

97. Роль уточняющих эндоскопических методик в определении степени активности у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Е.Ю. Ломакина, А.А. Будзинская, Е.А. Белоусова, С.Г. Терещенко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2024. – № 5. – С. 43-50.

98. Российская Федерация. Законы. Закон Санкт-Петербурга от 22.11.2011 № 728-132 «Социальный кодекс Санкт-Петербурга» [принят Законодательным Собранием Санкт-Петербурга 09 ноября 2011 г.]

99. Российская Федерация. Комитет по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга. «О маршрутизации пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника»: распоряжение №992-р

Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 24 декабря 2020 г.

100. Рыбачков, В.В. Болезнь Крона в общехирургическом стационаре / В.В. Рыбачков, С.В. Куликов, Н.В. Березняк // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2018. – Т. 23. – № 2. – С. 11-14.

101. Садыгова, Г.Г. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника: артропатии и артриты / Г.Г. Садыгова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. – 26. – № 6. – С. 101-105.

102. Саркопения и воспалительные заболевания кишечника: механизм развития и практическое значение / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, Д.В. Тихонравова [и др.] // РМЖ. – 2023. – № 5. – С. 39-42.

103. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2022684897 Российская Федерация. Прогноз ВЗК – риск urgentных хирургических осложнений: № 2022683638: заявл. 02.12.2022: опублик. 19.12.2022 / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых, А.М. Гржибовский; заявитель СПбГПМУ. – 1 с.

104. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2023613644 Российская Федерация. Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений: № 2022683673: заявл. 02.12.2022: опублик. 17.02.2023 / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых, А.М. Гржибовский; заявитель СПбГПМУ. – 1 с.

105. Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2025611266 Российская Федерация. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника: № 2025610077: заявл. 09.01.2024: опублик. 17.01.2025 / Д.А. Валенкова, А.И. Льянова, Д.И. Каплун [и др.]; заявитель НМИЦ им. В.А. Алмазова, СПбГЭТУ ЛЭТИ. – 1 с.

106. Сложность диагностики болезни Крона / А.Н. Шепелев, О.Б. Дронова, И.Н. Фатеев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2018. – Т. 24. – № 1. – С. 45-48.

107. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 1): роль иммунной системы, генетических и эпигенетических факторов / А.И. Хавкин, К.М. Николайчук, Е.В. Шрайнер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 12 (220). – С. 148-163.

108. Современные представления об этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний кишечника (часть 2): роль микробиома и нутритивных факторов / А.И. Хавкин, К.М. Николайчук, Е.В. Шрайнер [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 12 (220). – С.164-182.

109. Состояние психоэмоциональной сферы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника / Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, О.А. Кизимова, Н.Ю. Колгина // Фарматека. – 2022. – Т. 29. – № 2. – С. 30-37.

110. Социально-демографическая характеристика, особенности течения и варианты лечения воспалительных заболеваний кишечника в России. Результаты двух многоцентровых исследований / Е.А. Белоусова, Д.И. Абдулганиева, О.П. Алексеева [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 5. – С. 445-463.

111. Степанов, Ю.М. Клинико-эндоскопические параллели при неспецифическом язвенном колите / Ю.М. Степанов, И.В. Псарева // Гастроэнтерология. –2019. – Т. 53. – № 3. –С. 182-187.

112. Стяжкина, С.Н. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника как актуальная проблема XXI века / С.Н. Стяжкина, Т.А. Казакова, Е.А. Горбунова // Авиценна. – 2018. – № 17. – С. 36-38.

113. Субботина, А.В. Описательная статистика и проверка нормальности распределения количественных данных / А.В. Субботина, А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2014. – №2. – С. 51-57.

114. Суставной синдром при воспалительных заболеваниях кишечника / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых, З.Х. Гулунов //

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2022. – Т. 198. – № 2. – С. 131-138.

115. Тарасова, Д.Д. Современные маркеры диагностики сочетания анкилозирующего спондилита и воспалительных заболеваний кишечника / Д.Д. Тарасова, Л.Н. Шилова // Медицинский алфавит. – 2024. – № 10. – 47-50.

116. Тихонравова, Д.В. Саркопения и воспалительные заболевания кишечника: актуальная информация / Д.В. Тихонравова, Г.Р. Бикбаева // Научный вестник Омского государственного медицинского университета. – 2023. – Т. 3. – № 4. – С. 35-43.

117. Ткачев, А.В. Язвенный колит: валидность индексов активности заболевания и прогнозирование эффекта терапии / Ткачев А.В., Мкртчян Л.С., Мазовка К.Е. // Терапия. – 2019. – Т. 5. – № 3 (29). – С. 72-78.

118. Трансабдоминальное УЗИ кишечника в диагностике воспалительных заболеваний кишечника: современный взгляд / Д.Д. Мухаметова, И.М. Миннемуллин, Н.Ю. Савушкина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2023. – № 9. – С. 150-161.

119. Успенский, Ю.П. Осложненное течение воспалительных заболеваний кишечника / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов, Ю.А. Фоминых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2023. – Т. 33. – № 5 (Прил. № 62). – С. 21.

120. Успенский, Ю.П. Популяционные регистры как инструмент для практического здравоохранения и науки / Ю.П. Успенский, С.В. Иванов // University Therapeutic Journal. – 2020. – Т. 2. – № 1. – С. 76-77.

121. Филь, Т.С. Искусственный интеллект в диагностике и лечении воспалительных заболеваний кишечника (обзор литературы) / Т.С. Филь, И.Г. Бакулин // Колопроктология. – 2024. – Т. 23. – № 3 (89). – С. 136-149.

122. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. М. : Медиа Сфера, 1998. – 352 с.

123. Хирургическое лечение болезни Крона: риск развития осложнений / М.А. Данилов, А.В. Леонтьев, А.Б. Байчоров [и др.] // Хирургическая практика. – 2023. – Т. 8. – № 1. – С. 42-52.

124. Хронические воспалительные заболевания кишечника: метаморфозы клинических проявлений / Е.Ю. Хорошева, Е.Б. Храмова, Е.В. Беляева [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2020. – № 2 (66). – С. 65-70.

125. Частные вопросы патогенеза воспалительных заболеваний кишечника / А.М. Першко, В.Б. Гриневич, И.А. Соловьев [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2018. – № 5 (153). – С. 140-149.

126. Чеснокова, О.В. Сложности дифференциальной диагностики болезни Крона / О.В. Чеснокова, Е.С. Кочергина, Н.В. Примак // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2019. – № 3 (77). – С. 91-93.

127. Шкурко, Т.В. Болезнь Крона. К 90-летию описания / Т.В. Шкурко, А.В. Каграманова, О.В. Князев // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – Т. 30. – № 5. – С. 1162-1166.

128. Шляхто, Е.В. Трансляционная медицина: вчера, сегодня, завтра / Е.В. Шляхто, А.О. Конради, М.М. Галагудза // Вестник Росздравнадзора. – 2016. – № 1. – С. 47-51.

129. Экстраинтестинальные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника: фокус на гепатобилиарную систему / Ю.П. Успенский, К.Н. Наджафова, Ю.А. Фоминых [и др.] // Фарматека. – 2021. – Т. 28. – № 2. – С. 36-42.

130. Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра / О.В. Князев, Т.В. Шкурко, Н.А. Фадеева [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 3. – С. 4-12.

131. Эффективность терапии месалазинами язвенного колита средней степени тяжести в реальной клинической практике / О.В. Князев, А.В.

Каграманова, А.А. Лищинская, А.И. Парфенов // Медицинский совет. – 2019. – № 14. – С. 80-86.

132. Ягудина, Р.И. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования / Р.И. Ягудина, М.М. Литвиненко, И.В. Сороковиков // Фармакоэкономика. – 2011. – Т. 4. – № 4. – С. 3-7.

133. Язвенный колит – от предрасполагающих факторов до диагноза / Г.Р. Бикбавова, М.А. Ливзан, Д.В. Турчанинов, А.А. Заставная // Доказательная гастроэнтерология. – 2019. – Т. 8. – № 4-5. – С. 5-10.

134. Язвенный колит и болезнь Крона: проблемы дифференциальной диагностики / А.А. Будзинская, Е.А. Белоусова, С.Г. Терещенко, А.В. Левитская // University Therapeutic Journal. – 2023. – Т. 5. – № 3. – С. 31-40.

135. Язвенный колит. Современное состояние проблемы хирургического лечения (обзор литературы) / М.В. Тимербулатов, А.А. Ибатуллин, Р.Р. Суфияров, Л.Р. Аитова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2018. – № 1. – С. 214-220.

136. Язвенный колит: эпидемиология, особенности клинического течения и современные методы диагностики (обзор литературы) / М.В. Дурлештер, Н.В. Корочанская, А.В. Андреев, В.М. Дурлештер // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2022. – № 3. – С. 11-18.

137. 3rd European Evidencebased Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management / F. Gomollon, A. Dignass, V. Annese [et al.] // J Crohns Colitis. – 2017. – Vol. 11. – № 1. – P. 3-25.

138. A 10-year follow-up study of the natural history of perianal Crohn's disease in a Danish population-based inception cohort / M. Zhao, B.Z.S. Lo, M.K. Vester-Andersen [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2019. – Vol. 25. – № 7. – P. 1227-1236.

139. A nationwide 2010-2012 analysis of U.S. health care utilization in inflammatory bowel diseases / W.K. van Deen, M.G.H. van Oijen, K.D. Myers [et al.] // Inflamm Bowel Dis. – 2014. – Vol. 20. – № 10. – P. 1747-1753.

140. A novel user-friendly model to predict corticosteroid utilization in newly diagnosed patients with ulcerative colitis / N. Khan, D. Patel, Y. Shah, G. Lichtenstein [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2017. – Vol. 23. – № 6. – P. 991-997.

141. A validated web-based tool to display individualized Crohn's disease predicted outcomes based on clinical, serologic and genetic variables / C.A. Siegel, H. Horton, L.S. Siegel [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016. – Vol. 43. – № 2. – P. 262-271.

142. Adalimumab versus azathioprine to halt the progression of bowel damage in Crohn's disease: application of Lemann Index / D.G. Ribaldone, G.P. Caviglia, R. Pellicano [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 54. – №11. – P. 1339-1345.

143. Ambient air pollution and risk of enterotomy, gastrointestinal cancer, and all-cause mortality among 4,708 individuals with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study / J. Chen, L. Dan, Y. Sun [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2023. – Vol. 131. – № 7. – P. 1-12.

144. Anti-TNF therapy is able to stabilize bowel damage progression in patients with Crohn's disease. A study performed using the Lemann index / G. Bodini, E.G. Giannini, D.C. Maria [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2017. – Vol. 49. – № 2. – P. 175-180.

145. Anti-TNF therapy within 2 years of Crohn's disease diagnosis improves patient outcomes: a retrospective cohort study / C. Ma, C.L. Beilman, V.W. Huang [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2016. – Vol. 22. – № 4. – P. 870-879.

146. Anti-TNF treatment for extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in the Swiss IBD cohort study / S.R. Vavricka, M. Gubler, C. Gantenbein [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 1174-1181.

147. Anti-TNF treatment in Crohn's disease and risk of bowel resection – a population based cohort study / M. Eberhardson, J.K. Soderling, M. Neovius [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 46. – № 6. – P. 589-598.

148. Assessment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases: a systematic review and a proposed guide for clinical trials / L. Guillo, F. D'Amico, M. Serrero [et al.] // *United Eur Gastroenterol J.* – 2020. – Vol. 8. – № 9. – P. 1013-1030.

149. Association between anti-TNF- α therapy and all-cause mortality / L.J. Herrinton, L. Liu, L. Chen [et al.] // *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* – 2012. – Vol. 21. – № 12. – P. 1311-1320.

150. Association between tumour necrosis factor- α inhibitors and risk of serious infections in people with inflammatory bowel disease: nationwide Danish cohort study / N.N. Andersen, B. Pasternak, N. Friis-Moller [et al.] // *BMJ.* – 2015. – № 350. – P. h2809.

151. Bernstein, C.N. Large registry epidemiology in IBD / C.N. Bernstein // *Inflamm Bowel Dis.* – 2017. – T. 23. – № 11. – P. 1941-1949.

152. Bowel damage and disability in Crohn's disease: a prospective study in a tertiary referral centre of the Lemann index and inflammatory bowel disease disability index / C.L.D. Prevost, M. Azahaf, M. Nachury [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 51. – № 9. – P. 889-898.

153. Bowel damage as assessed by the Lémann index is reversible on anti-TNF therapy for Crohn's disease / G. Fiorino, C. Bonifacio, M. Allocca [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2015. – Vol. 9. – № 8. – P. 633-639.

154. Brooke, E.M. The current and future use of registers in health information systems / E.M. Brooke; Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1974. – 48 p.

155. Changes in disease behaviour and location in patients with Crohn's disease after seven years of follow-up: a Danish population-based inception cohort / B. Lo, M.K. Vester-Andersen, I. Vind [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2018. – Vol. 12. – № 3. – P. 265-272.

156. Changes in medical management and colectomy rates: a population-based cohort study on the epidemiology and natural history of ulcerative colitis in

Orebro, Sweden, 1963–2010 / C. Eriksson, Y. Cao, S. Rundquist [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 46. – № 8. – P. 748-757.

157. Changes in vedolizumab utilization across US academic centers and community practice are associated with improved effectiveness and disease outcomes / J.L. Koliani-Pace, S. Singh, M. Luo [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2019. – Vol. 25. – № 11. – P. 1854-1861.

158. ClinicalTrials.gov : сайт. – URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01698307> (дата обращения: 06.03.2025).

159. Colombel, J.F. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases / J.F. Colombel, N. Narula, L. Peyrin-Biroulet // *Gastroenterology.* – 2017. – Vol. 152. – № 2. – P. 351-361.

160. Cost-effectiveness of laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab treatment of terminal ileitis in Crohn's disease: the LIR!C trial / E.J. de Groof, T.W. Stevens, E.J. Eshuis [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68. – № 10. – P. 1774-1780.

161. Cumulative incidence and risk factors for hospitalization and surgery in a population-based cohort of ulcerative colitis / S. Samuel, S.B. Ingle, S. Dhillon [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19. – № 9. – P. 1858-1866.

162. Current approaches for monitoring of patients with inflammatory bowel diseases: a narrative review / A. Vitello, M. Maida, E. Shahini [et al.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2024. – Vol. 13. – № 4. – P. 1008.

163. Current management of inflammatory bowel disease and colorectal cancer / M.C. Mattar, D. Lough, M.J. Pishvaian, A. Charabaty // *Gastrointest Cancer Res.* – 2011. – Vol. 4. – № 2. – P. 53-61.

164. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies / M.W. Lutgens, M.G. van Oijen, G.J. van der Heijden [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2013. – Vol. 19. – № 4. – P. 789-799.

165. Decreasing trends in hospitalizations during anti-TNF therapy are associated with time to anti-TNF therapy: results from two referral centres / M.D.

Mandel, A. Balint, P.A. Golovics [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46. – № 11. – P. 985-990.

166. Development and validation of multivariable prediction models for adverse COVID-19 outcomes in patients with IBD / J. Sperger, K.S. Shah, M. Lu [et al.] // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11. – № 11. – P. e049740.

167. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study / W.R. Best, J.M. Beckett, J.W. Singleton, F. Kern Jr // *Gastroenterology.* – 1976. – Vol. 70. – № 3. – P. 439-444.

168. Development of an internet-based cohort of patients with inflammatory bowel diseases (CCFA Partners): methodology and initial results / M.D. Long, M.D. Kappelman, C.F. Martin [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18. – № 11. – P. 2099-2106.

169. Development of the Lémann index to assess digestive tract damage in patients with Crohn's disease / B. Pariente, J.-Y. Mary, S. Danese [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 148. – № 1. – P. 52-63.

170. Disease course and colectomy rate of ulcerative colitis: a follow-up cohort study of a referral center in Tuscany / N. Manetti, S. Bagnoli, F. Rogai [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2016. – Vol. 22. – № 8. – P. 1945-1953.

171. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy / M.K. Vester-Andersen, M.V. Prosberg, T. Jess [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – № 5. – P. 705-714.

172. Does active smoking really influence the course of Crohn's disease? A retrospective observational study / Y. Zabana, E. Garcia-Planella, M. Van Domselaar [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2013. – Vol. 7. – № 4. – P. 280-285.

173. Dulai, P.S. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease: a review of disease epidemiology, pathophysiology, and management / P.S. Dulai, W.J. Sandborn, S. Gupta // *Cancer Prev Res (Phila).* – 2016. – Vol. 9. – № 12. P. 887-894.

174. Eaden, J.A. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis / J.A. Eaden, K.R. Abrams, J.F. Mayberry // *Gut*. – 2001. – Vol. 48. – № 4. – P. 526-535.

175. Earlier anti-tumor necrosis factor therapy of Crohn's disease correlates with slower progression of bowel damage / H. Panchal, M. Wagner, M. Chatterji [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2019. – Vol. 64. – № 11. – P. 3274-3283.

176. Early anti-TNF/immunomodulator therapy is associated with better long-term clinical outcomes in Asian patients with Crohn's disease with poor prognostic factors / E.H. Oh, K. Oh, M. Han [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12. – № 5. – P. 1-17.

177. Early combined immunosuppression for the management of Crohn's disease (REACT): a cluster randomised controlled trial / R. Khanna, B. Bressler, B.G. Levesque [et al.] // *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. – P. 1825-1834.

178. Early intervention with vedolizumab on longer term surgery rates in Crohn's disease: post hoc analysis of the GEMINI phase 3 and long-term safety programs / P.S. Dulai, L. Peyrin-Biroulet, D. Demuth [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2020. – Vol. 15. – № 2. – P. 195-202.

179. Early mucosal healing predicts favorable outcomes in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with golimumab: data from the real-life BE-SMART cohort / P. Bossuyt, F. Baert, F. D'Heygere [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 156-162.

180. Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis / J.F. Colombel, P. Rutgeerts, W. Reinisch [et al.] // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 141. – № 4. – P. 1194-1201.

181. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment / J. Torres, S. Bonovas, G. Doherty [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2020. – Vol. 14. – № 1. – P. 4-22.

182. ECCO Guidelines on therapeutics in ulcerative colitis: medical treatment / T. Raine, S. Bonovas, J. Burisch [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2022. – Vol. 16. – № 1. – P. 2-17.

183. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications / C. Maaser, A. Sturm, S.R. Vavricka [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2019. – Vol. 13. – № 2. – P. 144-164.

184. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects / A. Sturm, C. Maaser, E. Calabrese [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2019. – Vol. 13. – № 3. – P. 273-284.

185. Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital / F. van der Heide, M. Wassenaar, K. van der Linde [et al.] // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 2011. – Vol. 23. – № 3. – P. 255-261.

186. Effects of active and passive smoking on disease course of Crohn's disease and ulcerative colitis / F. van der Heide, A. Dijkstra, R.K. Weersma [et al.] // *Inflamm Bowel Dis*. – 2009. – Vol. 15. – № 8. – P. 1199-1207.

187. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial / B.G. Feagan, H. Patel, J.-F. Colombel [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2016. – Vol. 45. – № 2. – P. 264-275.

188. Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease / M. Fleisher, J. Marsal, S.D. Lee [et al.] // *Dig Dis Sci*. – 2018. – Vol. 63. – №4. – P. 825-833.

189. Endoscopic progression of ulcerative proctitis to proximal disease. Can we identify predictors of progression? / J.M. Huguet, L. Ferrer-Barcelo, P. Suarez [et al.] // *Scand J Gastroenterol*. – 2018. – Vol. 53. – № 10-11. – P. 1286-1290.

190. Epidemiological, clinical, patient-reported and economic burden of inflammatory bowel disease (ulcerative colitis and crohn's disease) in Spain: a systematic review / M. Barreiro-de Acosta, A. Molero, E. Artime [et al.] // *Adv Ther*. – 2023. – Vol. 40. – № 5. – P. 1975-2014.

191. Expression patterns of TNF α , MAdCAM1, and STAT3 in intestinal and skin manifestations of inflammatory bowel disease / S.R. Vavricka, J.A. Galvan, H. Dawson [et al.] // *J Crohns Colitis*. – 2018. – Vol. 12. – № 3. – P. 347-354.
192. Flynn, S. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis / S. Flynn, S. Eisenstein // *Surg Clin North Am*. – 2019. – Vol. 99. – № 6. – P. 1051-1062.
193. Forty-year analysis of colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis: an updated overview / C.-H.R. Choi, M.D. Rutter, A. Askari [et al.] // *Am J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 110. – № 7. – P. 1022-1034.
194. Genetic risk profiling and prediction of disease course in Crohn's disease patients / L. Henckaerts, K. Van Steen, I. Verstreken [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol*. – 2009. – Vol. 7. – № 9. – P. 972-980.
195. Global, regional and national burden of inflammatory bowel disease in 204 countries and territories from 1990 to 2019: a systematic analysis based on the Global Burden of Disease Study 2019 / R. Wang, Z. Li, S. Liu, D. Zhang // *BMJ Open*. – 2023. – Vol. 13. – № 3. – P. 1-14.
196. Goldstone, R.N. Abdominal emergencies in inflammatory bowel disease / R.N. Goldstone, R.M. Steinhagen // *Surg Clin North Am*. – 2019. – Vol. 99. – № 6. – P. 1141-1150.
197. Greuter, T. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease – epidemiology, genetics, and pathogenesis / T. Greuter, S.R. Vavricka // *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. – 2019. – Vol. 13. – № 4. – P. 307-317.
198. Harris, C. JAK1 inhibition and inflammatory bowel disease / C. Harris, J.R.F. Cummings // *Rheumatology (Oxford)*. – 2021. – Vol. 5. – № 60 (Suppl. 2). – P. 45-51.
199. Harvey, R.F. A simple index of Crohn's disease activity / R.F. Harvey, J.M. Bradshaw // *Lancet*. – 1980. – № 315. – P. 514.

200. Has there been a change in the natural history of Crohn's disease? Surgical rates and medical management in a population-based inception cohort from western Hungary between 1977-2009 / P.L. Lakatos, P.A. Golovics, G. David [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – № 4. – P. 579-588.

201. Healthy lifestyle is associated with reduced mortality in patients with inflammatory bowel diseases / C.H. Lo, H. Khalili, M. Song [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 19. – № 1. – P. 87-95.

202. Hodson, R. Inflammatory bowel disease / R. Hodson // *Nature.* – 2016. – Vol. 540. – P. S97.

203. IBD Study Group of the Korean Association for the Study of Intestinal Diseases (KASID). Development of a novel predictive model for the clinical course of Crohn's disease: results from the CONNECT Study / Y. Park, J.H. Cheon, Y.L. Park, B.D. Ye [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2017. – Vol. 23. – № 7. – P. 1071-1079.

204. Impact of anti-tumour necrosis factor agents on the risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: nationwide French cohort study / M. Charkaoui, D. Hajage, F. Tubach [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2022. – Vol. 16. – № 6. – P. 893-899.

205. Impact of early anti-TNF use on clinical outcomes in Crohn's disease: a nationwide population-based study / Y.S. Jung, M. Han, S. Park, J.H. Cheon // *Korean J Intern Med.* – 2020. – Vol. 35. – № 5. – P. 1104-1113.

206. Impact of the early use of immunomodulators or TNF antagonists on bowel damage and surgery in Crohn's disease / E. Safroneeva, S.R. Vavricka, N. Fournier [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2015. – Vol. 42. – № 8. – P. 977-989.

207. Impact of thiopurines on the natural history and surgical outcome of ulcerative colitis: a cohort study / C. Eriksson, S. Rundquist, Y. Cao [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68. – № 4. – P. 623-632.

208. Increased mortality rates with prolonged corticosteroid therapy when compared with antitumor necrosis factor- α -directed therapy for inflammatory

bowel disease / J.D. Lewis, F.I. Scott, C.M. Brensinger [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113. – № 3. – P. 405-417.

209. Infections in patients with inflammatory bowel disease / R. Fornaro, E. Caratto, M. Caratto [et al.] // *Ann Ital Chir.* – 2020. – № 91. – P. 627-632.

210. Inflammatory cutaneous lesions in inflammatory bowel disease treated with vedolizumab or ustekinumab: an ECCO CONFER multicentre case series / F.M. Phillips, B. Verstockt, S. Sebastian [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2020. – Vol. 14. – № 10. – P. 1488-1493.

211. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease / M.J.L. Romberg-Camps, P.C. Dagnelie, A.D.M. Kester [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – № 2. – P. 371-383.

212. Ingle, S.B. Hospitalization rates for Crohn's disease patients in Olmsted county, Minnesota, in the pre-biologic era. / S.B. Ingle, E.V. Loftus, W.S. Harmsen // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. S487.

213. Introduction of anti-TNF therapy has not yielded expected declines in hospitalisation and intestinal resection rates in inflammatory bowel diseases: a population-based interrupted time series study / S.K. Murthy, J. Begum, E.I. Benchimol [et al.] // *Gut.* – 2020. – Vol. 69. – № 2. – P. 274-282.

214. Kaplan, G.G. The four epidemiological stages in the global evolution of inflammatory bowel disease / G.G. Kaplan, J.W. Windsor // *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 18. – № 1. – P. 56-66.

215. Klinger, A.L. Endoscopy in Inflammatory Bowel Disease / A.L. Klinger, B.R. Kann // *Surg Clin North Am.* – 2019. – Vol. 99. – № 6. – P. 1063-1082.

216. Kolehmainen, S. Impact of anti-TNF-alpha therapy on colectomy rate and indications for colectomy in ulcerative colitis: comparison of two patient cohorts from 2005 to 2007 and from 2014 to 2016 / S. Kolehmainen, A. Lepisto, M. Farkkila // *Scand J Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 54. – № 6. – P. 707-711.

217. Koliani-Pace, J.L. Prognosticating the course of inflammatory bowel disease / J.L. Koliani-Pace, C.A. Siegel // *Gastrointest Endosc Clin N Am.* – 2019. – Vol. 29. – № 3. – P. 395-404.

218. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: a randomised controlled, open-label, multicentre trial / C.Y. Ponsioen, E.J. de Groof, E.J. Eshuis [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2017. – Vol. 2. – № 11. – P. 785-792.

219. Laparoscopic ileocaecal resection versus infliximab for terminal ileitis in Crohn's disease: retrospective long-term follow-up of the LIR!C trial / T.W. Stevens, M.L. Haasnoot, G.R. D'Haens [et al.] // *Lancet Gastroenterol Hepatol.* – 2020. – Vol. 5. – № 10. – P. 900-907.

220. Le Berre, C. Can we change the natural course of inflammatory bowel disease? / C. Le Berre, S. Danese, L. Peyrin-Biroulet // *Therap Adv Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 16. – P. 1-19.

221. Le Berre, C. Selecting end points for disease-modification trials in inflammatory bowel disease: the SPIRIT consensus from the IOIBD / C. Le Berre, L. Peyrin-Biroulet, SPIRIT-IOIBD study group // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160. – № 5. – P. 1452-1460.

222. Lemann index for assessment of Crohn's disease: correlation with the quality of life, endoscopic disease activity, magnetic resonance index of activity and C-reactive protein / V. Straksyte, G. Kiudelis, I. Gineikiene [et al.] // *Open Medicine.* – 2019. – Vol. 14. – P. 785-791.

223. Long-term clinical effectiveness of ustekinumab in patients with Crohn's disease who failed biologic therapies: a national cohort study / C. Liefferinckx, B. Verstockt, A. Gils [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2019. – Vol. 13. – № 11. – P. 1401-1409.

224. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience / P. Wils, Y. Bouhnik, P. Michetti [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47. – № 5. – P. 588-595.

225. Long-term evolution and predictive factors of mild inflammatory bowel disease / C. Reenaers, C. Pirard, C. Vankemseke [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 51. – № 6. – P. 712-719.

226. Lower rates of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease using anti-TNF therapy / M. Alkhayyat, M. Abureesh, A. Gill [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2021. – Vol. 27. – № 7. – P. 1052-1060.

227. Management of non-response and loss of response to anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease / J. Marsal, M. Barreiro-de Acosta, I. Blumenstein [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – № 9. – P. 1-14.

228. Managing the long term care of inflammatory bowel disease patients: The cost to European health care providers / J. Buchanan, S. Wordsworth, T. Ahmad [et al.] // *J. Crohns Colitis.* – 2011. – Vol. 5. – № 4. – P. 301-316.

229. Mortality after first hospital admission for inflammatory bowel disease: a nationwide registry linkage study / J.L. Opstelten, I. Vaartjes, M.L. Bots, B. Oldenburg // *Inflamm Bowel Dis.* – 2019. – Vol. 25. – № 10. – P. 1692-1699.

230. Mortality in patients with inflammatory bowel disease: results from 30 years of follow-up in a Norwegian Inception Cohort (the IBSEN study) / B. Follin-Arbelet, M.C. Smastuen, O. Hovde [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2023. – Vol. 17. – № 4. – P. 497-503.

231. Nagao-Kitamoto, H. Inflammatory bowel disease and carcinogenesis / H. Nagao-Kitamoto, S. Kitamoto, N. Kamada // *Cancer Metastasis Rev.* – 2022. – Vol. 41. – № 2. – P. 301-316.

232. Natural disease course of Crohn's disease during the first 5 years after diagnosis in a European population-based inception cohort: an Epi-IBD study / J. Burisch, G. Kiudelis, L. Kupcinskis [et al.] // *Gut.* – 2019. – Vol. 68. – № 3. – P. 423-433.

233. Natural disease course of ulcerative colitis during the first five years of follow-up in a European population-based inception cohort-an Epi-IBD study / J. Burisch, K.H. Katsanos, D.K. Christodoulou [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2019. – Vol. 13. – № 1. – P. 198-208.

234. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review / M. Fumery, S. Singh, P. Dulai [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2018. – Vol. 16. – № 3. – P. 343-356.

235. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986–2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates / Ramadas A.V., Gunesh S., Thomas G.A.O., A.B. Hawthorne // *Gut.* – 2010. – Vol. 59. – № 9. – P. 1200-1206.

236. Natural history of Crohn's disease in elderly patients diagnosed over the age of 70 years: a population-based study / M. Fumery, B. Pariente, H. Sarter [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2016. – Vol. 22. – № 7. – P. 1698-1707.

237. Natural history of elderly-onset ulcerative colitis: results from a territory-wide inflammatory bowel disease registry / H.Y. Shi, F.K.L. Chan, W.K. Leung [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2016. – Vol. 10. – № 2. – P. 176-185.

238. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre, case-control study / M. Manosa, M. Calafat, R. de Francisco [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47. – № 5. – P. 605-614.

239. Podugu, A. Crohn's disease presenting as acute gastrointestinal hemorrhage / A. Podugu, K. Tandon, F.J. Castro // *World J Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22. – № 16. – P. 4073-4078.

240. Predicting inpatient mortality in patients with inflammatory bowel disease: a machine learning approach / P. Charilaou, S. Mohapatra, S. Doukas [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2023. – Vol. 38. – № 2. – P. 241-250.

241. Predicting the individual risk of acute severe colitis at diagnosis / M. Cesarini, G.S. Collins, A. Ronnblom [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2017. – Vol. 11. – № 3. – P. 335-341.

242. Predictors of outcome in ulcerative colitis / M. Waterman, J. Knight, A. Dinani [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2015. – Vol. 21. – № 9. – P. 2097-2105.

243. Prevalence of bowel damage assessed by cross-sectional imaging in early Crohn's disease and its impact on disease outcome / G. Fiorino, M. Morin, S. Bonovas [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2017. – Vol. 11. – № 3. – P. 274-280.

244. Prevalence of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: A Systematic Review and Meta-analysis / Y. Kilic, S. Kamal, F. Jaffar [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2024. – Vol. 30. – № 2. – P. 230-239.

245. Probability of stoma in incident patients with Crohn's disease in Sweden 2003–2019: a population-based study / A.H. Everhov, T.D. Kalman, J. Soderling [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2022. – Vol. 28. – № 8. – P. 1160-1168.

246. Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis / A.M. Wijnands, M.E. de Jong, M.W.M.D. Lutgens [et al.] // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160. – № 5. – P. 1584-1598.

247. Prospective assessment of the effect on quality of life of anti-tumour necrosis factor therapy for perineal Crohn's fistulas / S.C. Ng, S. Plamondon, A. Gupta [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – Vol. 30. – № 7. – P. 757-766.

248. Randomised clinical trial: improvement in health outcomes with certolizumab pegol in patients with active Crohn's disease with prior loss of response to infliximab / B.G. Feagan, W.J. Sandborn, D.C. Wolf [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2011. – Vol. 33. – № 5. – P. 541-550.

249. Raphaeli, T. Current treatment of lower gastrointestinal hemorrhage / T. Raphaeli, R. Menon // *Clin Colon Rectal Surg.* – 2012. – Vol. 25. – № 4. – P. 219-227.

250. Rapidity of clinical response to adalimumab and improvement of quality of life in luminal Crohn's disease: RAPIDA study / I. Marín-Jimenez, M.B. Acosta, M. Esteve [et al.] // *Gastroenterol Hepatol.* – 2022. – Vol. 45. – № 3. – P. 165-176.

251. Real-world effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: week 52 results from the Swedish prospective multicentre SVEAH study / C. Eriksson, S. Rundquist, V. Lykiardopoulos [et al.] // *Ther Adv Gastroenterol.* – 2021. – Vol. 14. – P. 1-15.

252. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis / L. Lair-Mehiri, C. Stefanescu, T. Vaysse [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2020. – Vol. 52. – № 3. – P. 268-273.

253. Relationship between undernutrition and anemia in patients with ulcerative colitis / Y.P. Uspenskiy, S.V. Ivanov, A.S. Krasichkov [et al.] // *Gastroenterology Insights.* – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 27-36.

254. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort / K.T. Thia, W.J. Sandborn, W.S. Harmsen [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139. – № 4. – P. 1147-1155.

255. Risk factors for proximal disease extension and colectomy in left-sided ulcerative colitis / S. Sahami, K. Konte, C.J. Buskens [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2017. – Vol. 5. – № 4. – P. 554-562.

256. Risk factors for rebleeding in Crohn's disease patients with acute severe lower gastrointestinal bleeding: with special reference to the role of anti-tumor necrosis factor therapy / D.S. Kim, J. Yoon, Y.J. Kim [et al.] // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 36. – № 9. – P. 2455-2462.

257. Safety of janus kinase inhibitors in patients with inflammatory bowel diseases or other immune-mediated diseases: a systematic review and meta-analysis / P.A. Olivera, J.S. Lasa, S. Bonovas [et al.] // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158. – № 6. – P. 1554-1573.

258. Safety of tofacitinib in a real-world cohort of patients with ulcerative colitis / P. Deepak, Q.A. Alayo, A. Khatiwada [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2021. – Vol. 19. – P. 1592-1601.

259. Seah, D. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis / D. Seah, P. De Cruz // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2016. – Vol. 43. – № 4. – P. 482-513.

260. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis / A. Dignass, R. Eliakim, F. Magro [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2012. – Vol. 6. – № 10. – P. 965-90.

261. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for treat-to-target / L. Peyrin-Biroulet, W. Sandborn, B.E. Sands [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 13. – № 6. – P. 1324-1338.

262. Selinger, C.P. Mortality from inflammatory bowel diseases / C.P. Selinger, R.W. Leong // *Inflamm Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18. – № 8. – P. 1566-1572.

263. Selwyn, O. How expensive is inflammatory bowel disease? A critical analysis / O. Selwyn // *World J Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – № 43. – 6641-6647.

264. Similar clinical and surgical outcomes achieved with early compared to late anti-TNF induction in mild-to-moderate ulcerative colitis: a retrospective cohort study / C. Ma, C.L. Beilman, V.W. Huang [et al.] // *Can J Gastroenterol Hepatol.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1-9.

265. Similar clinical outcomes of early and late anti-TNF initiation for ulcerative colitis: a nationwide population-based study / M. Han, Y.S. Jung, J.H. Cheon, S. Park // *Yonsei Med J.* – 2020. – Vol. 61. – № 5. – P. 382-390.

266. Single-center experience with upadacitinib for adolescents with refractory inflammatory bowel disease / E.A. Spencer, S. Bergstein, M. Dolinger [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2023. – Vol. 30. – № 11. – P. 2057-2063.

267. STRIDE-II: an update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE) initiative of the international organization for the study of IBD (IOIBD): determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD / D. Turner, A. Ricciuto, A. Lewis [et al.] // *Gastroenterology.* – 2021. – Vol. 160. – № 5. – P. 1570-1583.

268. Sustained clinical benefit, improved quality of life, and reduced intestinal surgery from maintenance infliximab treatment in inflammatory bowel disease / A. Hossain, M. Lordal, A.E. Olsson [et al.] // *Scand J Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 55. – № 2. – P. 178-183.

269. Sustained improvement in health-related quality of life measures in patients with inflammatory bowel disease receiving prolonged anti-tumor necrosis factor therapy / M. Sherman, D.N. Tsynman, A. Kim [et al.] // *J Dig Dis.* – 2014. – Vol. 15. – № 4. – P. 174-179.

270. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis / E.J. Mao, G.S. Hazlewood, G.G. Kaplan [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2017. – Vol. 45. – № 1. – P. 3-13.

271. Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease / M.J. Lu, X.Y. Qiu, X.Q. Mao [et al.] // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2018. – Vol. 47. – № 3. – P. 318-331.

272. Tamir-Degabli, N. Salvage therapy in acute severe ulcerative colitis: current practice and a look to the future / N. Tamir-Degabli, N. Maharshak, N.A. Cohen // *Turk J Gastroenterol.* – 2023. – Vol. 34. – № 6. – P. 576-583.

273. The association between inflammatory bowel disease and all-cause and cause-specific mortality in the UK Biobank / F. Li, Y. Ramirez, Y. Yano [et al.] // *Ann Epidemiol.* – 2023. – № 88. – P. 15-22.

274. The burden of inflammatory bowel disease in Europe in 2020 / M. Zhao, L. Gonczi, P.L. Lakatos, J. Burisch // *J Crohns Colitis.* – 2021. – Vol. 15. – № 9. – P. 1573-1587.

275. The current knowledge on *Clostridioides difficile* infection in patients with inflammatory bowel diseases / A. Boeriu, A. Roman, C. Fofiu, D. Dobru // *Pathogens.* – 2022. – Vol 11. – № 7. – P. 819.

276. The effects of thiopurine therapy on health-related quality of life in inflammatory bowel disease patients / G. Bastida, P. Nos, M. Aguas [et al.] // *BMC Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 10. – P. 26.

277. The effects of ustekinumab on health-related quality of life in patients with moderate to severe Crohn's disease / B.E. Sands, C.Han, C. Gasink [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2018. – Vol. 12. – № 8. – P. 883-895.

278. The importance of sarcopenia as a prognostic predictor of the clinical course in acute severe ulcerative colitis patients / X. Ge, L. Jiang, W. Yu [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2021. – Vol. 53. – № 8. – P. 965-971.

279. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts / L. Peyrin-Biroulet, E.V. Loftus, J.-F. Colombel, W.J. Sandborn // *Am J Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – № 2. – P. 289-297.

280. The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases / F.S. Macaluso, R. Orlando, W. Fries [et al.] // *Dig Liver Dis.* – 2018. – Vol. 50. – № 7. – P. 675-681.

281. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study / J.E. Baars, C.W.N. Looman, E.W. Steyerberg [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 106. – № 2. – P. 319-328.

282. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management / M. Harbord, R. Eliakim, D. Bettenworth [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2017. – Vol. 11. – № 7. – P. 769-784.

283. Three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled studies evaluating the efficacy and safety of ustekinumab in axial spondyloarthritis / A. Deodhar, L.S. Gensler, J. Sieper [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2019. – Vol. 71. – № 2. – P. 258-270.

284. Timing of thiopurine or anti-TNF initiation is associated with the risk of major abdominal surgery in Crohn's disease: a retrospective cohort study / Y. Gonzalez-Lama, Suarez C., Gonzalez-Partida I. [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2016. – Vol. 10. – № 1. – P. 55-60.

285. Tofacitinib for refractory uveitis and scleritis / M.A. Paley, H. Karacal, P.K. Rao [et al.] // *Am J Ophthalmol Case Rep.* – 2019. – Vol. 13. – P. 53-55.

286. Tofacitinib for the treatment of pyoderma gangrenosum / B. Kochar, N. Herfarth, C. Mamie [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2019. – Vol. 17. – № 5. – P. 991-993.

287. Tofacitinib in patients with ankylosing spondylitis: a phase II, 16-week, randomised, placebo-controlled, dose-ranging study / D. van der Heijde, A. Deodhar, J.C. Wei [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2017. – Vol. 76. – № 8. – P. 1340-1347.

288. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies / J. Panes, S. Vermeire, J.O. Lindsay [et al.] // *J Crohns Colitis* – 2018. – Vol. 12. – № 2. – P. 145-156.

289. Tofacitinib in treatment-refractory moderate to severe ulcerative colitis: real-world experience from a retrospective multicenter observational study / P. Hoffmann, A.-M. Globig, A.K. Thomann [et al.] // *J Clin Med.* – 2020. – Vol. 9. – № 7. – P. 1-13.

290. Tofacitinib inhibits the development of experimental autoimmune uveitis and reduces the proportions of Th1 but not of Th17 cells / S.J. Bing, C. Lyu, B. Xu [et al.] // *Mol Vis.* – 2020. – Vol. 26. – P. 641-651.

291. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology / M.S. Silverberg, J. Satsangi, T. Ahmad [et al.] // *Can J Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 19 (Suppl. A). – 5-36.

292. Treat to target: a proposed new paradigm for the management of Crohn's disease / G. Bouguen, B.G. Levesque, B.G. Feagan [et al.] // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 13. – № 6. – P. 1042-1050.

293. Treatment patterns in patients receiving outpatient care for inflammatory bowel disease in Russian Federation / Y. Uspenskiy, M. Galagudza, S. Ivanov [et al.] // *Journal of Crohn's and Colitis.* – 2021. – Vol. 15 (Supplement №1). – P. 582.

294. Truelove, S.C. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial / S.C. Truelove, L.J. Witts // *Br Med J.* – 1955. – № 2. – P. 1041-1048.
295. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study / A. Ekblom, C. Helmick, M. Zack, H.O. Adami // *N Engl J Med.* – 1990. – Vol. 323. – № 18. – P. 1228-1233.
296. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease / E.V. Loftus Jr, J. Panes, A.P. Lacerda [et al.] // *N Engl J Med.* – 2023. – Vol. 388. – № 21. – P. 1966-1980.
297. Update on the natural course of fistulizing perianal Crohn's disease in a population-based cohort / S.H. Park, S. Aniwan, W. Scott Harmsen [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2019. – Vol. 25. – № 6. – P. 1054-1060.
298. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review / L. Guillo, F. D'Amico, S. Danese [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2021. – Vol. 15. – № 7. – P. 1236-1243.
299. Ustekinumab is associated with real-world long-term effectiveness and improved health-related quality of life in Crohn's disease / A. Forss, M. Clements, P. Myrelid [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2023. – Vol. 68. – № 1. – P. 65-76.
300. Ustekinumab treatment in ulcerative colitis: real-world data from the Swedish inflammatory bowel disease quality register / J. Thunberg, O. Bjorkqvist, C.R.H. Hedin [et al.] // *United European Gastroenterol J.* – 2022. – Vol. 10. – № 7. – P. 631-639.
301. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice / E.E. Vivio, N. Kanuri, J.J. Gilbertsen [et al.] // *J Crohns Colitis.* – 2016. – Vol. 10. – № 4. – P. 402-409.
302. Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY consortium / N. Narula, F. Peerani, J. Meserve [et al.] // *Am J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 113. – № 9. – P. 1-19.

303. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies / S.C. Ng, H.Y. Shi, N. Hamidi [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 390. – P. 2769-2778.

Графа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	V	0	0	0	0	0	0	0	0	Высокая вероятность наличия у пациента болезни Крона	Следует учесть, что гранулемы могут выявляться и при туберкулезе кишечника. Целесообразно проведение дообследования для исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тонкой кишки (ФГДС, гидроМРТ, КТ брюшной полости с двойным контрастированием, УЗИ кишечника и др.)
2.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	V	0	0	0	0	0	0	0	Высокая вероятность наличия у пациента болезни Крона	В случае обнаружения интактной слизистой оболочки прямой кишки на фоне измененной слизистой оболочки толстой кишки проксимальнее прямой кишки следует учесть, что данная ситуация возможна на фоне лечения суппозиториями с месалазином или глюкокортикоидами ректально и не может рассматриваться как истинное сегментарное (очаговое) поражения кишечника в дебюте заболевания. Целесообразно проведение дообследования для исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тонкой кишки (ФГДС, гидроМРТ, КТ брюшной полости с двойным контрастированием, УЗИ кишечника и др.). Ретроградный илеит возможен при активном язвенном колите, вовлекающем все отделы толстой кишки
3.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	V	0	0	0	0	0	0	Высокая вероятность наличия у пациента болезни Крона	В случае обнаружения интактной слизистой оболочки прямой кишки на фоне измененной слизистой оболочки толстой кишки проксимальнее прямой кишки следует учесть, что данная ситуация возможна на фоне лечения суппозиториями с месалазином или глюкокортикоидами ректально и не может рассматриваться как истинное сегментарное (очаговое) поражения кишечника в дебюте заболевания/ Целесообразно проведение дообследования для исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тонкой кишки (ФГДС, гидроМРТ, КТ брюшной полости с двойным контрастированием, УЗИ кишечника и др.)

Графа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
4.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	V	0	0	0	V	Высокая вероятность наличия у пациента болезни Крона	В случае обнаружения интактной слизистой оболочки прямой кишки на фоне измененной слизистой оболочки толстой кишки проксимальнее прямой кишки следует учесть, что данная ситуация возможна на фоне лечения суппозиториями с месалазином или глюкокортикоидами ректально и не может рассматриваться как истинное сегментарное (очаговое) поражения кишечника в дебюте заболевания/ Целесообразно проведение дообследования для исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тонкой кишки (ФГДС, гидроМРТ, КТ брюшной полости с двойным контрастированием, УЗИ кишечника и др.)
5.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	0	V	0	0	V	Высокая вероятность наличия у пациента болезни Крона	В случае обнаружения интактной слизистой оболочки прямой кишки на фоне измененной слизистой оболочки толстой кишки проксимальнее прямой кишки следует учесть, что данная ситуация возможна на фоне лечения суппозиториями с месалазином или глюкокортикоидами ректально и не может рассматриваться как истинное сегментарное (очаговое) поражения кишечника в дебюте заболевания. Целесообразно проведение дообследования для исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тонкой кишки (ФГДС, гидроМРТ, КТ брюшной полости с двойным контрастированием, УЗИ кишечника и др.)
6.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	X	0	0	0	0	0	V	0	V	Высокая вероятность наличия у пациента болезни Крона	В случае обнаружения интактной слизистой оболочки прямой кишки на фоне измененной слизистой оболочки толстой кишки проксимальнее прямой кишки следует учесть, что данная ситуация возможна на фоне лечения суппозиториями с месалазином или глюкокортикоидами ректально и не может рассматриваться как истинное сегментарное (очаговое) поражения кишечника в дебюте заболевания. Целесообразно проведение дообследования для исключения поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта и тонкой кишки (ФГДС, гидроМРТ, КТ брюшной полости с двойным контрастированием, УЗИ кишечника и др.)

Графа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
7.	0	0	0	0	X	X	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0	0	V	0	0	0	X	Высокая вероятность наличия язвенного колита	-	
8.	0	0	0	0	X	X	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0	0	0	V	0	0	X	Высокая вероятность наличия язвенного колита	-	
9.	0	0	0	0	X	X	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0	0	0	0	V	0	X	Высокая вероятность наличия язвенного колита	-	
10.	0	0	0	0	X	X	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0	V	X	X	X	0	X	Нельзя исключить наличие язвенного колита	Целесообразно повторить мультифокальную биопсию для уточнения наличия гистологических признаков ВЗК	
11.	0	0	0	0	X	X	0	0	0	0	X	0	0	X	X	0	0	X	X	X	V	X	Нельзя исключить наличие язвенного колита	Целесообразно повторить мультифокальную биопсию для уточнения наличия гистологических признаков ВЗК	
12.	0	0	0	0	0	X	0	0	0	0	V	0	0	X	X	0	X	X	X	X	X	0	Пациент диагностически неясен, генез стриктуры требует уточнения	Необходимо исключить опухолевую природу стриктуры	
13.	X	V	V	V	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	Высокая вероятность наличия синдрома раздраженной кишки	Необходимо дообследование для исключения возможной органической патологии кишечника
14.	X	V	X	V	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	Высокая вероятность наличия синдрома раздраженной кишки	Необходимо дообследование для исключения возможной органической патологии кишечника
15.	X	X	V	V	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	X	0	X	X	X	X	X	X	X	Высокая вероятность наличия синдрома раздраженной кишки	Необходимо дообследование для исключения возможной органической патологии кишечника
16.	X	0	V	0	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	V	X	X	X	X	X	X	X	Убедительные клинические и инструментальные диагностические данные за наличие у пациента ВЗК отсутствуют	Необходимо исключить микроскопический колит. Целесообразно динамическое наблюдение и повторное эндоскопическое исследование кишечника с мультифокальной биопсией
17.	0	0	0	0	X	X	0	V	0	0	X	0	X	X	X	V	X	X	X	X	X	X	X	Нельзя исключить ВЗК, язвенный колит	Отсутствуют убедительные гистологические признаки ВЗК. Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
18.	V	0	0	0	X	X	0	0	V	0	X	0	X	X	X	V	X	X	X	X	X	X	X	Нельзя исключить ВЗК, язвенный колит	Отсутствуют убедительные гистологические признаки ВЗК. Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК

Графа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
19.	V	O	O	O	X	X	O	O	O	V	X	O	X	X	X	V	X	X	X	X	X	X	X	Нельзя исключить ВЗК, язвенный колит	Отсутствуют убедительные гистологические признаки ВЗК. Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
20.	V	O	O	O	X	X	O	O	O	O	X	V	X	X	X	V	X	X	X	X	X	X	X	Нельзя исключить ВЗК, язвенный колит	Отсутствуют убедительные гистологические признаки ВЗК. Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
21.	O	O	O	O	O	V	X	X	X	X	X	X	V	X	O	X	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК - болезнь Крона по типу терминального илеита	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
22.	O	O	O	O	O	O	X	X	X	X	X	X	O	X	V	X	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК - болезнь Крона по типу терминального илеита	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
23.	O	O	O	O	O	V	V	O	O	O	O	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона по типу илеоколита	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
24.	O	O	O	O	O	V	O	V	O	O	O	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона по типу илеоколита	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
25.	O	O	O	O	O	V	O	O	V	O	O	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
26.	O	O	O	O	O	V	O	O	O	V	O	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
27.	O	O	O	O	O	V	O	O	O	O	V	O	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
28.	O	O	O	O	O	V	O	O	O	O	O	V	O	X	O	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
29.	O	O	O	O	O	V	O	O	O	O	O	O	V	X	O	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК

Графа	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
30.	O	O	O	O	O	O	V	O	O	O	O	O	O	X	V	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
31.	O	O	O	O	O	O	O	V	O	O	O	O	O	X	V	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
32.	O	O	O	O	O	O	O	O	V	O	O	O	O	X	V	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
33.	O	O	O	O	O	O	O	O	O	V	O	O	O	X	V	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
34.	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	V	O	O	X	V	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
35.	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	V	O	X	V	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
36.	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	V	X	V	O	X	X	X	X	X	X	O	Нельзя исключить ВЗК, болезнь Крона	Возможно требуется пересмотр стекол биопсии или повторная мультифокальная биопсия для поиска специфических гистологических признаков ВЗК
37.	O	O	O	O	X	X	X	V	X	X	X	X	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Убедительные клинические и инструментальные данные за наличие у пациента ВЗК отсутствуют	Целесообразно исключить ишемический колит или поражение толстой кишки, ассоциированное с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов
38.	V	O	O	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	Убедительные клинические и инструментальные данные за наличие у пациента ВЗК отсутствуют	Требуется динамическое наблюдение, целесообразно исключить геморрой как источник появления крови и в стуле

V – ответ «Да»
X – ответ «Нет»
O – любой ответ («Да», «Нет» или «Информация отсутствует»)

Приложение Б

Показатели, фиксируемые в регистрационной форме клинического модуля популяционного регистра ВЗК МИС лечебного учреждения

№ п/п	Название показателя	Значение показателя
1.	Причина обращения - ухудшение течения ВЗК	Да
		Нет
2.	Нозологическая форма ВЗК	ЯК
		БК
		Недифференцированный колит
3.	Фаза течения	Обострение
		Ремиссия
4.	Вариант течения	Острое течение
		Дебют заболевания
		Хроническое непрерывное течение
		Хроническое рецидивирующее течение
5.	Поражение ЖКТ (ЯК)	Тотальный колит
		Проктит
		Левосторонний колит
		Протяженность поражения на момент обращения указать невозможно
6.	Поражение ЖКТ (БК)	Илеоколит
		Терминальный илеит
		Колит
		Изолированное поражение верхних отделов ЖКТ
		Другой вариант поражения желудочно-кишечного тракта
		Протяженность поражения на момент обращения указать невозможно
7.	Тяжесть атаки	Тяжелая
		Ремиссия
		Легкая
		Среднетяжелая
8.	Фенотипический вариант (только для БК)	Пенетрирующая (свищевая) форма
		Стриктурирующая форма (стенозирующая) форма
		Инфильтративно-воспалительная форма (нестриктурирующая, непенетрирующая, просветная, неосложненная) форма
		Сочетание стриктурирующей (стенозирующей) и пенетрирующей (свищевой) форм

9.	Внекишечные проявления	Другое
		Поражение глаз (в т.ч. увеит, ирит, иридоциклит, эписклерит)
		Поражение слизистых оболочек (в т.ч. афтозный стоматит)
		Поражение кожи (в т.ч. узловатая эритема, гангренозная пиодермия)
		Анкилозирующий спондилит (в т.ч. сакроилеит)
		Внекишечных проявлений нет
		Периферические артропатии (в т.ч. артралгии, артриты)
		Первичный склерозирующий холангит
10.	Видеоилеоколоноскопия выполнялась в теч. последнего месяца	Да
		Нет
11.	Год установления диагноза ВЗК	Данные вносятся вручную
12.	Осложнения ВЗК на момент обращения	Анальная трещина
		Стриктура
		Межкишечный или интраабдоминальный абсцесс
		Инфильтрат брюшной полости
		Внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные)
		Наружные свищи (кишечно-кожные)
		Рак/дисплазия слизистой оболочки толстой кишки
		Перфорация толстой кишки
		Осложнений нет
		Анемия
		Токсическая дилатация ободочной кишки (токсический мегаколон)
		Первичный склерозирующий холангит
		Белково-энергетическая недостаточность (недостаточность питания)
		Другое
13.	Жизнеугрожающие осложнения на момент обращения	Осложнений нет
		Осложнение жизнеугрожающее
		Осложнение/осложнения не относится к жизнеугрожающим
14.	Осложнения ВЗК в анамнезе	Анальная трещина
		Стриктура
		Межкишечный или интраабдоминальный абсцесс
		Инфильтрат брюшной полости
		Внутренние свищи (межкишечные, кишечно-пузырные, ректо-вагинальные)
		Наружные свищи (кишечно-кожные)
		Рак/дисплазия слизистой оболочки толстой кишки
		Перфорация кишки
		Осложнений нет
		Анемия
		Токсическая дилатация ободочной кишки (мегаколон)
		Другое

15.	Жизнеугрожающие осложнения в анамнезе	Осложнений нет
		Осложнение жизнеугрожающее
		Осложнение/осложнения не относятся к жизнеугрожающим
16.	Базисная терапия на момент обращения	Нет
		Пероральные топические глюкокортикоиды
		Системные глюкокортикоиды перорально и/или внутривенно (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и др.)
		Пероральные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазин/ сульфасалазин)
		Ректальные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (свечи/микроклизмы с месалазином)
		Ректальные формы глюкокортикоидов
		Иммуносупрессоры (цитостатики) (азатиоприн/6-меркаптопурин/метотрексат)
		Препараты генно-инженерной биологической терапии
17.	Прием ГИБП/ТИС на момент обращения	Нет
		Инфликсимаб
		Адалимумаб
		Голимумаб
		Цертолизумаб пэгол
		Ведолизумаб
		Устекинумаб
		Тофацитиниб
		Другой препарат
18.	Базисная терапия в анамнезе	Нет
		Пероральные топические глюкокортикоиды
		Системные глюкокортикоиды перорально и/или внутривенно (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и др.)
		Пероральные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазин/ сульфасалазин)
		Ректальные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (свечи/микроклизмы с месалазином)
		Ректальные формы глюкокортикоидов
		Иммуносупрессоры (цитостатики) (азатиоприн/6-меркаптопурин/метотрексат)
		ГИБП/ТИС
19.	Прием ГИБП/ТИС в анамнезе	Нет
		Инфликсимаб
		Адалимумаб
		Голимумаб
		Цертолизумаб пэгол
		Ведолизумаб
		Устекинумаб
		Тофацитиниб
		Другой препарат

20.	Наличие гормональной зависимости и/или резистентности	Гормональная зависимость
		Лечение глюкокортикоидами не проводилось
		Не было отмечено гормональной резистентности и гормональной зависимости
		Гормональная резистентность
21.	Переносимость терапии глюкокортикоидами	Лечение проводилось, замечена непереносимость
		Лечение данного вида не проводилось
		Лечение проводилось, непереносимость не замечена
22.	Эффективность терапии иммуносупрессорами	Терапия данного вида не проводилось
		Отмечена неэффективность терапии
		Не отмечено неэффективности / невозможно оценить
23.	Переносимость терапии иммуносупрессорами	Лечение проводилось, замечена непереносимость, потребовавшая отмены препарата
		Лечение данного вида не проводилось
		Лечение проводилось, непереносимость не замечена
24.	Эффективность ГИБП/ТИС	Терапия ГИБП/ТИС была эффективной
		Отмечена неэффективность адалимумаба
		Отмечена неэффективность инфликсимаба
		Отмечена неэффективность цертолизумаба пэгола
		Отмечена неэффективность голимумаба
		Отмечена неэффективность ведолизумаба
		Отмечена неэффективность устекинумаба
		Отмечена неэффективность тофацитиниба
		Отмечена неэффективность другого препарата генно-инженерной биологической терапии
		Терапия препаратами ГИБП/ТИС в анамнезе и/или в настоящее время не проводилась
25.	Переносимость ГИБП/ТИС	Не отмечено непереносимости ГИБП/ТИС
		Отмечена непереносимость инфликсимаба
		Отмечена непереносимость адалимумаба
		Отмечена непереносимость голимумаба
		Отмечена непереносимость цертолизумаба пэгола
		Отмечена непереносимость ведолизумаба
		Отмечена непереносимость устекинумаба
		Отмечена непереносимость тофацитиниба
		Отмечена непереносимость другого ГИБП/ТИС
26.	Хирургическое лечение в анамнезе	Проводилось устранение свища
		Проводилась резекция фрагмента толстой кишки
		Проводилась резекция илеоцекального отдела
		Проводилась гемиколэктомия
		Проводилась колпроктэктомия
		Хирургическое лечение не проводилось
		Проводилась восстановительная операция на кишечнике
		Проводились другие виды оперативного вмешательства на кишечнике или верхних отделах ЖКТ

27.	Операция по жизнеугрожающим осложнениям в анамнезе	Операция на ЖКТ проводилась НЕ ПО ПОВОДУ жизнеугрожающего осложнения
		Операция на ЖКТ проводилась ПО ПОВОДУ жизнеугрожающего осложнения
		Оперативные вмешательства по поводу ВЗК не проводились
28.	Сопутствующие заболевания	Другое
		Сопутствующих заболеваний нет
		Патология пищеварительной системы (помимо ВЗК)
		Патология дыхательной системы
		Патология сердечно-сосудистой системы
		Патология костно-мышечной системы
		Патология мочевыделительной системы
		Патология нервной системы
		Патология репродуктивной системы
		Патология ЛОР-органов
		Патология эндокринной системы
		Онкологическое заболевание
29.	Регистрация в СПб	Имеется постоянная регистрация в Санкт-Петербурге
		Отсутствует постоянная регистрация в Санкт-Петербурге
30.	Назначение препаратов базисной терапии по результатам обращения	Нет
		Пероральные топические глюкокортикоиды
		Системные глюкокортикоиды перорально и/или внутривенно (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и др.)
		Пероральные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазин/ сульфасалазин)
		Ректальные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (свечи/микроклизмы с месалазином)
		Ректальные формы глюкокортикоидов
		Иммуносупрессоры (цитостатики) (азатиоприн/6-меркаптопурин/метотрексат)
		Препараты генно-инженерной биологической терапии
31.	Назначения ГИБП/ТИС по результатам обращения	Нет
		Инфликсимаб
		Адалимумаб
		Голимумаб
		Цертолизумаб пэгол
		Ведолизумаб
		Устекинумаб
		Тофацитиниб
		Другой ГИБП/ТИС

32.	Прием препаратов базисной терапии (при стационарном лечении)	Нет
		Пероральные топические глюкокортикоиды
		Системные глюкокортикоиды перорально и/или внутривенно (преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон и др.)
		Пероральные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазин/ сульфасалазин)
		Ректальные формы препаратов 5-аминосалициловой кислоты (свечи/микроклизмы с месалазином)
		Ректальные формы глюкокортикоидов
		Иммуносупрессоры (цитостатики) (азатиоприн/6-меркаптопурин/метотрексат)
		Препараты генно-инженерной биологической терапии
33.	Прием ГИБП/ТИС за время госпитализации (при стационарном лечении)	Нет
		Инфликсимаб
		Адалимумаб
		Голимумаб
		Цертолизумаб пэгол
		Ведолизумаб
		Тофацитиниб
		Устекинумаб
		Другой ГИБП/ТИС
34.	Источник финансирования ГИБП/ТИС за время госпитализации	Другое
		Региональное льготное обеспечение
		Квота ВМП ОМС
35.	Хирургическое лечение за время госпитализации	Проводилось устранение свища
		Проводилась резекция фрагмента толстой кишки
		Проводилась резекция илеоцекального отдела
		Проводилась гемиколэктомия
		Проводилась колпроктэктомия
		Хирургическое лечение не проводилось
		Проводилась восстановительная операция на кишечнике
		Проводились другие виды оперативного вмешательства на кишечнике или верхних отделах ЖКТ
36.	Операция по жизнеугрожающим осложнениям за время госпитализации	Операция на ЖКТ проводилась НЕ ПО ПОВОДУ жизнеугрожающего осложнения
		Операция на ЖКТ проводилась ПО ПОВОДУ жизнеугрожающего осложнения
		Оперативные вмешательства по поводу ВЗК не проводились