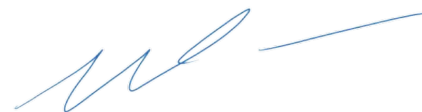


На правах рукописи



Иванов Сергей Витальевич

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

3.1.30. Гастроэнтерология и диетология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Успенский Юрий Павлович

Официальные оппоненты:

Барышева Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», Медицинский институт имени профессора А.П. Зильбера, кафедра госпитальной терапии, профессор кафедры

Долгушина Анастасия Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующая кафедрой

Князев Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение воспалительных заболеваний кишечника отдела патологии кишечника, заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 15 декабря 2025 года в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.17 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 19.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

К категории воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) относятся язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), которые имеют ряд патогенетических различий: при ЯК иммуновоспалительный процесс как правило поражает только толстую кишку и только на уровне слизистой оболочки, в то время как при БК могут поражаться все отделы желудочно-кишечного тракта от ротовой полости до прямой кишки, и иммуновоспалительный процесс распространяется через всю толщу стенки пищеварительного тракта [В.Т. Ивашкин, 2017; Ю.А. Шельгин, 2023; С. Maaser, 2019; A. Sturm, 2019].

В клинической практике трудность ведения пациентов с ВЗК определяется как сложностью первичной диагностики БК и ЯК, так и сложностью персонализированного подбора терапии. Так как однозначные диагностические критерии ВЗК отсутствуют, установление диагноза БК или ЯК требует проведения комплексной и всесторонней оценки клинических, анамнестических, эндоскопических, гистологических и лабораторных данных, что в рутинной клинической практике существенно затрудняет первичную диагностику ВЗК, что в свою очередь приводит к позднему установлению диагноза ВЗК и позднему началу соответствующей терапии БК или ЯК [Ю.А. Шельгин, 2023; А.А. Будзинская, 2023; С. Maaser, 2019]. Не менее сложным аспектом ведения пациентов является подбор персонализированной терапии БК и ЯК, по причине распространенности 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-аминосалициловой кислоты (5-АСК), при БК – глюкокортикоиды в сочетании с иммуносупрессорами, а наиболее высоким «уровнем» терапии для обоих вариантов ВЗК являются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) и таргетные иммуносупрессоры (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 [Ю.А. Шельгин, 2023; Е.А. Белоусова, 2023; Т. Raine, 2022; J. Torres, 2020; L. Peyrin-Biroulet, 2015].

Крайне высокая медико-социальная значимость ВЗК обусловлена тем, что данная патология поражает лиц молодого трудоспособного возраста, имеет прогрессирующее течение с облигатно возникающими периодами обострения заболевания, существенно снижающими качество жизни пациентов, а также требует постоянной противорецидивной (поддерживающей)

терапии, в т.ч. с использованием дорогостоящих ГИБП и ТИС. В совокупности, указанные особенности рассматриваемой патологии не только создают серьезную угрозу здоровью пациентов в долгосрочной перспективе, но и накладывают существенное бремя на систему здравоохранения во всех странах [R. Wang, 2023; J.L. Opstelten, 2019].

ВЗК в период обострения протекают с существенно снижающими качество жизни пациентов кишечными симптомами и внекишечными проявлениями (ВКП), а также характеризуются развитием ряда специфических осложнений, в том числе имеющих жизнеугрожающий характер, что является следствием прогрессирования заболевания. Среди жизнеугрожающих осложнений ВЗК наиболее часто встречаются токсическая дилатация толстой кишки, перфорация кишечника, ВЗК-ассоциированный колоректальный рак, анемия тяжелой степени. Проблема усугубляется тем, что развитие urgentных жизнеугрожающих осложнений хирургического характера во многих случаях требует выполнения инвалидирующих операций на кишечнике – колэктомий и резекций кишечника с выведением стомы: в Российской Федерации уровень инвалидизации среди пациентов с ЖК составляет 6%, среди пациентов с БК – 9% [А.В. Веселов, 2020; Ю.П. Успенский, 2023; Э.А. Кондрашина, 2024; С. Maaser, 2019; R.N. Goldstone, 2019].

С научно-практической точки зрения актуальность проблематики ВЗК также определяется тем, что большинство крупномасштабных исследований, направленных на оценку прогрессирования 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 таргетные лекарственные средства категории ГИБП и ТИС. Также за последние десятилетия принципиально изменилась и концепция ведения пациентов с ВЗК, и в настоящее время ключевой целью терапии является достижение полного устранения иммуновоспалительного процесса, в том числе и на микроскопическом уровне (достижение так называемой гистологической ремиссии), а также обеспечение высокого качества жизни пациентов, в том числе путем снижения риска развития инвалидирующих жизнеугрожающих осложнений [О.В. Князев, 2021; И.В. Маев, 2023; D. Turner, 2021].

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 и высокой социальной значимости данных заболеваний. Активно изучаются вопросы прогрессирования ВЗК и влияние на данный процесс единственного доступного способа контроля над течением заболевания – медикаментозной терапии [С. Le Berre, 2021; D. Turner, 2021].

В международной и российской научной периодике представлены результаты различных исследований, связанных с влиянием на течение ВЗК не только определенных групп препаратов, но и разных стратегий последовательности их назначения, но, тем не менее, по многим аспектам данной патологии в действующих российских и международных клинических рекомендациях ряд положений касательно выбора оптимальных терапевтических подходов опирается исключительно на результаты отдельных исследований и на экспертные мнения признанных специалистов в данной области [Ю.А. Шельгин, 2023; J. Torres, 2020; T. Raine, 2022].

Вместе с тем, активное развитие в последние десятилетия новых подходов к терапии ВЗК, в первую очередь широкое внедрение новых таргетных лекарственных средств категории ГИБП и ТИС с различными терапевтическими мишенями, разнообразие подходов к оценке течения заболевания и разнообразие клинических особенностей течения ВЗК, а также труднопредсказуемые переносимость и эффективность различных препаратов, требуют проведения дальнейших исследований, направленных на разработку способов прогнозирования течения ВЗК и предупреждения неблагоприятных исходов заболевания, и прежде всего – развития инвалидизирующих жизнеугрожающих осложнений [Ю.П. Успенский, 2024; R.N. Goldstone, 2019; L. Peyrin-Biroulet, 2015].

В российских и зарубежных исследованиях в контексте ВЗК непосредственно категория 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 [F. Li, 2023; J. Chen, 2023; J.L. Opstelten, 2019].

Цель и задачи

Цель исследования: разработать подходы к прогнозированию, предупреждению возникновения и мониторингу жизнеугрожающих осложнений ВЗК (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 иммуновоспалительных 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 ургентных 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 персонифицированном уровне в рамках отдельных лечебных учреждений.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено на кафедре факультетской терапии им. проф. В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 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 взаимодополняющих исследования:

1. Одноцентровое ретроспективное когортное исследование на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» (далее – одноцентровое когортное исследование), 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 с использованием искусственного интеллекта. В данное исследование были включены 516 пациентов, наблюдавшиеся в вышеуказанном учреждении в период с 2020 по 2023 гг. В рамках данного исследования оценивались частота и риск развития жизнеугрожающих осложнений в зависимости от течения заболевания и проводимой терапии, были разработаны прогностические модели в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

2. Поперечное (одномоментное) одноцентровое исследование на базе городского центра ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» (далее – одноцентровое диагностическое исследование), 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 95-ти 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 (далее – многоцентровое региональное исследование), в рамках которого на популяционном уровне были оценены демографические данные и клинические особенности течения ВЗК у 1072 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 когортного исследования выборочных эпидемиологических данных о распространенности жизнеугрожающих осложнений на всю популяцию пациентов с ВЗК региона в целом. Полученные в результате проведенных

исследований научные данные стали основой для создания регионального регистра ВЗК на основе государственной информационной системы здравоохранения.

Статистический анализ данных 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, однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса, коэффициент корреляции Кендалла τ_b), методы многомерной статистики (логистический регрессионный анализ, многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса) и нейросетевое моделирование (построение нейронной сети в варианте «многослойный перцептрон»).

Положения, выносимые на защиту

1. Риск развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК определяется комплексом предшествующих 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.

б. 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.

Степень достоверности и апробация 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 были 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.

Внедрение результатов исследования

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 когортного исследования. Автор лично провел анализ результатов одноцентрового когортного исследования и подготовил соответствующие публикации. Автором лично была проведена разметка данных для построения нейросетевой модели прогнозирования развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

В рамках одноцентрового 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 с последующей публикацией статей с результатами исследования.

В рамках многоцентрового регионального 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.

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.

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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Для достижения цели диссертационной работы и выполнения поставленных задач были последовательно реализованы три взаимосвязанных и взаимодополняющих исследования.

Ключевым исследованием, проведенным для выполнения основных исследовательских задач, было выборочное 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. Данное исследование было проведено в Санкт-Петербурге на базе городского центра ВЗК, функционирующего в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница». В данном 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, для решения задачи оптимизации диагностики ВЗК в рамках диссертационной работы было проведено одноцентровое диагностическое исследование с поперечным дизайном, результаты которого были заложены в основу функционирования созданного в рамках выполнения диссертации диагностического программного продукта, обеспечивающего автоматизированный алгоритм первичной диагностики ВЗК на основании комплекса клинических, эндоскопических и гистологических данных. В данное исследование была включена медицинская документация 95-ти пациентов с ВЗК в раннем периоде течения заболевания, с длительностью анамнеза не более 12 месяцев от момента установления первичного диагноза ВЗК.

В результате исследования была разработана бинарная логистическая регрессионная 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 диагностического программного продукта, включал в себя как вышеуказанную дифференциально-диагностическую модель, 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.

Так как в результате основной проведенной исследовательской работы – одноцентрового когортного исследования – были получены эпидемиологические данные о распространенности жизнеугрожающих осложнений, для оценки возможности экстраполяции результатов одноцентрового когортного исследования на всех пациентов с ВЗК региона (Санкт-Петербурга), его результаты были сопоставлены с результатами многоцентрового поперечного эпидемиологического исследования регионального уровня – многоцентрового регионального исследования, в рамках которого 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 одноцентрового когортного исследования и многоцентрового регионального исследования было проведено в отношении клинических особенностей течения ВЗК, проводимой терапии и демографических характеристик пациентов.

Так как по итогам сопоставления результатов данных двух исследований 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.

Соответственно, для того, чтобы оценить популяцию пациентов с 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 том числе в отношении развития жизнеугрожающих осложнений) у пациентов, обращающихся в лечебные учреждения региона. Данная автоматизированная система сбора информации представляет собой популяционный региональный регистр ВЗК, разработанный в рамках выполнения диссертации.

Разделы диссертационного исследования, взаимосвязь между ними и полученные результаты представлены на Рисунке 1.

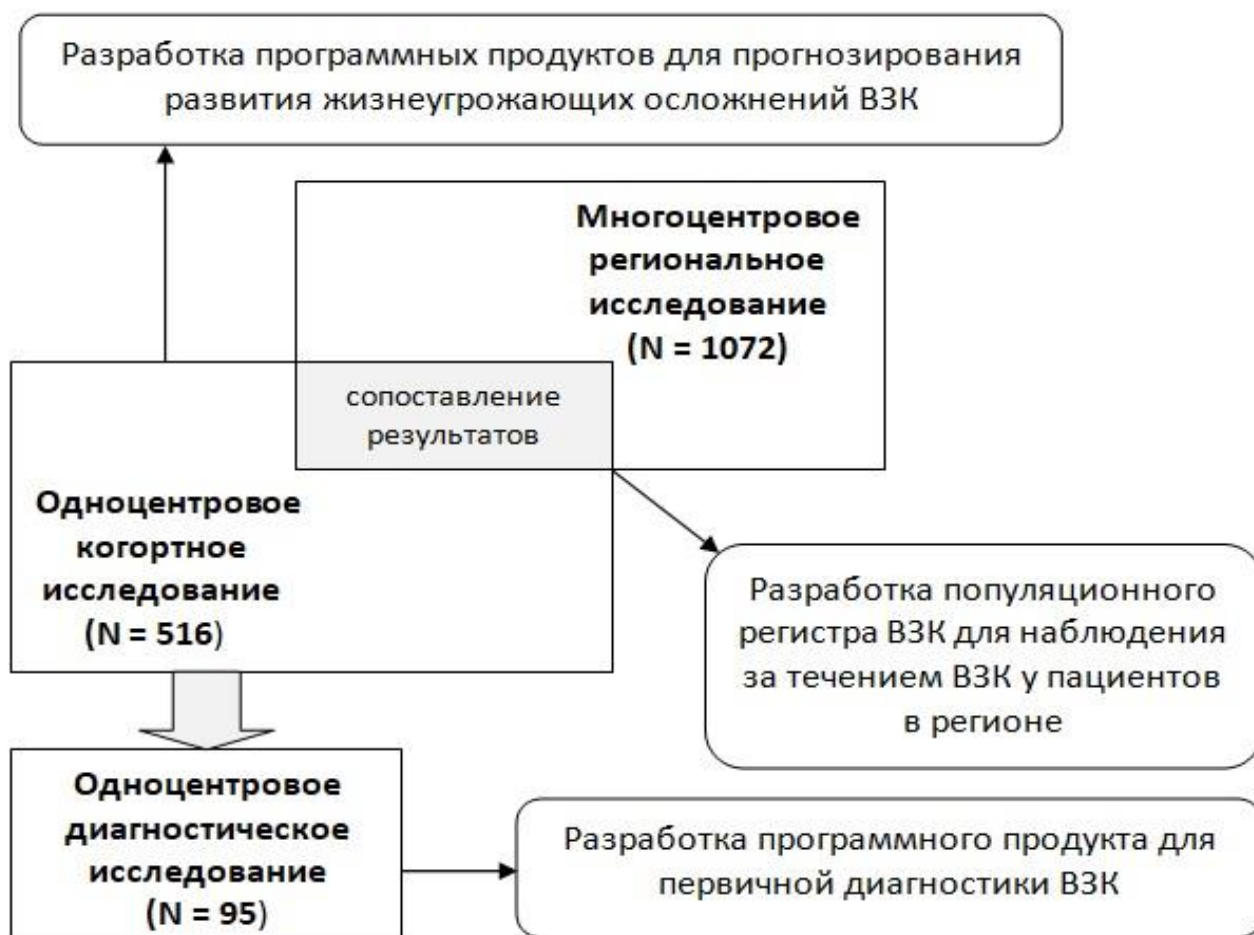


Рисунок 1 – Систематизация разделов диссертационного исследования

Критерии включения/невключения пациентов в три вышеуказанных исследования представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Критерии включения/невключения пациентов в диссертационное исследование

Наименование исследования	Критерии включения	Критерии невключения
Одноцентровое когортное исследование	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	1) Отсутствие детализированного описания анамнеза заболевания в медицинской документации пациента

Продолжение Таблицы 1

Одноцентровое диагностическое исследование	<p>1) Возраст 18 лет и старше на момент установления диагноза ВЗК.</p> <p>2) Диагноз ВЗК установлен на основании эндоскопических и гистологических данных.</p> <p>3) Наличие детализированного описания гистологической картины заболевания по результатам мультифокальной биопсии из различных отделов кишечника.</p> <p>4) Пациенты с ЯК и пациенты с БК с поражением толстой кишки (колит, илеоколит)</p>	<p>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.</p> <p>2) БК с изолированным поражением терминального отдела подвздошной кишки.</p> <p>3) Задokumentированная неудовлетворительная подготовка кишечника к илеоколоноскопии, выявленная при выполнении данной процедуры.</p> <p>4) Неполный осмотр толстой кишки и отсутствие осмотра терминального отдела тонкой кишки в рамках илеоколоноскопии.</p> <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>	-

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. Для описательной статистики количественных переменных использовались медиана и квартили, для описания качественных переменных использовались частоты. В качестве меры эффекта влияния факторов на исход рассчитывались значения ОР и ОШ с 95% ДИ. Методы одномерного анализа данных использовались для сравнения изучаемых характеристик заболевания и демографических данных в подгруппах пациентов с ЯК и БК, а также при сопоставлении результатов одноцентрового когортного исследования с результатами многоцентрового

регионального исследования. Одномерный метод анализа наступления событий (анализа выживаемости) Каплана-Майера и однофакторная модель пропорциональных рисков Кокса использовались для оценки влияния проводимой терапии и варианта течения заболевания на риск развития жизнеугрожающего осложнения. Для изучения корреляционных связей между нежизнеугрожающими осложнениями ВЗК использовался коэффициент корреляции Кендалла τ_b , предназначенный для оценки корреляционной связи между качественными дихотомическими переменными.

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, из которых в дальнейшем был отобран метод, продемонстрировавший достаточную прогностическую ценность, согласно 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 он был выполнен 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 он был применен для оценки взаимосвязи между наличием у пациента БК с изолированным поражением толстой кишки и наличием определенных клинических, эндоскопических и гистологических проявлений заболевания 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 была использована многофакторная модель пропорциональных рисков Кокса.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

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

Характеристика пациентов, клинические особенности течения ВЗК и проводимая терапия представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Демографические данные пациентов, клиническая характеристика течения ВЗК и проводимая терапия

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
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)	
Наличие ВКП, n (%)			<0,001
имелись	115 (43,2)	67 (26,8)	
отсутствовали	151 (56,8)	183 (73,2)	

Продолжение Таблицы 2

Хирургическое лечение ВЗК в анамнезе, n (%)			<0,001
проводилось	191 (71,8)	5 (2,0)	
не проводилось	75 (28,2)	245 (98,0)	
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)	
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)	
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 контексте задач диссертационного исследования, помимо жизнеугрожающих осложнений ВЗК, также были изучены нежизнеугрожающие осложнения и клинические особенности течения БК и ЯК. Данная категория осложнений наблюдалась у 61,7% пациентов с БК, преобладали анемия легкой и средней степени тяжести (37,6% пациентов), стриктуры кишечника (18,5%) и белково-энергетическая недостаточность (16,2%). 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. Следует отметить, что при БК частота развития нежизнеугрожающих осложнений в сравнении с ЯК закономерно была статистически значимо более высокой ($p<0,001$).

В структуре нежизнеугрожающих осложнений БК корреляционная связь наибольшей силы выявлена в отношении осложнений, патогномоничных для пенетрирующего фенотипа БК (свищей, инфильтратов 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.

В рамках одноцентрового когортного исследования основным 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. При этом 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 2: 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.

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 отношении вышеуказанных хронологических особенностей развития жизнеугрожающих осложнений статистически значимых различий между БК и ЯК выявлено не было ($p = 0,510$).

С помощью проведения однофакторного регрессионного анализа Кокса (модели пропорциональных рисков Кокса) было установлено, что у пациентов с 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.

Гистограммы распределения продолжительности временных периодов от момента установления диагноза ВЗК до момента развития первого в анамнезе заболевания жизнеугрожающего осложнения представлены на Рисунке 3.

Как видно из представленных на Рисунке 3 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 развития жизнеугрожающих осложнений распределились по значительно более продолжительному периоду времени.



Рисунок 2 – Структура жизнеугрожающих осложнений ВЗК

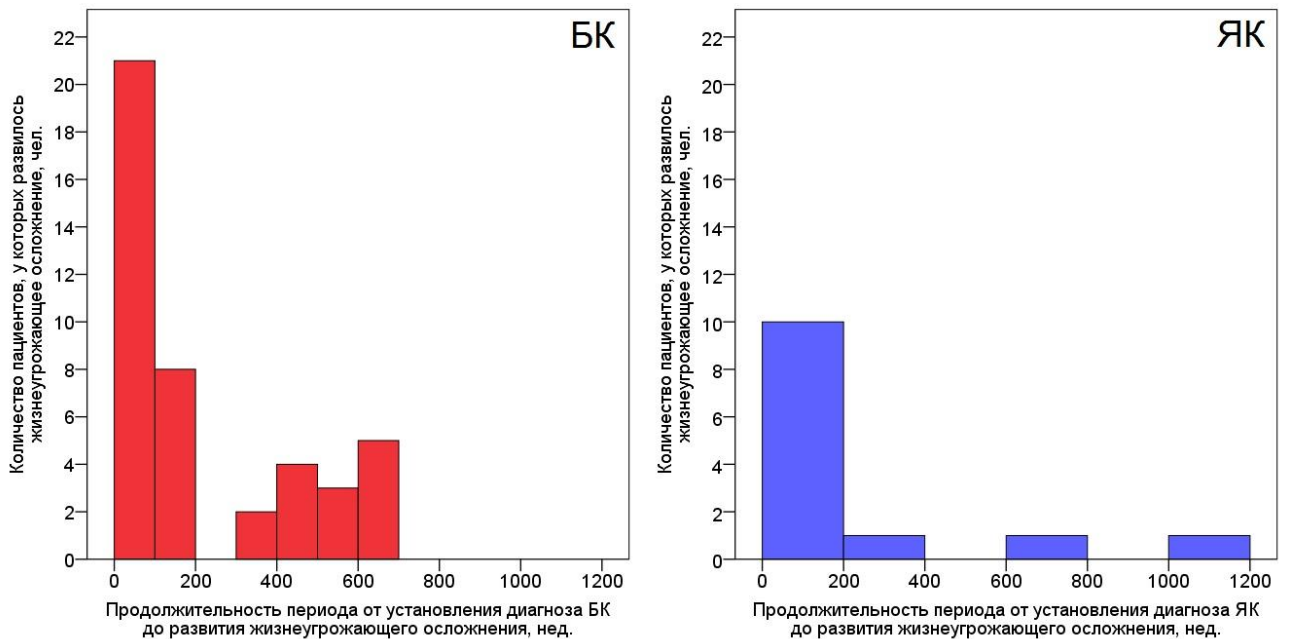


Рисунок 3 – Гистограммы распределения временных периодов от момента установления диагноза до развития жизнеугрожающего осложнения ВЗК (слева – БК, справа – ЯК)

Рассматривая хронологический аспект развития 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 состоявшегося. При ЯК, напротив, из 20-ти перенесших жизнеугрожающее осложнение пациентов, новое жизнеугрожающее осложнение впоследствии развилось только у одного пациента (5,0%). В отношении повторности развития жизнеугрожающих осложнений пациенты с БК имели статистически значимые отличия от пациентов с ЯК ($p=0,048$).

Следующим этапом исследования была оценка влияния проводимой терапии на риск развития жизнеугрожающих осложнений ВЗК.

В рамках проведенного анализа терапия группировалась в соответствии с подходом «STEP-UP»: препараты 5-АСК (пероральные и/или ректальные) в виде монотерапии; глюкокортикоиды (системные и/или топические) в виде монотерапии или в сочетании с препаратами 5-АСК; иммуносупрессоры в виде монотерапии или в сочетании глюкокортикоидами и/или препаратами 5-АСК; ГИБП/ТИС в виде монотерапии или в сочетании с любыми другими группами препаратов (5-АСК, глюкокортикоиды, иммуносупрессоры).

На Рисунке 4 представлены графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК при использовании различной терапии ВЗК. На рисунке 5 представлены аналогичные графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ЯК.

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 6). В когорте пациентов с ЯК для сравнения были выделены группа пациентов, получавших иммуносупрессоры и/или ГИБП/ТИС, и группа пациентов, получавших терапию препаратами 5-АСК и/или глюкокортикоидами (Рисунок 7).

Сравнение графиков Каплана-Майера при использовании двух объединенных групп терапии продемонстрировало статистически значимые различия между сравниваемыми группами терапии как у пациентов БК, так и у пациентов с ЯК.

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 многофакторный регрессионный анализ Кокса (Таблица 3).

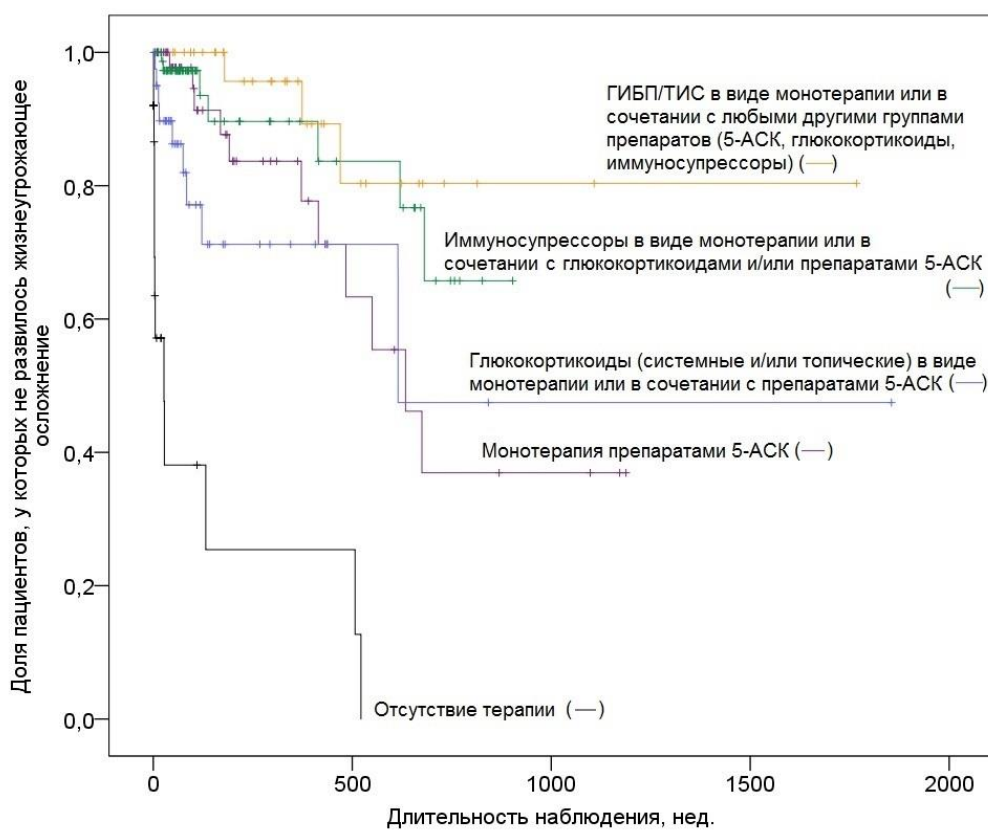


Рисунок 4 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК при использовании различной терапии

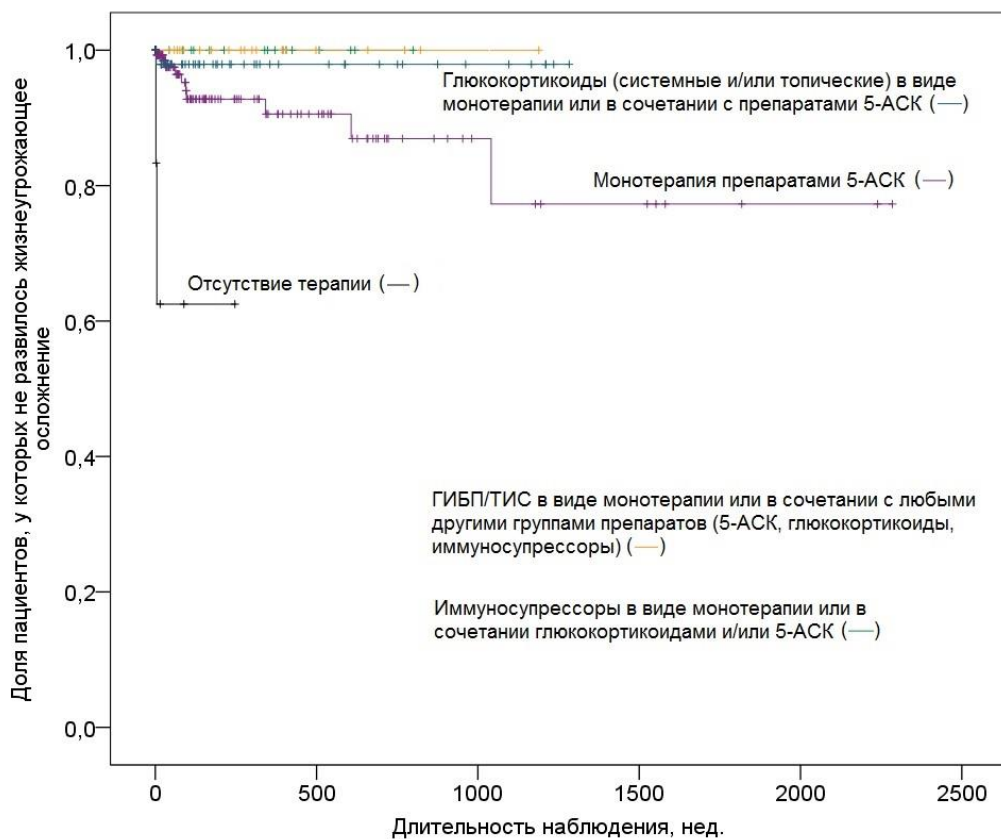


Рисунок 5 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ЯК при использовании различной терапии

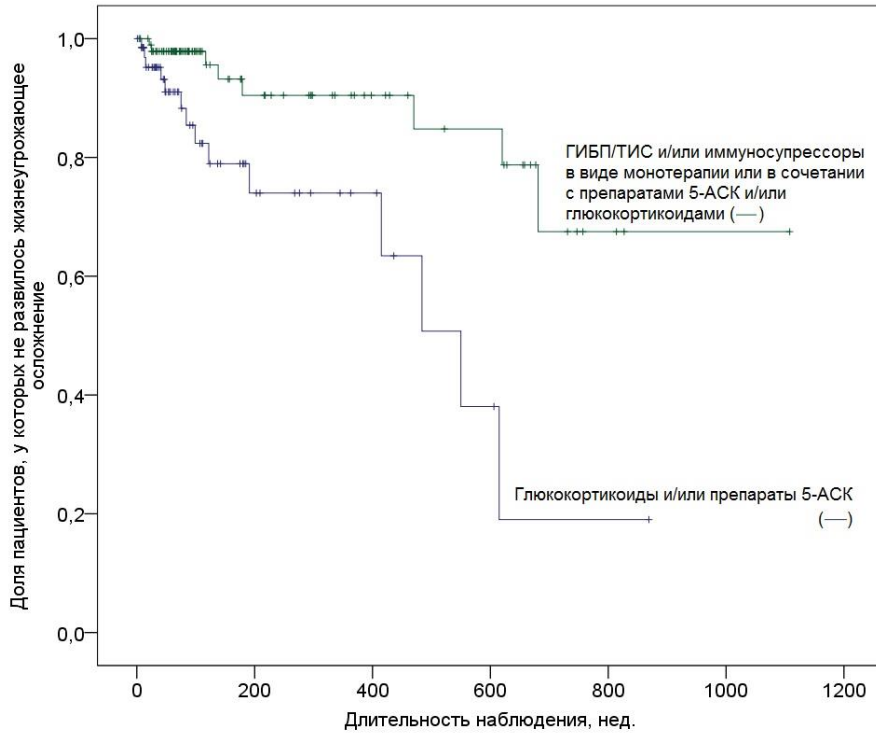


Рисунок 6 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений БК на фоне терапии ГИБП/ТИС/иммуносупрессорами в сравнении с терапией глюкокортикоидами/5-АСК

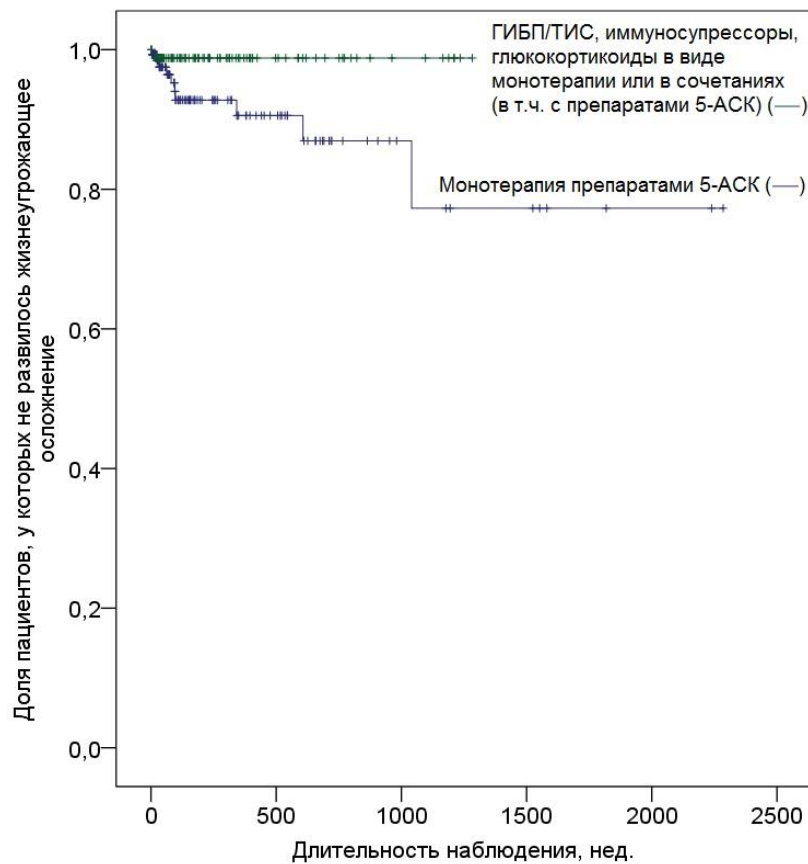


Рисунок 7 – Графики Каплана-Майера в отношении развития жизнеугрожающих осложнений ЯК на фоне терапии различными группами препаратов в сравнении с монотерапией препаратами 5-АСК

Таблица 3 – 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	
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, как следует из представленных в Таблице 3 результатов, 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, дополнительным предиктором было наличие

нежизнеугрожающего осложнения в анамнезе – анемии легкой и средней степени тяжести и/или белково-энергетической недостаточности.

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 жизнеугрожающих осложнений.

Так, детализированный анализ случаев развития жизнеугрожающих осложнений позволил установить, что в изучаемой когорте у 59,0% пациентов характерные для ВЗК жалобы отмечались в течение более чем одной недели до развития жизнеугрожающего осложнения, и таким образом, потенциально имелось хронологическое «окно возможностей» для своевременного начала специфической терапии ВЗК и медикаментозной попытки предотвращения прогрессирования и развития осложненного течения заболевания. Количественная оценка риска развития жизнеугрожающих осложнений с использованием однофакторного регрессионного анализа Кокса продемонстрировала, что отсутствие специфической терапии повышает риск развития жизнеугрожающих осложнений при клинически манифестном БК в 12,5 раз (95% ДИ 6,3-25,0), а при клинически манифестном ЯК – в 17,5 раз (95% ДИ 3,6-84,3).

Таким образом, своевременное установление диагноза ВЗК с последующей инициацией специфической терапии является фактором, достоверно предупреждающим развитие жизнеугрожающих осложнений БК и ЯК.

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, в связи с чем потребовалось проведение нейросетевого моделирования.

Для данного варианта моделирования дополнительно была выделена подкатегория urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений, которая 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): более чем у половины из числа

пациентов, которым потребовалось urgentное хирургическое вмешательство, была выполнена резекция кишечника, почти у четверти пациентов – гемиколэктомия.

В соответствии с общепринятыми принципами разработки нейросетевых моделей, часть когорты пациентов в одноцентровом когортном исследовании была разделена на «обучающую» и «тестовую» выборки, а в дальнейшем разработанные модели были протестированы в пределах количества наблюдений в оставшейся части когорты (Рисунок 8).

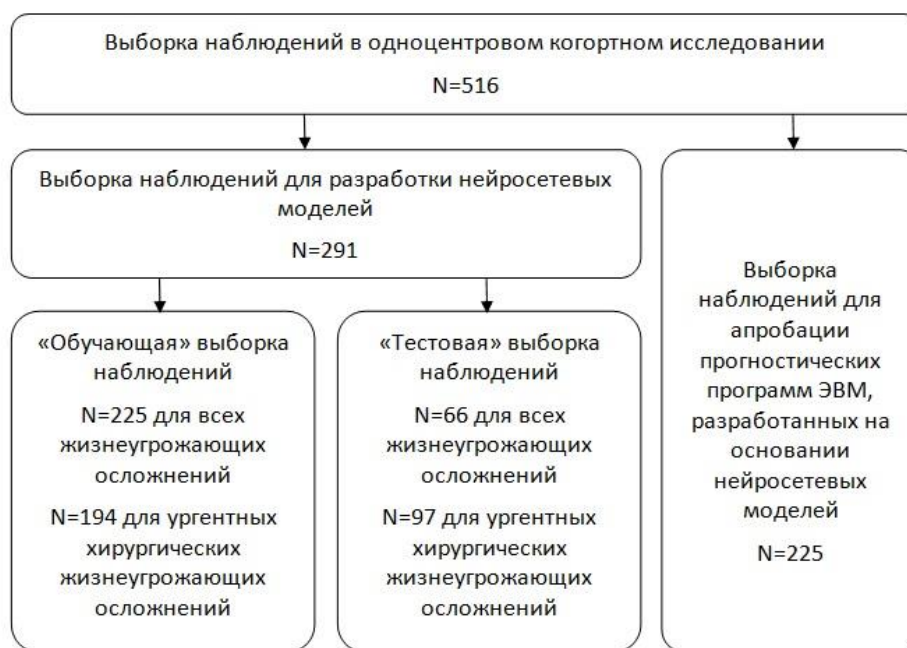


Рисунок 8 – Разделение выборки пациентов в одноцентровом когортном исследовании при создании и тестировании нейросетевых моделей

Характеристики разработанных нейронных сетей для прогнозирования всех жизнеугрожающих осложнений и подгруппы urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений представлены в Таблице 4.

Перечень переменных, отобранных нейронными сетями для включения в модели в процессе их обучения, представлен в Таблице 5: для прогнозирования жизнеугрожающих осложнений нейронной сетью были отобраны 18 переменных, для прогнозирования urgentных хирургических жизнеугрожающих осложнений – 16 переменных.

На основании разработанных нейросетевых моделей были разработаны 2 программы ЭВМ: «Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений» и «Прогноз ВЗК – риск urgentных хирургических осложнений».

Пользовательский интерфейс данных программ представлен на Рисунках 9 и 10. Диагностические показатели программ и клиническая интерпретация результатов их использования представлены в Таблицах 6 и 7 соответственно. Результаты апробации программ

в условиях клинической практики и их сопоставление с полученными диагностическими показателями представлены в Таблице 8.

Таблица 4 – 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

Таблица 5 – Предикторы, включенные в нейросетевые модели

Предиктор	Наличие переменной в модели	
	Прогнозирование жизнеугрожающих осложнений	Прогнозирование ургентных 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
Применение препаратов ГИБП/ТИС в анамнезе	да	нет
Приверженность пациента назначенной терапии	да	да

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 (язвенный стоматит)

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

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

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

Лечение препаратами 5-АК 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 гемотранфузии анемия, токсическая дилатация кишки, перфорация кишки, декомпенсированная стриктура и прочие требующие urgentной 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 9 – 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 жизнеугрожающих осложнений в анамнезе (не требующая гемотранфузии анемия, белково-энергетическая недостаточность, компенсированная стриктура, интраабдоминальный абсцесс или инфильтрат, свищи, анальная трещина, парапроктит)

Лечение препаратами 5-АК 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

0,00001

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

Таблица 6 – Диагностические показатели программ

Показатель	Программа «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений»	Программа «Прогноз ВЗК: риск ургентных 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 7 – 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 ургентных хирургических осложнений»	Вероятность того, что ургентное хирургическое жизнеугрожающее осложнение произойдет, составляет от 60% до 87%	Вероятность того, что ургентное хирургическое жизнеугрожающее осложнение не произойдет, составляет от 97% до 100%

Таблица 8 – Результаты апробации программ

Параметр	%	
	Программа «Прогноз ВЗК: риск жизнеугрожающих осложнений»	Программа «Прогноз ВЗК: риск ургентных хирургических осложнений»
Рассчитанный 95% ДИ для 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 для 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

Повышение эффективности диагностики воспалительных заболеваний кишечника в дебюте заболевания (результаты одноцентрового диагностического исследования)

Так как согласно результатам одноцентрового когортного исследования своевременное установление диагноза ВЗК является потенциальным фактором предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений, существенный практический интерес представляет разработка автоматизированных алгоритмов первичной диагностики ВЗК и дифференциальной диагностики БК и ЯК.

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 данной патологией, становится затруднительно установить верный диагноз – БК или ЯК, и данное обстоятельство имеет критическое значение, так как «стартовая» терапия БК по типу колита и терапия ЯК в дебюте заболевания существенно различается.

В рамках одноцентрового диагностического исследования в медицинской документации пациентов были собраны детализированные данные о кишечных жалобах, эндоскопической картине заболевания и результатах гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки кишечника у 35 пациентов с ЯК и у 60 пациентов с БК в раннем периоде течения заболевания (Таблица 9). 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 9 – 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

Продолжение Таблицы 9

Эндоскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки	Гиперемия	26 (43,3)	18 (51,4)	0,445
	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 плазмцитоз	16 (26,7)	17 (48,6)	0,031
	Деформация крипт	26 (43,3)	24 (68,6)	0,017
	Крипитты	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 многофакторном бинарном логистическом регрессионном анализе зависимой бинарной переменной был окончательный диагноз: БК имела код «1», ЯК – код «0», а предикторами – клинические, эндоскопические и гистологические признаки заболевания. ОШ в отношении выявления диагноза БК и ЯК представлены на Рисунке 11. Полученная логистическая регрессионная модель имела чувствительность 91,7%, специфичность – 68,6%, точность – 83,2%, значение AUC для модели составило 0,885.



Рисунок 11 – Предикторы наличия у пациента с поражением толстой кишки БК или ЯК в многофакторной логистической регрессионной модели

Модель позволяет оценить 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, 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 быть расценена как удовлетворительная в условиях 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 12), с целью получения врачом более детализированной информации для принятия клинического решения о наличии у пациента БК или ЯК.

Клиническая интерпретация результатов использования разработанной модели дифференциальной диагностики ЯК и БК с поражением толстой кишки представлена в Таблице 10.

Таблица 10 – Клиническая интерпретация результатов использования модели дифференциальной диагностики ЯК и БК с поражением толстой кишки

Значение P	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

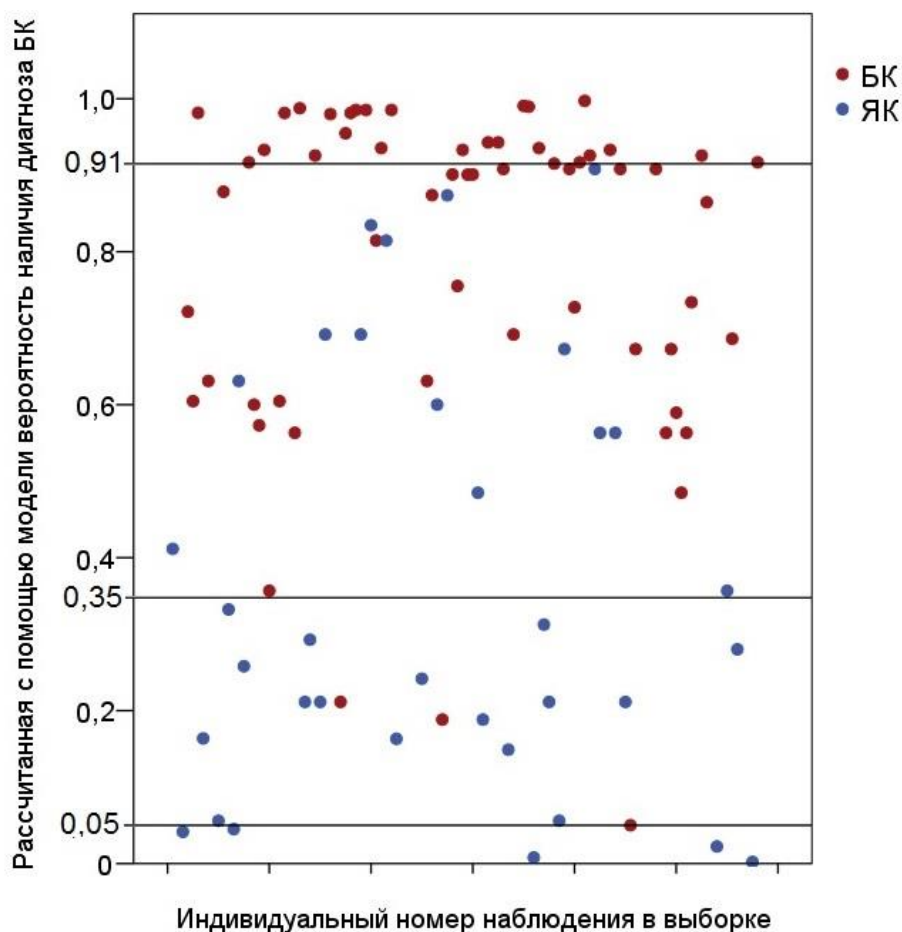


Рисунок 12 – Распределение включенных в анализ наблюдений в разрезе окончательного диагноза в зависимости от рассчитанного значения вероятности наличия у пациента БК (P)

В результате данного исследования был разработан автоматизированный алгоритм дифференциальной диагностики ВЗК, применимый в условиях амбулаторной и стационарной клинической практики, реализованный в виде программы ЭВМ «Диагностика воспалительных заболеваний кишечника». В основу работы данного программного продукта заложена представленная выше модель дифференциальной диагностики БК и ЯК. 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 набор из 40 кейсов, т.е. определенных сочетаний признаков заболевания, по каждому из которых программа способна выдать определенное диагностическое заключение. 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, и получает диагностическое заключение с информацией о наиболее вероятном диагнозе.

Оценка возможности экстраполяции результатов одноцентрового когортного исследования на популяцию пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в масштабах региона (результаты многоцентрового регионального исследования)

В рамках выполнения диссертационного исследования была допущена исследовательская гипотеза о том, что 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. 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, которое 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 (Таблица 11).

Таблица 11 – 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		р	Страта стационарного лечения		р
	Много-центровое региональное исследование	Одно-центровое когортное исследование		Много-центровое региональное исследование	Одно-центровое 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)	

Продолжение Таблицы 11

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)	
Терапия пероральными глюкокортикоидами и (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 11

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 и (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)	

Сравнение результатов данных двух исследований подтвердило невозможность «генерализации» данных о распространенности жизнеугрожающих осложнений ВЗК, полученных в результате одноцентрового когортного исследования, на популяцию пациентов с ВЗК всего региона в целом.

Соответственно, 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.

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. В качестве инфраструктурной и информационной основы популяционного регистра ВЗК была выбрана система цифровых ресурсов СПб ГБУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр» (СПб ГБУЗ МИАЦ).

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.

Так, информация о кодах МКБ-10 и о ряде характеристик пациентов (пол, возраст, лечебное учреждение и т.п.), поступающая из медицинских информационных систем (МИС) амбулаторно-поликлинических учреждений и стационаров, аккумулируется в системе ГИС РЕГИЗ автоматически, регистровая платформа СПб ГБУЗ МИАЦ позволяет систематизировать эту информацию в контексте именно пациентов с ВЗК, в том числе информацию о новых выявленных случаях ВЗК и летальных исходах по причине ВЗК. При этом специфичные для ВЗК показатели, которые позволили бы зафиксировать клинические характеристики течения данной категории заболеваний (в том числе развитие определенных жизнеугрожающих осложнений), формализованным образом не регистрируются, но такие показатели могут быть интегрированы в МИС лечебного учреждения в формате особой регистрационной формы, и могут 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.

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 указанного популяционного регистра ВЗК.

Принципиальная схема регистрации данных об обращении пациента с ВЗК в лечебное учреждение в популяционном регистре ВЗК представлена на Рисунке 13.

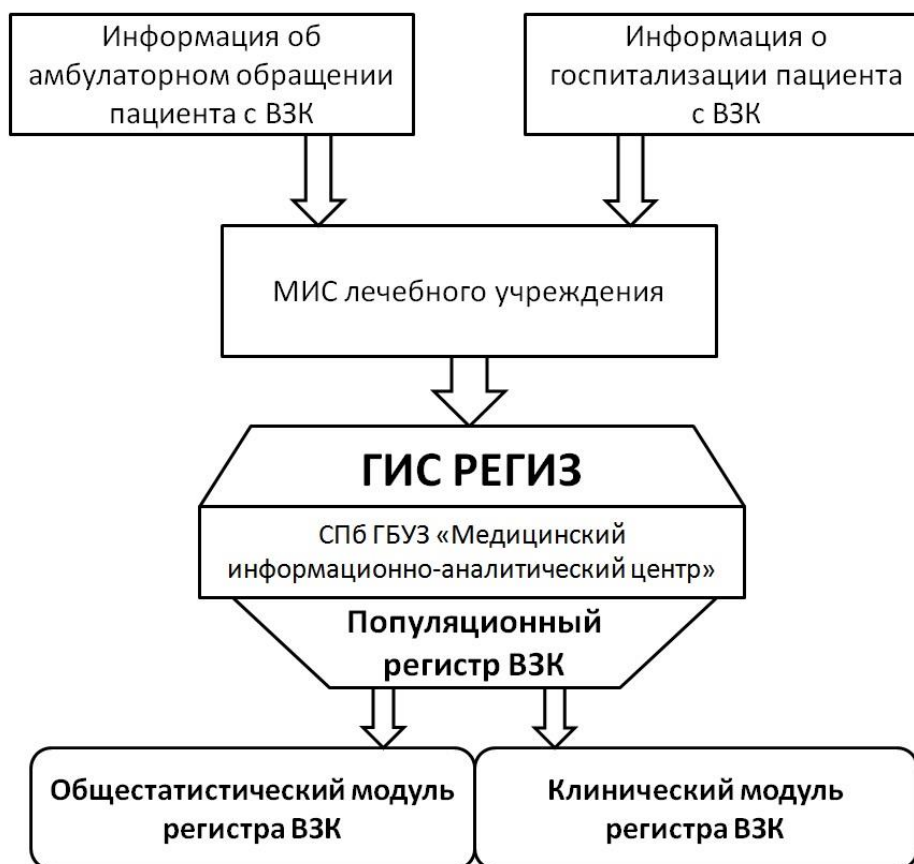


Рисунок 13 – Схема регистрации данных об обращении пациента с ВЗК в лечебное учреждение в популяционном регистре ВЗК в рамках функционирования ГИС РЕГИЗ

В рамках функционирования клинического модуля регистра, для учета клинических характеристик течения ВЗК, был разработан и апробирован так называемый «нормативный регламент» информационного обмена между МИС учреждений и СПб ГБУЗ МИАЦ, основой которого является специально разработанная регистровая форма, интегрированная в стандартный профиль ввода данных о пациенте и используемая врачом лечебного учреждения. Апробация клинического модуля популяционного регистра ВЗК проводится в городском центре ВЗК СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Алгоритм регистрации специфичных для ВЗК параметров течения заболевания (в том числе развития жизнеугрожающих осложнений) в рамках клинического модуля популяционного регистра ВЗК при различных вариантах обращения пациента в лечебное учреждение представлен на Рисунке 12.

В контексте изучения жизнеугрожающих осложнений ВЗК первостепенное клиническое значение имеет оценка летальности по причине данной патологии (Рисунок 15). На основании данных разработанного регистра ВЗК было установлено, что в масштабах региона количество летальных исходов по причине тех жизнеугрожающих осложнений, которые развились в дебюте ВЗК или привели к установлению диагноза ВЗК, накопленным итогом за 2019-2024 гг.,

было в 2,4 раза больше, чем количество летальных исходов по причине развития жизнеугрожающих осложнений, произошедших в период уже после установления диагноза ВЗК. Данный факт свидетельствует о крайней важности своевременного установления диагноза ВЗК и своевременного начала патогенетической терапии БК и ЯК.

Рассчитанное значение среднегодовалой летальности по причине ВЗК из расчета на годовое количество обратившихся в медицинские учреждения пациентов за 6-летний период (2019-2024 гг.) составило 0,48%. При этом летальность в когорте пациентов с ВЗК в одноцентровом когортном исследовании составила 0,58% (3 случая летального исхода).



Рисунок 14 – Алгоритм регистрации ВЗК-специфичных параметров заболевания в рамках клинического модуля популяционного регистра ВЗК

Тот факт, что период набора наблюдений в одноцентровое когортное исследование охватывал 2020-2024 гг. и среднегодовой 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.

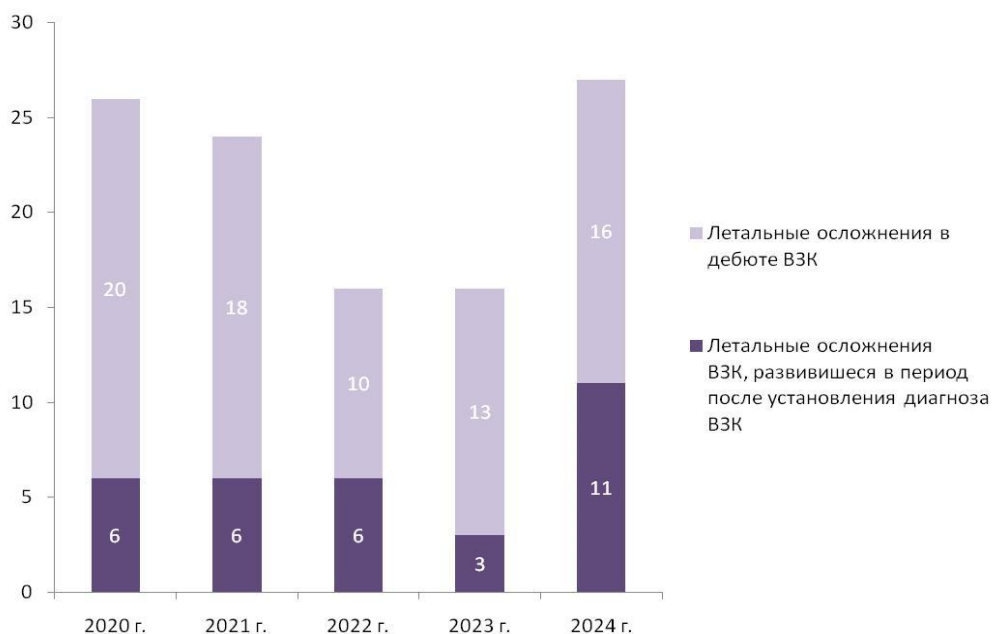


Рисунок 15 – Абсолютное число пациентов, умерших по причине жизнеугрожающих осложнений ВЗК в Санкт-Петербурге за период 2019-2024 гг.

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 об исключении данных заболеваний.

Для оценки ежегодной летальности по причине ВЗК на уровне региона и проспективной оценки развития жизнеугрожающих осложнений и предшествующего данным осложнениям лечения на персонифицированном уровне в рамках лечебных учреждений целесообразно использование популяционного регистра ВЗК на базе государственной информационной системы здравоохранения ГИС РЕГИЗ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.
2. 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.
3. Экстраинтестинальные поражения при воспалительных заболеваниях кишечника: фокус на гепатобилиарную систему / Ю.П. Успенский, К.Н. Наджафова, Ю.А. Фоминых, Р.О. Древаль, **С.В. Иванов**, А.В. Шотик, В.Н. Филиппова // **Фарматека**. – 2021. – Т. 28. – № 2. – С. 36-42.
4. 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. [Scopus]

5. Treatment patterns in patients receiving outpatient care for inflammatory bowel disease in Russian Federation / Y. Uspenskiy, M. Galagudza, **S. Ivanov**, Y. Fominikh, R. Dreval, O. Mayorova // *Journal of Crohn's and Colitis*. – 2021. – Vol. 15 (Supplement № 1). – P. 582.

6. Базисная терапия воспалительных заболеваний кишечника в Санкт-Петербурге: результаты многоцентрового исследования / Ю.П. Успенский, А.В. Шабров, **С.В. Иванов**, Ю.А. Фоминых, А.В. Шотик // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2022. – Т. 198. – № 2. – С. 54-76. [Scopus]

7. 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. [Scopus]

8. Клинический случай осложненного течения болезни Крона: трудности диагностики и лечения / С.В. Петров, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых, **С.В. Иванов**, А.В. Вовк, Д.А. Чернышев, А.В. Шотик, С.Ю. Пузанов, А.А. Козобин, А.Ю. Голубева // **University Therapeutic Journal**. – 2022. – Т. 4. – № 3. – С. 39-46.

9. Пероральные препараты месалазина при язвенном колите: актуальная клиническая практика / Ю.П. Успенский, **С.В. Иванов**, Ю.А. Фоминых, А.М. Сарана, Р.О. Древал // **University Therapeutic Journal**. – 2022. – Т. 4. – № 4. – С. 41-47.

10. 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. – С. 25.

11. **Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2022684897** Российская Федерация. Прогноз ВЗК – риск urgentных хирургических осложнений / Ю.П. Успенский, **С.В. Иванов**, Ю.А. Фоминых, А.М. Гржибовский; правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2022683638, заявл. 02.12.2022, **опубл. 19.12.2022**.

12. Relationship between undernutrition and anemia in patients with ulcerative colitis / Y.P. Uspenskiy, **S.V. Ivanov**, A.S. Krasichkov, M.M. Galagudza, Y.A. Fominykh // **Gastroenterology Insights**. – 2023. – Vol. 14. – № 1. – P. 27-36. [Web of Science]

13. 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, А.В. Язенок, С.В. Петров, Ю.А. Фоминых,

С.В. Иванов, А.В. Шотик, А.М. Сегаль, Т.В. Горбачева, С.Д. Плотникова, К.В. Дронов // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2023. – Т. 33. – № 4. – С. 38-57. [Scopus]

14. Прогнозирование развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника с использованием нейронных сетей: инструменты для практического здравоохранения / Ю.П. Успенский, **С.В. Иванов**, Ю.А. Фоминых, А.Н. Наркевич, А.М. Сегаль, А.М. Гржибовский // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2023. – Т. 217. – № 9. – С. 20-33. [Scopus]

15. 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. [Scopus]

16. Особенности осложненного течения и внекишечных проявлений воспалительных заболеваний кишечника / Ю.П. Успенский, **С.В. Иванов**, Ю.А. Фоминых, А.М. Сегаль, А.М. Магомедова // **University Therapeutic Journal.** – 2023. – Т. 5. – № 2. – С. 68-83.

17. Особенности клинических и эндоскопических проявлений язвенного колита / А.В. Кокорев, С.А. Корепин, К.Д. Охотникова, Д.А. Немчанинова, **С.В. Иванов** // **University Therapeutic Journal.** – 2023. – Т. 5. – № 4. – С. 156-167.

18. 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. – С. 21. [Scopus]

19. 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, А.М. Сегаль, А.Н. Наркевич, А.М. Гржибовский. – Санкт-Петербург: ООО «Цифровая Типография Процвет», 2023. – 25 с.

20. **Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2023613644** Российская Федерация. Прогноз ВЗК – риск жизнеугрожающих осложнений / Ю.П. Успенский, **С.В. Иванов**, Ю.А. Фоминых, А.М. Гржибовский; правообладатель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – 2022683673, заявл. 02.12.2022, **опубл. 17.02.2023**

21. Ранние предикторы развития жизнеугрожающих осложнений воспалительных заболеваний кишечника: результаты ретроспективного когортного исследования /

Ю.П. Успенский, **С.В. Иванов**, Ю.А. Фоминых, А.М. Сегаль, А.С. Красичков, Д.И. Каплун, А.М. Сеница, А.В. Кокорев, Е.И. Дьячкова // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2024. – №. 11 – С. 30-42. [Scopus]

22. 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, **С.В. Иванов**, Е.П. Лыкова // **Фарматека**. – 2024. – Т. 31. – № 1. – С. 32-40.

23. 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, Е.П. Лыкова, А.С. Панасюк, К.В. Дикарев, А.А. Гахраманова // **Медицинский алфавит**. – 2024. – №34. – С. 17-26.

24. 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**, А.С. Красичков, Д.И. Каплун, Е.П. Лыкова, К.В. Дикарев, А.А. Гахраманова, А.А.К. Мехралызаде, Л.М. Мисирова, Е.И. Дьячкова, А.В. Кокорев // **University Therapeutic Journal**. 2024. – Т. 6. – № 2. – С. 82-96.

25. **Свидетельство о государственной регистрации программы ЭВМ № 2025611266** Российская Федерация. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника / Д.А. Валенкова, А.И. Лянова, Д.И. Каплун, А.М. Сеница, Ю.А. Фоминых, Ю.П. Успенский, **С.В. Иванов**, А.А. Гахраманова; правообладатели: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет «ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина) – 2025610077, заявл. 09.01.2024, **опубл. 17.01.2025**

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

КТ – компьютерная томография

МИАЦ – медицинский информационно-аналитический центр

МИС – медицинская информационная система

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

ТИС – таргетные иммуносупрессоры

ЯК – язвенный колит

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

AUC – «area under curve»