

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

**ВТОРА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УС ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ**

Д-Р АСИЯНА ХРИСТОФОРОВА ПЕТРОВА

**КОМПЛЕКСНА ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИВНОСТТА
ОТ БИОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ БОЛНИ
С АКТИВЕН ЯЗВЕН КОЛИТ**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН**

„ДОКТОР“

Варна

2023

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

**ВТОРА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
УС ПО ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ**

Д-Р АСИЯНА ХРИСТОФОРОВА ПЕТРОВА

**КОМПЛЕКСНА ОЦЕНКА НА ЕФЕКТИВНОСТТА
ОТ БИОЛОГИЧНА ТЕРАПИЯ ПРИ БОЛНИ
С АКТИВЕН ЯЗВЕН КОЛИТ**

АВТОРЕФЕРАТ

**НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“**

Научна специалност „Гастроентерология“ - 03.01.14

Научен ръководител

Доц. Д-р Диана Тодорова Ганчева-Томова, д.м.

Научно жури

Доц. д-р Ирина Иванова, д.м.

Доц. д-р Лили Грудева-Трифенова, д.м.

Проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н

Полк. проф. д-р Ивайло Въжаров, д.м.

Проф. д-р Владимир Андонов, д.м.

Варна, 2023

Дисертационният труд е от областта на специалността „Гастроентерология“ – шифър 03.01.14.

Дисертационният труд се състои от 180 страници и е онагледен с 32 фигури и 71 таблици. Цитираната литература включва 229 източника, от които 17 на кирилица и 212 на латиница. Приложенията са 11 и представляват 26 страници.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Втора катедра по вътрешни болести на Медицински университет, гр. Варна.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 8 ноември 2023 г. отчаса на открито заседание на Научното жури в платформа WEBEX.

Материалите по защитата са на разположение в отдел „Научна дейност и кариерно развитие“ в Медицински университет – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	8
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	9
3. МАТЕРИАЛ – ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА	10
4. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ	11
5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	14
5.1. Демографски характеристики на изследваните пациенти	14
5.2. Клинична характеристика на пациентите	17
5.3. Определяне на клиничната характеристика на ЯК	22
5.4. Проведено лечение на пациентите с ЯК в хода на проучването	52
5.5. Корелация между общия Мейо скор в началото и хода на биологичното лечение при изследваните пациенти с ЯК	58
5.6. Корелация между общия Мейо скор при пациенти с/без лечение с Имуман и биологичен медикамент	58
5.7. Корелация между общия Мейо скор и броя левкоцити	59
5.8. Корелация на показателите CRP, ФКП и Общ Мейо скор в началото и хода на биологично лечение	60
5.9. Анализ на Въпросник за качество на живот-Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-32, Скала за въздействието на дневната умора при пациенти с IBD (The Daily Fatigue Impact Scale- D-FIS) и Скала за самооценка на умората при пациенти с IBD (Inflammatory Bowel Disease-Fatigue (IBD-F) Self-assessment Scale) в хода на проучването	61
5.10. Сравнителен анализ по показателите CRP, ФКП и Общ Мейо скор за всеки биологичен медикамент, използван в проучването	63
5.11. Продължителност на биологичното лечение в изследваните пациенти с ЯК	66
5.12. Период от диагностициране на заболяването до започване на биологично лечение при изследваните лица с ЯК.	67
5.13. Оперативно лечение при пациенти с ЯК, включени в проучването	67
5.14. Проследяване на пациентите – ход на заболяването. Преживяемост	68
5.15. Регистър на пациентите с ЯК на биологична терапия, лекувани и наблюдавани в Клиниката по гастроентерология, хепатология и хранене, УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна	68

5.16. Предложение на алгоритъм за биологично лечение при пациентите с активна форма на ЯК, неотговарящи на конвенционална терапия.	68
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	71
7. ИЗВОДИ	71
8. ПРИНОСИ	72
9. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	73

Използвани съкращения

На кирилица:

ЯК	Язвен колит
БК	Болест на Крон
ВЗЧ	Възпалително заболяване на червата
СУЕ	Скорост на утаяване на еритроцитите
ФКП	Фекален калпротектин
КЖ	Качество на живот
ЕИП	Екстраинтестинални прояви
ПСХ	Първичен склерозиращ холангит
ЖДА	Желязодефицитна анемия
ИТМ	Индекс на телесна маса
ФКС	Фиброколоноскопия
АЛАТ	Аланинаминотрансфераза
АСАТ	Аспартатаминотрансфераза
ГГТ	Гамаглутамилтранспептидаза
ГКС	Глюкокортикостероиди
НМХ	Нискомолекулен хепарин
БТЕ	Белодробна тромбоемболия

На латиница:

IBD	Inflammatory bowel disease
TNF α	Тумор некротизиращ фактор алфа
IL	Интерлевкин
UCDAI	Индекс за активност на язвения колит
ANCA	Антинеутрофилноцитоплазмени антитела
TDM	Терапевтично лекарствено мониториране
ADA	Антилекарствени антитела
5-ASA	5-Аминосалицилова киселина

FDA	Агенцията за контрол на храните и лекарствата
ELISA	Ензимно свързан имуносорбентен анализ
IBDQ	Въпросник за възпалителни чревни заболявания
DFIS	Скала за въздействието на дневната умора
JAK 1	Janus киназа тип 1
TYK 2	Тирозин киназа 2
PCR-RT	Полимеразна верижна реакция
MRCP	Магнитно-резонансна холангиопанкреатография

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Възпалителните заболявания на червата (ВЗЧ), а именно язвеният колит (ЯК) и болестта на Крон (БК) са хронични имунно-медиирани състояния с висока честота в развитите страни и бързо нарастваща честота във високо индустриализираните страни. Очаква се тяхното глобално разпространение да засегне близо 30 милиона души до 2025 г. Патогенезата на ЯК е сложна и все още неясна. Болестта често прогресира във времето, протича с чести тласъци, което налага клиничната оценка и лечение да следват нейната динамична природа.

Язвеният колит е идиопатично заболяване на червата, което води до появата на непрекъснато възпаление на лигавицата, от ректума до проксималната част на дебелото черво. Генетичните фактори, въздействието на околната среда, аутоимунитетът и чревният микробиом са основните фактори, които допринасят за появата му.

Язвеният колит възниква при относително млади хора, като изисква дългосрочна и непрекъсната лекарствена терапия, която позволява заболяването да навлезе в ремисия. Съществен брой пациенти не успяват да спазват стриктно назначената лекарствена терапия, което увеличава риска от рецидив.

Изборът на терапия се определя от хода, обхвата, тежестта на болестта, липса на отговор от лечение и безопасност .

Основните цели на терапията на ЯК са индуциране и поддържане на клинична и ендоскопска ремисия на заболяването, редуциране риска от поява на усложнения и подобряване качеството на живот.

При пациентите с ВЗЧ ефективността на медикаментозната терапия обикновено се оценява с помощта на клиничната оценка в комбинация с възпалителни биомаркери. Регистрираните симптоми обаче често не отразяват нивото на лигавично възпаление, а биомаркерите са относителни. Поради това съществува необходимост да се подобри наблюдението на активността на ВЗЧ.

Общоизползвани са кръвни тестове, включително С-реактивен протеин (CRP), но те имат само субоптимална чувствителност и специфичност за чревно възпаление. Фекалните биомаркери са неинвазивни и се използват за специфично измерване на чревното възпаление и за оценка активността на заболяването при ЯК .

Важна цел в терапията на ЯК е поддържането на ремисия през целия жизнен път на пациента. Тази цел е трудно постижима по няколко причини: наличните медикаменти не са ефективни при всички пациенти, пониженият комплайънс (придържане към терапията) и трудно предвидими субклинични изяви на болестта, преди нейната активна фаза. Терапевтичните цели при ВЗЧ се измениха с въвеждането на биологичната терапия. Тези медикаменти доказаха, че е възможно овладяване на лигавичното възпаление. Оздравяването на лигавицата е съпътствано от по-малко усложнения и постигане на по-добри параметри при пациентите. Понастоящем контролирането на симптомите, което бе една от основните цели в лечението, се оказва недостатъчно. Днес главната задача е оздравяването на лигавицата. Редица проучвания доказаха, че заздравяването на лигавицата при ЯК се съпътства от дълготрайна клинична ремисия без кортикостероиди и понижен риск от колектомия. Поддържащото лечение при язвен колит не осигурява превенция на обострянията и усложненията в продължение на дълъг период от време.

Първият елемент от успеха на лечението е да се прилага ефективна терапия, дори когато пациентите са безсимптомни. Вторият е пациентът да се информира за важността от прилагането на лечението, а третият елемент е неговото поддържане и контролът върху възпалението. Ограниченото хистологично и ендоскопско увреждане на дебелото черво е свързано с намален риск от рак. Четвъртият ключов елемент е включване на имуномодулатори, когато това е необходимо. Петият и последен елемент е постигането на биологична ефективност, като се избягват ниски нива на медикамента и се следи за субклинично възпаление и повторна поява на симптоми в края на дозовите интервали.

Язвеният колит е заболяване на червата, протичащо с периоди на рецидиви и ремисия. Независимо, че най-добрият показател за интензивността на заболяването е ендоскопската активност, важно е да се определи и клиничната тежест, за да се планира оптималната терапия. Постигането на трайна ремисия е основна цел и предизвикателство, което намира отговор и решение в съвременното биологично лечение.

Това определи и нашата мотивация за провеждане на това клинично наблюдение относно ефективността и безопасността на биологичната терапия на активен язвен колит.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

2.1. Цел на дисертационния труд

Основната цел на настоящия труд е да се извърши клинична оценка на ефективността и профила на безопасност от проведената биологична терапия при пациенти с активен язвен колит.

2.2. Задачи на дисертационния труд

За постигане на горната цел си поставихме следните задачи:

1. Да се проучат демографските характеристики на пациентите, провели биологична терапия.
2. Да се извърши цялостна клинична оценка ефективността от биологичното лечение при пациентите с активен язвен колит.
3. Да се анализират резултатите от биологична терапия, по групи според приложения медикамент.
4. Да се опишат страничните действия и да се оцени профила на безопасност на приложените медикаменти.
5. Да се анализира качеството на живот и степента на умора при пациентите с язвен колит, провеждащи биологично лечение.
6. Да се изработи терапевтичен алгоритъм за лечение с биологични медикаменти, избор на правилния пациент за съответния режим и предиктори за отговор от лечение.

7. Да се създаде действащ регистър на пациентите с активен язвен колит на биологична терапия.

2.3. Включващи критерии:

- 1) Възраст на пациентите между 18 и 85 години.
- 2) С доказан ендоскопски и морфологично ЯК.
- 3) Активна форма на ЯК (общ Мейо скор от 6 до 12).
- 4) Различна локализация на болестта и непълен отговор от приложената базисна терапия.
- 5) Пациенти с налични усложнения – локални, системни и екстраинтестинални.
- 6) Пациенти, рефрактерни на приложената до сега терапия, кортикозависими и кортикорезистентни.
- 7) Пациенти с релапс след проведен курс биологична терапия и такива с недостатъчен отговор.

2.4. Изключващи критерии:

- 1) Наличие на дисплазия и колоректален карцином.
- 2) Пациенти с положителен резултат (QuantiFeron, T-SPOT. TB test).
- 3) Бременност.
- 4) Инфекциозен колит.
- 5) Наличие на съпътстващи тежки хронични заболявания.

3. МАТЕРИАЛ - ИЗСЛЕДВАНИ ПАЦИЕНТИ

За постигане на целите на настоящия труд бяха изследвани 107 лица с активна форма на язвен колит (ЯК).

Клиничното наблюдение включва 107 пациента с активен ЯК, проследени в Клиниката по гастроентерология за периода от 2015 г. – 01.08.2023 г. Включени са 52 жени и 55 мъже, на средна възраст при поставяне на диагнозата 36,2 +/- 14,3 години, минимална 12 г. и максимална 71 г. При всички изследвани лица е направен ретроспективен анализ на медицинската документация. Всички пациенти са попълнили

формуляр за информирано съгласие за участие в клиничното наблюдение и проведените анкети за качество на живот и оценка на умората.

За да извършим сравнение, при всички 107 пациента анализирахме клиничните данни от два периода в лечението на пациентите. Първият бе преди започване на биологично лечение, а вторият след иницирането му.

4. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

4.1. Основни диагностични методи

Всички пациенти бяха изследвани по класическите клинични правила с основните диагностични методи – анамнеза и физикален преглед, който включва оглед, аускултация и палпация. Анамнезата бе подробно снета по отношение на субективни оплаквания - брой дефекации, със/без патологични примеси, наличие/липса на коремна болка, фебрилитет, екстраинтестиналните прояви, придружаващите заболявания, приеманите медикаменти и вредни навици - тютюнопушене. Извършван бе физикален преглед с измерване на антропометрични показатели – ръст (cm) и тегло (kg). Въз основа на тях е изчислен и Индекс на телесна маса (ИТМ, BMI). Нормално тегло се приема при BMI между 18,5 kg/m² - 24,9 kg/m² според СЗО от 2000 г. Получената информация бе вписвана в таблица на отделен ред и номер за всяко изследвано лице. Пациентите попълваха и три въпросника на хартиен и/или електронен формат - един за качество на живот и два за оценка на умората.

4.2. Лабораторно-клинични изследвания

Основна част от проведените лабораторни и инструментални изследвания на пациентите в дисертационния труд са извършени в УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна. Изследването на фекалния калпротектин, Igra тестове – QuantiFeronTest, TB-Spot Test и лекарствения мониторинг – ниво на медикамент и наличие на антитела, са извършени в лицензирани клинични лаборатории на територията на гр. Варна.

При всички включени в това наблюдение лица бяха проведени следните клинични лабораторни изследвания: хемоглобин, левкоцити, тромбоцити, моноцити, неутрофили, СУЕ, CRP, общ белтък, албумин, серумно желязо, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, триглицериди, холестерол, фекален калпротектин.

При всички 107 пациента беше проведен скрининг за опортюнистични инфекции. За изключване на вирусна инфекция чрез различни ELISA китове, бяха изследвани вирусологични маркери - HBsAg, anti-HBcTotal, anti-HCV. При 13 от пациентите поради позитивен резултат за HBsAg и/или Anti-HBcTotal се проведе изследване на HBV-DNA чрез метода на PCR- RT (полимеразна верижна реакция).

При всички пациенти се проведеха Igra тестове T-SPOT.TB/ QuantiFeron Test, за откриване на кръвни клетки (Т-ефекторни лимфоцити), отговарящи на стимулация с антигени на Mycobacterium tuberculosis. Тестът е базиран на ELISPOT метода, значително по-надежден от конвенционалните ELISA методи.

При 5 лица поради трайно завишени стойности на холестазиите ензими се проведеха имунологични изследвания – автоантитела - p-ANCA, c-ANCA и ANA чрез индиректна имуофлуоресценция и Westernblot (имуноблот), за изключване/потвърждаване на първичен склерозиращ холангит.

За изключване наличието на насложена бактериална инфекция всички пациенти преди започване на биологично лечение бяха изследвани за Salmonella, Shigella, Escherichia coli и Clostridium difficile.

Терапевтичното лекарствено мониториране с установяване наличието на ADA и концентрация на биологичния агент в кръвта чрез метода ELISA беше анализиран при 17 лица.

4.3. Ултразвуково изследване на коремните органи

При всички 107 пациенти извършихме абдоминална ехография с ултразвуков апарат Aloka Prosound alfa 7 с конвексен и линеарен трансдюсер, с наличие на цветен и power доплер.

Предварителната подготовка на пациента включваше гладуване между 4 и 6 часа преди изследването.

Извършван бе анализ на дебелината на дебелочревната стена в mm, наличие/загуба на хаустрация, нормална/липсваща перисталтика.

4.4. Фиброколоноскопия

При всички изследвани лица се проведе цялостна фиброколоноскопия (ФКС) преди започване на биологично лечение и на всеки 12 месеца след начало му в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св.Марина“ гр. Варна.

Преди ФКС пациентите са подписали Информирано съгласие за процедурата, където са описани всички възможни рискове, свързани с манипулацията.

ФКС бе осъществена с колоноскоп модел Olympus CF-H 180 AL Exera II и FUJIFILM.

Оценявана бе перисталтиката и хаустрацията на колона, наличието и/или липсата на едем, ерозии, язвени дефекти, контактно кървене, псевдополипоза и се провеждаше тест за чупливост на съдовете с възможен положителен или отрицателен резултат. За анализ тежестта на ЯК се използва ендоскопския Мейо субскор.

4.5. Хистоморфологично изследване

При всички пациенти по време на провеждането на ФКС бяха взети от 3 до 4 биопсии от всеки сегмент на колона. Препаратите са оцветявани класически с хематоксилин-еозин и/или Giemsa.

4.6. Монреалска класификация за обхват и тежест на язвения колит

За оценка обхвата и тежестта на язвения колит при всички пациенти използвахме Монреалската класификация, описана в Таблицы 1 и 2.

Таблица 1. Оценка обхвата на ЯК (по J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, J-F Colombel, Gut, 2006)

Обхват		Анатомия
E1	Язвен проктит	Възпалителният процес ангажира само ректум
E2	Левостранен/дистален колит	Възпалителният процес ангажира колоректума, дистално от флексура лиеналис
E3	Панколит (екстензивен/разпространен ЯК)	Възпалителният процес е проксимално от флексура лиеналис

Таблица 2. Оценка на тежестта на ЯК (по J Satsangi, M S Silverberg, S Vermeire, J-F Colombel, Gut, 2006)

Тежест		Определение
S0	Клинична ремисия	Безсимптомна
S1	Лека форма на ЯК	Анамнеза за 4 или по-малко дефекации/дневно (с или без кръв), липсва системна болест, нормални възпалителни маркери
S2	Умерена форма на ЯК	Анамнеза за >4 дефекации/дневно с минимални белези на системна болест
S3	Тежка форма на ЯК	Анамнеза за най-малко 6 дефекации/дневно, пулс над 90 уд/мин, температура >37,5, хемоглобин-под 10,5 g/100 ml и СУЕ ≥ 30 mm/h

4.7. Индекс на Мейо

За оценка тежестта на ЯК при изследваните пациенти бе използван Индексът на Мейо, който бе вписван в хартиен и/или електронен вариант за всеки пациент преди започване на биологичното лечение и по време на поддържащата терапия.

4.8. Въпросник за качество на живот и индекси за оценка на умората

При 85 пациента се оцени качеството на живот и степента на умора при болните с активна форма на ЯК. Използвани бяха три въпросника. Първият от тях е Въпросникът за възпалителни чревни заболявания – IBDQ, който се състои от 32 въпроса. Вторият и третият въпросник включват Скалата за ежедневно въздействие на умората (Daily Fatigue Impact Scale - DFIS) и Скала за умора при възпалителни заболявания на червата

(Inflammatory bowel disease fatigue scale - IBD-F Scale). Всичките участници са подписали предварително оформено Информирано съгласие. Една част от лицата попълваха въпросниците на хартиен, а останалата част на електронен носител. Получените данни бяха нанасяни в таблица със съответен пореден номер за всеки пациент.

4.9. Статистически методи

За обработка на емпиричните данни от проведените изследвания в този дисертационен труд са приложени последователно подходящи статистически методи. Подборът на методите е направен съобразно целите и задачите на изследването и вида на получените данни.

За анализа на лабораторните данни е използван сравнителен анализ (начало-край), посредством статистически тест Mann Whitney-test. Статистически значими разлики при сравняването средни стойности за начало-край са приемани при стойности на ниво на значимост под 0.05 ($p \leq 0.05$).

За сравняване на числови измерени показатели е използван метода на Mann Whitney. За показатели, означени като да/не, т.е. нечислови, качествени данни, е използван Chi-square tests (X^2), който сравнява по брой и процент разликите в периодите начало-край на бройката (да/не) показатели. Статистически значими са тези резултати, които са с $p \leq 0.05$.

5. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Демографски характеристики на изследваните пациенти

В проучването бяха включени 107 пациента с активен язвен колит. Средната възраст на изследваните пациенти при поява на първите оплаквания, насочващи към диагнозата ЯК, беше $36,2 \pm 14,6$ години, с минимална възраст 12 години и максимална възраст 71 години. От тях 55 (51,4%) мъже и 52 (48,6%) жени (табл. 3).

5.1.1. Демографски и основни характеристики на заболяването в изследваната група пациенти с ЯК

Таблица 3. Разпределение по пол (n=107)

пол	N	%
мъж	55	51.4 %
жена	52	48.6 %

Таблица 4. Основни характеристики на пациентите в изследваната група

Пациенти с ЯК (N=107)

Възраст (в години) при поставяне на диагнозата	Средна стойност - 36,20±14,6 До 25 години – 30(28%) От 26 до 65 години – 74(69,2%) Над 65 години – 3(2,8%)
Пол мъже/жени	55 (51,4%)/52(48,6%)
Класификация по Монреал	Е1 (проктит) - 1(0,9%) Е2 (ляв колит)- 34(31,8%) Е3 (панколит) – 72(67,3%)
Екстраинтестинални прояви (ЕИП)	С ЕИП– 79(73,8%) Без ЕИП – 28(26,2%)
Пациенти, провели лечение с Имуран	Да – 38(35,5%) Не – 69(64,5%)
Пациенти на лечение с Адалимумаб	Да – 56(52,3%) Не – 51(47,7%)
Пациенти на лечение с Инфликсимаб	Да – 45(42,1%) Не – 62(57,9%)
Пациенти на лечение с Голимумаб	Да – 6(5,7%) Не – 100(94,3%)
Пациенти на лечение с Ведолизумаб	Да – 27(25,7%) Не – 78(74,3%)
Пациенти на лечение с Тофацитиниб	Да – 11(10,4%) Не – 95(89,6%)
Пациенти на лечение с Упадацитиниб	Да – 1(0,9%)
Нежелани лекарствени събития	Да – 28(17,8%) Не – 88(82,2%)
СУЕ	Начало - 47,25±29,65 Ход - 31,06±21,37
CRP	Начало - 28,89±47,32 Ход - 8,6±13,38
ФКП	Начало - 1110,644±806,53 Ход - 162,99±241,84
Лигавично оздравяване	Да - 36(33,6%) Не – 71(66,4%)

От всички 52 жени, включени в проучването, 63,5% бяха с язвен панколит и 36,5% с ляв колит (табл. 5).

Разпределението при мъжете, включени в наблюдението (n=55) – 70,9% бяха с язвен панколит, 27,3% с ляв колит и едва 1,8% - с проктит (табл. 5).

Таблица 5. Разпределение по пол и обхват на пациентите с ЯК

			Диагноза			Общо
			Ляв колит	Панколит	Проктит	
Пол	Мъж	Бр.	15	39	1	55
		%	27.3%	70.9%	1.8%	100.0%
	Жена	Бр.	19	33	0	52
		%	36.5%	63.5%	0.0%	100.0%
Общо		Бр.	34	72	1	107
		%	31.8%	67.3%	0.9%	100.0%

Средната възраст на изследваните пациенти при поставяне на диагнозата ЯК беше $36,2 \pm 14,3$, с минимална възраст 12 години и максимална възраст 71 години (табл. 6).

Таблица 6. Разпределение на пациентите с ЯК в проучването по минимална и максимална възраст при поставяне на диагнозата

	N	Мин.	Макс.	Ср.аритм.	Станд.откл.
Възраст_диагноза	107	12.00	71.00	36.1963	14.28315

Резултатите от анализа показват, че до 25-ет годишна възраст диагнозата ЯК е поставена при 28% от изследваните лица. За лицата между 26 и 65 години този процент е най-висок – 69,2%. Над 65 години симптомите на заболяването са се проявили при едва 2,8% (табл. 7).

Таблица 7. Разпределение на пациентите с ЯК по възраст

Възраст	Брой	%
<25	30	28.0
26-65	74	69.2
>65	3	2.8
Общо	107	100.0

Най- често първата изява на болестта е между 25 и 65 години, като е възможна и по-късна проява след 65 години.

При пациентите с поставена диагноза преди 25 годишна възраст 31,9 % от лицата са с язвен панколит. В групата между 26-65 години 73,5% са пациентите с ляв колит. При изследваните лица в проучването с възраст над 65 години, най-голям е процентът – 5,9% на пациентите с ляв колит (табл. 8). Lakatos и съавт. установяват, че левостранният колит е преобладаващ при възрастните пациенти. В многоцентровото проучване на Ismail Nakki Kalkan и съавт. проведено в периода от 1995-2011 г. в Анкара, Турция, при 12,3% от болните на възраст над 60 години са имали панколит в сравнение с 26,5% от пациентите на възраст под 60 години. В контраст с тези резултати Triantafillidis и съавт. не откриват значими разлики в степента на заболяването между по-младите и по-възрастните пациенти.

Таблица 8. Разпределение на пациентите с ЯК по възраст и обхват на болестта в началото на проучването

		Възраст_кат			Общо		
		<25	26-65	>65			
Диагноза		Ляв колит	бр	7	25	2	34
			%	20.6%	73.5%	5.9%	100.0%
Панколит			бр	23	48	1	72
			%	31.9%	66.7%	1.4%	100.0%
Проктит			бр	0	1	0	1
			%	0.0%	100.0%	0.0%	100.0%
Общо			бр	30	74	3	107
			%	28.0%	69.2%	2.8%	100.0%

5.2. Клинична характеристика на пациентите

5.2.1. Придружаващи заболявания

В обхваната група от 107 пациента около 55% от пациентите бяха без придружаващи заболявания. С известен хроничен гастрит са 4,7% от пациентите, 2,8% съобщиха за хипертонична болест, а под 2% бяха пациентите с доказан малабсорбционен синдром и хроничен вирусен хепатит „В“. Сходни данни съобщават и други автори (Antonio López San Román, Fernando Muñoz и др.), като наличието на съпътстващите заболявания предполага отчитане на възможни последици от лечението им, както чрез възможността за взаимодействие, така и чрез улесняване на потенциалните нежелани ефекти. Прогнозата също се променя, особено при наличие на сърдечносъдова коморбидност. Едновременното наличие на няколко заболявания изисква сътрудничество и координация между специалисти от различни специалности, вземане на съвместни решения и прилагане на подходящи клинични схеми за улесняване на грижата за пациента.

Таблица 9. Обобщени данни за придружаващите заболявания на пациентите с ЯК при започване на биологично лечение

Придружаващи заболявания на пациентите с ЯК	N	%
ХБ	3	2.8 %
Малабсорбционен синдром	2	1.9 %
Хроничен гастрит	5	4.7 %
Тиреоидит на Хашимото	2	1.9 %
Без придружаващи заболявания	59	55.1 %
Астма	1	0.9 %
Бронхиална астма	1	0.9 %
Дълбока венозна тромбоза	1	0.9 %
Спленомегалия	1	0.9 %
Левостранна хемиколектомия	1	0.9 %
Абсолютна аритмия при предсърдно мъждене; Състояние след БТЕ	1	0.9 %
ПСХ	1	0.9 %
Дивертикулоза на колона	1	0.9 %
Ехинококоза на черен дроб	1	0.9 %
Бронхиална астма	1	0.9 %
Миома на матката	1	0.9 %
Анкилозиращ спондилит	1	0.9 %
ЗД тип 2	1	0.9 %
Псориазис	1	0.9 %
Коксартроза	1	0.9 %
Обезитас	1	0.9 %
Състояние след ОМИ	1	0.9 %
Исхемична болест на сърцето	1	0.9 %
Исхемична болест на сърцето; Нестабилна ангина пекторис	1	0.9 %
Исхемична болест на сърцето; Ангина пекторис при усилие	1	0.9 %
Десностранна нефролитиаза с хидронефроза 2 степен	1	0.9 %
ТБК	1	0.9 %
Левостранна сърдечна недостатъчност	1	0.9 %
Подагра	1	0.9 %
Глаукома	1	0.9 %

Придружаващи заболявания на пациентите с ЯК	N	%
Надкамерна тахикардия	1	0.9 %
Карцином на млечна жлеза	1	0.9 %
Диабетна полиневропатия	1	0.9 %
Дясна хемиколектомия	1	0.9 %

5.2.2. Екстраинтестинални прояви при пациентите с ЯК

Екстраинтестиналните прояви при пациентите с ЯК са ставни - IBD асоциирана артропатия, кожни - еритема нодозум, очни - увеит, хематологични - анемичен синдром и жлъчно-чернодробни - ПСХ. От общия брой пациенти, включени в проучването, 79 (73,8%) лица са с доказани ЕИП на ЯК (табл. 10).

Таблица 10. Разпределение на пациентите с ЯК включени в проучването с/без ЕИП

		Бр.	%
	Без ЕИП	28	26.2
	С ЕИП	79	73.8
	Общо	107	100.0

От всички изследвани 107 пациента с ЯК 28 (26,2%) са с доказана IBD артропатия, 4 (3,7%) са с прояви на еритема нодозум, 3 (2,8%) с увеит и 5 (4,7%) с ПСХ. Най-често срещаната екстраинтестинална проява на пациентите - това е анемичният синдром – в 69 (65,1%) от изследваните лица. Възпалителните заболявания на червата се свързват с различни ЕИП, които могат да се проявят преди поставяне на диагнозата. Съобщената честота на ЕИП от други автори (Bernstein, Vadstrup, Alulis и др.), варира от 14% до 47%. Разпределението е представено в таблица 11, 12, 13, 14 и 15.

Таблица 11. Разпределение на пациентите спрямо наличие на IBD асоциирана артропатия (n=107)

IBD- асоциирана артропатия	N	%
да	28	26.2 %
не	79	73.8 %

В изследваната група пациенти най-често бяха засегнати малките стави на горните и долни те крайници. При четирима пациента бяха описани образни данни за сакроилиит.

Таблица 12. Разпределение на пациентите спрямо наличие на кожни прояви (n=107)

Кожни прояви	N	%
да	4	3.7 %
не	103	96.3 %

Кожната изява на ЯК при четирима от пациентите бе еритема нодозум.

Таблица 13. Разпределение на пациентите спрямо наличие на очни прояви (n=107)

Очни прояви	N	%
да	3	2.8 %
не	104	97.2 %

Очните изяви на заболяването бяха доказани от специалист офталмолог. При двама от пациентите беше описан увеит, а при една пациентка – иридоциклит. В хода на проучването и след включване на биологично лечение се наблюдаваше позитивна тенденция на очните прояви и при трите лица.

Таблица 14. Разпределение на пациентите спрямо наличие на анемия (n=107)

Анемия	N	%
да	69	65.1 %
не	38	34.9 %

При 69 (65,1%) лица, включени в проучването, се наблюдаваше желязодефицитна анемия. При една част от пациентите беше необходимо провеждане на хемотрансфузия по време на болничния престой. При по-голямата част от тях се провеждаше заместително лечение с желязосъдържащ препарат.

Таблица 15. Разпределение на пациентите спрямо наличие на ПСХ (n=107)

ПСХ	N	%
да	5	4.7 %
не	102	95.3 %

При петима от пациентите с ЯК, включени в описаното проучване, след провеждане на MRCP и позитивни имунологични маркери, се прие диагнозата ПСХ (4,7%). При всички болни беше провеждано лечение с Урсодезоксихолева киселина. В ретроспективно проучване на Неба Адам и съавтори, проведено през 2019 г. при пациенти с ВЗЧ, болните с ПСХ съставляват 6,8% от ЕИП, като изявата му значително увеличава кумулативния риск от колоректален рак при пациентите с ЯК.

Таблица 16. Разпределение на пациентите с ЯК включени в проучването с/без ЕИП по пол

			Пол		Общо
			Мъж	Жена	
С/Без ЕИП	Без ЕИП	бр	20	8	28
		%	71.4%	28.6%	100.0%
	С ЕИП	бр	35	44	79
		%	44.3%	55.7%	100.0%
Общо		бр	55	52	107
		%	51.4%	48.6%	100.0%

При мъжете, включени в наблюдението, 71,4% са без доказани ЕИП. Обратно - при жените близо 55,7% са с ЕИП (табл. 16). Подобно на получените резултати в нашето проучване, в 25-годишно унгарско проучване на Laszlo Lakatos и съавтори, е описана по-висока честота на ЕИП при жените спрямо мъжкия пол (127, 128).

5.2.3. Резултати за телесно тегло и ръст

Индекс на телесна маса беше изчислен при 107 пациенти, като средната стойност е $25,4 \pm 7,54 \text{ kg/m}^2$ (табл. 17). Тази стойност е в границите на нормата спрямо СЗО. През последното десетилетие различни автори (Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD и др.) описват нарастващото разпространение на затлъстяването при пациентите с ВЗЧ. Независимо, че няма доказателства, че наднорменото тегло променя хода на заболяването, то е свързано с неблагоприятни резултати, като аденоми на дебелото черво, повишена сърдечно-съдова смъртност и риск от тромботични заболявания.

Таблица 17. Индекс на телесна маса при пациентите с ЯК

	Ръст/cm/	Тегло/kg/	ИТМ
Ср.аритм.	169	72.3	25.4
Медиана	168	70.0	23.7
Стандартно отклонение	7.07	19.7	7.54
Минимална стойност	152	43.0	17.1
Максимална стойност	192	180	84.0

5.3. Определяне на клиничната характеристика на ЯК

5.3.1. Разпределение на пациентите спрямо обхвата на ЯК по Монреалската класификация в началото на биологичното лечение

В изследваната съвкупност на пациентите с ЯК най-висок процент е на лицата с панколит 72 (67,3%), съответно - ляв колит - 34 (31,8%) и проктит 1 (0,9%) (табл. 18).

Таблица 18. Разпределение на пациентите спрямо обхвата

Диагноза	N	%
Ляв колит	34	31.8 %
Панколит	72	67.3 %
Проктит	1	0.9 %

5.3.2. Анализ на клиничните симптоми

Субективните оплаквания при пациентите, включени в проучването, са представени на таблица 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26. Най-често срещаното оплакване преди включване на биологичното лечение бе коремната болка при 102 (95,3%) лица, хематохезията – 106 (99,1%) и астено-адинамия при 76 (71%). Пациентите са съобщили още за ректорагия в 64 (59,8%) и ставни болки при 30 (28%). За значима редукция на тегло с повече от 10 кг са споделили 62 (57,9%) пациента, като със загуба на апетит са 65 (60,7%). Обективното изследване установи фебрилитет при 39 (36,4%) от изследваните лица.

Таблица 19. Коремна болка при пациентите с ЯК (n=107)

Коремна болка	N	%
да	102	95.3 %
не	5	4.7 %

Близо 100 % от пациентите, участващи в проучването, съобщиха за коремна болка. При по-голямата част от тях коремната болка беше постоянна, несвързана с дефекацията и засилваща се в хода на диетична грешка.

Таблица 20. Хематохезия при пациентите с ЯК (n=107)

Хематохезия	N	%
да	106	99.1 %
не	1	0.9 %

Таблица 21. Астенодинамия при пациентите с ЯК (n=107)

Астенодинамия	N	%
да	76	71.0 %
не	31	29.0 %

Таблица 22. Ректорагия при пациентите с ЯК (n=107)

Ректорагия	N	%
да	64	59.8 %
не	43	40.2 %

Таблица 23. Редукция на тегло при пациентите с ЯК (n=107)

Редукция на тегло	N	%
да	62	57.9 %

Редукция на тегло	N	%
не	45	42.1 %

Таблица 24. Загуба на апетит при пациентите с ЯК (n=107)

Загуба на апетит	N	%
да	65	60.7 %
не	42	39.3 %

Таблица 25. Ставни болки при пациентите с ЯК (n=107)

Ставни болки	N	%
да	30	28.0 %
не	77	72.0 %

Таблица 26. Фебрилитет при пациентите с ЯК (n=107)

Фебрилитет	N	%
да	39	36.4 %
не	68	63.6 %

5.3.3. Сравнителен анализ на лабораторните показатели на лицата, имащи отношение към клиничната характеристика на пациентите с ЯК

За сравнителния анализ е използван статистическия тест на Mann Whitney. По отношение на сравненията на качествените (нечислови) показатели е използван Хи-квадрат анализ със статистическа значимост при направеното сравнение начало-край ($p \leq 0,05$).

5.3.3.1. Сравнителен анализ на хематологични показатели на лицата с ЯК

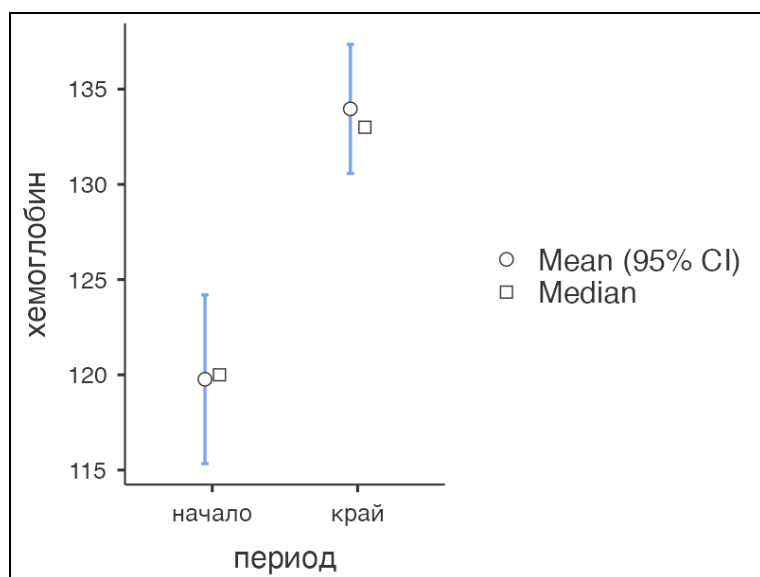
Хемоглобин

В средните стойности на хемоглобина при пациентите (n=107) през периода на наблюдение се отчита тенденция към повишане (фиг. 1, табл. 27). За лицата с ЯК средните нива на хемоглобин преди започване на биологично лечение е $119,77 \pm 23,38$ g/L. Тези стойности са по-близо до долна граница на нормата. В края на проучването нивата се приближават до референтните стойности, съответно $133,96 \pm 17,89$ g/L. Благоприятната динамика на този показател в хода на лечението свързваме с овладяване на възпалителния процес, както и с медикаментозната субституция при показания.

Таблица 27. Сравнителен анализ на стойностите на хемоглобина за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
Хемоглобин	начало	107	119.766	120.000	23.384	U=3622, p=0.001
	край	107	133.96	133.000	17.891	

Сравняването на стойностите в началото на проучването при започване на биологично лечение и в края на проучването регистрира повишение в средните стойности на хемоглобина (фиг. 1). Установената разлика в средните равнища е статистически значима.



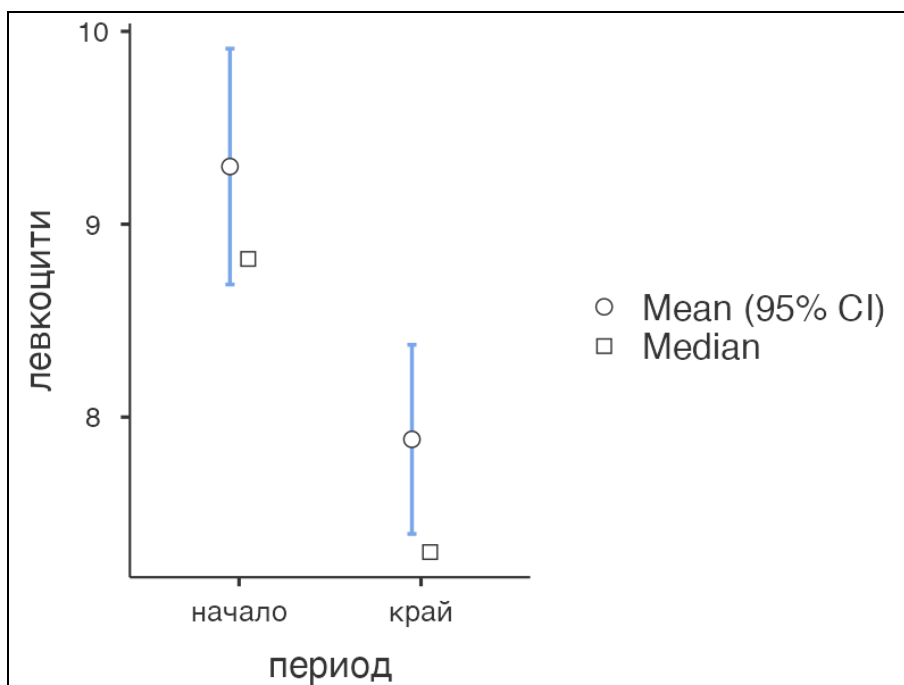
Фиг. 1. Динамика в стойностите на хемоглобина

Левкоцити

Средните стойности на левкоцитите при пациентите (n=107) показват лек спад, като в края на проучването клонят към референтните граници на нормата. Съответно средната стойност преди започване на биологично лечение е $9,29 \pm 8,82$ G/L, а в края на проучването – $7,88 \pm 7,30$ G/L. Други причини за повишения брой левкоцити при пациентите освен тласък на ЯК, бяха – лечение с ГКС или инфекция. В проучване на Jost Langhorst и James Woone през 2016 г. при 91 пациенти с ЯК е описано, че левкоцитите не са маркер, който ще разграничи ендоскопски активната болест и пациентите с лигавично оздравяване.

Таблица 28. Сравнителен анализ на стойностите на левкоцитите за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
Левкоцити	начало	107	9.299	8.820	3.227	U=4136, p=0.001
	край	107	7.88	7.300	2.587	



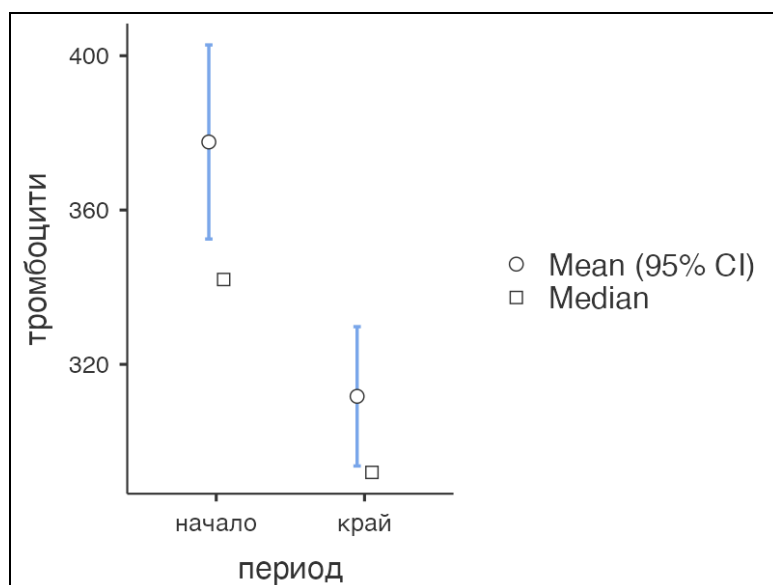
Фиг. 2. Динамика в стойностите на левкоцитите

Тромбоцити

Средните стойности на тромбоцитите при лицата с ЯК са в границите на референтните, както при началото на биологично лечение ($377,65 \pm 132,75$ G/L), така и в края на изследването ($311,71 \pm 95,28$ G/L). Разликата е статистически значима при равнище на значимост 0,001 (табл. 29). За разлика от описаната възможна тромбоцитоза при пациенти с ЯК (Asuka Nakarai, Jun Kato, Sakiko Hiraoka et al.), в нашата група пациенти не се установи такава тенденция. Доклади от проучвания на Kapsoritakis и Kayahan, проследяващи хематологични показатели при пациенти с ЯК е описано, че средният брой тромбоцити е по-висок при пациентите с активно заболяване, отколкото при пациентите с неактивна болест или здрави контроли.

Таблица 29. Сравнителен анализ на стойностите на тромбоцитите за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U- test/ p-ниво
Тромбоцити	начало	107	377.645	342.000	132.748	U=3901, p=0.001
	край	107	311.71	292.000	95.280	



Фиг. 3. Динамика в стойностите на тромбоцитите

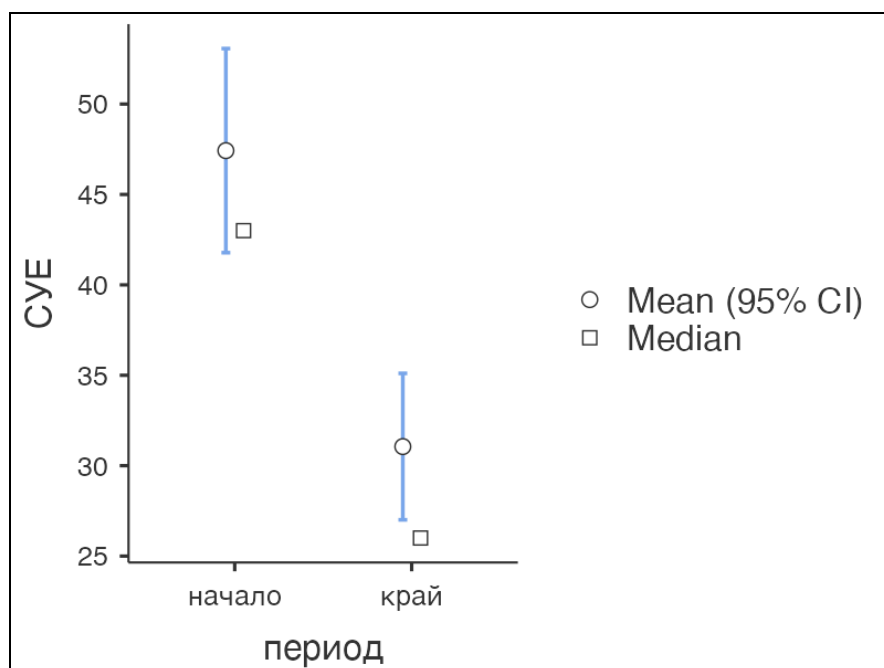
Скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ)

Средните равнища на СУЕ през периода на проучването се характеризират с намаляваща тенденция, която се дължи на включването на биологично лечение и редуциране на възпалението в колона (табл. 30).

Таблица 30. Сравнителен анализ на стойностите на СУЕ за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
СУЕ	начало	106	47.425	43.000	29.646	U=3777, p=0.001
	край	107	31.06	26.000	21.373	

За лицата с ЯК средните нива на СУЕ при започване на биологично лечение са $47,43 \pm 29,65$ mm/h. В края на проучването нивата на СУЕ са $31,06 \pm 21,37$ mm/h (фиг. 4).



Фиг. 4. Динамика в стойностите на СУЕ

5.3.3.2. Сравнителен анализ на биохимични показатели на лицата с ЯК

Общ белтък и албумин

Средната стойност на общия белтък при запване на биологичното лечение е 67,24 g/L, при отклонение $\pm 10,83$, докато в края средното ниво е $70,75 \pm 6,17$ g/L (табл. 31).

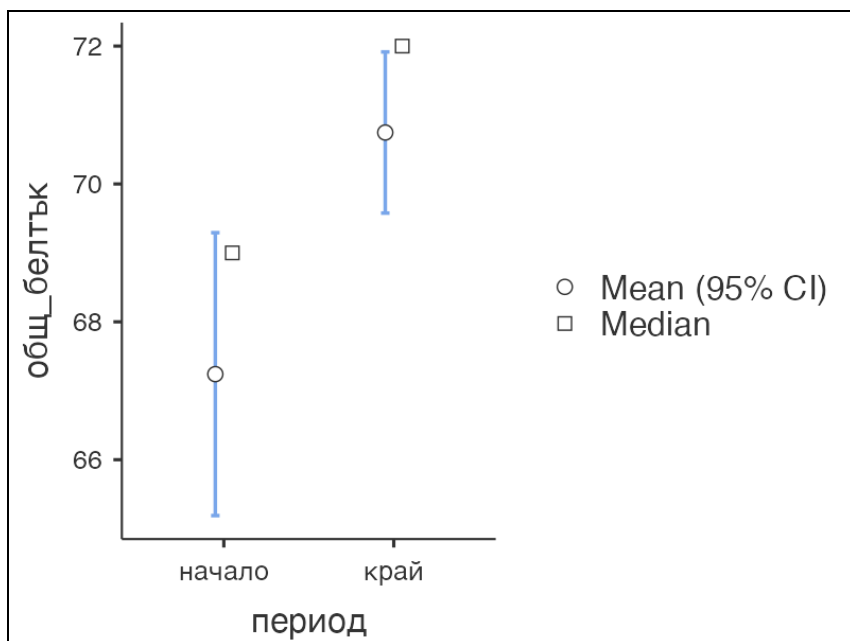
Таблица 31. Сравнителен анализ на стойностите на общият белтък и албумин за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
Общ белтък	начало	107	67.241	69.000	10.830	U=4641, p=0.017
	край	107	70.75	72.000	6.169	
Албумин	начало	107	39.368	40.100	7.383	U=3140 p=0.001
	край	107	44.19	44.200	5.880	

Резултати от статистическата проверка на хипотези при взаимно свързани извадки показват, че тази видна разлика между стойностите на общия белтък е статистически значима (фиг. 5).

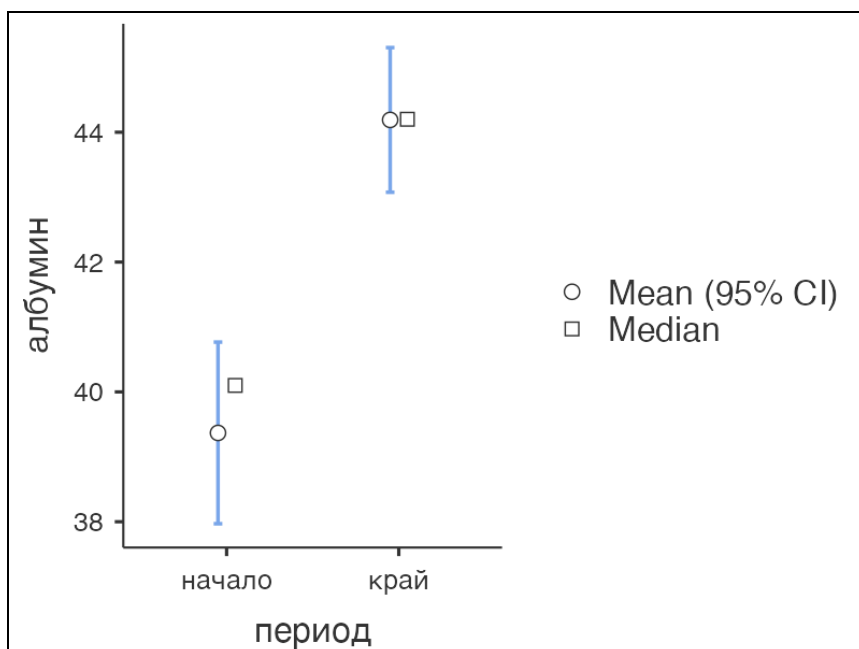
Пациентите, при които бяха наблюдавани стойности на албумин < 35 g/L, заболяването протичаше по-тежко, с необходимост от по-чести хоспитализации и провеждане на заместително лечение с човешки албумин и парентерално хранене. След проведена консултация и със специалист диетолог, както и подобряване на храненето, при пациентите се преодоля наличната малабсорбция.

Сходни са данните и на други автори (Nabeel Khan, Dhruvan Patel и съавт.), които приемат, че по-ниското ниво на албумин е свързано с по-висока възпалителна активност при ЯК и по този начин може да бъде асоциирано и с влошени клинични резултати при пациентите. Данните от предишни проучвания (Kumar S, Ghoshal et al.) показват също, че по-ниско ниво на серумния албумин по време на обостряне на ЯК предсказва неуспех на лечението и колектомия.



Фигура 5. Динамика в стойностите на общия белтък

За лицата с ЯК средното ниво на албумина при започване на биологично лечение е $39,37 \pm 7,38$ g/L. Тази средна стойност е в референтните стойности на този показател. В края на проучването нивата на албумина са по-високи – $44,19 \pm 5,89$ g/L (фиг. 6, табл. 31).



Фиг. 6. Динамика в стойностите на албумина

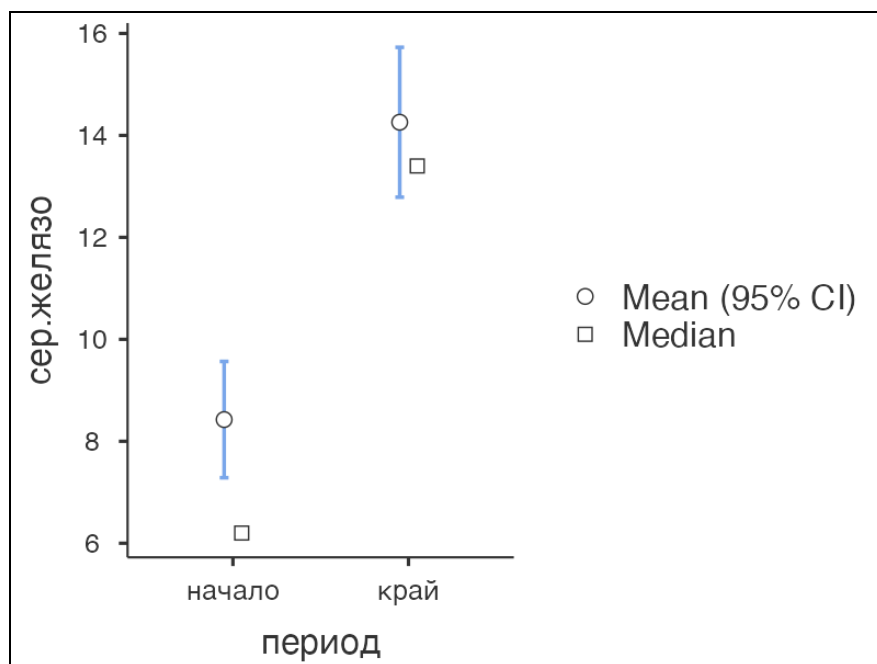
Серумно желязо

Средната стойности на серумното желязо при изследваните лица при започване на биологично лечение е $8,43 \pm 6,02 \mu\text{mol/L}$ (табл. 32). Тези стойности клонят към ниски или на долна граница спрямо референтните стойности на този показател. Това съответства на данните за наличие на хематохезия при близо 99,1% от изследваните лица, което е значима причина за загуба на желязо.

Таблица 32. Сравнителен анализ на стойностите на серумно желязо за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
Серумно желязо	начало	107	8.426	6.200	6.019	U=3077, p=0.001
	край	107	14.26	13.400	7.759	

В края на проучването нивата на серумно желязо са значително по-високи и попадат в референтните граници на показателя. Средната стойност при изследваните лица са съответно $14,26 \mu\text{mol/L}$ със стандартно отклонение от 7,76. Установената разлика в средните равнища е статистическа значима, при равнища на значимост от 0,001 (фиг. 7).



Фиг. 7. Динамика в стойностите на серумното желязо

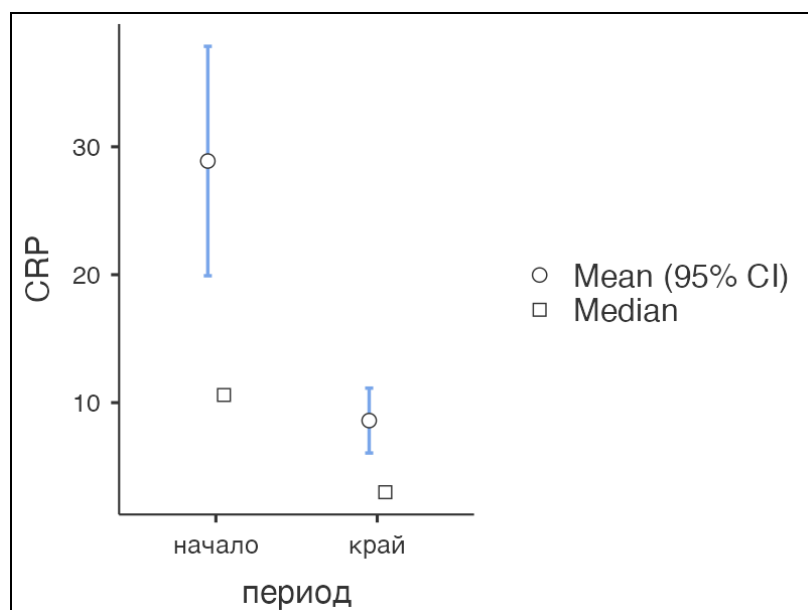
С- реактивен протеин (CRP)

При всички изследвани лица (n=107) се наблюдава значителен спад в средните стойности на CRP по време на биологичното лечение и в края на проучването. Средната стойност на CRP в началото на лечение е $28,89 \pm 47,32$ mg/L, което като стойност е значително по-висока спрямо референтните граници за този показател (табл. 33).

Таблица 33. Сравнителен анализ на стойностите на CRP за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
CRP	начало	107	28.885	10.600	47.323	U=3495, p=0.001
	край	107	8.60	3.000	13.384	

В хода на биологичното лечение се наблюдава съществено понижение в средната стойност на CRP, съответно $8,6 \pm 13,38$ mg/L (фиг. 8). Тези данни съвпадат с докладвани от редица автори (Prantera, Davoli, Loftus, Tremaine, Harmsen, Zinsmeister, Sandborn, Chouhan и други), според които измерването нивата на CRP е лесен метод за оценка на активността и тежестта на заболяването. Според тези проучвания ниво на CRP >12 mg/L е показателно за тежко и обхватно заболяване, съответно понижението на CRP в отговор на терапията е обективно доказателство, че лекарството има благоприятен ефект върху чревното възпаление. Позитивната динамика по време на лечението доказва значението на този показател за оценка на оздравителния процес.



Фиг. 8. Динамика в стойностите на CRP

АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, Холестерол и триглицериди

Разликите в средните равнища на АСАТ, АЛАТ, ГГТ, холестерол и триглицериди е статистически незначима между сравняваните периоди (табл. 34).

Таблица 34. Сравнителен анализ на стойностите на АСАТ, АЛАТ, ГГТ, АФ, холестерол и триглицериди за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
АСАТ	начало	107	19.150	17.700	7.389	U=4399, p=0.003
	край	107	22.00	20.000	8.146	
АЛАТ	начало	107	19.356	17.000	11.378	U=4757, p=0.033
	край	107	22.31	20.000	12.472	
ГГТ	начало	106	27.181	20.500	25.229	U=5082, p=0.190
	край	107	23.91	19.000	20.302	
АФ	начало	106	76.028	68.500	31.742	U=5641, p=0.948
	край	107	72.69	69.000	23.392	
Триглицериди	начало	107	0.994	0.880	0.490	U=5329, p=0.382
	край	107	1.18	0.950	0.854	
Холестерол	начало	107	4.191	4.070	1.062	U=5221, p=0.266
	край	107	4.36	4.220	1.282	

5.3.3.3. Сравнителен анализ на фекални маркери на лицата с ЯК

Фекален калпротектин (ФКП)

Най-голям спад в средната стойност при изследваната група пациенти (n=107) между сравняваните периоди се наблюдава при ФКП. Средната стойност на показателя в началото преди започване на биологично лечение е $1110,644 \pm 806,53$ mg/kg, която е близо 20 пъти по-висока спрямо референтната му стойност (табл. 35).

Таблица 35. Сравнителен анализ на стойностите на ФКП за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

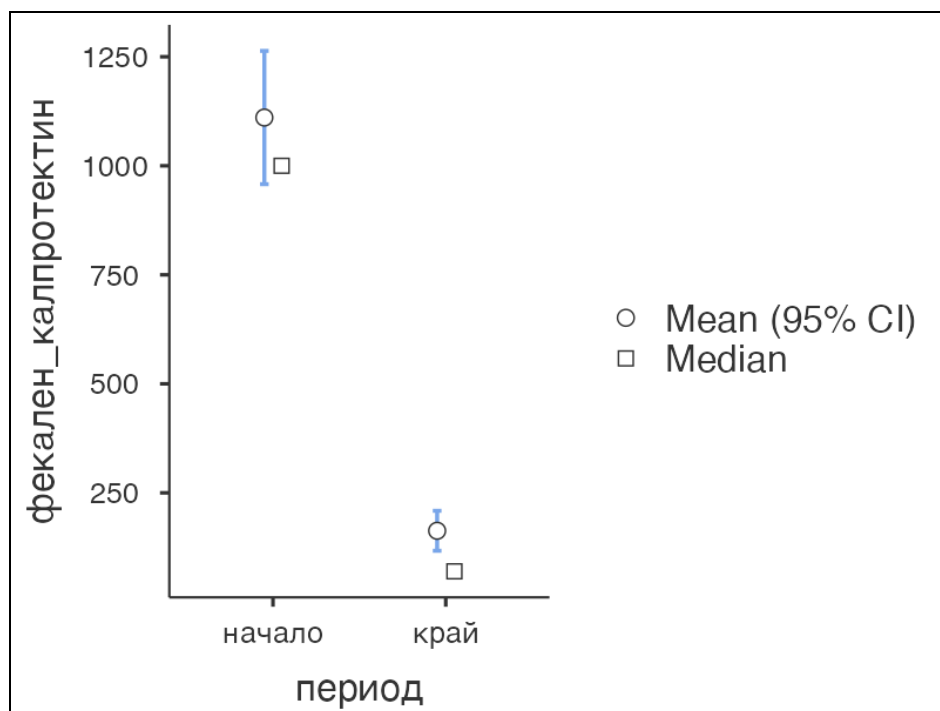
		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
Фекален калпротектин	начало	107	1110.644	1000.000	806.529	U=848, p=0.001
	край	107	162.99	70.000	241.838	

В хода на проучването средната стойност на ФКП е $162,99 \pm 241,84$ mg/kg, което отново е над горна референтна граница на показателя, но е със значителен спад спрямо стойностите в началото на проучването (фиг. 9).

Нашите резултати потвърждават общоприетите факти за динамиката на този параметър при проследяване на лечението на пациентите. В проучването на Schoepfer и съавтори от 2009 г. се потвърждава отново, че фекалният калпротектин позволява да се разграничи неактивното заболяване от това с лека и тежка форма, като се подчертава неговата значимост за мониториране на активността.

В контролното проучване включващо 163 пациенти (89 с БК, 74 с ЯК) в продължение на 12 месеца Gisbert и съавтори оценяват ролята на ФКП при рецидив на ВЗЧ (89). При наличие на изразена активност на заболяването се описва нарастване и на ФКП. Чувствителността и специфичността на фекален калпротектин (>150 $\mu\text{g/g}$) за прогнозиране на рецидив описани в това проучване са 69% и 69%.

Данните от друго проучване, проведено от Alain M. Schoepfer и Christoph Beglinger, в Университетска болница в Берн и Базел, при 152 пациента с ЯК показват, че ФКП силно корелира с ендоскопската активност на заболяването.



Фиг. 9. Динамика в стойностите на ФКП

5.3.3.4. Сравнителен анализ на терапевтичното лекарствено мониториране на лицата с ЯК

Терапевтичното лекарствено мониториране включваше изследване ниво на медикамент и определяне наличието на антитела. Ниво на медикамент бе изследвано при 18 лица, а наличие на антитела при 7 пациента с ЯК. Причината за малкия брой изследвани е най-вероятно високата парична стойност на тези показатели и заплащането им от страна на пациентите.

При 9 мъже и 9 жени с язвен панколит, поради тласък на заболяването (на фона на провеждано биологично лечение) беше изследвано ниво на Адалimumаб, Инфликсимаб и Ведолизумаб. При 7 лица (6 мъже и 1 жена) бяха установени високи ADA. Серумните нива на общ белтък и албумин бяха в референтни граници. Поради установеното ниско ниво на медикамента и висок титър ADA при тези седем пациента, се извърши смяна на лекарството.

При общо 35 пациента от изследваната група с ЯК беше необходимо преминаване на друг биологичен медикамент. Най-честите причини за това бяха – алергична реакция и/или други нежелани лекарствени събития, комплайнс на пациента или наличие на антитела. Една част от пациентите проведоха и интензификация – увеличаване на дозата или съкращаване периода на инфузия на медикамента.

5.3.3.5. Сравнителен анализ за опортюнистични инфекции на лицата с ЯК

Igra тест

Положителен Igra тест бе установен при 3 (1,4%) от изследваните лица. Двама от пациентите преустановиха на различен етап своето биологично лечение поради доказана чрез компютърна томография активна форма на туберкулоза. При един от пациентите бе доказана латентна форма на туберкулоза и пациентът проведе туберкулозостатично лечение след консултация с пулмолог, като след негативиране на T-SPOT. ТВ теста биологичното лечение бе възстановено.

HBV- инфекция

При 5 (2,3%) от изследваните лица беше установена HBV- инфекция. При тези пациенти бе проследявано стриктно нивото на вирусна репликация. При всички позитивни за HBV се провежда противовирусно лечение с нуклеозиден аналог.

Clostridium difficile

Преди започване на биологично лечение, при 15 (7%) от лицата се установи Clostridium difficile инфекция. Проведено беше перорално лечение с Ванкомицин, Метронидазол - интравенозно и пробиотик. След отрицателна проба биологичното лечение беше започнато. В хода на лечението при част от пациентите пробите за Clostridium difficile се позитивираха, което наложи временно преустановяване на биологичната терапия до негативиране на резултатите.

5.3.3.6. Сравнителен анализ на имунологичните показатели на лицата с ЯК

При 3-ма от пациентите от проучването (1,4%) бяха доказани положителни маркери за c-ANCA, съответно при 2-ма (0,9%) – p-ANCA, при 1 (0,5%) – позитивни АМА и при 1 (0,5%) – позитивни АНА. Общо 5-ма от изследваните лица с ЯК, бяха с доказан ПСХ. Една част от тези пациенти поради персистиране на леко завишени холестазни ензими останаха на поддържаща терапия с Урсодезоксихолева киселина в доза, изчислена на кг телесно тегло. В проучване на Banski, Fleming и Chapman от Университета Oxford, Великобритания, е описано, че по-висок титър на ANCA има при пациентите с ЯК+ПСХ, спрямо пациентите с ЯК (диагностична чувствителност на ANCA 54% срещу 25% при 1:50, $p=0.0006$).

Нарастващото използване на биологична терапия за хроничните имуно-възпалителни заболявания, като ВЗЧ и ревматоиден артрит доказва своята роля, но до момента показва малък ефект върху ПСХ. Биологичните медикаменти, използвани при ПСХ (при индукция на ЯК), са анти-TNF α – Адалimumаб и Инфликсимаб, и анти-интегриновия препарат-Ведолизумаб. Резултати от най-големият доклад в литературата за анти-TNF терапия при ПСХ беше съобщен наскоро в северноамериканско проучване от Mayo Clinic. Не са установени разлики в средната стойност на АФ с течение на времето при пациентите на Инфликсимаб, но има статистически значим спад в средната стойност на АФ при пациентите на Адалimumаб.

5.3.4. Място на абдоминалната ехография в диагностиката и проследяването на пациентите с ЯК

При всички 107 пациента, участващи в наблюдението, е извършена абдоминална ехография. Най-често наблюдаваните промени бяха дебелината на дебелочревната стена измерена в mm, наличието на нормална и/или липсваща перисталтика и нормална и/или липсваща хаустрация на колона. В хода на изследването се оценяваше и наличието/липсата на свободно подвижна течност в коремната кухина, както и образни данни за субилеус/илеус. На фиг. 12 А и Б са представени ехографски образи на задебелена дебелочревна стена при пациенти с активна форма на ЯК.

Активното възпаление се характеризираше със задебеляване на чревната стена, с интрамурален кръвоток при Доплерово изобразяване и с изменения в слоистата структура на чревната стена.

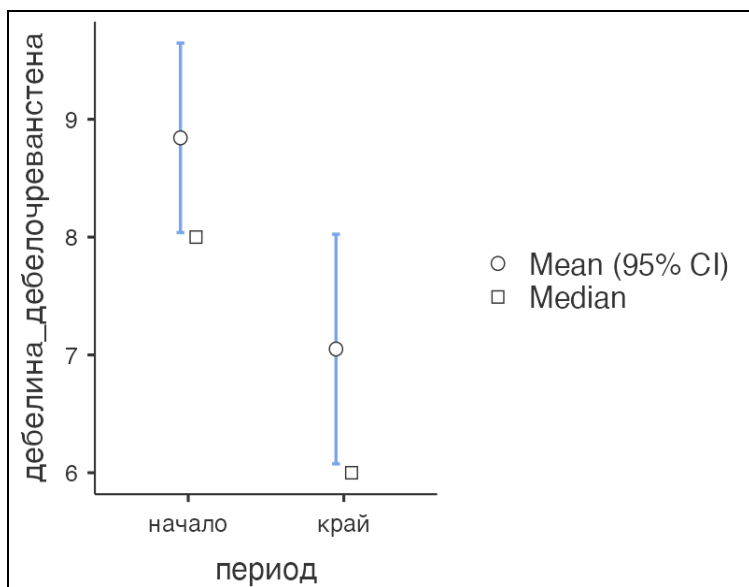
За статистическата обработка на показатели обозначени, като да/не, т.е. нечислови, качествени данни беше използван Chi-square tests (X^2), който сравнява по брой и процент разликите в периодите начало-край на бройката (да/не) показатели. Статистически значими са тези резултати, които са с $p \leq 0.05$.

5.3.4.1. Анализ на данните за дебелина на дебелочревната стена

В началото на изследването преди започване на биологично лечение, при 73 пациента беше установена задебелена дебелочревна стена със средна стойност $8,84 \pm 3,50$ mm. В хода на проучването едва при 22 лица бе установена задебелена дебелочревна стена със средна стойност $7,05 \pm 2,33$ mm (табл. 36, фиг. 10). Според резултатите от проучването TRUST&UC, само измерването дебелината на дебелочревната стена има потенциала да предвиди терапевтичния отговор.

Таблица 36. Сравнителен анализ на размерите (mm) на дебелочревната стена за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

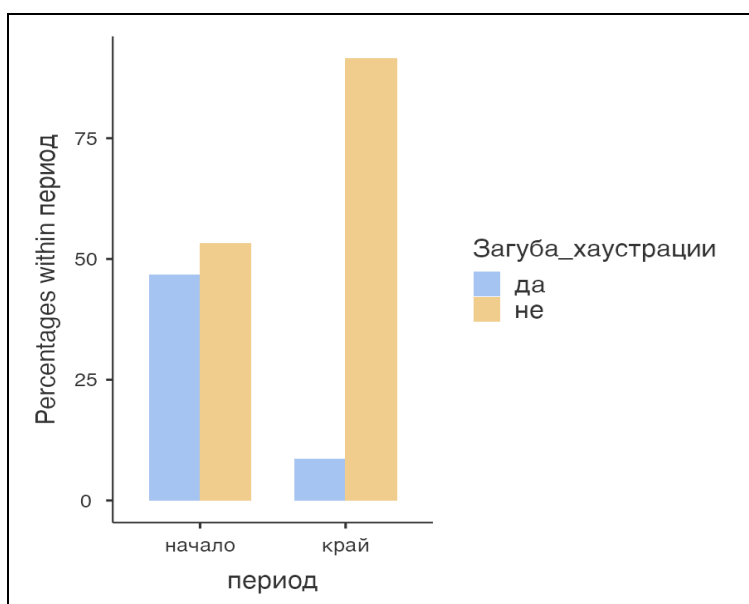
		N	Ср.аритм.	медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U/ p=ниво
Дебелина на дебелочревната стена	начало	73	8.84	8.00	3.50	U=507, p=0.009
	край	22	7.05	6.00	2.33	



Фиг. 10. Динамика в размера (mm) на дебелочревната стена

5.3.4.2. Анализ на данните за загуба на нормална хаустрация на колона

При 50 (46,7%) от изследваните лица в началото на проучването, чрез абдоминалната ехография е установена загуба на нормална хаустрация (хаустри на 3 до 5 см една от друга). В хода на изследването, след включване на биологично лечение, загуба на хаустрация се наблюдава само при 9 (8,5%) от пациентите (фиг. 11). Абдоминалната ехография представлява неинвазивен метод за оценка активността на ЯК и за определяне на ефекта от приложените терапевтични стратегии. В проучването TRUST&UC, проведено в Германия през 2019 г. от Christian Maaser и съвт. при 224 пациента с ЯК, се описва подобрене по отношение загубата на хаустрация при абдоминална ехография – 56,7% преди започване на лечение и 32,6% - на 12-та седмица.



Фиг. 11. Сравнителен анализ на загубата на хаустрация при изследваните пациенти с ЯК

5.3.4.3. Анализ на данните за липсваща перисталтика на колона

От цялата изследвана група пациенти (n=107) едва при 15 (14%) лица в началото на проуването и само при 4 (3,8%) в края е описана ехографски липсваща перисталтика (табл. 37).

Таблица 37. Сравнителен анализ на липсваща перисталтика на колона за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		$\chi^2= 6.88$ $p=0.009$ Липсваща_перисталтика		
период		да	не	общо
начало	бр	15	92	107
	%	14.0 %	86.0 %	100.0 %
край	бр	4	102	106
	%	3.8 %	96.2 %	100.0 %
общо	бр	19	194	213
	%	8.9 %	91.1 %	100.0 %



Фиг. 12. А. Абдоминална ехография на пациент с ЯК – К.Д.К, мъж на 62 г., с левостранен колит, задебелена дебелочревна стена до 0,7 см.



Фиг. 12. Б. Абдоминална ехография на пациент с ЯК – М.М.Т., мъж на 42 г., с язвен панколит, задебелена дебелочревна стена.

5.3.5. Място на фиброколоноскопията (ФКС) в диагностиката и проследяването на пациентите с ЯК

5.3.5.1. Анализ на обхвата при пациентите с ЯК в началото на проучването

Цялостна ФКС се извърши при всички 107 пациенти в изследваната група. Изследването беше проведено преди започване на биологично лечение, както и по време на терапията в интервал от 12 месеца. Обхватът на ЯК е оценяван по Монреалската скала при провежданото ендоскопско изследване.

Таблица 38. Сравнителен анализ на обхвата по Монреалската класификация в началото на проучването при пациенти с ЯК.

Обхват_начало	бр	%
до флексура лиеналис (E3)	35	32,5 %
целия колон (E3)	71	66,3 %
сигма, ректум (E1)	1	0,9 %

В началото на изследването със засягане на ректум и сигма беше 1 (0,9%) пациент. Заболяването ангажираше колона до флексура лиеналис при 35 (32,5%) от пациентите. Целият колон бе обхванат при 71 (66,3%) от пациентите с ЯК (табл. 38).

5.3.5.2. Анализ на обхвата по Монреалската класификация при пациентите с ЯК в хода на проучването

В хода на проучването при едва 5 (4,6 %) от пациентите се описва панколит. При 44 (41,1%) от изследваните лица възпалението достига до флексура лиеналис, или колон десценденс. Най-голяма е групата пациенти – 58 (54%) с ангажиране на ректум и/или сигма (табл. 39).

Таблица 39. Сравнителен анализ на обхвата в хода на проучването при пациенти с ЯК.

Обхват_край	бр	%
сигма, ректум (E1)	58	54 %
до флексура лиеналис (E2)	44	41,1 %
целия колон (E3)	5	4.6 %

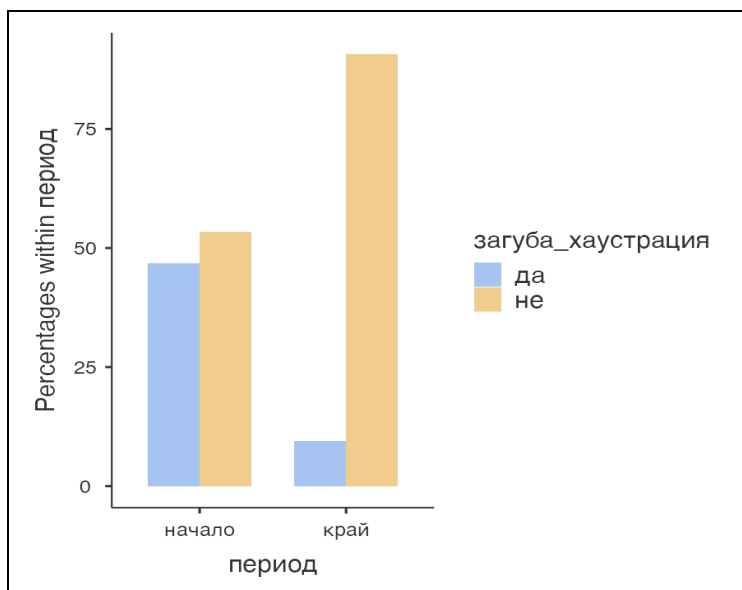
5.3.5.3. Анализ на ендоскопските промени описани при пациентите с ЯК в началото и хода на проучването

Хаустрация

В началото на проучването хаустрацията липсваше в 50 (46,7%) от изследваните лица. В хода на проучването този процент бе значително редуциран, съответно – 10 (9,3%) от пациентите.

Таблица 40. Сравнителен анализ между загуба на хаустрация на дебелото черво преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

период		Загуба_хаустрация		
		да	не	общо
начало	бр	50	57	107
	%	46.7 %	53.3 %	100.0 %
край	бр	10	97	107
	%	9.3 %	90.7 %	100.0 %



Фиг. 13. Сравнителен анализ на загубата на хаустрация при изследваните пациенти с ЯК

Едем на лигавицата

При всички изследвани лица в началото на проучването се наблюдава едем на лигавицата при извършване на ФКС – 107 (100%). Този процент се запазва почти еднакъв и в хода на проучването – 103 (97,2%) (табл. 41).

Таблица 41. Сравнителен анализ между наличието/липса на едем преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

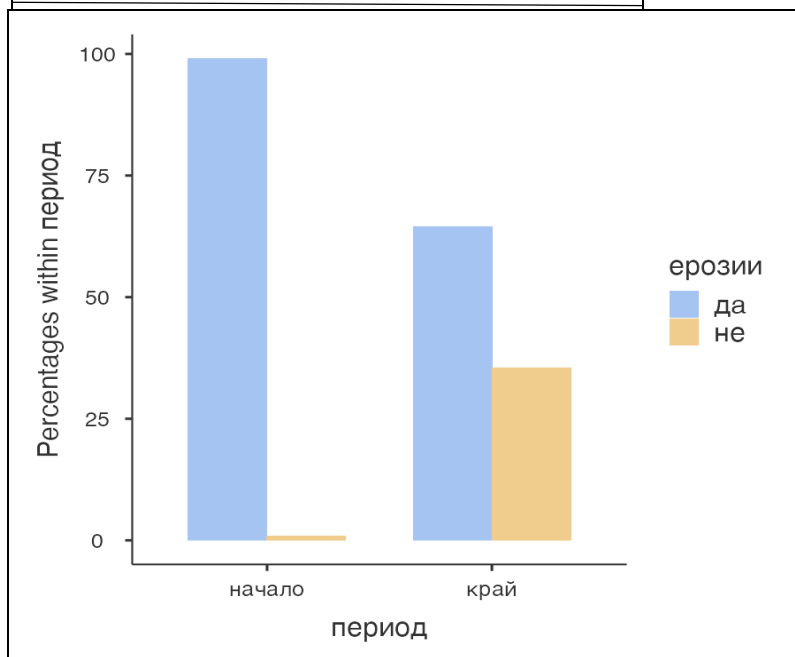
$\chi^2=3.07,$				
$p=0.08$				
Едем				
период			общо	
	да	не		
начало	бр	107	0	107
	%	100.0 %	0.0 %	100.0 %
край	бр	103	3	106
	%	97.2 %	2.8 %	100.0 %
	%	98.6 %	1.4 %	100.0 %

Ерозии

Наличието на ерозии описани по време на ФКС при пациентите преди започване на биологично лечение и тези в хода на проучването бележи спад. Съответно от 106 (99,1%) в началото до 69 (64,5%) в хода на изследването. Като при 38 (35,5%) от изследваните лица не се установяват ерозии по време на ФКС след включване на биологично лечение (табл. 42, фиг. 14).

Таблица 42. Сравнителен анализ между наличието/липса на ерозии преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

$\chi^2=42.9,$ $p=0.001$				
Ерозии				
период		да	не	общо
начало	бр	106	1	107
	%	99.1 %	0.9 %	100.0 %
край	бр	69	38	107
	%	64.5 %	35.5 %	100.0 %



Фиг. 14. Сравнителен анализ на наличието/липсата на ерозии при изследваните пациенти с ЯК

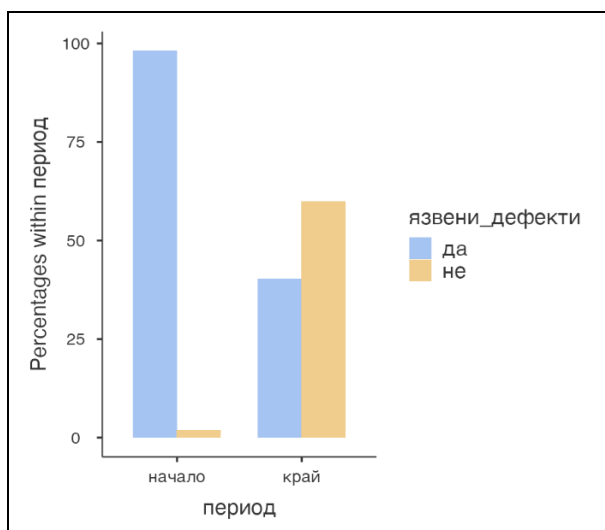
Язвени дефекти

Наличието на язвени дефекти определя и по-голямата тежест на ЯК. Те са една от причините за клинична изява на хематохезията при тези пациенти. В изследваната група в този дисертационен труд се наблюдаваше значим спад в броя пациенти, при които бяха установени язви при ФКС преди започване на биологичното лечение спрямо броя в хода на лечението (фиг. 15 и табл. 43).

При 98,1 % от пациентите преди включване на биологично лечение по време на ФКС бяха установени язвени дефекти. В хода на проучването този процент беше 40,2% (табл. 43).

Таблица 43. Сравнителен анализ между наличието/липса на язви преди започване на биологично лечение и в хода на терапията

период		Язвени_дефекти		
		да	не	общо
начало	бр	104	2	106
	%	98.1 %	1.9 %	100.0 %
край	бр	43	64	107
	%	40.2 %	59.8 %	100.0 %



Фиг. 15. Сравнителен анализ на наличие/липса на язви по време на ФКС при изследваните пациенти с ЯК.



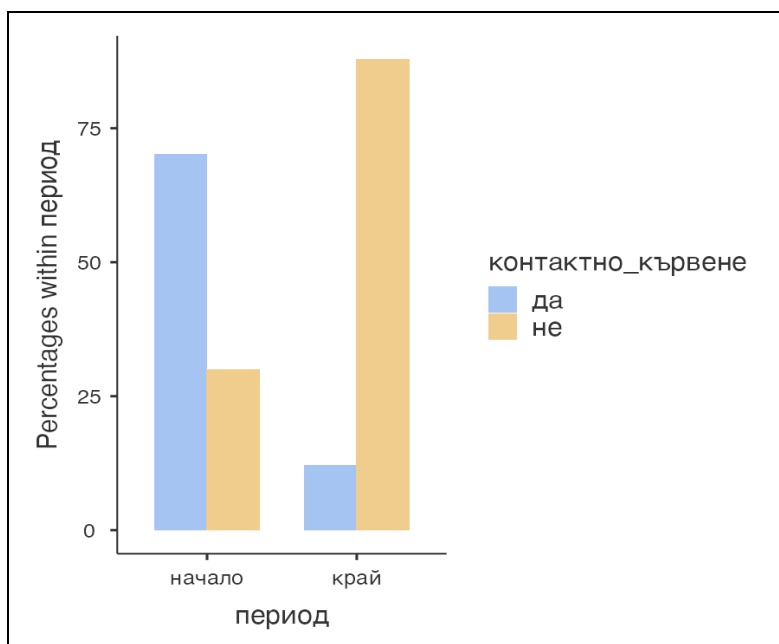
Фиг. 16. Ендоскопски образ на тежка форма на ЯК, М.А.К., жена на 61 г. с язвен панколит – липсваща перисталтика, оток на лигавицата, ерозии, множество язвени дефекти, покрити с фибрин, спонтанно кървене.

Чупливост на съдовете и контактно кървене

Значима е редуцията на изява на контактно кървене при пациентите с ЯК. Преди започване на биологично лечение 75 (70,1%) от пациентите са с ФКС данни за контактно кървене. Съответно броят им след включване на биологично лечение е едва 13 (12,1%) (табл. 44, фиг. 17).

Таблица 44. Сравнителен анализ между наличието/липса на контактно кървене преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

период		Контактно_кървене		
		да	не	общо
начало	бр	75	32	107
	%	70.1 %	29.9 %	100.0 %
край	бр	13	94	107
	%	12.1 %	87.9 %	100.0 %

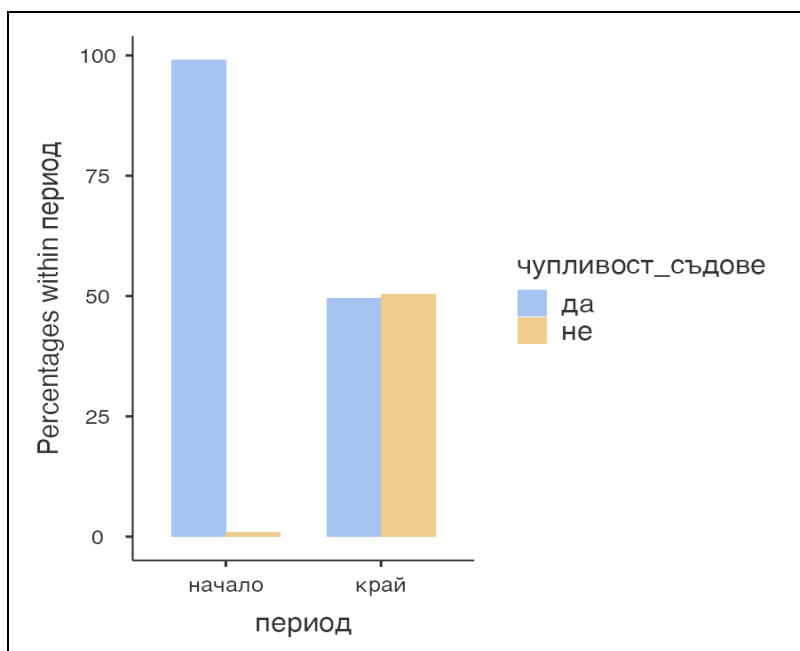


Фиг. 17. Сравнителен анализ на наличие/липса на контактно кървене по време на ФКС при изследваните пациенти с ЯК.

При показателя тест за чупливост на съдовете също се наблюдава значителен спад в процента на пациентите с позитивен тест в хода на изследването (табл. 45, фиг. 18).

Таблица 45. Сравнителен анализ между позитивен/отрицателен тест за чупливост преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

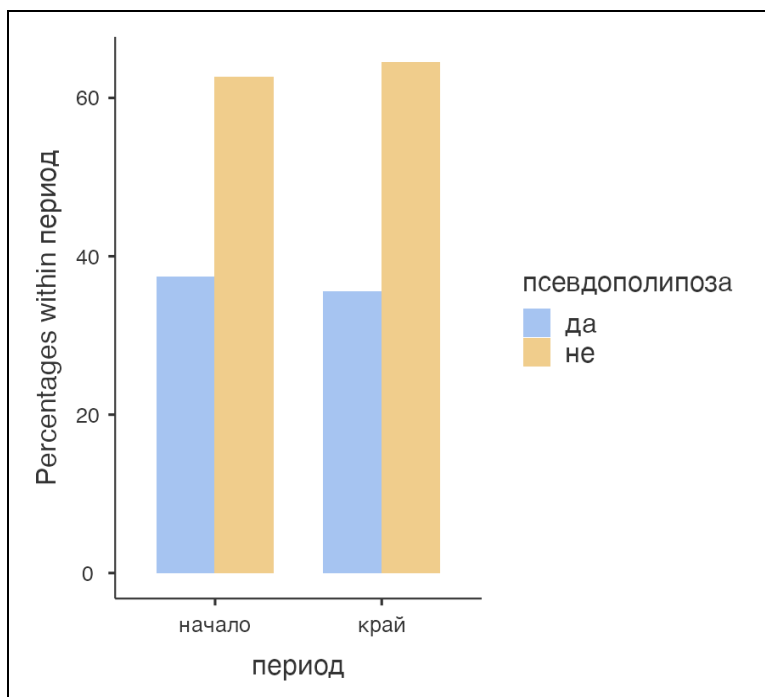
		$\chi^2=68.7$ $p=0.001$ Чупливост_съдове		
период		да	не	общо
начало	бр	106	1	107
	%	99.1 %	0.9 %	100.0 %
край	бр	53	54	107
	%	49.5 %	50.5 %	100.0 %



Фиг. 18. Сравнителен анализ на позитивен/отрицателен тест за чупливост на съдовете по време на ФКС при изследваните пациенти с ЯК.

Псевдополипоза

В настоящото проучване процентът на пациенти с ЯК, при които има псевдополипоза, се запазва сравнително еднакъв в началото и в хода на изследването – 37,4% спрямо 35,5% (фиг. 19).



Фиг. 19. Сравнителен анализ на наличие/липса на псевдополипоза по време на ФКС при изследваните пациенти с ЯК.

5.3.5.4. Анализ на ендоскопския Мейо скор при пациентите с ЯК в началото и хода на проучването

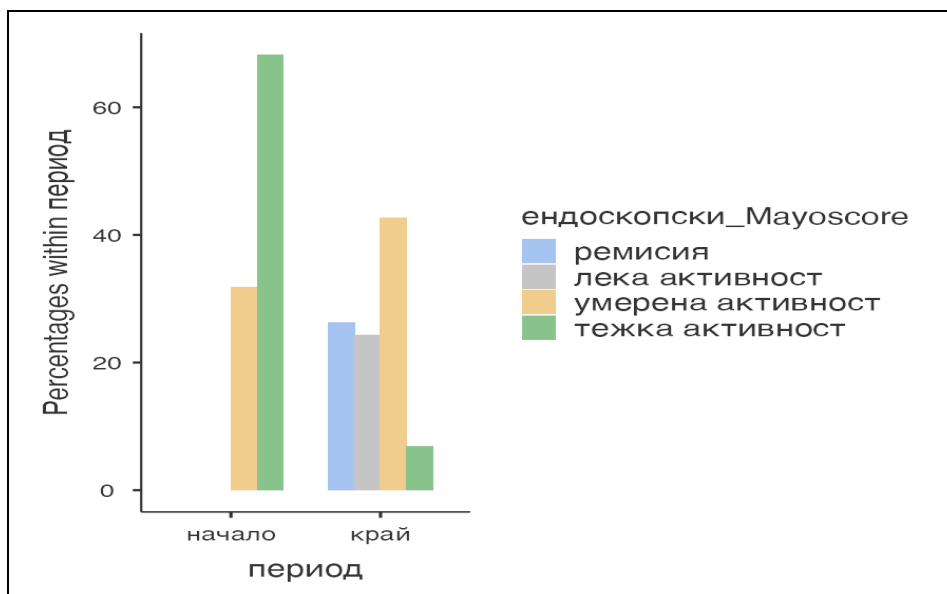
В началото на проучването при изследваните пациенти 31,8% са с умерена активност, а 68,2% са с тежка активност. В хода на проучването има значителен спад в броя пациенти с тежка активност, съответно – 6,8% (табл. 46).

В проучване на Klaudia Farkas, Péter László Lakatos и съавт. при пациенти с активен ЯК на една година от биологично лечение се отчита значимо подобрене в стойностите на ендоскопския субскор, съответно - 3 (интерквартилен диапазон: 2-3) спрямо 1 (интерквартилен диапазон: 0-2), $p < 0.001$. Клинична ремисия е постигната при 71% от пациентите с ЯК.

Таблица 46. Сравнителен анализ между ендоскопския Мейо субскор преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

период		Ендоскопски_Мayo score				общо
		ремисия	лека активност	умерена активност	тежка активност	
начало	бр	0	0	34	73	107
	%	0.0 %	0.0 %	31.8 %	68.2 %	100.0 %
край	бр	27	25	44	7	103
	%	26.2 %	24.3 %	42.7 %	6.8 %	100.0 %
общо	бр	27	25	78	80	210
	%	12.9 %	11.9 %	37.1 %	38.1 %	100.0 %

На фигура 20 се представя и процентът пациенти в ремисия след включване на биологичното лечение 27 (26,2%) лица.



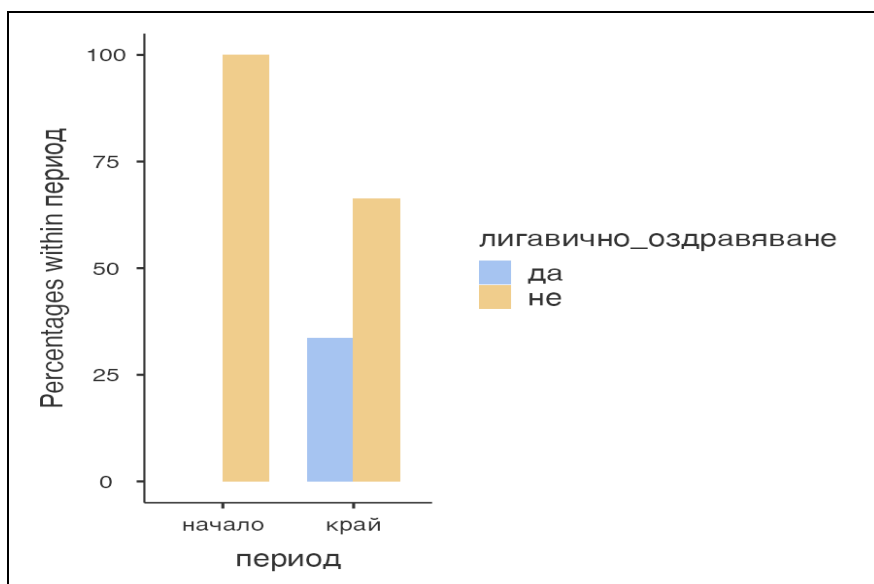
Фиг. 20. Сравнителен анализ на ендоскопския Мейо субскор при изследваните пациенти с ЯК.

5.3.5.5. Анализ на лигавичното оздравяване при пациентите с ЯК в хода на проучването

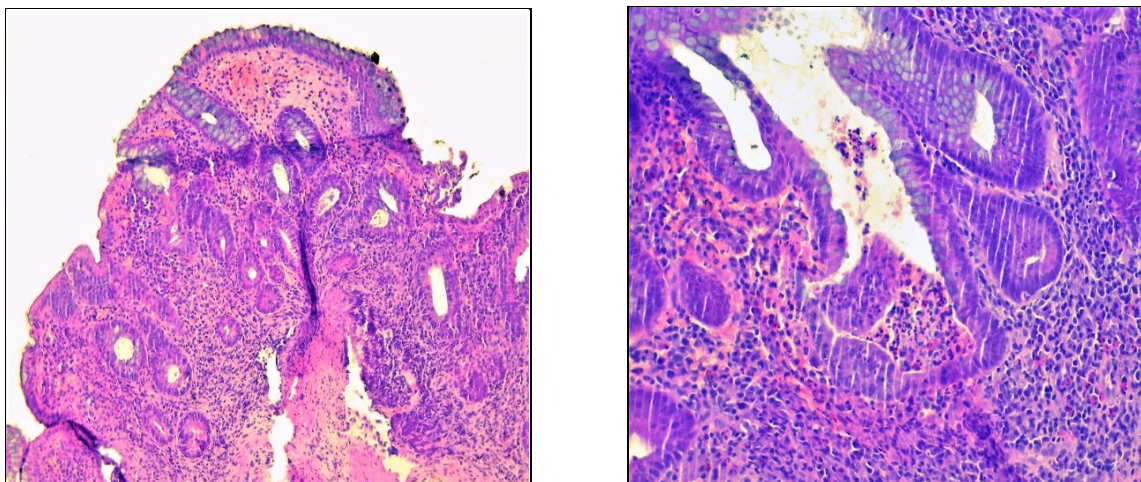
В хода на проучването броят на пациентите, достигнали лигавично оздравяване, е 36 (33,6%) при n=107 (табл. 47 и фиг. 22).

Таблица 47. Анализ на лигавичното оздравяване в хода на биологичната терапия.

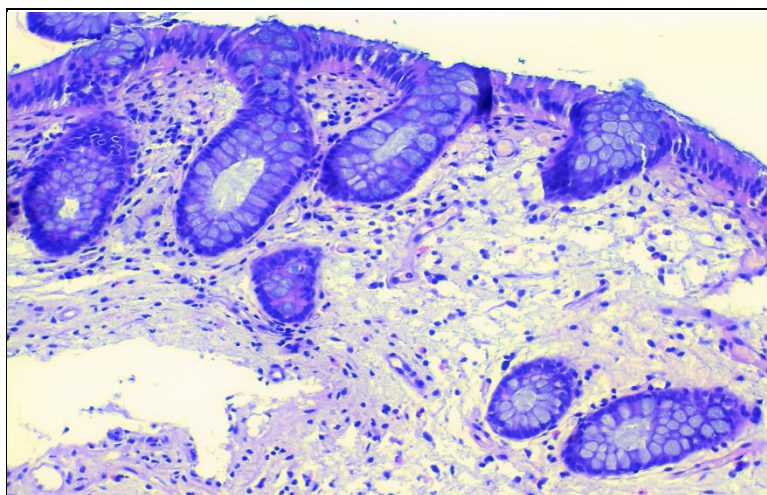
период		Лигавично_оздравяване		
		да	не	общо
начало	бр	0	107	107
	%	0.0 %	100.0 %	100.0 %
край	бр	36	71	107
	%	33.6 %	66.4 %	100.0 %



Фиг. 21. Анализ на лигавичното оздравяване



Фиг. 22. Хистологичен препарат при пациент с ЯК – З.М.Б, жена на 29 г. с язвен панколит - наличие на дебелочревна лигавица с оточни промени в хориона и възпалителен инфилтрат с преобладаване на плазматични клетки, ерозии, криптит и крипт абсцеси. Оцветяване с хематоксилин еозин.



Фиг. 23. Хистологичен препарат при пациент с ЯК – З.М.Б., жена на 34 г. с ЯК в ремисия на фона на биологично лечение – материал от дебелочревна лигавица с леко до умерено изразена лимфоплазматична инфилтрация в хориона, примесена с еозинофилни левкоцити. Оцветяване с хематоксилин еозин, на увеличение x200.

5.3.5.6. Анализ на общия Мейо скор при пациентите с ЯК в хода на проучването.

На таблица 48 е показана средната стойност на общия Мейо скор в началото и в хода на проучването. Беше отчетен значителен спад на показателя – $11,7 \pm 0,51$ спрямо $3,79 \pm 0,87$.

Таблица 48. Анализ на общия Мейо скор в началото и в хода на биологичната терапия.

		N	Ср.аритм.	медиана	станд.откл..	Mann Whitney U test/p-ниво
Общ Мейо скор	начало	106	11.7	12.0	0.511	U=84, p=0.001
	край	106	3.79	4.00	0.870	

В настоящото проучване при пациенти с активен ЯК наблюдавахме висока ефикасност на проведеното биологично лечение. Отчетохме значим спад в редица възпалителни маркери – левкоцити, CRP, СУЕ и ФКП, както и значимо повишение на показателите – хемоглобин и серумно желязо. На фона на лечението при болните чрез

абдоминална ехография установихме възстановяване на нормалната хаустрация и размер на дебелочревната стена. Само при 12,1% от лицата персистира контактна кървене, а 33,6% от пациентите в нашата група достигнаха лигавично оздравяване. Тази динамика е свързана с адекватното и ефективно лечение със съвременните биологични средства и малки молекули. Сходни данни за широко дискутирани и утвърдени в редица клинични изпитвания и наблюдения в реалната клинична практика, като нашите данни напълно съвпадат с тях.

5.4. Проведено лечение на пациентите с ЯК в хода на проучването

5.4.1. Анализ на пациентите, провели лечение с глюкокортикостероиди (ГКС) преди започване на биологичното лечение

На таблица 49 е представено разпределението на пациентите в проценти, по групи спрямо продължителността на прием на ГКС. От всички пациенти (n=107), с най-висок процент е групата пациенти с 3 месечно лечение с ГКС, съответно 78 (72,9%) от изследваните лица. Само 5 лица или 4,7% са с 6 месечна употреба на ГКС. При 18 (16,8%) от изследваните лица е формирана кортикозависимост, а при само 1 (0,9%) кортикорезистентност, които са и причина за включване на биологично лечение. При всички пациенти в разгледаната група с панколит - 72 (67,3%) и ляв колит - 34 (31,8%) беше проведено лечение със системен ГКС, като то беше започнато по време на пролежаването в клиниката (интравенозно) и продължено в понижаваща доза (перорално) след дехоспитализацията. Само при 1 пациент с язвен проктит беше проведено лечение с топичен кортикостероид. Според проучване на Curtis, Westfall, Allison и съавт. >90% от пациентите, получаващи ГКС за лечение на хронично възпалително заболяване, ще проявят поне едно нежелано лекарствено събитие (56). Това е и една от причините системните ГКС да не се препоръчват за дългосрочно лечение и поддържане на ремисия при пациентите с ЯК. В нашата група пациенти, част от проявените нежелани събития бяха – акне, стрии, миопатия и остеопороза.

Таблица 49. Анализ на пациентите в началото на проучването, провеждащи лечение с ГКС

ГКС_продължителност	бр	%
кортикозависимост	18	16.8 %
повече от 6 месеца	4	3.7 %
3 месеца	78	72.9 %
кортикорезистентност	1	0.9 %
кортикозависимост и резистентност	1	0.9 %
6 месеца	5	4.7 %

5.4.2. Анализ на пациентите, провели лечение с 5-ASA и имуран в хода на биологичното лечение

Всички пациенти от изследваната група са на перорално лечение с 5-ASA, преди и по време на провеждането на биологично лечение. От всички изследвани лица (n=107), 38 (35,5%) са на лечение с втори имуносупресор – Азатиоприн в доза 1,5-2,5 mg/kg телесна маса, приета през устата. Дозата при всички пациенти е титрирана до минимално ефективната, поради профилактика на множеството възможни нежелани лекарствени събития, свързани с употребата на медикамента. При повишаване дозата на Азатиоприн е провеждан стриктен, в първите месеци ежеседмичен, а по-късно ежемесечен контрол на пълната кръвна картина и чернодробните показатели.

5.4.3. Анализ на пациентите, провели лечение с пробиотик и човешки албумин в началото и хода на биологичното лечение

Само при 2-ма (1,9%) от пациентите, включени в изследването, не е провеждана терапия с пробиотик преди започване на биологичното лечение. Целта на терапията с пробиотик е подобряване на чревната микрофлора, целостта на чревната бариера и поддържане на балансиран имунен отговор. Измененията на чревната микрофлора при пациентите с активен ЯК преди и по време на биологично лечение може да повлияе върху периода на ремисия. Приложението на конвенционалните пробиотици в лечението на ЯК са изследвани в редица метаанализи (Kaur, Derwa, Jana Štofilová и др.), като всички те обобщават профилактичния и терапевтичен потенциал на пробиотичните препарати.

При 17 пациента или 15,9% се наложи заместително лечение с човешки албумин в хода проследяването поради изразена хипоалбуминемия. Лечението се провеждаше интравенозно. Нивото на албумина е в обратна зависимост от степента на възпалителната реакция, която се дължи на намаляването на синтеза на албумин в черния дроб поради хиперкатаболитното състояние, свързано с възпалителния процес и понижената регулация на синтеза от цитокини. Много проучвания (García-Bosch, Hindryckx и съавт.) са установили, че хипоалбуминемията е свързана с активността на заболяването, липсата на отговор на лечението и повишения риск от колектомия при пациенти с остра тежка форма на ЯК.

5.4.4. Анализ на пациентите, провели лечение с НМХ (нискомолекулен хепарин) и желязосъдържащ препарат в началото и хода на биологичното лечение

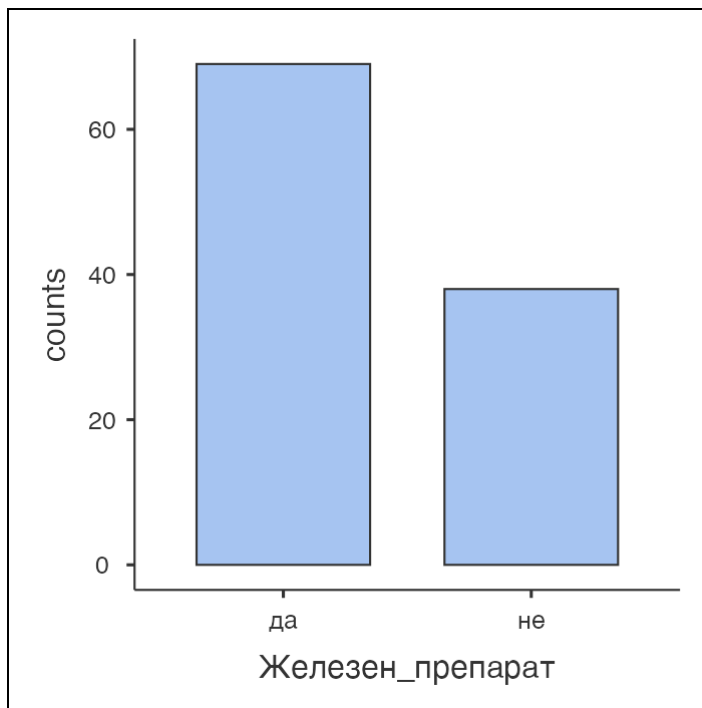
Приложението на желязо се препоръчва при всички пациенти с ВЧЗ и желязодефицитна анемия. В тази връзка рандомизирани контролирани проучвания на Kulnigg и Evstatiev и реални проучвания на Vefrits между 2008 и 2013 година показват, че интравенозната желязна карбокси-малтоза е ефективна за лечение на анемия при ЯК. Интравенозните препарати обаче не се приемат добре от всички пациенти и са придружени от по-високи цени.

Приложение на интравенозно желязо беше необходимо при 69 (64,5%) от изследваните лица преди започване и в хода на провеждане на биологичното лечение (табл. 50).

Таблица 50. Анализ на пациентите, провеждащи лечение с желязосъдържащ препарат

Железен препарат	бр	%
да	69	64.5 %
не	38	35.5 %

Медикаментите, които бяха използвани са – Идафер 20 mg/ml (Желязо III под формата на железен захарат); Космофер 50 mg/ml (Желязо III - хидроксид декстран комплекс); Монофер 100 mg/ml (желязна деризомалтоза) и Феринжект 50 mg/ml (желязна карбоксималтоза).



Фиг. 24. Анализ на пациентите провели лечение с железен препарат

При 24,3% от наблюдаваните лица (n=107) се провеждаше профилактика на тромботични усложнения с НМХ.

5.4.5. Анализ на пациентите, провели биологично лечение в хода на проучването

Общо 56 (52,3%) пациента преминаха през лечение с Адалимумаб – Humira® и Hulio с подкожно приложение в индукционна доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и поддържаща терапия от 40 mg през седмица.

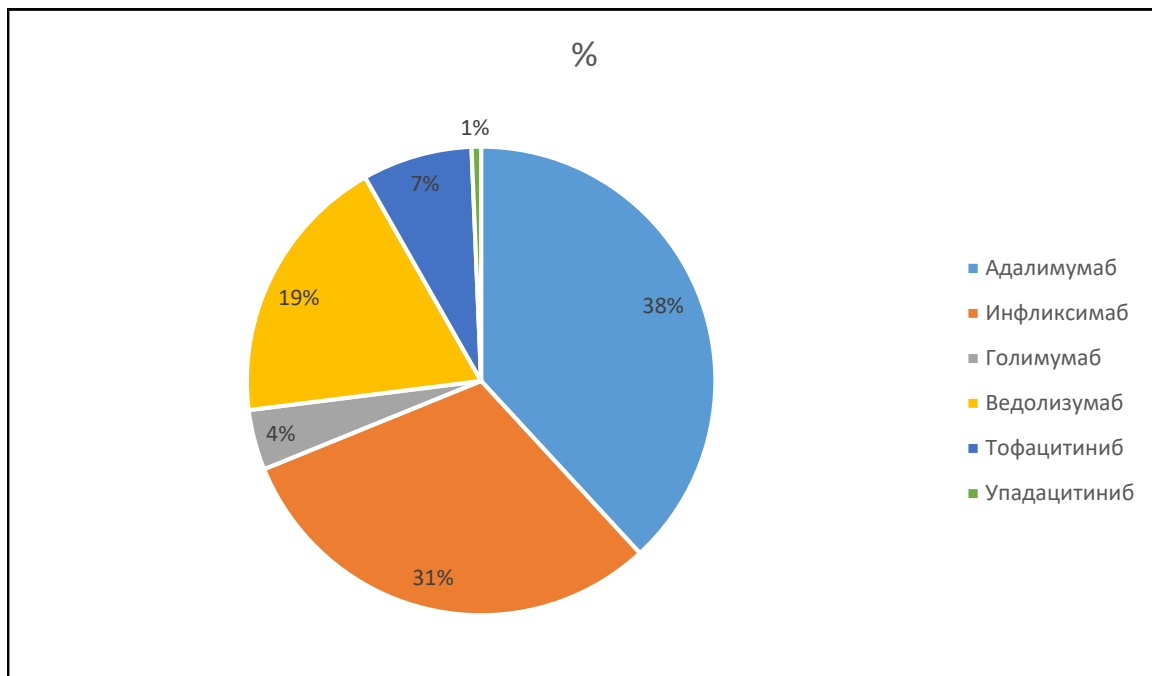
На лечение с Инфликсимаб - Remicade® и биоподобния – Inflectra, бяха 45 (42,1%) от изследваните лица. Схемата, приложена при тях, беше индукция с 5 mg/kg телесна

маса в седмица 0, 2-ра и 6-та и поддържаща терапия от 5 mg/kg телесна маса през 8 седмици.

Само 6 пациента или 5,7% бяха лекувани с Голимумаб – Simponi®, подкожно. Индукционната доза беше 200 mg в седмица 0, 100 mg в седмица 2, 50/100 mg в седмица 6-та и поддържаща терапия от 50/100 mg на всеки 4 седмици.

С Ведолизумаб – Entyvio®, интравенозна терапия са провели 27 пациента или 25,7%, в индукционна доза от 300 mg в седмица 0, 2-ра и 6-та и поддържаща терапия от 300 mg през 8 седмици.

В групата от пациенти, лекувани с JAK инхибитори, бяха съответно – Тофацитиниб (Xeljanz®) – 11 (10,4%) и Упадацитиниб (Rinvoq®) – 1 (0,9%). Индукционната доза при пациентите с Тофацитиниб беше 20 mg перорален прием за 8 седмици, последвано от поддържаща терапия от 10 mg/дневно.



Фиг. 25. Разпределение на лекарствата (%), използвани за лечение на пациенти с ЯК в хода на проучването

При част от пациентите – 37 (34,6%) беше извършена смяна на биологичния медикамент (табл. 51 и табл. 52).

Таблица 51. Анализ на пациентите със смяна на биологичния медикамент в хода на проучването

Смяна биол. лечение	бр	%
да	37	34.6 %

Смяна биол. лечение	бр	%
не	70	65.4 %

Най-честите причини, които наложиха смяна на биологичния медикамент бяха – нежелано лекарствено събитие, понижен комплайънс при пациентите и/или самоволно преустановяване на лечението, наличие на неутрализиращи лекарствени антитела.

Таблица 52. Анализ на пациентите със смяна по групи на биологичния медикамент в хода на проучването

биологично лечение	бр	%
Адалимумаб	32	29.9 %
Голимумаб/Инфликсимаб	2	1.9 %
Инфликсимаб	24	22.4 %
Адалимумаб/Инфликсимаб	6	5.6 %
Проучване-ЯК инх./Тофацитиниб	1	0.9 %
Инфликсимаб/Клинично проучване	1	0.9 %
Инфликсимаб/Тофацитиниб	3	2.8 %
Инфликсимаб/Адалимумаб	2	1.9 %
Голимумаб(проучване)/Инфликсимаб	1	0.9 %
Ведолизумаб	12	11.2 %
Адалимумаб/Голимумаб	1	0.9 %
Адалимумаб/Ведолизумаб	9	8.4 %
Инфликсимаб/Адалимумаб/Ведолизумаб	1	0.9 %
Ведолизумаб/Инфликсимаб	1	0.9 %
Голимумаб/Ведолизумаб/Тофацитиниб	1	0.9 %

биологично лечение	бр	%
Адалимумаб/Инфликсимаб/Ведолизумаб/Инфликсимаб	1	0.9 %
Ведолизумаб(проучване)/Адалимумаб/Тофацитиниб	1	0.9 %
Инфликсимаб/Ведолизумаб/Тофацитиниб	1	0.9 %
Ведолизумаб/Тофацитиниб	1	0.9 %
Ведолизумаб/Адалимумаб	1	0.9 %
Адалимумаб/Тофацитиниб	2	1.9 %
Голимумаб	1	0.9 %
Ринвок	1	0.9 %
Инфликсимаб/ Тофацитиниб	1	0.9 %

При малка част от пациентите, включени в наблюдението - 19 (26,2%), се проведе интензифициране на биологичното лечение.

5.4.5.1 Анализ на нежеланите лекарствени събития в хода на биологичното лечение при пациенти с ЯК, включени в проучването

Установихме нежелани лекарствени събития при 28 (26,2%) пациента в хода на биологичното лечение (табл. 53).

Таблица 53. Анализ на нежеланите лекарствени събития при пациентите в хода на биологичното лечение

нежелани_реакции	бр	%
да	28	26.2 %
не	79	73.8 %

Най-честите нежелани събития бяха – астено-адинамия, гадене, еритема на кожата, уртикария, сърбеж, косопад и болезненост в мястото на подкожната апликация.

При 6-ма от пациентите поради клинично-лабораторни и образни данни за проявена латентна/активна туберкулоза беше проведено туберкулозостатично лечение. Тези пациенти бяха стриктно проследени от специалист пулмолог. При 4-ма от тях след успешно излекуване биологичната терапия се възобнови.

При един пациент – мъж на 46 г. с ляв колит, E2S3 на фона на лечение с Азатиоприн 100 mg/дневно и поддържаща терапия с Ведолизумаб 300 mg интравенозна инфузия на всеки 56 дни се установиха лабораторни данни за нетропения и анемия, както и ехографски данни за прогресираща спленомегалия. При пациента се проведе консулт с хематолог и бе извършена трепанобиопсия с морфология за хипопластичен костен мозък, без инфилтрация от Неходжкинов лимфом. При същият болен беше проведено и флоуцитометрично изследване, което не установи патологична В-клетъчна популация.

При двама от проследяваните пациенти настъпи летален изход. Първият пациент беше жена на 52 години, с язвен панколит, като причина за смърт се прие БТЕ (белодробна тромбоемболия). Вторият пациент беше мъж на 55 години, също с язвен панколит, починал след прекарана тежка Covid 19- пневмония и вероятна БТЕ.

5.5. Корелация между общия Мейо скор в началото и хода на биологичното лечение при изследваните пациенти с ЯК

Таблица 54. Анализ на общия Мейо скор в началото и в хода на биологичното лечение

	Период	N	Mean	Std. Deviation	Independentt -test	Интервал на доверие
Общ_Мейо скор	Начало	106	11.6698	.51124	t=80.37, p=0.0001	[7.68;8.07]
	Край	106	3.7925	.86978		

Средната стойност на общият Мейо скор при пациентите (n=106) е над > 8, което отговаря на тежка форма на ЯК, като се приближава до максималната референтна граница за този показател - 11,67. При включване на биологично лечение и в хода на проследяване на пациентите отбелязахме значителен спад (средно с 8 точки) в стойността на общия Мейо скор – 3,79, като това попада в групата пациенти от 1-6, или лека форма на ЯК (табл. 54). Този резултат съвпада с литературните данни. Анализът в проучване на Su C, Lewis JD, Goldberg B и съавт. отчита, че за да се определи клинично значимо подобрене в хода на заболяването, е необходимо спад с минимум 3 точки на общия Мейо скор, което има 88% чувствителност и 80% специфичност.

5.6. Корелация между общия Мейо скор при пациенти с/без лечение с Имуран и биологичен медикамент

Таблица 55. Анализ на общия Мейо скор при пациенти с/без лечение с Имуран

--

	Имуран	N	Ср.аритм.	Станд.откл.	Independent t test
Общ_Мейо скор	да	37	11.6757	.52989	t=0.86, p=0.963
	не	69	11.6667	.50488	
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					
a. период = начало					

В проследяваната от нас група пациенти с активна форма на ЯК (n=107), 37-дем лица са провеждали едновременно лечение с Имуран и съответния биологичен медикамент. При направената корелация в това проучване не открихме статистически значима разлика във формата на ЯК, оценена с помощта на общия Мейо скор, спрямо пациентите, които не са приемали Имуран в хода на лечението си (табл. 55).

5.7. Корелация между общия Мейо скор и броя левкоцити при пациенти с ЯК включени в проучването

Таблица 56. Анализ на общия Мейо скор към броя левкоцити в хода на проучването

Correlations					
			Диагноза	Общ_Мейо скор	Левкоцити
Spearman's rho	Диагноза	Correlation Coefficient	1.000	.337**	.143
		p	.	.000	.141
	Общ_Мейо скор	Correlation Coefficient	.337**	1.000	.213*
		Sip	.000	.	.028
	Левкоцити	Correlation Coefficient	.143	.213*	1.000
		p	.141	.028	.
a. период = начало					

			Общ_Мейо скор	Левкоцити
Spearman's rho	Диагноза	Correlation Coefficient	.	.
		p	.	.
	Общ_Мейо скор	Correlation Coefficient	1.000	.329**
		p	.	.001

	Левкоцити	Correlation Coefficient	.329**	1.000
		p	.001	.

При проведения корелационен анализ се отчита позитивна връзка между тежестта на ЯК, с повишаване стойността на общия Мейо скор и повишение стойностите на левкоцитите в групата на изследваните лица (табл. 56).

Таблица 57. Анализ на общия Мейо скор към броя тромбоцити в хода на проучването

		Диагноза	Общ_Мейо скор	Тромбоцити	
Spearman's rho	Диагноза	Correlation Coefficient	1.000	.337**	.306**
		p	.	.000	.001
	Общ_Мейо скор	Correlation Coefficient	.337**	1.000	.336**
		p	.000	.	.000
	Тромбоцити	Correlation Coefficient	.306**	.336**	1.000
		p	.001	.000	.
** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).					
а. период = начало					

На таблица 57 е представена корелация между общият Мейо скор и броя тромбоцити, като не се наблюдава статистическа значимост при тези два показателя.

5.8. Корелация на показателите CRP, ФКП и Общ Мейо скор в началото и в хода на биологично лечение при пациенти с ЯК

За статистическата обработка на разгледаните показатели беше използван paired t-test - начало-край на стойностите при 3 показателя. Статистическа значима е разликата в стойностите на CRP, ФКП и Общ Мейо скор в началото на включване на биологичното лечение и в хода на терапията.

Средната стойност на CRP в началото на проучването е 28,83±47,55 mg/L, като при включване на биологичното лечение се отчита значителен спад на показателя – 8,68±13,42 mg/L.

По отношение на ФКП беше описано понижаване на стойностите при пациентите с ЯК включени в проучването след започване и в хода на провеждане на биологично лечение, съответно – $1110,64 \pm 806,53 \text{ mg/kg}$ и $162,99 \pm 241,84 \text{ mg/kg}$.

При анализа на Общия Мейо скор в началото на проучването средната стойност е $11,67 \pm 0,51$, което отговаря на тежка форма на ЯК. Отново наблюдавахме статистическа значима разлика и по този показател, след включване на биологично лечение, като средната стойност беше $3,79 \pm 0,86$ – или лека форма на ЯК.

Таблица 58. Корелационен анализ на показателите - CRP, ФКП и общ Мейо скор

Paired Samples Statistics					
		Mean	Ср.аритм.	Станд.откл.	Paired t-tets
	CRP_начало	28.8347	106	47.54515	t=4.42, p=0.0001
	CRP_край	8.6795	106	13.42224	
	Фекален калпротектин_начало	1110.6436	107	806.52900	t=12.70, p=0.0001
	Фекален калпротектин_край	162.9945	107	241.83815	
	Общ Мейо скор_начало	11.6729	107	.50982	t=91.86, p=0.0001
	Общ Мейо скор_край	3.7944	107	.86590	

5.9. Анализ на Въпросник за качество на живот-Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-32, Скала за въздействието на дневната умора при пациенти с IBD (The Daily Fatigue Impact Scale- D-FIS) и Скала за самооценка на умората при пациенти с IBD (Inflammatory Bowel Disease-Fatigue (IBD-F) Self-assessment Scale) в хода на проучването

Трите въпросника, оценяващи качеството на живот и умората, бяха попълнени от общо 85 пациента с ЯК на биологично лечение, на хартиен и/или електронен вариант в хода на проучването.

Средната стойност на IBDQ-32 в разгледаната група пациенти (n=85) беше 188 (с минимална -72 и максимална - 224), което се доближава значително до максималния брой точки за този въпросник - 224. Това определя по-доброто качество на живот на пациентите, провеждащи биологично лечение (табл. 59).

В раздел 1 на IBD-F, средната стойност в описаната група пациенти беше $6,87 \pm 4,4$, което определя ниска степен на умора при пациентите, провеждащи биологично лечение. В раздел 2 на същата скала средната стойност на показателя е $16 \pm 16,5$. Този резултат определя ниска степен на въздействието на умора върху пациентите с активна форма на ЯК, провеждащи биологична терапия (табл. 59).

По отношение на третия въпросник - D-FIS, оценяващ дневната умора на пациентите (n=85), средната му стойност беше $9 \pm 7,6$, което определя отново ниска степен на умора при пациентите, провеждащи биологично лечение (табл. 59).

Таблица 59. Анализ на средните стойности на IBDQ-32, D-FIS и IBD-F

	N	Ранг	Мин. стойност	Макс. Стойност	Ср.аритм	Станд.откл.
IBDQ_32	85	152.00	72.00	224.00	188.4000	32.19738
D_FIS	85	26.00	.00	26.00	8.5176	7.57284
IBD_F1	85	19.00	.00	19.00	6.8706	4.38012
IBD_F2	85	59.00	.00	59.00	15.9412	16.48401

5.9.1. Корелация между IBDQ-32, D-FIS и IBD-F и пола на пациентите с ЯК в хода на проучването

За изчисляването на тези показатели беше използвана корелацията по Spearman (rho), между данни, които са количествени и качествени.

Слаба корелация, но значима статистически, съществува между пола и Въпросника за качество на живот при пациентите с ЯК. По-големи стойности на изследвания въпросник се описаха при мъжете, т.е. те са с по-добро качество на живот от жените (табл. 60).

Таблица 60. Корелация между IBDQ-32 и пола

			пол	IBDQ_32
Spearman's rho	пол	rho	1.000	-.221*
		p	.	.043
		N	107	85
	IBDQ_32	rho	-.221*	1.000
		p	.043	.
		N	85	85

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

При жените бяха установени по-високи стойности на Скалата за въздействието на дневната умора, което определя и по-голямата уморяемост в тази група пациенти. Корелацията е слаба, но значима статистически (табл. 61).

Таблица 61. Корелация между D-FIS и пола

			пол	D_FIS
Spearman's rho	пол	rho	1.000	.221*
		p	.	.043
		N	107	85

	D_FIS	rho	.221*	1.000
		p	.043	.
		N	85	85
*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).				

Не беше наблюдавана статистически значима корелация между раздел 1 и раздел 2 на Скала за самооценка на умората при пациенти с IBD.

5.9.2. Анализ на корелацията между наличието/липсата на анемия и дневната умора при пациентите с ЯК в хода на проучването

При проведения сравнителен анализ с t-тест между наличието на анемия и дневната умора при пациентите, не бе открита статистически значима корелация (табл. 62).

Таблица 62. Корелация между анемия и D-FIS

	Анемия	N	Ср.аритм	Станд.откл.	Independent t-test/p-ниво на значимост	Интервал на доверие
D_FIS	да	51	9.1765	8.35394	t=0.982, p=0.329	[-1.68;4.98]
	не	34	7.5294	6.20965		

5.10. Сравнителен анализ по показателите CRP, ФКП и Общ Мейо скор за всеки биологичен медикамент, използван в това проучване

Сравненията тук бяха направени с Paired t-test, като отново се обсъждат сравнени средните стойности, след което се посочва t и статистическата значимост.

Адалимумаб

Пациентите, които са провели лечение с Адалимумаб са 56. В началото на изследването средната стойност на CRP беше $33,32 \pm 54,39$ mg/L, като в хода на проучването се наблюдава статистически значим спад в неговата стойност – $8,64 \pm 13,63$ mg/L. Значимо понижение се наблюдава и при ФКП: средна стойност в началото- $1072,32 \pm 645,89$ mg/kg и средна стойност в хода на проучването- $172,72 \pm 281,20$ mg/kg. Преди включване на биологично лечение Общия Мейо скор при изследваните лица беше почти 12, което отговаря на тежка форма на ЯК, но в хода на проучването Общия Мейо скор беше <6, което е лека форма. Подобно на нашите данни, в проучване на Reinisch, Sandborn и съавт. проведено в Северна Америка и Европа при пациенти с ЯК, Общ Мейо скор >12 и ендоскопски Мейо скор >2, с липса на отговор от конвенционално лечение, на 8-ма седмица 18,5% от пациентите в групата 160/80 Адалимумаб са в ремисия ($p=0,031$) спрямо 9,2% на групата placebo.

Таблица 63. Сравнителен анализ при пациентите на лечение с Адалимумаб

Адалимумаб					
	Ср.аритм	N	Станд.откл.	Paired t-test/ p-ниво на значимост	Интервал на доверие
CRP_начало	33.3212	56	54.39547	t =3.51, p=0.001	[10.61;38.73]
CRP_край	8.6425	56	13.63403		
ФКП_начало	1072.3157	56	645.88716	t =11.30, p=0.0001	[740.13;1059.0 3]
ФКП_край	172.7273	56	281.20762		
Общ Мейо скор-начало	11.7143	56	.49412	t =73.7, p=0.0001	[7.74;8.18]
Общ Мейо скор-край	3.7500	56	.69413		

Инфликсимаб

Пациентите, преминали през лечение с Инфликсимаб, са 45. Открита беше статистическа значима разлика по отношение и на трите показателя - CRP, ФКП и Общ Мейо скор. В началото на проучването средната стойност на CRP беше $22,24 \pm 32,30$ mg/L, като в хода на проучването средната му стойност беше $9,0 \pm 14,30$ mg/L. При проследяването на ФКП също беше описана положителна динамика в средната стойност в хода на проучването. При всички пациенти с ЯК, провеждащи лечение с Инфликсимаб, средната стойност на Общия Мейо скор е < 6 , което отговаря на лека форма на заболяване (табл. 64).

Таблица 64. Сравнителен анализ при пациентите на лечение с Инфликсимаб

Инфликсимаб					
	Ср.аритм	N	Станд.откл.	Paired t-test/ p-ниво на значимост	Интервал на доверие
CRP_начало	22.2493	45	32.30384	t =2.68, p=0.001	[3.28;23.10]
CRP_край	9.0541	45	14.30982		
ФКП_начало	1174.4002	45	964.32159	t =7.03, p=0.0001	[710.12;1280.6 0]
ФКП_край	179.0309	45	233.94768		
Общ Мейо скор_начало	11.5778	45	.58344	t =48.5, p=0.0001	[7.47;8.12]
Общ Мейо скор_край	3.7778	45	1.02000		

Голимумаб

Шест пациента с ЯК са провели лечение с Голимумаб. При тях не се наблюдаваше статистически значима разлика в средната стойност на CRP и ФКП в началото и в хода на биологичното лечение. Статистически значима стойност имаше понижението в стойностите на Общия Мейо скор – със средна стойност в началото - $11,66 \pm 0,51$ и съответно в хода на проучването – $4,16 \pm 0,40$ (табл. 65).

Таблица 65. Сравнителен анализ при пациентите на лечение с Голимумаб

Голимумаб					
	Ср.аритм	N	Станд.откл.	Paired t-test/ p-ниво на значимост	Интервал на доверие
CRP_начало	14.1583	6	12.62768	t =1.02, p=0.351	[3.28;23.10]
CRP_край	11.5233	6	13.53516		
ФКП_начало	712.1183	6	829.26286	t =1.78, p=0.135	[710.12;1280.6 0]
ФКП_край	95.7667	6	57.61801		
Общ Мейо скор_начало	11.6667	6	.51640	t =33.5, p=0.0001	[7.47;8.12]
Общ Мейо скор_край	4.1667	6	.40825		

Ведолизумаб

Проследихме 27 пациента на лечение с Ведолизумаб. Открихме статистическа значима разлика в стойностите, както на CRP, така и на ФКП спрямо началото и в хода на биологичното лечение. При стойностите на ФКП разликата е със значително по-голяма значимост. По отношение на Общия Мейо скор, всички пациенти в началото са с тежка форма на ЯК, като в хода на лечението средната стойност на Общия Мейо скор е $3,85 \pm 0,81$, което отговаря на лека форма ЯК (табл. 66).

Таблица 66. Сравнителен анализ при пациентите на лечение с Ведолизумаб

Ведолизумаб					
	Ср.аритм	N	Станд.откл.	Paired t-test/ p-ниво на значимост	Интервал на доверие
CRP_начало	35.3619	27	61.30166	t =2.15, p=0.041	[3.28;23.10]
CRP_край	9.3444	27	11.72232		
ФКП_начало	1127.5833	27	690.09884	t =7.13, p=0.0001	[710.12;1280.6 0]
ФКП_край	238.6089	27	298.54580		
Общ Мейо скор_начало	11.6667	27	.55470	t =40.54, p=0.0001	[7.47;8.12]
Общ Мейо скор_край	3.8519	27	.81824		

Тофацитиниб

При 11 пациента беше проведено лечение с Тофацитиниб. Нашите данни показваха статистическа значима разлика в стойностите на ФКП в началото и хода на проучването – съответно $1503,59 \pm 615,10$ mg/kg спрямо $244,46 \pm 285,61$ mg/kg. Анализът на данните показва, че Общият Мейо скор в началото на лечението достига 12 точки, а в хода на лечение с Тофацитиниб е $4 \pm 0,77$. Регресионните анализи, проведени в проучванията

ОСТАВЕ 1 и 2, показват, че понижаването на CRP в 4-та седмица и на Общия Мейо скор на 2-ра седмица представляват предиктори за постигане на добър клиничен отговор, клинична и ендоскопска ремисия.

Таблица 67. Сравнителен анализ при пациентите на лечение с Тофацитиниб

Тофацитиниб					
	Ср.аритм	N	Станд.откл.	Paired t-test/ p-ниво на значимост	Интервал на доверие
CRP_начало	27.9245	11	37.07418	t =1.04, p=0.319	[-13.04;36.18]
CRP_край	16.3527	11	21.52120		
ФКП_начало	1503.5955	11	615.10931	t =7.36, p=0.0001	[878.07;1640.1 9]
ФКП_край	244.4636	11	285.61257		
Общ Мейо скор_начало	11.7273	11	.46710	t =54.86, p=0.0001	[7.41;8.04]
Общ Мейо скор_край	4.0000	11	.77460		

Упадацитиниб

В описаното проучване само един пациент провежда лечение с Упадацитиниб. Поради това не може да се направи сравнение за статистическа значимост, а само описание на средните стойности на показателите в съответните периоди. Анализът на данните показва леко покачване в стойностите на CRP, но тенденция към спад по отношение на ФКП – средна стойност преди включване на Упадацитиниб - 1000 mg/kg и в хода на лечението - 259 mg/kg. Позитивна тенденция се наблюдава и спрямо Общия Мейо скор (табл. 68).

Таблица 68. Сравнителен анализ при пациент на лечение с Упадацитиниб

Упадацитиниб	N	Мин.ст-ст	Макс.ст-ст	Ср.аритм
CRP_начало	1	4.59	4.59	4.5900
CRP_край	1	14.75	14.75	14.7500
ФКП_начало	1	1000.00	1000.00	1000.0000
ФКП_край	1	259.40	259.40	259.4000
Общ Мейо скор_начало	1	12.00	12.00	12.0000
Общ Мейо скор_край	1	5.00	5.00	5.0000

5.11. Продължителност на биологичното лечение в групата пациенти с ЯК, включени в проучването

Вариацията във времето на лечение при изследваните лица е в широки граници. Установено е в хода на изследването, че най-кратката продължителност е 2 месеца, а най-дълго продължилата терапия е 96 месеца (табл. 69).

Таблица 69. Продължителност на биологичното лечение (в месеци)



5.12. Период от диагностициране на заболяването до започване на биологично лечение при изследваните лица с ЯК

В проучената група пациенти с активна форма на ЯК времето от поставяне на диагнозата до започване на биологично лечение варира от 5 месеца до 40 години. Нашият анализ показва, че при 66 (61,7%) от изследваните лица в проучването, биологичното лечение е започнато <5 години след диагностициране на ЯК.

5.13. Оперативно лечение при пациенти с ЯК, включени в проучването

Само при един пациент от групата с активна форма на ЯК, провеждащи биологично лечение, се извърши оперативно лечение. Касае се за мъж с диагноза язвен колит поставена на 40 годишна възраст. Близо 30 години след диагностицирането, поради изразена активност, фамилна анамнеза за ракова болест на колона и патоморфологично доказан умерено диференциран тубулозвилозен полип, е проведена левостранна хемиколектомия с трансверзоанастомоза. Следват многократни периоди на тласък на болестта. След поредната хоспитализация в Клиника по гастроентерология е взето решение за включване на биологично лечение. На първата година от лечението при пациента не се наблюдаваше добър клиничен отговор, като поради изразената тазова

инконтиненция, нарушаваща качеството на живот пациентът бе насочен за повторна оперативна интервенция.

5.14. Проследяване на пациентите – ход на заболяването. Преживяемост.

Биологичното лечение на пациентите с ЯК (n=105), включени в това проучване, продължава. Проследяването им се извършва на всеки 6 и 12-сет месеца от начало на лечението в Клиниката по гастроентерология на УМБАЛ „Св. Марина“ гр. Варна. На всеки 6 месеца се провеждат клинично-лабораторни изследвания и абдоминална ехография, а на 12-тия месец и ФКС. Наблюдението на болните се извършва от мултидисциплинарен екип от специалисти – гастроентеролог, диетолог, специалист по образна диагностика и патолог.

Летален изход в хода на заболяването беше установено при двама пациенти, съответно на 13-ти и 15-ти месец от начало на биологично лечение.

5.15. Регистър на пациентите с ЯК на биологична терапия, лекувани и наблюдавани в Клиниката по гастроентерология, хепатология и хранене, УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна

Създаден е регистър на пациентите с активна форма на ЯК на биологично лечение във вид на таблица Excel. Регистърът съдържа подробна информация за различни показатели и проведени инвазивни изследвания. Всеки пациент има пореден номер в таблицата, което позволява надграждане на регистъра. Включените данни в таблицата позволяват да се направи обобщена извадка за всеки един пациент.

5.16. Предложение на алгоритъм за биологично лечение при пациентите с активна форма на ЯК, неотговарящи на конвенционална терапия.

Въз основа на нашия опит в биологичното лечение на пациентите с активна форма на ЯК, предлагаме следния подход:

Откриване на правилния пациент за биологично лечение – с липса на отговор от конвенционална терапия, доказана кортикозависимост, доказана кортикорезистентност.

Избор на правилния медикамент за лечение, съобразено с възрастта на пациента, наличие/липса на придружаващи заболявания, наличие/липса на ЕИП, наличие/липса на нежелани лекарствени реакции и желанието на пациента, свързано с начина на прием на биологичното средство.

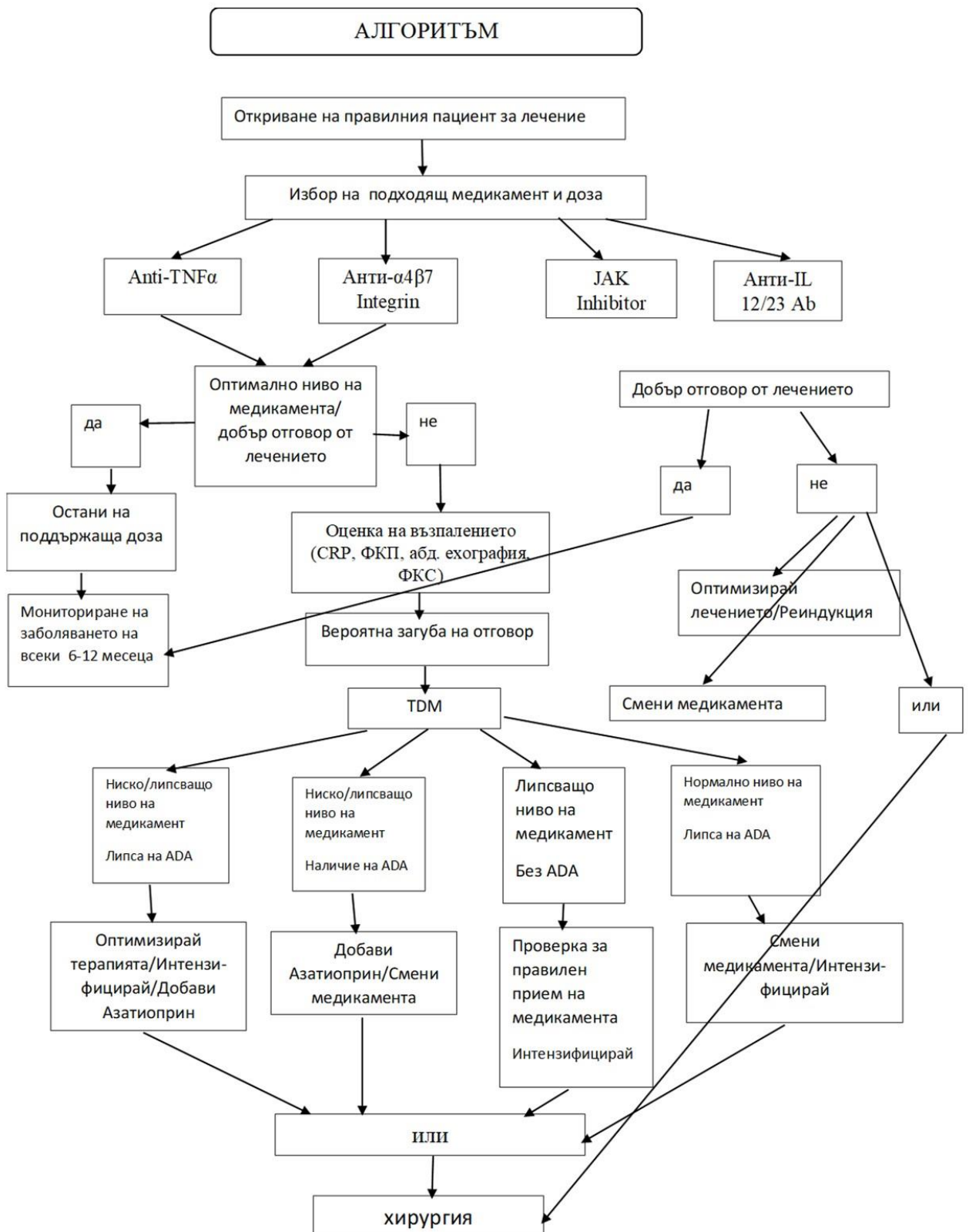
След избор на медикамента, при добър отговор от лечението, пациентът остава на поддържаща доза, като подлежи на проследяване в съответния клиничен център на всеки 6 и 12 месеца.

При липса на адекватен терапевтичен отговор е необходимо да се извърши оценка на възпалението – изследване на основни серумни и фекални маркери, провеждане на абдоминална ехография, ФКС и хистологично изследване.

Следващата стъпка е провеждане на терапевтично лекарствено мониториране при пациентите, лекувани с Anti-TNF α и Анти- α 4 β 7 Integrin. При ниско/липсващо ниво на медикамент и липса на ADA - оптимизирай терапията/интензифицирай/добави Азатиоприн. При ниско/липсващо ниво на медикамент и наличие на ADA - добави Азатиоприн/смени медикамента. При липсващо ниво на медикамент, без доловими ADA - проверка за правилен прием на медикамента или интензифицирай. При нормално ниво на медикамент и липса на ADA – смяна на медикамента или интензифицирай.

При пациентите на лечение с JAK Inhibitor и Анти-IL 12/23 Ab при липса на адекватен терапевтичен отговор и след оценка на възпалението – смяна на медикамента или повторна реиндукция.

Във всички случаи на неповлияване от описаните терапевтични стъпки се пристъпва към оперативно лечение.



6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Язвеният колит е идиопатично заболяване и независимо, че много изследвания са посветени в изучаването на неговата патофизиология, точната етиология все още не е известна. Клиничното протичане на ЯК е непредвидимо, с редуващи се периоди на обостряне и ремисия.

Въвеждането на биологичните медикаменти промени революционно лечението на пациентите с активна форма на ЯК. Те представляват основен компонент на съвременната персонализирана терапия на пациентите с ЯК. При тези с изразена възпалителна активност биологичната терапия има потенциал за постигане на ремисия. При липса на подходящ терапевтичен режим, при пациентите с ЯК е налице влошено качество на живот, с висока заболеваемост, която често води до усложнения, изискващи хоспитализация и оперативно лечение.

В краткосрочен план, клиничната ремисия е най-важната цел на конвенционалното и биологичното лечение. Нашият опит в използването на биологичните средства показва, че правилният подбор на пациенти и дозов режим, както и стриктното клинично-терапевтично мониториране на болните с активна форма на ЯК допринасят за настъпването на желаната дългосрочна ремисия. Настоящото наблюдение установи очакваната висока ефективност на биологичните медикаменти, както и тяхната безопасност в лечението на активния язвен колит – заболяване със социална значимост и предизвикателство в съвременната гастроентерология.

7. ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите от клиничното наблюдение можем да направим следните изводи:

1. Ранното използване на биологични средства или малки молекули позволява пациентите с активна форма на ЯК да достигнат клинична, ендоскопска и хистологична ремисия.
2. Биологичните средства показват висока ефикасност и безопасност за индукция и поддържане на ремисия при пациенти с умерено-тежка до тежка форма на ЯК.
3. Неинвазивният серумен биомаркер – CRP и фекалният възпалителен биомаркер – ФКП са удобни и ефективни за наблюдение на пациентите с активна форма на ЯК, провеждащи биологично лечение.
4. Терапевтичното лекарствено мониториране намира все по-голямо приложение, като потенциална стратегия за оптимизиране на терапията.
5. Ехографското изследване на дебелото черво може да служи като неинвазивен маркер за оценка на хистологичната активност при пациентите с активна форма на ЯК.

6. В нашето проучване не се отчете статистическа значима разлика в достигането на ремисия при пациентите на монотерапия или едновременна с Азатиоприн.
7. Клиничните симптоми при пациентите с активна форма на ЯК са пряко асоциирани с биохимичните и ендоскопски показатели, като тяхната позитивна динамика по време на биологично лечение представлява предиктор за понижен риск от рецидив и колектомия.
8. Въвеждането на биологичната терапия понижава необходимостта от оперативно лечение и свързаните с това усложнения при пациентите с активна форма на ЯК.
9. Правилният избор на биологичен медикамент спомага за по-добро качество на живот при пациентите с ЯК.

8. ПРИНОСИ

Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер:

1. За първи път в България е направена комплексна оценка на болните с активен язвен колит на биологична терапия.
2. Извършена е цялостна клинична оценка на пациенти с ЯК в хода на провежданото биологично лечение.
3. Потвърдено е значението на неинвазивните възпалителни маркери CRP и ФКП за определяне активността на болестта и за проследяване на пациентите.
4. Оценена е ролята на абдоминалната ехография като бърз и надежден метод за диагностика на активна болест и проследяване на резултата от лечението.
5. Потвърди се важността на ендоскопското изследване на дебелото черво, с комплексната оценка на активността, използвайки точкова система за оценка – Мейо скор, както необходимостта от хистоморфологичното проследяване в хода на биологичното лечение с оглед установяване на лигавично оздравяване.
6. Извършен е сравнителен анализ на клинични симптоми, лабораторни показатели, ендоскопски и морфологични находки преди започване и по време на биологичното лечение.
7. Използваните въпросници за оценка качеството на живот и на умората при пациенти, провеждащи биологично лечение, допринасят за цялостната оценка на провежданата терапия.
8. Предложен е алгоритъм за биологично лечение на пациенти с активен язвен колит, неотговарящи на стандартната терапия.
9. Създаден е регистър на пациентите с активна форма на язвен колит, провеждащи биологично лечение.

9. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. Петрова А, Стамболийска М, Цанева М, Бойкова П. Три години опит в лечението на пациентите с тежка форма на язвен колит с биоподобни Infliximab(Remsima). Известия на Съюза на учените – Варна, Серия медицина и екология. 2019; 2:24-
2. Петрова А, Стамболийска М. JAK Инхибитори и мястото им в лечението на язвения колит. Списание Мединфо. 2021; 34-37.

Научни съобщения на международни и национални симпозиуми и конференции

1. FALK Symposium, Prague, Czech Republic-участие с постер на тема „One year experience in treating patients with severe ulcerative colitis with biosimilar (Infliximab)- Remsima, 2016
2. Гастрофорум-новости, Варна, участие с представяне на самостоятелен доклад – „Туберкулоза и IBD”, 2019
3. IV Takeda GI Academy, Sofia-участие с представяне на самостоятелен доклад - “Клиничен случай на пациент с ранен стадии на УК“, 2022

Благодаря на всички, които допринесоха този труд да се осъществи:

Моят научен ръководител Доц. д-р Диана Тодорова Ганчева-Томова, дм за напътствията и помощта.

Моят учител Доц. д-р Миглена Стамболийска, дм с почит за куража и подкрепата.

Колегите от Клиника по гастроентерология към УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна.

Колегите от Клинична лаборатория към УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна.

Колегите от Клинична патология към УМБАЛ „Св. Марина“ - гр. Варна

Доц. д-р Силвия Николова, дм за експертната статистическа обработка на данните.

Семейството ми за безкрайната обич.