

Медицински университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна

Втора катедра по вътрешни болести

УС по гастроентерология, хепатология и хранене

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

Дисертационен труд

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“ на

Д-р Асияна Христофорова Петрова

Научна специалност „Гастроентерология“

Научен ръководител

Доц. Д-р Диана Тодорова Ганчева-Томова, дм

Варна, 2023 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

1. ВЪВЕДЕНИЕ	10
2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	12
2.1. Описание на болестта	12
2.2. Епидемиология	12
2.3. Исторически бележки	13
2.4. Патогенеза	13
2.5. Протичане и ход на болестта	14
2.6. Екстраинтестинални прояви на болестта	15
2.7. Индекси и оценка на активността	17
2.8. Хистологични промени	19
2.9. Лигавично оздравяване	20
2.10. Образни методи за диагностика	21
2.11. Серумни и фекални маркери	22
2.12. Оперативно лечение на пациентите с язвен колит	25
2.13. Биологична терапия при пациенти с ЯК	26
2.14. Особенности в лечението	31
2.15. Причини за неуспех или преустановяване на лечението	32
2.16. Налични биологични медикаменти	34
2.17. Видове биологични медикаменти	37
2.18. Първична липса на отговор	43
2.19. Загуба на отговор	45
2.20. Лекарствено мониториране	45

2.21. Нежелани лекарствени събития	49
2.21. Бременност и биологична терапия	51
2.22. Диета и биологична терапия при пациентите с ЯК	52
2.23. Качество на живот	53
2.24. Заключение	55
3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	
3.1. Цел	56
3.2. Задачи	56
3.3. Включващи критерии	57
3.4. Изключващи критерии	57
4. МАТЕРИАЛ – ИЗСЛЕДВАНИ ЛИЦА	58
5. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ	59
5.1. Основни диагностични методи	59
5.2. Лабораторно-клинични изследвания	59
5.3. Ултразвуково изследване на коремни органи	60
5.4. Фиброколоноскопия	60
5.5. Хистоморфологично изследване	61
5.6. Монреалска класификация за обхват и тежест на язвения колит	61
5.7. Индекс на Мейо	62
5.8. Въпросници за качеството на живот и индекси за оценка на умората	62
5.9. Статистически методи	62
6. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	64
6.1. Демографски характеристики на изследваните пациенти	64

6.1.1. Демографски и основни характеристики на заболяването в изследваната група пациенти с ЯК	64
6.2. Клинична характеристика на пациентите	67
6.2.1. Придружаващи заболявания	67
6.2.2. Екстраинтестинални прояви при пациентите с ЯК	69
6.2.3. Резултати за телесно тегло и ръст	72
6.3. Определяне на клиничната характеристика на ЯК	72
6.3.1. Разпределение на пациентите спрямо обхвата на ЯК по Монреалската класификация в началото на биологичното лечение	72
6.3.2. Анализ на клиничните симптоми	73
6.3.3. Сравнителен анализ на лабораторните показатели, имащи отношение към клиничната характеристика на пациентите с ЯК	75
6.3.3.1. Сравнителен анализ на хематологични показатели	75
6.3.3.2. Сравнителен анализ на биохимични показатели	81
6.3.3.3. Сравнителен анализ на фекални маркери	86
6.3.3.4. Сравнителен анализ на терапевтичното лекарствено мониториране	88
6.3.3.5. Сравнителен анализ за опортюнистични инфекции	89
6.3.3.6. Сравнителен анализ на имунологичните показатели	89
6.3.4. Място на абдоминалната ехография в диагностиката и проследяването на пациентите с ЯК	90
6.3.4.1. Анализ на данните за дебелина на дебелочревната стена	91
6.3.4.2. Анализ на данните за загуба на нормална хаустрация на колона	92
6.3.4.3. Анализ на данните за липсваща перисталтика на колона	93

6.3.5. Място на фиброколоноскопията (ФКС) в диагностиката и проследяването на пациентите с ЯК	95
6.3.5.1. Анализ на обхвата на ЯК в началото на проучването	95
6.3.5.2. Анализ на обхвата на ЯК по Монреалската класификация в хода на проучването	96
6.3.5.3. Анализ на ендоскопските промени, описани в началото и хода на проучването	96
6.3.5.4. Анализ на ендоскопския Мейо скор в началото и хода на проучването	104
6.3.5.5. Анализ на лигавичното оздравяване в хода на проучването.	106
6.3.5.6. Анализ на общия Мейо скор в хода на проучването	108
6.4. Проведено лечение на пациентите с ЯК в хода на проучването	108
6.4.1. Анализ на пациентите, провели лечение с глюкокортикостероиди (ГКС) преди започване на биологичното лечение	108
6.4.2. Анализ на пациентите, провели лечение с 5-ASA и имуран в хода на биологичното лечение	109
6.4.3. Анализ на пациентите, провели лечение с пробиотик и човешки албумин в началото и хода на биологичното лечение	110
6.4.4. Анализ на пациентите, провели лечение с НМХ (нискомолекулен хепарин) и желязосъдържащ препарат в началото и хода на биологичното лечение	111
6.4.5. Анализ на пациентите, провели биологично лечение в хода на проучването	112
6.4.5.1 Анализ на нежеланите лекарствени събития в хода на биологичното лечение	115
6.5. Корелация между общия Мейо скор в началото и хода на биологичното лечение при изследваните пациенти с ЯК	116
6.6. Корелация между общия Мейо скор при пациенти с/без лечение с Имуран и биологичен медикамент	116
6.7. Корелация между общия Мейо скор и броя левкоцити	117

6.8. Корелация на показателите CRP, ФКП и Общ Мейо скор в началото и хода на биологично лечение	119
6.9. 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	120
6.9.1. Корелация между IBDQ-32, D-FIS и IBD-F и пола на пациентите с ЯК в хода на проучването	120
6.9.2. Анализ на корелацията между наличието/липсата на анемия и дневната умора при пациентите с ЯК в хода на проучването.	122
6.10. Сравнителен анализ по показателите CRP, ФКП и Общ Мейо скор за всеки биологичен медикамент, използван в проучването	122
6.11. Продължителност на биологичното лечение в изследваните пациенти с ЯК	126
6.12. Период от диагностициране на заболяването до започване на биологично лечение при изследваните лица с ЯК.	126
6.13. Оперативно лечение при пациенти с ЯК, включени в проучването	127
6.14. Проследяване на пациентите – ход на заболяването. Преживяемост	128
6.15. Регистър на пациентите с ЯК на биологична терапия, лекувани и наблюдавани в Клиниката по гастроентерология, хепатология и хранене, УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна	128
6.16. Предложение на алгоритъм за биологично лечение при пациентите с активна форма на ЯК, неотговарящи на конвенционална терапия	128
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	130
8. ИЗВОДИ	132
9. ПРИНОСИ	133

10. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	134
11. БИБЛИОГРАФИЯ	135
12. ПРИЛОЖЕНИЯ	154

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 (1). Очаква се тяхното глобално разпространение да засегне близо 30 милиона души до 2025 г. (3, 6, 114). Патогенезата на ЯК е сложна и все още неясна (4, 10). Болестта често прогресира във времето, протича с чести тласъци, което налага клиничната оценка и лечение да следват нейната динамична природа (187).

Язвеният колит е идиопатично заболяване на червата, което води до появата на непрекъснато възпаление на лигавицата, от ректума до проксималната част на дебелото черво (4). Генетичните фактори, въздействието на околната среда, автоимунитетът 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 (192).

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 (8, 9). 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 (153). 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 (16). Терапевтичните цели при ВЗЧ се измениха с въвеждането на биологичната терапия. Тези медикаменти доказаха, че е възможно овладяване на лигавичното възпаление (16). 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 (16). 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.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

2.1. Описание на болестта

Язвеният колит (ЯК) е хронично възпалително заболяване на червата (ВЗЧ), последица от комбинация между генетични фактори, експозиция от околната среда и специфичен имунен отговор на чревната микрофлора. Редица провъзпалителни цитокини, включително интерлевкин-4 (IL-4), IL-5, IL-6, IL-10 и тумор некротизиращ фактор-алфа (TNF- α), играят централна роля в медирането на този имунен отговор. Възпалителният процес е ограничен само до лигавицата и субмукозата на дебелото черво.

Обичайно заболяването засяга ректума и се разпространява проксимално към други сегменти на дебелото черво. Проявява се клинично с температура, коремна болка, кървава диария, тенезми, редуция на тегло, неотложна дефекация и умора. Това довежда до влошаване в качеството на живот, работоспособността и повишен риск от развитие на колоректален карцином. Характеризира се с повтарящи се пристъпи и периоди на ремисия.

Определението за „високорисков“ ЯК е мултифакторно и според различни проучвания може да включва: млада възраст, мъжки пол, екстензивна и изразена активност на заболяването в началото, първичен склерозиращ холангит, нужда от провеждането на терапия със стероиди и отказ от тютюнопушене (15).

2.2. Епидемиология

В световен мащаб ЯК има висока заболеваемост, а честотата и разпространението му се повишават с времето, като не се наблюдава разлика между половете (13). Началото на болестта се проявява предимно при по-млади хора, обикновено през третото и четвъртото десетилетие от живота. Същевременно е добре описано бимодалното разпределение на начало на заболяването с незначителен втори пик, възникващ при по-възрастните пациенти (110, 141).

Със застаряването на населението не е неочаквано увеличението в броя на пациентите, които получават диагноза ЯК в по-късна възраст. По какъв начин тази група пациенти се различава от тези, диагностицирани в по-ранна възраст все още е предмет на дискусия. Някои проучвания сочат, че болните с късна изява на ЯК са с по-малък обхват на

чревно засягане, но по-агресивно клинично протичане. Обратно, в други по-нови доклади се посочва, че ЯК с късно начало може да има по-благоприятно клинично протичане (14).

2.3. Исторически бележки

За първи път през 1793 г. Матю Бейли изказва предположение за пациенти загинали от болестта „язвен колит“ (33). Първият публикуван клиничен случай на „язвен колит“ от Самуел Уилкс от Лондон е през 1859 г., за 42-годишна жена, която умира след няколко месеца с диария и треска (219). Аутопсията ѝ показва трансмурално възпаление на дебелото черво и илеум, първоначално обозначено като „обикновен язвен колит“, но век по-късно е дефинирано като болест на Крон.

През 1875 г. Уилкс и Моксън описват клиничен случай на млада жена, с тежка кървава диария, при която са установени улцерации и възпаление на цялото дебело черво. До 1909 г. близо 317 пациента са хоспитализирани в Лондон със съмнения за „язвен колит“, като много от тях са починали от перфорация на дебелото черво, перитонит, кървене, сепсис и белодробна емболия. Едва през XX век подобни случаи са описани в Европа и Америка. През 1938 г. е проведено лечение при тези пациенти със сулфонамиди, а след това през 1946 г. и с антибиотици (92).

2.4. Патогенеза

Язвеният колит е многофакторно заболяване, като роля в неговата патогенеза имат генетичното предразположение, дефектите на епителната бариера, нарушението на имунния отговор и факторите от околната среда (15, 204). При проведен наскоро метаанализ на проучвания за асоцииране на генома (GWAS) са идентифицирани 163 случая на локуси, свързани с ЯК и БК. Тези локуси съдържат гени, участващи в процеса на автофагия, разпознаването на микроорганизми, лимфоцитната сигнализация, отговора на ендоплазмения ретикулум и цитокиновата сигнализация (147, 182, 220).

Точната етиология на ЯК остава неясна и се приема, че коменсалната луминална флора предизвиква неподходящ и свръхактивен имунен отговор на лигавицата при генетично чувствителни индивиди, което причинява чревно увреждане. HLA гени от клас II DR2, DR9 и DRB1*0103, са доказани като потенциално предразполагащи към ЯК, а

DRB1*0103 е значително свързан със склонност към заболяването, по-голям обхват и повишен риск от колектомия. От друга страна, HLA класът II DR4 се счита за протективен ген при пациенти с ЯК (49, 116, 161).

Факторите, които участват в патофизиологията на ЯК, са влошен имуен отговор, увреждане на епителната бариера и интестиналната микрофлора. Не е напълно известно дали специфични бактериални щамове са отговорни за индуцирането на чревното възпаление, но при засегнатите пациенти се описва повишена бактериална инвазия в тъканите. Следователно дисбиозата е фактор в патогенезата на ЯК (96, 120).

Началото на болестта се иницира от събития, които увреждат лигавичната бариера, променят нормалния баланс на чревната микрофлора и абнормно стимулират имунната система на червата.

Освен генетичния профил на пациентите с ЯК, болестта включва нарушени имунни реакции срещу интралуменните и мукозни антигени, включващи обикновено коменсална флора. Предполага се, че хроничният възпалителен отговор възниква след инфекция с патогенен организъм като *Shigella* spp. или *Campylobacter* spp., който остава в чревната тъкан. Експозицията на микробни пептиди, които имат общи имуногенни елементи с автоантигени, предизвиква нарушаване на имунната толерантност към ендогенните чревни антигени. По този начин възможна предпоставка за ЯК е деструктивен възпалителен отговор, насочен към самоантигени като муцин, гоблетни клетки и колоноцити. Автоантителата в лигавицата на дебелото черво могат да играят роля в патогенезата на това заболяване (188, 190).

Съществуват също така значителни доказателства, че дефектната имунорегулация на лигавицата, включително абнормни промени в Т-клетките, В-клетките, гранулоцитите, макрофагите и произвежданите от тях цитокини и хемокини, играе основна роля в патогенезата на ЯК (109).

2.5. Протичане и ход на болестта

Язвеният колит е хетерогенно заболяване, при което и до днес остава трудно да се прогнозира неговия специфичен клиничен ход. Поради тази причина разпознаването на някои индивидуални фактори в процеса на диагнозата допринася за оптимизиране и персонализиране на терапията (64).

Предиктори за агресивен ход на заболяването са младата възраст при поставяне на диагнозата, обширното заболяване, извънчревните прояви, наличието на ендоскопски признаци за активност и повишени възпалителни биомаркери - фекален калпротектин (ФКП) и С-реактивен протеин. При пациенти с алармиращи симптоми ранното използване на биологични медикаменти може да предотврати появата на сериозни негативни резултати и прогрес на заболяването.

Описани са няколко проучвания на отношението между апендектомията и ЯК. В по-голяма част от тях е доказана потенциалната защитна полза за риска от развитие на ЯК, особено в ранна възраст.

2.6. Екстраинтестинални прояви на болестта

Качеството на живот на пациентите с ЯК може да бъде нарушено от наличието на екстраинтестинални прояви (ЕИП). Необходимо е да се познава степента на разпространение, патофизиологията и клиничната картина на ЕИП, за да бъдат адаптирани терапевтичните възможности (18, 112).

Най-често се засягат ставите, кожата или очите, но могат да бъдат ангажирани и други органи като черния дроб, белия дроб и панкреаса. Периферният артрит, еписклеритът или еритема нодозум могат да бъдат свързани с активно чревно възпаление и могат да се подобрят при стандартно лечение (25). Извънчревните усложнения могат да се проявят клинично преди или след появата и диагностицирането на ВЧЗ.

Ревматологичните изяви при пациентите с ВЧЗ са известни в литературата, но едва в края на 1950 г. артритът, асоцииран с тях, е отделен в отделна категория от класическия ревматоиден артрит (72). Gravallese and Kantrowitz подразделят ревматологичните състояния, свързани с ВЧЗ, в 4 категории: серонегативен артрит, засягащ периферните стави, самоограничаващ се, и с липса на ставни деформации, чиято активност се определя от активността на ВЧЗ - в 15-20%; спондилит, клинично и рентгенографски сходен с идиопатичния анкилозиращ спондилит - в 3-6% от случаите; двустранен симетричен сакроилиит в 4 до 18 % от случаите; васкулит, остеопроза и септичен артрит (25, 26, 70). Честотата на артритата при ВЧЗ намалява с нарастване на възрастта, като проучванията показват 25% честота в популацията от 20 до 30 годишна възраст и едва 2% честота за тази от 50 до 60 годишна възраст. При жените се засягат предимно периферните стави, докато при мъжете

- тези от аксиалния скелет. Целта на лечението на артрит, асоцииран с ВЗЧ, е овладяване на възпалението и предотвратяване на далечните последици, като деформация на засегнатите стави и инвалидизация на пациента. В ретроспективния анализ EMOTIVE е анализирана възможността, при която, подобрявайки активността на заболяването, биологичните лекарства все пак биха могли да окажат непряко въздействие върху свързаните с него екстраинтестинални усложнения, най-вече върху периферния артрит (48, 157, 158).

Кожни ЕИП са наблюдавани при 5-15 % от пациентите с ВЗЧ, като най-честите сред тях са еритема нодозум и пиодерма гангренозум.

Освен ставите и кожата, окото е третият основен вид тъкан, предразположена към имунно-медиирани извънчревни увреди. Близо 2-7% от пациентите с ВЗЧ имат очни прояви, като най-чести са еписклеритът, склеритът и предният увеит.

Първичният склерозиращ холангит (ПСХ) е най-важната хепатобилиарна извънчревна проява, наблюдавана при пациенти с ВЗЧ (137). Честотата му при пациенти с ЯК е около 5 %, като се среща по-често при възрастните пациенти. Рискови фактори за развитие на първичен склерозиращ холангит при пациенти с ЯК са мъжки пол, панколит, непушачи и анамнеза за апендектомия. Важно е да се отбележи, че ПСХ се свързва с десетократно по-висок риск от развитие на колоректален карцином при пациенти с ЯК (83).

Почти една трета от пациентите с ЯК имат лека до умерена анемия (218). Дефицитът на желязо е една от най-честите причини, като се дължи най-вече на недостатъчен хранителен прием, малабсорбцията, хроничното възпаление и/или чревно кървене. Доказано е, че анемията оказва значимо влияние върху ежедневиия живот на пациентите с широк спектър от клинични симптоми - умора, главоболие, световъртеж, задух, тахикардия, намалена когнитивна функция, депресия и понижена работоспособност. Всички тези симптоми, поотделно или в комбинация, оказват влияние върху качеството на живот на тези пациенти (63, 86, 139).

Според СЗО долна граница на норма на хемоглобина при жени е 120 g/L, а при мъжете е 130 g/L. Лечение на анемията е важно да се провежда при всички пациенти с хемоглобин под референтните граници. Анемията е многофакторна, като най-разпространените етиологични форми са желязодефицитната анемия (ЖДА) и анемията при хронични заболявания (7, 30, 165).

Проучванията, проведени от Oustamanolakis и сътр. и Bergamaschi и сътр., установяват, че разпространението на анемията е съответно 42% и 36,96%, от които желязодефицитна анемия се наблюдава съответно при 62,3% и 73,08% при пациенти с ЯК и болест на Крон, които са били в ремисия, така и с активно заболяване (154). Причините за истински недостиг на желязо при IBD включват хронична загуба на кръв, намален прием на желязо и намалена абсорбция на желязо поради нежелани лекарствени действия. Втората най-често срещана форма на анемия при пациенти с язвен колит е анемията на хроничното заболяване или анемията при възпаление, обусловени от повишени концентрации на провъзпалителни цитокини в кръвта, причиняващи хепсидин-медирана секвестрация на желязото в макрофагите, инхибиране на еритропоезата в костния мозък, потискане на производството на еритропоетин и засилена еритрофагоцитоза.

Пациентите с ВЧЗ са изложени на близо три пъти по-висок риск от венозни тромбоемболични събития, включително дълбока венозна тромбоза, спланхникова и белодробна емболия. Тромбоцитите участват не само в хемостазата и тромбозата, но са важни и за активирането на възпалителните и имунните реакции при хроничното възпаление. Установено е, че тромбоцитозата корелира с активността и тежестта на ЯК. Обострянето на ЯК е придружено от увеличен брой тромбоцити, кръвта е в състояние на хиперкоагулация и съответно се увеличава рискът от тромботични заболявания при пациентите. Понастоящем все по-голям брой проучвания потвърждават важната роля на тромбоцитите за засилване на възпалението при ВЗЧ (160, 214, 229).

2.7. Индекси и оценка на активността

Водещо за лечението на ЯК е обхватът и тежестта на болестта. Според класификацията на Монреал засягането на дебелото черво се класифицира като проктит (E1) - промените ангажират само ректума, левостранен колит (E2) - промените достигат до лиеналната флексура или екстензивен колит (E3) - промените обхващат целия колон (11). Според критериите на Truelove-Witts тежестта на ЯК се определя като лека, умерена или тежка, като се отчита броят изхождания на ден, температура, сърдечна честота, нивото на хемоглобина и скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) (216).

Необходимо е да се установи по обективен начин активността на заболяването преди започване на лечението. Целта на обективното измерване е да се определи

целесъобразността на решението за лечение и да се даде насока за бъдеща оценка на отговора на терапията.

Съществуват множество модели за оценка на тежестта на ЯК, но индексът на Мейо и Индексът за активност на язвения колит (Ulcerative colitis Disease Activity Index, UCDAI) са най-често използваните. Тези две системи за оценяване се състоят от 4 компонента: честота на изпражненията, ректално кървене, ендоскопска оценка на заболяването и обща оценка на лекаря или оценка на активността на заболяването. Индексът на Мейо включва и функционална оценка на пациента, която се обединява с глобалната оценка на лекаря. Той се използва широко и в клинични изпитвания (фиг.1). Резултатът варира от 0 до 12 точки - от липса до най- тежката активност (14, 217).

Ендоскопският индекс на Мейо варира от 0 до 3, като 0 - съответства на нормален изглед на колона или неактивно заболяване; ендоскопски индекс 1 - леко увреждане с еритема, лека чупливост на съдовете, ерозии и загуба на нормална съдова структура; ендоскопски индекс 2 - умерено увреждане с изразена еритема, липсваща нормална съдова мрежа, чупливост на съдовете и ерозии; ендоскопски индекс 3 - тежко увреждане, със спонтанно кървене и язви (5, 140, 183).

Пациентите, които са постигнали както ендоскопска, така и клинична ремисия до 6 седмици, са имали значително по-нисък процент на рецидив през следващите 12 месеца - 23 %, отколкото пациентите, които са постигнали само клинична ремисия - 80 % (Meucci et al. 2012) (158).

Yokoуama и колеги участват в проучване, което включва пациенти с клинична ремисия, групирани спрямо ендоскопски Мейо субскор (225). Пациентите с ендоскопски субскор на Мауо от 0 поддържат ремисия в 100 % за 6 месеца и 78 % за 5 години. Това е значително по-различно от пациентите със субскор 1, 2 или 3 на 6 месеца (съответно 93%, 70%, 50%) и 5 години (съответно 40%, 10%, 0%) (Yokoуama et al. 2013).

През последните няколко десетилетия е признато, че най-добри резултати се наблюдават при пациенти, при които е постигнато заздравяване на лигавицата. Експертите препоръчват провеждане на ендоскопска оценка на активността на заболяването от 3 до 6 месеца след начало на биологичното лечение, като ендоскопски Мейо субскор 0 - 1 се приема за ремисия (191, 215).

Индекс на Мейо (Mayo score)

Брой дефекации:

0 = нормален

1 = 1-2 дефекации/дневно повече от нормално

2 = 3-4 дефекации/дневно повече от нормално

3 = >4 дефекации/дневно повече от нормално

Ректално кървене:

0 = Липсва

1 = Видима кръв в изпражненията по-малко от половината време

2 = Видима кръв в изпражненията през половината от времето или повече

3 = Само кръв

Описание на лигавицата при ендоскопия:

0 = нормална

1 = еритема, чупливост на съдовете, намалена субмукозна съдова мрежа

2 = изразен еритем, липсва субмукозна съдова мрежа, ерозии, изразена чупливост на съдовете

3 = спонтанно кървене, язви

Оценка активността на болестта от лекар:

0 = Нормално

1 = Лека

2 = Умерена

3 = Тежка

Фиг. 1. Индекс на Мейо (по James D. Lewis et al.)

2.8. Хистологични промени

Хистологично при пациентите с ЯК активното заболяване се определя като наличие на медирано от неутрофили увреждане на епитела, което може да се прояви като критит и/или крипт абсцеси.

Основният въпрос при оценка върху оздравяването на лигавицата е времето, за което клиницистът очаква това да бъде постигнато. Според някои проучвания правилният момент за определяне въздействието върху лигавицата на даден биологичен агент при пациенти с

ЯК следва да бъде не по-малко от 12 месеца, при условие че пациентите проявяват добър клиничен отговор. В контекста на стратегията „treat-to-target“ трябва да се предостави достатъчно дълъг период от време, необходим на избрания лекарствения режим, за да може той да прояви пълния си потенциал. Ако предварително поставената цел не е постигната, лечението трябва да се оптимизира или промени (222).

Излекуването на лигавицата при ЯК, рутинно оценявано чрез ендоскопия, се превърна в основна терапевтична цел, доколкото възпалението е ограничено до лигавицата. Лигавичното оздравяване не винаги е точен показател за хистологичното заздравяване, тъй като микроскопските белези за възпаление са често срещани дори при пациенти в клинична и ендоскопска ремисия. Микроскопските признаци на активност могат да се установят и при макроскопски неактивно заболяване, което предполага, че ендоскопията може да не оцени степента на заболяването.

Няколко проучвания са анализирали хистологичното оздравяване при пациенти с ЯК и са показали, че персистиращото възпаление е свързано с риск от рецидив, хоспитализация и операция. Най-често използваните критерии за неговата оценка са скалата на Geboes и скалата на Riley. Скалата на Райли е описана от Райли през 1991 г. и оценява острия възпалителен клетъчен инфилтрат, криптите абсцеси, изчерпването на муцина, целостта на повърхностния епител, хроничния възпалителен клетъчен инфилтрат и архитектурните нарушения на криптите. Степента варира между нулева, лека, умерена и тежка, което затруднява възпроизвеждането. По-късно е създадена скалата на Geboes, която оценява архитектурните промени, хроничната възпалителна инфилтрация, неутрофилите и еозинофилите в lamina propria, неутрофилите в епитела, разрушаването на крипти, ерозиите или улцерациите. Хистологично/хистологична активност се дефинира като резултат по Geboes $\geq 3,1$ (наличие на неутрофили в епитела).

2.9. Лигавично оздравяване

Значението на лигавичното оздравяване е обсъдено за първи път през 2001 г., когато базалната плазмоцитоза в биопсия от ректум е призната за предиктор за клиничен рецидив (29). Проследяването на възпалителната активност на ниво лигавица придобива все по-голямо значение и заздравяването на лигавицата се обсъжда като подходяща крайна точка в

клиничните изпитвания, оценяващи биологични средства при пациенти с умерена до висока активност на ЯК.

През 2007 г. Международната организация за изучаване на възпалителните чревни заболявания дефинира лигавичното оздравяване като липса на чупливост, ерозии и язви във всички видими сегменти на чревната лигавица, като изключва хистологичното оздравяване от тази дефиниция. В по-новите клинични изпитвания, оценяващи ефективността на биологичните лекарства при ЯК, оздравяване на лигавицата се определя чрез постигане на ендоскопски субскор на Мейо от 0 или 1, като и тук се изключва хистологичното оздравяване (12, 44).

В основата на лигавичното оздравяване е интактната бариерна функция на чревния епител, която предотвратява транслокацията на коменсални бактерии в лигавицата и субмукозата с последващо активиране на имунните клетки. Лигавицата все още може да има някои белези на продължително увреждане, като например намалена гъстота на криптите с тяхното разклоняване и скъсяване (12).

Пациентите, които са постигнали както ендоскопска, така и клинична ремисия до 6 седмици, са имали значително по-нисък процент на рецидив през следващите 12 месеца - 23 %, отколкото пациентите, които са постигнали само клинична ремисия - 80 % (Meucci et al. 2012).

Хистологично, заздравяването на лигавицата се характеризира в оптимална степен с премахване на архитектурната деформация на криптите и възпалителния инфилтрат. В проведен метаанализ на Park и колеги се посочва, че хистологичната ремисия в началото е свързана с по-ниска честота на клинични рецидиви и обострения в сравнение с ендоскопската ремисия в началото. Хистологичната ремисия е по-добър прогностичен фактор за резултатите в сравнение с ендоскопската и клиничната ремисия. Метаанализът показва, че оценката на хистологичната активност предоставя клинично важна прогностична информация, извън тази на ендоскопската ремисия или клиничната ремисия. Наличието на хистологична ремисия предсказва значимо редуциране на клиничния рецидив или обостряне на ЯК в сравнение с наличието на хистологична активност.

2.10. Образни методи за диагностика

Абдоминалната ехография е неинвазивен метод за оценка активността на заболяването при пациенти с ЯК в реално време (20, 84). Той може да се използва при решения за ранно лечение с цел постигане на устойчива, дълбока ремисия и модифициране на заболяването (68, 97, 174). Сред най-характерните белези на възпаление при ЯК е задебеляването на чревната стена. Предимствата на абдоминалната ехография включват бърза оценка на дебелината на чревната стена и нейните слоеве, хаустрацията и перисталтиката на колона при пациентите с ЯК. Друго предимство е изобразяване на васкуларизацията на чревната стена чрез Доплерова сонография. Повишеният интрамурален кръвоток оказва влияние върху клиничната активност при пациенти с ЯК (39, 42, 65, 124).

Златен стандарт за откриване и отчитане на чревното възпаление при ЯК се приема провеждането на стандартната колоноскопия в съчетание с биопсия. Проучванията през последните години показват, че използването на лигавичното заздравяване, като крайна цел на лечението играе потенциална защитна роля за предотвратяване на бъдещи обострения (61).

2.11. Серумни и фекални маркери

При пациентите с ВЗЧ ефективността на медикаментозната терапия обикновено се оценява с помощта на клиничната оценка в комбинация с възпалителни биомаркери (4, 152, 207, 209). 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 (7, 159, 181).

През последните години интересът към разработването и използването на неинвазивни биомаркери е огромен. Те успешно могат да допринесат за проследяването на лигавичното възпаление при пациенти с ЯК и по този начин да ограничат нуждата от чести ендоскопски изследвания. Към днешна дата най-често използваните маркери са левкоцити, тромбоцити, СУЕ, CRP, серумен албумин и ФКП (143, 200).

С-реактивният протеин е основен серумен биомаркер, който предствалява протеин, произвеждан от черния дроб в отговор на различни остри и хронични възпалителни състояния. Свързаните с активния ЯК цитокини (IL-6, TNF α и IL-1b) стимулират

повишеното производство на CRP от хепатоцитите над изходните нива (33). По време на активна фаза на болестта нивата му могат да варират от 5 до 200 mg/L в зависимост от тежестта на ЯК и способността на индивида да произвежда CRP. Той е маркер, който се отчита лесно, на ниска цена, което дава възможност за редовни измервания в хода на заболяването. CRP е с кратък полуживот, около 19 часа, затова се повишава и намалява бързо при появата и отшумяването на възпалението. Корелацията му с ендоскопската активност при язвен колит е умерена, като показва висока специфичност, но ниска чувствителност. Това най-вероятно се дължи на ограничение на възпалението до лигавичния слой. Не трябва да се забравя, че при повече от 15% от пациентите може да не се наблюдава положителен отговор на CRP. Други фактори, които могат да повлияят на отговора, са възраст, пол и генетични полиморфизми. Повишени стойности на CRP са описани и при различни вирусни и бактериални инфекции, други автоимунни и злокачествени заболявания (50).

Скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) е сред най-известните маркери за възпаление и се използва от 20-те години на миналия век. Скоростта, с която червените кръвни клетки мигрират през плазмата за период от 1 час представлява скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ). Тя осигурява приблизителна, но бърза оценка на цялостния отговор на острата фаза. Когато е налице възпаление, факторите на отлагане, а именно фибриногенът, предизвикват слепване на кръвните клетки и по-бързото им утаяване. Няколко фактора оказват влияние върху СУЕ - възраст, пол, анемия, други кръвни нарушения и бременност. В сравнение с CRP, СУЕ достига пиковите си стойности по-бавно и се понижава по-бавно в отговор на промените във възпалението, което го прави по-малко подходящ за проследяване активността на заболяването.

Броят на белите кръвни клетки може да бъде повишен при активен ЯК, но не е специфичен маркер и може да се повлияе от различни медикаменти, като глюкокортикоиди. Нивото на серумния албумин се променя активно спрямо хранителния статус на пациента, но може да е значително ниско при остро възпаление.

Отделно от хемостатичната си функция тромбоцитите имат призната роля във възпалителните процеси. Връзката им с патофизиологията на ЯК продължава да бъде обект на активни проучвания. При активна болест броят на тромбоцитите може да е повишен, докато средният им обем е нисък (160).

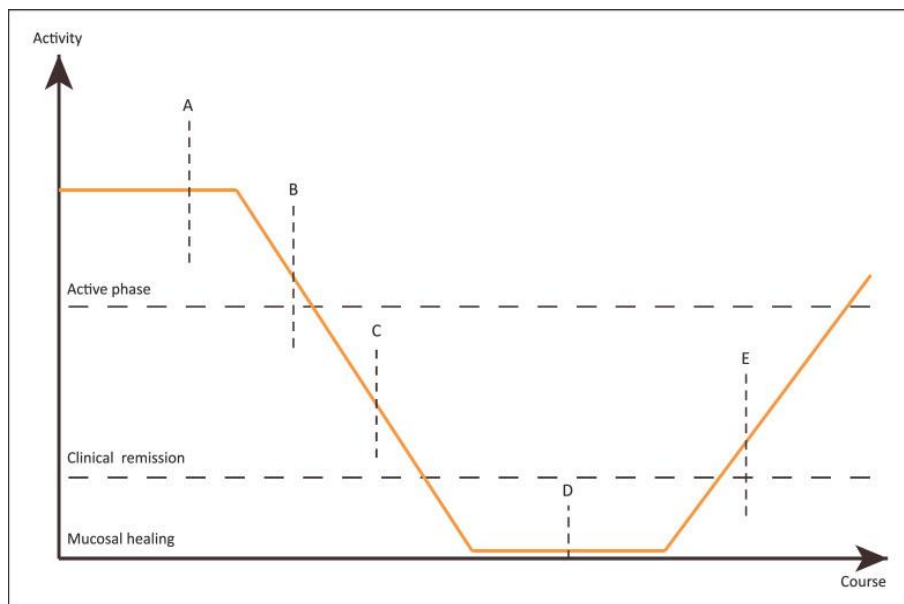
Фекалният калпротектин е достоверен, неинвазивен маркер за диагностика и проследяване на пациенти с ЯК. Той е протеин с тегло 36 килодалтона, свързващ калций и цинк, като представлява около 60% от всички разтворими протеини в цитоплазмата на неутрофилите и има антибактериален ефект. По тази причина количеството на калпротектина в изпражненията е пропорционално на миграцията на неутрофилите към лигавицата на гастроинтестиналния тракт. Нивата на ФКП са стабилни в изпражненията в продължение на 72 часа и могат да бъдат измерени с помощта на количествени ензимно свързани биосинтезни тестове. Той е отличен маркер за възпаление на лигавицата, защото може успешно да разграничи активната от неактивната форма на болестта. ФКП е доказал своя принос при диагностицирането на ЯК, оценката тежестта на заболяването, прогнозиране на рецидив, както и на отговора към терапията. Установено е, че съчетаването на ФКП със серумни биомаркери повишава ефективността при откриването на активното заболяване, както и неговата прогноза (29). Други състояния с повишен фекален калпротектин са - неоплазия, наличието на полипи, нестероидна ентеропатия, напреднала възраст, цьолиакия, микроскопски колит, алергичен колит и инфекции. Установено е обаче, че поставянето на диагноза язвен колит само с помощта на фекален калпротектин може да забави процеса на диагностициране поради фалшиво отрицателни резултати (91, 105).

Неотдавна Магго и сътрудници сравняват различните хистологични индекси при оценката на активността на ЯК и тяхната точност по отношение на ендоскопските резултати и нивата на ФКП (140, 141, 42). Резултатите показват, че нивата на ФКП имат несъмнена връзка с хистологичната ремисия, като те са винаги значително по-високи при пациенти, при които се наблюдава хистологична активност. Нивата на ФКП са значително повишени при наличие на неутрофили в епитела и ендоскопски описани ерозии и/или язви.

Имунологичните биомаркери се прилагат както поотделно, така и като групи биомаркери при болни с ЯК. ANCA (антинеутрофилоцитоплазмени антитела) се откриват при различни имунни заболявания, като грануломатоза на Вегенер и ревматоиден артрит, както и при ЯК. Перинулеарните ANCA се откриват при 20-85 % от пациентите с ЯК. Позитивиране на ANCA може да се открие и при други форми на колит, като еозинофилен и колагенов колит (51).

Лечението към целта или „treat-to-target” бе предложено като терапевтична стратегия при пациенти с ЯК. Нормализирането на биомаркерите е втора стъпка, необходима за

постигане на лигавично оздравяване в проучванията STRIDE и STRIDE-2. Съществуват 5 стъпки за приложение на биомаркерите при лечението на ЯК (фиг. 2).



Фиг. 2. Схематично представяне посоките в действието на биомаркерите при ВЧЗ. А. Диагноза; В. Прогнозиране отговора от лечението; С. Мониториране на заболяването; D. Лигавично оздравяване; Е. Прогнозиране на рецидив на болестта (по Toshiyuki Sakurai and Masayuki Saruta).

Първата стъпка е диагностицирането на заболяването - ФКП и CRP спомагат за разграничаване на възпалително чревно заболяване от синдрома на раздразнено дебело черво или коректалния рак. Втората стъпка е прогнозиране отговора от лечение, третата - мониториране и оценка активността на заболяването, четвъртата - диагностициране на лигавичното оздравяване и петата - навременно предсказване на рецидив, което би довело до правилно и персонализирано лечение и с това подобрене в качеството на живот на пациентите с ЯК. При пациенти с ЯК, Costa и съавтори съобщават, че положителната и отрицателната прогностична стойност на повишаването на ФКП за рецидив на заболяването са 81% и 90%. Идеалният биомаркер би бил неинвазивен, точен, бърз, с лесен достъп и ниска цена (146, 226).

2.12. Оперативно лечение на пациентите с язвен колит

При 10-15% от пациентите с ЯК ще се наложи хирургична интервенция в периода на естественото развитие на заболяването, като един основен рисков фактор за извършване на

колектомия е мъжкият пол (21). Хирургичната намеса трябва да се разглежда като крайна стъпка при рефрактерна тежка форма на ЯК, но и като своевременна мярка в случаи, като например опасност от неопластична еволюция при пациенти със специфични рискови фактори (41, 162, 221).

Хирургията е 100% ефективна за лечението на ЯК и в миналото се е смятала за дефинитивно лечение. Както и при медикаментозното лечение, хирургичното лечение на ЯК еволюира с времето. Проктоколектомията с илеална пауч анастомоза често се предлага на млади пациенти като алтернатива на традиционната постоянна (Brooke) илеостомия. Ако ректумът е напълно отстранен заедно с дебелото черво, тогава дългосрочният риск от злокачествени заболявания след операцията е много нисък. Съществуват редки съобщения за рак на остатъчния ректален маншон. При 9-20% от оперираните се съобщава за хроничен паучит (77, 166).

Използването на консервативно лечение до момента, в който се появи необходимост от операция, представлява риск, тъй като е установено, че смъртността три години след планова колектомия по повод на ЯК (3,7 %) е значително по-ниска от тази без операция (13,6 %) или при спешна операция (13,2 %).

Тоталната колектомия с илеостома е първи методът, който може да се извърши безопасно и бързо в ръцете на опитен колоректален хирург, като това позволява на пациента да преодолее колита и да бъде изключена болестта на Крон. Отстраняването на ректума и възстановяването на пассажа с илеоректална анастомоза е втори метод при пациенти в подобро общо състояние.

Над 90 % е удовлетвореността на пациентите от възстановителната хирургия, която не е лишена от дългосрочни усложнения, като инконтиненция и инфекция (между 10-60%), паучит (около 50 %), сексуална дисфункция (20-25 %), като повечето от тези състояния се овладяват медикаментозно (203).

Нови изследвания показват, че социалната и сексуална функция, както и качеството на живот при пациентите с ЯК след възстановителна операция, се подобряват значително спрямо периода с активна болест или отводяща илеостома.

2.13. Биологична терапия при пациенти с ЯК

Познанията за многофакторната патогенеза на ЯК доведоха до разработването на редица нови терапевтични средства за лечение, които да ограничат възпалителната каскада и пътища (79). Терапията, която е насочена към специфичен медиатор на възпалението, се нарича „биологична терапия“ (23).

От 1997 г. до днес съществува рязка тенденция за оптимално използване на биологични лекарства в лечението на ВЗЧ. Настоящите стратегии за подбор на пациенти, поддържаща терапия, едновременното включване на имуномодулатори и терапевтично лекарствено мониториране доведоха до значителни подобрения по отношение на дългосрочната ремисия при този клас лекарства.

Медикаментите с 5-аминосалицилатна киселина (5-ASA) остават първа линия на лечение при леко до умерено тежко заболяване. В случай на неоптимален отговор към тези медикаменти може да се наложи ескалация на лечението с имуносупресори и биологични лекарства (148).

През последните две десетилетия наличието на биологични средства доведе до революция в терапевтичното лечение на пациентите с възпалителни ЯК. За разлика от традиционните имуносупресивни медикаменти, биологичните лекарства са специфични антитела, които блокират възпалителния отговор, като се свързват с протеини или клетки, участващи във възпалителната каскада (28, 211).

Основните цели на лечението на ЯК са както индуциране, така и поддържане на клинична и ендоскопска ремисия на заболяването, ограничаване честотата на усложненията като дисплазия и колоректален карцином, както и подобряване качеството на живот. Това схематично е представено на Фигура 3 (131).

Според най-новите препоръки лечението на ЯК се основава предимно на локализацията (проктит, левостранен, обширен) и тежестта на заболяването. Други фактори, които биха могли да повлияят на терапевтичната стратегия са ходът на заболяването, броят рецидиви, рефрактерността или нежеланите събития при предходни терапии и излявата на екстраинтестинални усложнения (27, 129).

Проучването STRIDE подчертава определението на метода „treat-to-target“ при ВЗЧ. При пациентите с ЯК основна цел на терапията е редуциране на клиничните симптоми и достигане на ендоскопска ремисия, дефинирана като ендоскопски субскор на Мейо по-малък или равен на 1, при ендоскопско изследване извършено от 3 до 6 месеца след

иницииране на терапията. Друга важна цел на това проучване е клинична ремисия, свободна от стероиди и избягване провеждане на колектомия (132, 134).

Терапевтични цели при пациенти с язвен колит			
Клинични:	Биохимични:	Ендоскопски:	Хистологични:
<ol style="list-style-type: none"> 1. Нормален брой дефекации 2. Липса на хематохезия 3. Без тенезми 4. Липса на фебрилитет 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нормализиране на СУЕ 2. Нормализиране на CRP 3. Нормализиране на ФКП 4. Нормален хемоглобин 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Оптимални цели: субскор на Mayo-0 2. Минимални цели: субскор на Mayo-1 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лигавично оздравяване

Фиг. 3. Терапевтични цели при биологично лечение на пациентите с язвен колит

Ограничаването на възпалителния процес на ранен етап е неразделна част от подхода „treat-to-target“, при който първоначалната терапия се определя спрямо риска от прогресиране и оценка на основните характеристики, мониторинг на заболяването и оптимизиране на лечението за постигане на поставените цели. В този нов аспект на клиничната практика е необходимо навременно и персонализирано лечение в ранните етапи на заболяването, за да се избегнат необратими промени на колона и да се постигнат добри дългосрочни резултати.

В актуализираните препоръки на избор на STRIDE-II са определени обективни цели за лечение, обвързани с определена продължителност. Ето защо овладяването на възпалението в началото на заболяването е от ключово значение за ограничаване на риска от прогресиране и за подобряване на прогнозата му. Язвеният колит представлява хетерогенна болест. При част от пациентите заболяването протича с агресивен ход и изисква провеждането на множество терапии, докато при около една трета от тях протича по-благоприятно. Възможността ни да предвидим отговора на лечението или хода на заболяването не е достатъчно добра. Поради това разработването на надеждни и ефективни

стандарти за мониторинг е от основно значение за лечението на ЯК. Правилното проследяване ни дава възможност да установим кога да подберем правилното лечение и спомага за постигане и поддържане на ремисия. Ефективното наблюдение насочва вниманието на клинициста, когато даденият медикамент не постига желаната цел и това дава възможност за навременна промяна в подхода. За да можем да диагностицираме, оценяваме и проследяваме пациентите си с ЯК, разполагаме с различни методи за наблюдение - клинични симптоми, серумни и фекални биомаркери, образни методи, илеоколоноскопия (58).

Значимостта от постигането на лигавично оздравяване при ВЗЧ провокира въпроса дали подходът „top-down“ би допринесъл за по-добри резултати от класическия подход „step-up“. При подхода „step-up“ пациентите провеждат последователна терапия с 5-ASA, стероиди, имуномодулатор и последно с биологични средства. При подхода „top-down“ пациентите се включват в по-ранна фаза на лечение с биологични средства, за да се предотврати прогресиране на заболяването и настъпване на усложнения. В момента този подход се прилага и за пациентите с ЯК, но доказателствата за това са оскъдни (163).

Неотдавна Европейската организация за болестта на Крон и колит (ЕССО) публикува актуален обзор за така наречената „стратегия за изход“ или „exit-strategy“. Проблемът е, че близо 50% от пациентите ще получат рецидив в рамките на 2 години след спирането на биологичната терапия, а при около 20% от тях - вторична липса на отговор към последващото лечение. По тази причина ескалирането на дозата и преустановяването на терапията трябва да бъдат съобразени с нуждите на всеки пациент. Например подходящи за прекратяване на биологичното лечение са тези, при които не е било необходимо повишение на дозата и не притежават „високорискови“ фактори на заболяването (67).

Редица усложнения на ЯК следва да бъдат предотвратени, като необходимостта от колектомия (до 15% от пациентите), по-високият риск от рак на дебелото черво, екстраинтестинални прояви, по-рядко - фиброза, стриктури, псевдополипоза, дисмотилитетни нарушения и фекална инконтиненция.

Внимателната оценка на негативните прогностични фактори и потенциалният риск от непълно или прекомерно лечение определят персонализирания подход при всеки пациент, за да се избегнат негативните въздействия и прогресиране на заболяването.

Днес в нашата страна има одобрени седем биологични средства, разделени по механизъм на действие между анти-тумор некротизиращ фактор α , анти-интегрин, JAK-инхибитори и анти-интерлевкини, които са описани на табл. 1.

Изборът на подходящия медикамент от страна на лекаря трябва да бъде съобразен с предходна експозиция на биологични лекарства, отговора към предишна терапия и всички анамнестични данни за нежелани лекарствени събития (98). В медицинската практиката се срещат редица специфични условия, които оказват влияние върху избора им на биологична терапия, включително пациенти с анамнеза за раково заболяване, напреднала възраст и пациенти, лежащи в стационар. Лекарят трябва да обмисли дали пациентът има нужда от комбинация на биологичното лекарство с имуномодулатор. Panaccione и колегите му публикували данни в подкрепа на тази стратегия в рандомизирано, двойно сляпо, двойно плацебо-контролирано проучване върху монотерапия с Инфликсимаб, монотерапия с Азатиоприн или комбинирана терапия с Инфликсимаб и Азатиоприн при пациенти с умерена до тежка форма на ЯК, известно като проучването UC SUCCESS (Panaccione et al. 2014). По-голям процент от пациентите, получаващи комбинирана терапия, са постигнали ремисия без кортикостероиди до 16-ата седмица, отколкото при монотерапия с инфликсимаб (39,7 % спрямо 22,1 %) или монотерапия с азатиоприн (39,7 % спрямо 23,7 %). От друга страна, по-голям процент от пациентите, получаващи комбинирана терапия, са постигнали оздравяване на лигавицата до 16-ата седмица (62,8%), отколкото при монотерапия с азатиоприн (54,6% с инфликсимаб; 36,8% с азатиоприн). Комбинираната терапия постига по-добри резултати чрез намаляване имуногенността на биологичните средства и покачване на серумните им нива. Проучването UC SUCCESS показва, че повече пациенти, получаващи монотерапия с Инфликсимаб образуват антитела, спрямо пациентите на комбинирана терапия (Panaccione et al. 2014). Пациентите на монотерапия с Инфликсимаб имат по-ниски нива на медикамента от пациентите на комбинирана терапия с Азатиоприн (60).

Ранното включване на биологично лечение е обосновано с цел да се избегне прогресиране на заболяването и неговите усложнения (28). Основната опасност тук е свръхлечението на леко състояние, което може да бъде овладяно с конвенционални и лесни за употреба лекарства.

След започване на биологичната терапия, повторната оценка през кратък интервал от време е важна с цел определяне на отговора към лечението. Отговорът към анти-TNF α медикаментите може да настъпи още на 2 - 4-та седмица и да достигне своя връх към 16-ата седмица от лечението. Във връзка с това се препоръчва да се прецизира клиничният отговор в комбинация с обективен маркер за активност на заболяването, като - ФКП, CRP или ендоскопска оценка на ЯК.

Съществува значителна положителна корелация между концентрацията на анти-TNF α лекарството в серума и в заздравяващата тъкан. Същевременно в тъканите с най-висока степен на възпаление се наблюдава най-ниска нива на анти-TNF α лекарството (147). Това предполага, че пациентите с по-висока тежест на възпаление може да се нуждаят от по-висока концентрация на анти-TNF α , за да контролират заболяването си.

Оптималната употреба на биологични агенти зависи от избора на подходяща лекарствена стратегия, проследяването на отговора към терапията и адаптирането на терапевтичните режими въз основа на съществуващите доказателства. С нарастването на терапевтичните възможности, позволяващи не само клинична, ендоскопска, но и хистологична ремисия, за клиницистите е от съществено значение да оптимизират приложението на наличните към момента лекарства и своевременно да разпознават пациентите, при които е необходимо преминаване към по-интензивна терапия (76, 79).

2.14. Особенности в лечението

Лечението на пациенти в зряла възраст поставя някои особени проблеми. На първо място, напредналата възраст е рисков фактор за редица съпътстващи заболявания, включително сърдечносъдови заболявания, диабет и рак, които усложняват употребата на биологични лекарства. Второ, популацията в напреднала възраст може да има разлики по отношение на абсорбцията, разпределението и екскрецията на лекарствата в сравнение с популацията в по-млада възраст. Има достатъчно доказателства, че нежеланите събития са по-чести при възрастните хора. Съпътстващите заболявания при пациентите с ЯК могат да окажат отрицателно въздействие върху безопасността и ефективността на биологичните лекарства (193).

Продължителността на лечение, дефинирана като „времето, в което даден пациент остава на назначената терапия“ е лесен, индиректен подход за оценка на дългосрочните

терапевтни резултати и профила на безопасност. Това означава, че пациентите ще продължат да прилагат медикамента, докато облекчава техните оплаквания и възпрепятства появата на рецидиви или възникне непоносимост и/или липса на отговор към него. С голяма вероятност това се отнася за биологичните лекарства, които се използват дългосрочно като превенция срещу прогресиране на заболяването (81).

2.15. Причини за неуспех или преустановяване на лечението

В практиката имуногенността е главна причина за преустановяване употребата на биологични лекарства. Тя води до загуба на отговор към лечението, защото пациентите образуват антитела срещу медикамента, като по този начин се намалява или елиминира терапевтичният ефект. Други причини за преустановяване на биологичното лечение са нежелани събития, като например реакции при инфузия, страх от неблагоприятни събития или липса на симптоми (46).

Диагностицирането на инфекция в хода на биологично лечение или данни за влошаване активността на болестта са силни прогностични фактори за формирана резистентност и необходимостта от смяна на лечението.

Пациентите в млада възраст са изложени на по-висок риск от преустановяване на лечението поради решения, основани на желанието за бременност или на действителна бременност, както и тяхното лечение може да се компрометира при прехода от педиатрични грижи към възрастни.

Изборът на пациенти в ранния стадий на заболяването, при които рискът от усложнения е по-висок, може да се използва за "стратификация на риска" и за своевременно въвеждане на биологична терапия. В резултат на епизодичната терапия процентът на пациентите с формиран антитела към биологичните агенти и реакциите при инфузия е по-висок, а процентът на ремисиите - по-нисък.

Ходът на ЯК се промени през последните две десетилетия с използването на биологични лекарства. Овладеяването на тежкия остър ЯК продължава да бъде предизвикателство. Необходимо е да се проучат механизмите на неуспеха от биологичното лечение, да се подобри неговата ефективност, за да се постигне персонализиране на терапията. По този начин подходът „прогнозиране, превенция и терапевтично поведение“ ще стане ефективен (46).

Безспорен факт е, че макар и обнадяващи, повечето биологични лекарства са постигнали клинична ремисия от около 40% за 52 седмици при ВЗЧ, а много пациенти не достигат ремисия.

Важно е също така да се подчертае, че въпреки наличието на редица биологични агенти за лечение на ЯК, процентът на отговор/ремисия все още остава незадоволителен в около 60 % от случаите.

Неуспехът от биологична терапия се разделя на два вида - първичен и вторичен. При пациентите с първичен неуспех не се регистрира подобрене на клиничните оплаквания при началната, въвеждаща терапия с лечебното средство. При вторичния неуспех от лечението се отчита начално повлияване с индукционната терапия и последващата поддържаща, но впоследствие се загубва терапевтичният отговор. Редица адхезионни молекули, които подпомагат миграцията на левкоцитите (напр. интегрин, вътреклетъчна адхезионна молекула, съдово-клетъчна адхезионна молекула, IL-12, IL-23 и IL-10 и рецептори за Т-лимфоцити, като CD28 и CD25) са обект на проучване за терапевтични цели (82).



Фиг. 4. Параметри, които биха определили отговора и ефекта от биологичния медикамент

Най-подходящото лекарство трябва да обединява бързото облекчаване на симптомите, добрия потенциал за постигане на предварително зададени цели, както и оптимален профил на безопасност.

Достъпът до биологично лечение при ВЗЧ нараства прогресивно. Това означава по-широки възможности за лечение на пациентите, но също така и по-сложни избори за терапия, особено в контекста на биологично наивните пациенти.

Възрастта и полът са изследвани като възможни предиктори на отговора на биологичната терапия при ВЗЧ. Данните от едно проучване показват, че анти-TNF може да се абсорбира по-бързо от мъжете, отколкото при жените, което вероятно оказва по-голямо отражение върху биологичните лекарства, чиято доза не се коригира от телесното тегло.

Значима е и ролята на чревния микробиом в имунната хомеостаза. Това сложно съчетание на генетични, микробиологични и фактори от околната среда води до продължително активиране на имунните и неимунните реакции в лигавицата. При обичайните условия чревната лигавица се намира в състояние на „контролирано“ възпаление, регулирано от фин баланс между Th1, Th17, Th2, Th3, Th9 и Treg клетки. Язвеният колит, като едно възпалително чревно заболяване, е свързан с имунологичен дисбаланс в чревната лигавица, дължащ се главно на клетки от адаптивната имунна система, реагиращи срещу авто-антигени. Освободеният от макрофагите и дендритните клетки, разположени в чревната лигавица, IL-23 активира сигналния трансдюсер и активатор на транскрипцията STAT 4 в Т-лимфоцитите с памет, стимулирайки производството на IFN- γ . На свой ред IFN- γ е отговорен за стимулиране производството на възпалителни цитокини в клетките на вродената имунна система, което допринася за засилване на възпалителния процес при ЯК.

2.16. Налични биологични медикаменти

Нарастващите познания за основните имунопатогенни механизми на ЯК предизвикаха появата на прицелни терапии, които селективно инхибират ключови медиатори на възпалителния процес.

С въвеждането на анти-TNF средствата в САЩ и Европа в края на 90-те години на миналия век се предизвика цялостна промяна в концепцията за лечение на ЯК. Последвалите проучвания предоставиха доказателства, че този клас медикаменти могат да индуцират

продължителна клинична ремисия без стероиди, да намалят хоспитализациите и хирургични интервенции при настъпили усложнения.

Сред провъзпалителните цитокини ролята на TNF α е най-подробно проучена. Твърде интензивното производство на TNF α от активираните макрофаги и Т-лимфоцити води до по-нататъшно им активиране, експресия на адхезионни молекули върху съдовия ендотел и привличане на неутрофили, което води до порочен кръг на засилващо се възпаление. Повишени нива на TNF α са измерени в кръвта, урината, фецеса и биопсичен материал от дебело черво при пациенти с ЯК. Това прави TNF α привлекателна мишена за биологичните агенти. Този клас вещества обхваща химерното моноклонално антитяло Инфликсимаб, моноклоналното човешко антитяло Адалимумаб, съответните биоподобни на Инфликсимаб и Адалимумаб, и напълно хуманизирано моноклонално антитяло Голимумаб и пегилирания хуманизиран Цертолизумаб пегол (111, 167).

Анти-TNF агентите се използват за лечение на пациенти с екстраинтестинални прояви на ЯК, като например артропатия, анкилозираш спондилит и пиодерма гангренозум, пациенти с тежка форма на ЯК и оформена зависимост или резистентност към стероиди. При използването на анти-TNF в различни проучвания се съобщава за реакции на свръхчувствителност, реактивиране на туберкулоза и лимфоми при пациенти, получаващи тези средства.

Клиничните данни показват, че анти-TNF терапията води до подобрене на клиничните симптоми, включително бърза ремисия на заболяването, висока степен на заздравяване на лигавицата и подобreno качество на живот при ~ 60% от пациентите. При близо 60% от пациентите се наблюдава рецидив на клиничните оплаквания след индуцирана ремисия с анти-TNF. Съществуват редица причини, които са обобщени на фиг. 5. При част от пациентите съществува така наречената имуногенност, или склонността да се изработват антилекарствени антитела срещу моноклоналните агенти. Тези антитела са IgG антитела и са способни да затруднят свързването на биологичния агент с целевия цитокин или да ускорят клирънса на лекарството от ретикуло-ендотелната система. Наличието им е свързано с повишен риск от загуба на клиничен отговор и нежелани реакции при инфузия.

Известно е също така, че пациентите могат да развият преходни или постоянни антитела към медикаменти, както и че периодите без лекарства водят до постепенното им

изчезване от циркулацията. Според някои проучвания трайно ниските серумни нива на биологичните агенти е обвързано с формирането на антитела.



Фиг. 5. Схематично изобразяване причините за загуба на клиничен отговор

Анти-TNF α са група медикаменти, потискащи тумор некротизиращия фактор (TNF) - цитокин, който активира и ускорява възпалителния процес в червата. Липсата на отговор към анти-TNF α агенти може да се раздели на първична липса на отговор, вторична загуба на отговор и непоносимост. Отговорът към антагонистите на TNF α се влияе от индивидуалните особености на пациентите, заболяването им и от лекарствения мониторинг. Тяхната ефективност е по-добра при пациенти с по-тежък възпалителен процес и с по-кратка продължителност на заболяването.

При пациенти с повишено телесно тегло и нисък серумен албумин клирънсът на антагонистите на TNF α е повишен. Според някои източници при тези пациенти трябва да се прилагат по-високи индукционни дози анти-TNF α лекарства, за да се достигнат необходимите концентрации. Обратно, някои пациенти няма да реагират на антагонистите на TNF α , тъй като техният механизъм на възпаление включва алтернативни цитокинови

пътища, като IL-6 или IL-23. За да се повиши ефективността и да се намали имуногенността на антагонистите на TNF α те могат да се прилагат успоредно с имуномодулятор.

Вторичната загуба на отговор се определя от липсата на отговор при пациенти, които първоначално са отговорили на анти-TNF α лекарството, а непоносимостта - от появата на нежелани лекарствени събития.

Промените в състава на клетките на чревната имунна система в отговор на терапевтичния ефект от лечението с анти-TNF са замесени в процеса на молекулярна резистентност към тези лекарства. Разбирането на факторите, които определят резистентността към анти-TNF терапията, създава основателна перспектива, че при тези неотговарящи на лечението пациенти може да се предприеме по-целев подход.

При пациентите с по-ниски серумни нива на CRP се описва по-висока индукционна и поддържаща анти-TNF ефикасност.

Проучванията показват, че нивата на албумин преди лечението корелират с първичния отговор на анти-TNF, като по-ниските нива показват по-лош отговор. Вероятно това се дължи на намалените нива на анти-TNF при пациенти с хипоалбуминемия.

2.17. Видове биологични медикаменти

Инхибитори на TNF α се прилагат за индукционна и поддържаща терапия и оказват голямо влияние върху съществуващите терапевтични алгоритми. Появата им, както и последвалото въвеждане на таргетните терапии: анти- $\alpha 4\beta 7$ интегринов инхибитор - Ведолизумаб, анти-IL-12/IL-23p40 антитяло - Устекинумаб и JAK-инхибиторите - Тофациитиниб и Упадацитиниб помогнаха да променим настоящите терапевтични стратегии към постигане на дълбока и продължителна клинична и ендоскопска ремисия, с цел превенция на усложненията и подобряване качеството на живот на пациентите с ЯК.

Биоподобните лекарства притежават една и съща аминокиселинна последователност и много сходен модел на гликозилиране в сравнение с оригиналния продукт.

Инфликсимаб е първият медикамент, получил одобрение от Агенцията за контрол на храните и лекарствата (FDA) за индукционна и поддържаща терапия при лечение на ЯК. Той представлява химерно моноклонално антитяло, което инхибира TNF α и индуцира апоптоза на макрофаги и активирани Т-лимфоцити, като се свързва както с разтворими, така и с мембранно свързаните форми на TNF α . Приложението му е възможно само под формата

на интравенозна инфузия. Стандартното приложение на Инфликсимаб е 5 mg/kg инфузия в седмица 0, 2 и 6-та и поддържаща терапия от 5 mg/kg интравенозна инфузия през 8 седмици (108, 144).

Ефикасността на Инфликсимаб при лечението на ЯК е доказана както в открити, така и в рандомизирани, контролирани проучвания. Две големи, многоцентрови, рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани изпитвания - Active Ulcerative Colitis Trials 1 и 2 (ACT 1 и ACT 2) - са предоставили доказателства за приложението на Инфликсимаб при пациенти с ЯК (82). И в двете изпитвания са включени 364 амбулаторни пациенти с умерено тежък до тежък ЯК (дефиниран като обща оценка по скалата на Майо от 6 до 12 точки и ендоскопска подоценка по скалата на Майо от 2 точки), с липса на отговор или непоносимост към конвенционалното лечение със стероиди или имуномодулатори. Пациентите, участващи в ACT 2, са провеждали терапия и с 5-ASA. Пациентите са рандомизирани да приемат плацебо или инфузия на инфликсимаб (5 или 10 mg/kg) на седмици 0, 2 и 6-та, а след това на всеки 8 седмици до седмица 46 при ACT 1 и седмица 22 при ACT 2. Клиничният отговор е дефиниран като намаляване на скалата на Майо с поне 3 точки и с поне 30%. Клиничната ремисия се определя като общ брой точки по скалата на Майо от 2 точки, като нито една подточка не надвишава 1. Общата продължителност на проследяването е 54 седмици при ACT 1 и 30 седмици при ACT 2. Пациентите в групата на Инфликсимаб са с по-висока честота на клиничен отговор и клинична ремисия на 8-а, 30-а и 54-а седмица от групата на плацебо и в двете клинични изпитвания. Заздравяването на лигавицата е значително подобро в групата с Инфликсимаб. Честотата на нежеланите събития и в двете групи плацебо е била сравнима. В комбинация с имуномодулатор (Азатиоприн) ефикасността на Инфликсимаб се увеличава (40, 172, 173).

Изследване на Brandse и колеги показва, че високата загуба на Инфликсимаб с изпражненията през първите дни след индукцията е свързана с първична липса на отговор при умерено тежък УК, вероятно поради намалена експозиция на активното лекарствено вещество. Установено е също така, че пациентите с по-ниски нива на серумния албумин са имали значително по-високи концентрации на Инфликсимаб във изхожданията на ден 1 и значително по-ниски серумни концентрации на Инфликсимаб на седмица 2 (85, 212).

Адалимуаб е напълно хуманизирано, моноклонално антители срещу TNF α , което се прилага подкожно. То е одобрено от FDA през 2012 г. за лечение на умерено тежък до

тежък ЯК при възрастни. Адалимумаб предизвиква апоптоза на провъзпалителни клетки чрез специфично свързване с молекулата на TNF α , което води до блокиране на взаимодействието на този цитокин с повърхностните рецептори p55 и p75. Адалимумаб е безопасно и ефективно средство за индуциране и поддържане на ремисия при пациенти с умерено тежък до тежък ЯК (144).

Две големи, рандомизирани, контролирани проучвания показаха ефикасността на Адалимумаб. Това са проучванията UC Long-Term ULTRA 1 и ULTRA 2). ULTRA 1 е 8-седмично, многоцентрово, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо-контролирано проучване, изследващо употребата на Адалимумаб като индукционна терапия при пациенти с умерено тежък до тежък ЯК въпреки конвенционалната терапия. В това изпитване 576 пациенти са рандомизирани да получават плацебо или един от двата различни режима на прилагане на Адалимумаб: 1) режим 160/80: Адалимумаб 160 mg на 0-та седмица; 80 mg на 2-ра седмица; 40 mg на 4-та и 6-та седмица или 2) режим 80/40: Адалимумаб 80 mg на 0-та седмица; 40 mg на 2, 4 и 6-та седмица, като едновременно с това се провежда системно лечение с перорални кортикостероиди или имуномодулатори (94).

В края на 8-седмичния период пациентите, получаващи Адалимумаб 160/80, са почти два пъти по-склонни да постигнат клинична ремисия в сравнение с тези, получаващи плацебо (18,5 % спрямо 9,2 %). Няма значителна разлика в степента на ремисия между пациентите, получаващи Адалимумаб 80/40 и плацебо (10 % спрямо 9,2 %).

Това проучване е последвано от ULTRA2, което представлява 52-седмично проучване, оценяващо ефикасността на Адалимумаб, като поддържаща терапия при пациенти с ЯК. В това проучване са включени 494 пациенти с умерено до тежко активен ЯК през последните 3 месеца независимо от едновременното лечение със стероиди или имуномодулатори. Пациентите са рандомизирани да получават плацебо или Адалимумаб (160 mg на 0-та седмица; 80 mg на 2-ра седмица и след това 40 mg на всеки 2 седмици, започвайки от 4-та). Значително по-голяма част от пациентите в групата на лечението са постигнали клинична ремисия на 8 седмица и са останали в клинична ремисия в края на 52 седмица, отколкото в групата на плацебо. Процентът на клиничен отговор също е по-висок на 8-а и 52-ра седмица в групата на лечението в сравнение с групата на плацебо. Важно е да се отбележи, че при анализа на подгрупите е установено, че Адалимумаб е ефективен на 8-та седмица само при наивни пациенти.

Многоцентровите, двойнослепи, плацебо контролирани изпитвания ULTRA1, 2 и отвореното разширение ULTRA-3 установиха, че Адалимумаб запазва степента на ремисия (63,6 %), заздравяването на лигавицата (59,9 %) и подобрява качеството на живот до 4 години от началото на терапията.

Одобрената в нашата страна доза на Адалимумаб при ЯК се състои от индукционен режим от 160 mg в седмица 0, последван от 80 mg 2 седмици по-късно и поддържаща доза от 40 mg на всяка втора седмица. При загуба на отговор се препоръчва дозата да се увеличи до 40 mg всяка седмица или 80 mg на всеки 2 седмици.

Голимумаб е най-новото попълнение в класа на анти-TNF лекарствата. Голимумаб е трансгенно изцяло човешко моноклонално имуноглобулиново G1(IgG) антителио, което е насочено към уникален епитоп на молекулата на TNF. През 2013 г. е одобрен от FDA за употреба и лечение на пациенти с умерено до тежка форма на ЯК.

Безопасността и ефикасността на индукционната терапия с Голимумаб е проучена в рандомизирано, двойносляпо, плацебо контролирано проучване PURSUIT-SC, което изследва ефикасността на Голимумаб като индукционна терапия и PURSUIT-M - като поддържаща терапия при умерено тежък до тежък ЯК. Пациентите са рандомизирани да получават подкожно приложение на 400 mg и 200 mg или 200 mg и 100 mg голимумаб съответно на седмица 0 и 2, или плацебо. Пациентите, които са били лекувани с Голимумаб, са показали клиничен отговор още на 2-рата седмица. Процентът на заздравяване на лигавицата на 6-та седмица е 45,1 %, 42,3 % и 28,7 % при пациенти, които са получавали съответно 400/200 mg Голимумаб, 200/100 mg или плацебо (136).

Пациентите, които са постигнали клиничен отговор при индукционната терапия с Голимумаб, са били рандомизирани на лечение с 50 mg или 100 mg подкожно на всеки 4 седмици или с плацебо, като проследяването е продължило 54 седмици (PURSUIT-M). Клиничната ремисия на 30-ата и 54-ата седмица е съответно 15,6 %, 23,2 % и 27,8 % в групите с плацебо, Голимумаб 50 mg и 100 mg.

Предимство на Голимумаб пред Инфликсимаб (който се прилага интравенозно) може да бъде подкожният начин на приложение. Друго предимство на Голимумаб пред Адалимумаб е 4-ри седмичната схема на дозиране за поддържащо лечение в сравнение с 2-седмичния интервал на дозиране, който се използва за Адалимумаб.

В нашата страна Голимуаб е одобрен за употреба в индукционна доза от 200 mg подкожно в седмица 0, 100 mg през 2-ра седмица и 50/100 mg на седмица 6, последвано от поддържаща доза от 50/100 mg подкожно в зависимост от телесното тегло на всеки 4 седмици.

Ведолизумаб е моноклонално антителио, насочено срещу интегрин $\alpha 4\beta 7$, експресиран в подгрупа Т-лимфоцити, което предотвратява тяхното адхезиране към ендотела и миграция към лигавицата на червата. Прилага се интравенозно и/или подкожно. От май 2014 г. той е разрешен за употреба в САЩ, а по-късно и в Европа. Ефектът на Ведолизумаб е кумулативен, като по-дълга продължителност на лечението се свързва с по-висока степен на отговор (69).

У нас употребата на Ведолизумаб се прилага в следния режим: индукционна терапия от 300 mg венозна инфузия в седмица 0, 2-ра и 6-та и поддържаща терапия от 300 mg интравенозно на всеки 8 седмици след 6-тата или 108 mg подкожно на всеки две седмици. Ефикасността на индукционната и поддържащата терапия с Ведолизумаб при ЯК е доказана в проучването GEMINI 1, фаза 3, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при пациенти с умерена до тежка форма, показващо по-висок процент на клинични отговори, клинична ремисия и заздравяване на лигавицата в сравнение с пациентите, получаващи плацебо. Резултатите от това проучване показват, че процентът на отговор към Ведолизумаб е значително по-висок от този към плацебо както на 6-та седмица (47,1 % срещу 25,5 %), така и на 52-ра седмица (41,8 % за пациентите, които продължават да получават Ведолизумаб на всеки 8 седмици и 44,8 % за тези, които получават Ведолизумаб на всеки 4 седмици, срещу 15,9 % плацебо). При пациенти наивни на биологична терапия се наблюдава по-голяма ефективност на Ведолизумаб в седмица 6-та (53% срещу 39%). Той успява да индуцира клинична ремисия и заздравяване на лигавицата дори при пациенти, изгубили отговор към анти-TNF лекарства (43, 186).

Дългосрочната безопасност на Ведолизумаб при пациенти с ВЧЗ е потвърдена от няколко проучвания - GEMINI 1, GEMINI 2, GEMINI 3, GEMINI LTS, C13002, C13004, които включват над 2800 пациенти на до 5 години лечение с Ведолизумаб (52).

При лекарствата, блокиращи миграцията на лимфоцитите съществува риск от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия. Въпреки това, по време на лечението с

Ведолизумаб не са докладвани подобни случаи. Употребата на медикамента не е свързана с висок риск за сериозни и опортюнистични инфекции (75).

Тофацитиниб е перорален инхибитор на JAK1, JAK3 (Janus Kinase) и в по-малка степен на JAK2, който блокира действието на няколко цитокина, включително IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-21 и интерферон (IFN)- γ (54, 202, 206). JAKs са вътреклетъчни сигнални протеини, които принадлежат към семейството на тирозин киназите и включват протеините JAK1 до 3 и тирозин киназа 2 (TYK2) (78, 80, 93). JAKs фосфорилират активираните цитокинови рецептори на клетъчната повърхности впоследствие позволяват на сигналния трансдюсер и активатора на транскрипцията (STAT) протеини да се свържат с рецепторите и да навлязат във фосфорилирано състояние. След като се фосфорилират, STAT се дисоциират от рецептора и образуват димери, които се преместват в клетъчното ядро, за да индуцират транскрипцията на целевите гени (59, 87, 150).

Тофацитиниб е добре проучен в проучванията OCTAVE Induction и е първият JAK инхибитор, одобрен от Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) за лечение на пациенти с умерено до тежка форма на ЯК от юни 2018 г. В България от май 2019 г. медикаментът е одобрен за употреба, като втора линия при неуспешна първа линия терапия при пациенти с активна форма на язвен колит. В проучванията OCTAVE Induction 1 и 2, броят на пациентите в рамото с активно лечение, достигнали ремисия на седмица 8, е по-голям спрямо групата на плацебо 18,2 % спрямо 8 % и съответно 16,6 % спрямо 3,6 %. Заздравяването на лигавицата е било по-често в групата с Тофацитиниб 10 mg сравнение с плацебо - 31,3 % спрямо 15,6 % и 28,4 % спрямо 11 %. Проучването OCTAVE Sustained показва по- високи проценти ремисия на 52-рата седмица в групите лекувани с 5 mg два пъти дневно и 10 mg два пъти дневно Тофацитиниб спрямо плацебо - 34,3 % и 40,6 % спрямо 11,1 % (57, 171).

Индукционна доза е 10 mg Тофацитиниб два пъти дневно за 8 седмици, след което трябва да се извърши клинична и ендоскопска оценка (3). Въз основа профила на безопасност на високата доза, се препоръчва при поддържащата терапия приемът да се намали до 5 mg два пъти дневно. При пациенти без клинично и ендоскопско подобрене на седмица 8 е възможна и продължителна индукция за още 8 седмици в доза 10 mg два пъти дневно (102, 142, 176).

Тежестта на нежеланите реакции е лека в 59 % или умерена в 36 % от случаите. Най-честата изява са инфекциите, като в 11,3 % от тях са причинени от херпес зостер (54, 66, 123).

Упадацитиниб е селективна малка молекула, която инхибира Janus киназа тип 1 (JAK1). При по-високи дози може да инхибира JAK2 и в малка степен JAK3 и TYK2. За разлика от моноклоналните антитела, Упадацитиниб има ниско молекулно тегло, обикновено <1kDa, и лесно преминава през вътреклетъчните мембрани до интрацелуларното пространство. Той не е имуногенен и има по-стабилна структура (47). Данните за ефикасността от проучванията за индукция и поддържане на U-ACHIEVE и U-ACCOMPLISH предоставят обещаващи резултати за Упадацитиниб (152, 175).

На таблица 1 са представени одобрените у нас биологични агенти за лечение на умерено-тежка и тежка форма на ЯК.

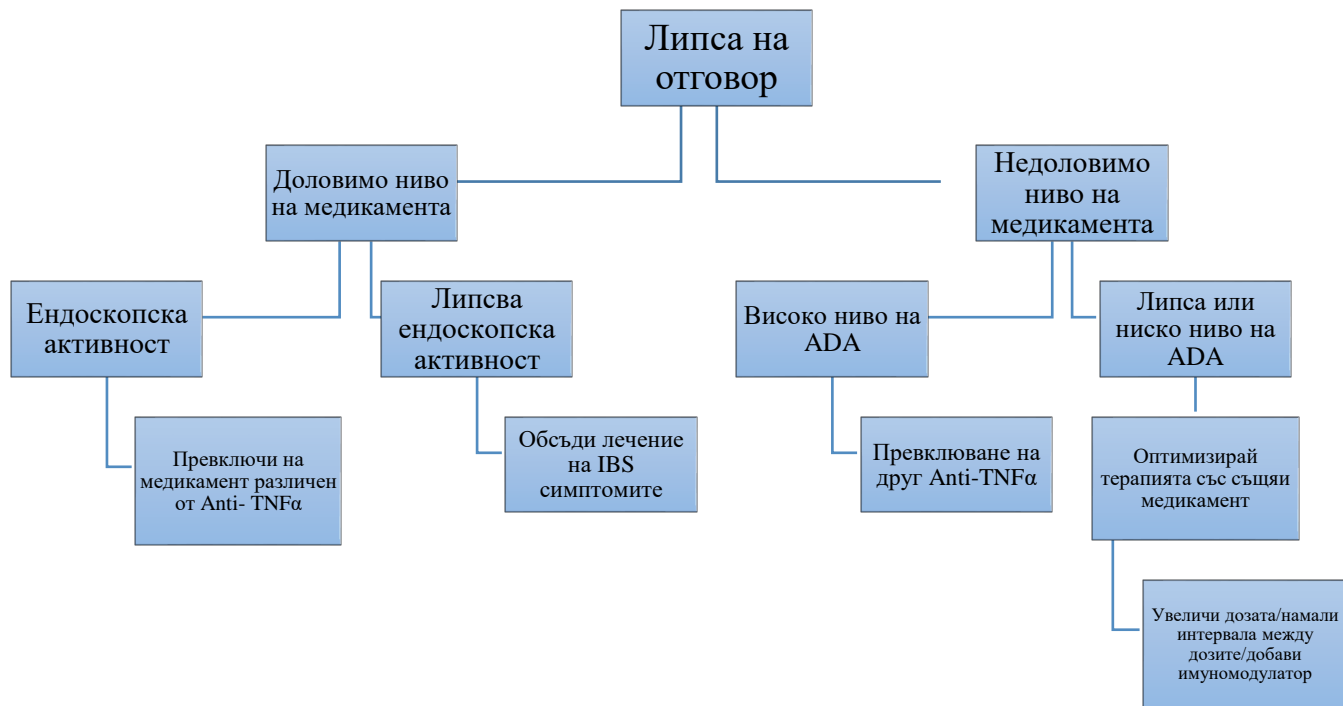
2.18. Първична липса на отговор

Понятието "първична липса на отговор" е ясно само по себе си. Дадено лекарство не успява да контролира възпалението, защото не е насочено към правилните пътища на възпаление. На този етап не съществува метод за измерване кой е този път и дали той е реагирал на приложената терапия. Така възникват два проблема, първият е в дозата на медикамента, дали не е ниска, а вторият - в продължителността на приложение на медикамента. Терапевтичното лекарствено мониториране ще бъде от полза в разрешението на първия проблем (149). На фигура 6 е представен алгоритъм за лечение при пациенти с липса на отговор (55).

Въпреки че времевият аспект е доста разбираем, не е толкова ясно какво представлява загубата на отговор сама по себе си, тъй като в различните публикации няма единодушно определение за това. Според дефиницията, приета от експерти на работен семинар на ЕССО се счита, че загуба на отговор е налице, ако повторната поява на симптомите е количествено измерима (228).

Таблица 1. Биологични медикаменти одобрени за употреба в България

Медикамент	Механизъм на действие	Път на приложение	Линия на употреба	Доза	Одобен в България
Инфликсимаб	Anti-TNF Ab	i.v.	Първа/втора линия	5 mg/kg в седм. 0,2-ра и 6-та и поддържаща терапия от 5 mg/kg през 8 седм.	Юни 2019
Инфликсимаб-биоподобен	Anti-TNF Ab	i.v.	Първа/втора линия	5 mg/kg в седм. 0,2-ра и 6-та и поддържаща терапия от 5 mg/kg през 8 седм.	Юни 2013
Адалимумаб	Anti-TNF Ab	s.c.	Първа/втора линия	160 mg в седм.0; 80 mg в седм. 2; поддържаща доза 40 mg през седмица	
Голимумаб	Anti-TNF Ab	s.c.	Първа/втора линия	200 mg в седм.0; 100 mg в седм. 2; 50/100 mg на седм. 6 и поддържаща доза от 50/100 mg спрямо телесно тегло през 4 седм.	Ноември 2011
Ведолизумаб	$\alpha 4\beta 7$ Integrin Ab	i.v./s.c.	Първа/втора линия	300 mg в седм. 0, 2-ра и 6-та; поддържаща доза от 300 mg през 8 седм. i.v. /108 mg на всеки 2 седм.	Май 2018
Тофацитиниб	JAK Inhibitor	p.o.	Втора линия	20 mg дневно за 8 седм.; поддържаща доза от 10 mg дневно	Май 2019
Упадацитиниб	JAK Inhibitor	p.o.	Първа/втора линия	45 mg p.o./дневно за 8 седм, поддържаща терапия от 15 mg p.o. дневно	2023
Устекинумаб	IL 12/23 Ab	i.v.	Втора линия	130 mg i.v. индукционна доза, след 8 седм. по 90 mg s.c.	2023



Фиг. 6. Алгоритъм при лечение с Anti-TNF α и липса на отговор

2.19. Загуба на отговор

Загуба на отговор има при тези пациенти, които първоначално отговарят на анти-TNF α терапия, а по-късно загубват клиничния си отговор. Загубата на отговор, породена от високата имуногенност на медикамента, се преодолява чрез намаляване на интервала между инфузиите или инжекциите, чрез увеличаване на дозата, чрез добавяне на имуномодулиращи средства (Азатиоприн) или чрез преминаване в рамките на същия клас към по-хуманизирани или човешки антитела (35).

Непоносимостта към даден медикамент се дефинира като поява на нежелани лекарствени събития.

2.20. Лекарствено мониториране

Биологичната терапия е въведена в края на 90-те години на миналия век и значително подобрява резултатите при много хронични възпалителни заболявания, в това число и на ЯК. Загубата на ефикасност от биологичната терапия се оказва „ахилесовата пета“ на това лечение. В по-висок процент от случаите, загубата на отговор се дължи на ниски нива или неутрализиращи антитела (31, 32).

При по-голяма част от използваните днес биологични терапии се използват клинични тестове за измерване на серумната концентрация на лекарството и концентрацията на антилекарствените антитела (ADA).

Важен въпрос е терапевтичното лекарствено мониториране (TDM), което представлява концентрацията на медикаментите и наличието и количеството на ADA. Клиничният отговор е в пряка връзка с нивата на анти-TNF в кръвта. Наличието на адекватни нива в кръвта определя и по-бързо достигане на лигавично оздравяване и по-малка вероятност за развитие на бъдещи усложнения (156).

Първичната липса на отговор се определя в края на индукцията. Въпреки това не е добре определено, колко време трябва да продължи първичният отговор, за да се определи последваща загуба на отговор, когато симптомите се появят отново. На практика следва, че загубата на отговор към Инфликсимаб може да се определи, след първият 8-седмичен интервал през 0, 2, 6 седмици инфузионен индукционен режим, докато загубата на отговор към Адалимумаб е тази, която настъпва при следващото инжектиране на 40 mg, след 160-80-40 mg индукционен режим (104).

Терапевтичният лекарствен мониторинг се наложи като подход за подобряване на лечението при пациенти с ЯК. Оптималните концентрации на лекарствата варират в зависимост от целта на лечението, фенотипа на болестта, тежестта на възпалението и периода на събиране на пробите по време на лечебния курс (170).

Терапевтичното лекарствено мониториране е полезно за откриване на пациенти с първична липса на отговор с терапевтична концентрация на анти-TNF α лекарства и липса на ADA. При тези пациенти е необходимо превключване на друг биологичен агент, но не и на втора линия анти-TNF α , като се препоръчва проследяване на отговора между 8-ма и 12-та за Инфликсимаб и между 4-та и 8-ма седмица за Адалимумаб. В допълнение, ранното *проактивно TDM* (липсата на отговор по време на индукция и поддържаща терапия) е необходимо за достигане на по-високи терапевтични прагове, свързани с намаляване броя

на пациентите с първична липса на отговор и постигане на лигавично оздравяване за по-кратък интервал от време (104, 106).



Фиг. 7. Алгоритъм за поведение при пациенти със загуба на отговор към Anti- TNF α , чрез провеждане на лекарствено мониториране (по Aurelie Bourchany, Cyrielle Gilletta De Saint-Joseph et al.)

При стандартно дозиране, ако пациентът не реагира на терапията, целта на TDM е да се идентифицират антилекарствени антитела. При липса на ADA е вероятно стандартната дозирана биологична терапия да бъде увеличена.

Ниските нива на анти-TNF α повишават риска от имуногенност. Едновременната употреба на имуномодулатор и анти-TNF α понижава вероятността за образуване на ADA. *Реактивният TDM* се използва в клиничната практика за оптимизиране на лечението с анти-TNF α в момента на загуба на отговор, а терапевтичните прагове се предлагат от

националните научни дружества. Основното му предимство е в идентифицирането на ADA (213).

В много проучвания ниските серумни нива на лекарствата се асоциират с по-висок риск от развитие на АДА и/или загуба на отговор към биологични лекарства. В отговор на това в практиката за оптимизиране на клиничните резултати се използва реактивно измерване на АДА и серумните нива на лекарствата с помощта на ензимно свързан имуносорбентен анализ (ELISA) и адекватно коригиране на лекарствения режим. Тази стратегия е икономически по-изгодна от емпиричното увеличаване на дозата на биологичните лекарства (224).

При пациенти без проява на възпаление при проведените кръвни изследвания, се препоръчва изключване на други причини за загуба на отговор, като например симптоми, дължащи се на синдром на раздразненото черво, малабсорбция на жлъчни соли и/или стриктури.

Избраният за лечение медикамент ще покаже пълния си ефект, когато най-ниското му ниво или нивото, измерено непосредствено преди следващото вливане - т.нар. ниво на вливане, е достатъчно високо. Оптималната употреба на лекарството означава правилна дозировка, като средните и пикови нива не трябва да надвишават концентрации, свързани с повишена токсичност.

В редица ретроспективни проучвания доброто ниво на вливане при пациенти с ВЧЗ, лекувани с анти-TNF α , допринася за лигавично оздравяване, по-добро качество на живот и по-малък риск от усложнения.

Антилекарствените антитела ефективно елиминират дадено биологично лекарство и могат да доведат до реакции, свързани с инфузия или инжектиране. Препоръчителен диапазон за откриване на ADA варира при различните тестове. Повечето анализи в клинична употреба са лекарствено нетолерантни, което означава, че ADA се откриват само при ниска или липсваща серумна концентрация на лекарството.

Някои ADA са клинично значими, докато други изглеждат преходни. Неутрализиращите ADA могат да свързват лекарството, без да потискат фармакологичния му ефект. Ниските нива на ADA са често срещани и често изчезват с времето. Те вероятно са клинично незначителни, неутрализиращи антитела. Въвеждането на имуномодулятор в терапията може да елиминира тези ADA (196).

Високата концентрация на ADA, при нениска концентрация на лекарството може да отразява лабораторна грешка. В тези случаи е редно повторното им изследване. В случай на рецидивиращо възпаление с ниски/отсъстващи серумни концентрации на медикамента и високи стойности на ADA най-добрият избор е да се спре настоящата терапия и да се премине към друг биологичен препарат. Голяма е вероятността за образуване на ADA и към следващия биологичен агент, поради което е подходящо използване на имуномодулатор или биологично средство с ниска базова степен на имуногенност. Най-голям риск от инфузионна реакция има при втората доза за повторно въвеждане (210).

При постигане на ремисия с комбинирана терапия от биологичен агент и имуномодулатор, е възможно спиране на имуномодулатора и продължаването с монотерапия. Така се свежда до минимум дългосрочните странични ефекти на двойната имуносупресия. Спирането на имуномодулатора може да доведе до понижаване серумните концентрации на биологичното лекарство и повишен риск от развитие на ADA. Измерването на тези концентрации по време на комбинираната терапия би определило посоката на терапевтичния режим. При ниски стойности е подходящо повишение дозата на биологичното лекарство преди спиране на имуномодулатора.

Редовните анализи и терапевтичното проследяване на лекарствата могат да позволят на лекарите да правят основани на доказателства промени в терапията.

Терапевтичното лекарствено мониториране трябва да се прилага с цел персонализирано лечение, което включва мониториране на клиничния статус, терапевтичните възможности и индивидуалните цели при пациента (195).

2.21. Нежелани лекарствени събития

Пациентите с ВЧЗ са изложени на повишен риск от сериозни инфекции спрямо общата популация. Употребата на биологични медикаменти, стероиди и имуномодулатори, активността на заболяването, малнутрицията и възрастта са потенциални рискови фактори, които могат да предразположат пациентите с ЯК към инфекции (88, 229).

Тежката инфекция се дефинира като такава, която изисква болнично лечение. Сериозните инфекции могат да бъдат - гастроентерит (инфекция с *Cl. Difficile*); инфекции на горни дихателни пътища - пневмония, туберкулоза; цитомегаловирусна инфекция; сепсис.

Пациентите, получаващи биологична терапия, са с повишен риск от опортюнистични инфекции и повторно активиране на латентни инфекции, като туберкулоза и вирус на хепатит В. Този риск се увеличава допълнително при комбинирана лечение с имуномодулатори.

Настоящите препоръки са: рутинен скрининг за латентна туберкулоза - проба Манту, IGRA тест, рентгенова снимка на бял дроб; инфекция с вируса на хепатит В, С и HIV преди започване на биологична терапия. По същата причина живи атенюирани ваксини не трябва да се прилагат на пациенти, получаващи биологична терапия или на такива, които са преустановили приема през последните 3 месеца. Употребата на биологични средства водят до повишен риск от злокачествени заболявания, по-специално лимфом. Това вероятно се дължи на потискането на апоптозните и туморсупресивните функции на TNF- α .

Възможно е пациентите да проявят реакции на мястото на инфузията и/ или инжектирането, които в редки случаи са достатъчно тежки, за да наложат прекратяване на терапията или преминаване към друг медикамент.

Близо 20% от пациентите прекратяват приема на тиопурины поради нежелани събития, токсичност или непоносимост. Индуцираната от тиопурините чернодробна дисфункция, може да се прояви като повишени чернодробни ензими, холестатична жълтеница, хепатит или чернодробна венозна болест. Най- често срещаните опортюнистични инфекции при пациенти, лекувани с тиопурины са вирусни - херпес симплекс, варицела зостер, цитомегаловирус и вирус на Епщайн-Бар. Сред най-опасните нежелани събития е костномозъчната токсичност. При пациенти, които развият левкопения/неутропения, трябва да се обмисли намаляване на дозата. Преди започване на лечението определянето на генотипа и фенотипа на ТРМТ може да бъде полезно за прогнозиране на тиопуриновата токсичност.

В две рандомизирани проучвания за употребата на Инфликсимаб е описан неговият благоприятен профил на безопасност. На 54-та седмица честотата на всички нежелани събития не се различава значително при Инфликсимаб в сравнение с плацебо групата. В проучването ULTRA 2 при пациентите, лекувани с Адалимумаб, честотата на сериозни и опортюнистични инфекции с Адалимумаб е ниска (съответно 1,6 % и 1,9 %) и е сходна с тази при плацебо (1,9 % и 1,2 %) (53). При едногодишно проспективно проучване на 73 пациенти с активен ЯК, 49 от които са преминали от Инфликсимаб към Адалимумаб, не са

докладвани сериозни инфекции или злокачествени заболявания, като е прието, че терапия с Инфликсимаб не е повлияла на честотата на нежелани събития. В изпитването PURSUIT, безопасността и поносимостта на Голимумаб са сравними с тези на плацебо. Не са наблюдавани случаи на активна туберкулоза, забавени реакции на свръхчувствителност или анафилактични, демиелинизиращи нарушения или сериозни опортюнистични инфекции, а само 0,4 % от пациентите са развили антитела срещу медикамента. Най-често срещаните нежелани събития по време на лечението с Ведолизумаб са главоболие (8%) и обостряне на ЯК (3%). Сериозни инфекции и инфузионни реакции са се появили при около 1 % от пациентите, като не са докладвани злокачествени заболявания (101). На таблица 1 са изброени най- често срещаните нежелани лекарствени събития по време на лечение с биологични средства.

Таблица 2. Най- често срещаните нежелани лекарствени събития:

Анемия	Кашлица
Артралгия	Лупус- подобен синдром
Бронхит	Малигнени заболявания
Гадене	Неврологични нарушения
Главоболие	Назофарингит
Гастроентерит	Обрив
Инфекции на мястото на инфузия/ инжектиране	Синуит
Коремна болка	Туберкулоза

2.21. Бременност и биологична терапия

Язвеният колит влияе значително върху социалния живот на пациентите, а сред жените в детородна възраст, по време на бременността и раждането заболяването може да доведе до различни усложнения – обостряне и трудности при лечението (17). Освен това резултатите от лабораторните изследвания са различни преди и по време на бременност. При бременни жени с ЯК обикновено се избягват инвазивни изследвания, като например колоноскопия, а състоянието на заболяването се оценява по клиничните симптоми (103).

Честота на анормална бременност, като преждевременно раждане и раждане на дете с ниско телесно тегло е малко по-висока при бременни с ЯК (197).

Според доклад на Van der Woude и съавтори от 2015 г., когато ползите от контролирането активността на заболяването надвишават рисковете от аномална бременност и токсичност за плода, лечението на ЯК трябва да се прилага активно (209).

2.22. Диета и биологична терапия при пациентите с ЯК

Диетата участва в патогенезата на ВЗЧ, но независимо от това днес разполагаме с ограничени данни как да бъде използван хранителния режим – като основно или допълващо лечение на тези заболявания (189, 194).

Конвенционалната медикаментозна терапия се фокусира върху потискане на имунната система чрез въздействие върху различни пътища, като процентът на отговора остава неоптимален. Ето защо е важно да се проучат диетичните фактори, които могат не само да помогнат за подобряване на отговора към конвенционалното лечение, но и потенциално да се използват като първа линия или поддържаща терапия за пациенти с ВЗЧ (227).

Западната диета, богата на рафинирани въглехидрати, омега-6 мастни киселини, наситени мазнини, с ниско съдържание на фибри, витамини и като цяло на храни с висока хранителна стойност, се свързва с повишен риск от развитие на ЯК. Последните, макар и ограничени данни показват, че полувегетарианската диета (позволяваща мляко и яйца, риба веднъж седмично и друго месо веднъж на 2 седмици), специфичната въглехидратна диета (премахване на всички зърнени храни, повечето млечни продукти и подсладители, с изключение на мед) или противовъзпалителна диета (модифицирани прием на въглехидрати и мастни киселини и увеличен прием на пребиотици/пробиотици) може да се асоциира с подобрене във възпалителните показатели и постигане, и поддържане на добър клиничен отговор (121, 122).

В проучване на Yiwei Chen и съавтори от 2023 г., се обсъжда, че неуспехите на анти-TNF α терапията при пациенти с ВЗЧ са свързани с чревната дисбактериоза, с наличие на по-голям брой провъзпалителни бактерии, неуспешно възстановяване на лигавицата и абераантен липиден метаболизъм с по-ниски нива на палмитолеинова киселина. Хранителната палмитолеинова киселина възстановява лигавичната бариера, намалява инфилтрацията на възпалителни клетки и експресията на TNF- α и IL-6, като подобрява терапията при миши модели с ВЗЧ (47).

2.23. Качество на живот

Като хронично възпалително заболяване, ЯК оказва неблагоприятно въздействие върху качеството на живот (КЖ) на пациентите (2, 22). Успешното му лечение позволява той да се върне до нормални или близки до нормалните нива. Биологичната терапия демонстрира последователно подобрене в КЖ на пациентите по време на индукционната фаза, като резултатите се запазват и в дългосрочен план (2). Наред с клиничните и ендоскопските цели, подобряването на КЖ днес се приема за основна и крайна цел на лечението. Това се посочва и в проучването STRIDE-II, в което е описано, че постигането на терапевтичните цели със стратегия „лечение към целта“ може да възстанови качеството на живот (207).

За количествено определяне на свързаното със здравето КЖ се използват голям брой оценки и индекси, като Въпросника за възпалителни чревни заболявания (IBDQ), Съкратен въпросник за възпалителните чревни заболявания (SIBDQ), IBDQ с 9 въпроса (IBDQ-9), форма за оценка на притесненията на пациентите с IBD (RFIPС), Единбургски въпросник за качеството на живот при IBD (EIBDQ), оценка на инвалидността при IBD, индекс на инвалидността при IBD, оценка на умората (7, 199). Всеки от тях обхваща различни направления, които включват симптоми, социално поведение, емоционална нестабилност, сексуална активност, контролиране на заболяването, общо здравословно състояние и други (2, 74, 223).

Гастроинтестиналните симптоми и фекалната инконтиненция, свързани с ЯК, оказват драматично въздействие върху КЖ на пациентите, като обхващат психологическата, физическата, сексуалната и социалната сфера (2).

През 1989 г. Guyatt и съавтори разработват Въпросникът за възпалителни чревни заболявания – IBDQ (43). Той се състои от 32 въпроса оценявани по 7-степенна скала, като общият брой точки варира от 0 до 224, като по-високият брой точки означава по-добро КЖ (2). Въпросникът се състои от 4 субскали, измерващи различни аспекти в качеството на живот: емоционална активност (тревожност, депресия, неудовлетвореност), социална активност (активност в свободното време и работата), системни симптоми (умора, проблеми със съня, липса на енергия) и чревна активност (консистенция на изпражненията, честота, болка) (2).

Депресията и тревожността са най-често срещаните психични разстройства сред пациентите с ЯК. Разпространението на умората варира между 44% и 86% при активен ЯК и между 22-41% при пациентите в период на ремисия.

Според резултатите от различни проучвания и метаанализи, биологичните лекарства имат потенциала да подобрят свързаното със здравето качество на живот при пациенти с язвен колит. Днес те разполагат с все по-голям брой терапевтични възможности и се отчита, че желанието на пациента играе важна роля в грижите за него.

Умората е широко разпространена сред хората с възпалителни заболявания на червата. Тя е свързана с изразени симптоми на депресия и тревожност, влошаване на работата и безработица, ограничено участие в социалния живот и по-ниско КЖ, свързано със здравето. Пациентите с ЯК се сблъскват с умората по-често, отколкото здравите хора. Активната болест, по-ниските стойности на хемоглобина и измененият режим на сън са сред факторите, които предсказват умората.

Умората се дефинира, като „трайно, непреодолимо чувство на умора, слабост или изтощение, което води до намалена способност за физическа и/или умствена работа“.

Етиологията на умората е многофакторна: хронично възпалително състояние, анемия, недостиг на микроелементи поради малабсорбция или ускорен чревен транзит, самоналожени ограничения в храненето, неблагоприятни ефекти от медикаменти, психологически смущения, чревна дисбиоза (107). Съществуват различни скали за измерването ѝ, като например:

1) Скалата за ежедневно въздействие на умората (Daily Fatigue Impact Scale - DFIS) е адаптирана едноизмерна скала, съдържаща 8 елемента с по 5 възможности, така че общият резултат варира от 0 до 32, където по-високият брой точки показва по-силна умора.

2) Скала за умора при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory bowel disease fatigue scale- IBD-F Scale). В скалата са включени данни, оценяващи честотата и тежестта на умората в раздел I, общо пет въпроса и въздействието на умората върху живота на хората от раздел II, общо 30 въпроса (49). Общите резултати за раздели 1 и 2 се изчисляват поотделно. Въпросите от раздел 1 се оценяват по скалата на Ликерт от 0 до 4 точки, като възможният общ резултат варира от 0 до 20 точки (49). Въпросите в раздел 2 се оценяват по скалата на Ликерт от 0 до 4 точки, като възможният общ резултат е от 0 до 120 точки. По-високият брой точки показва по-голяма тежест и въздействие на умората (145).

2.24. Заключение

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.

3. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

3.1. 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.

3.2. 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.

3.3. 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.

3.4. 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.

4. 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.

5. ИЗПОЛЗВАНИ МЕТОДИ

5.1. 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 $18,5 \text{ kg/m}^2$ - $24,9 \text{ kg/m}^2$ 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.

5.2. 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, ТВ-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 холестазните ензими се проведеха имунологични изследвания – автоантитела - p-ANCA, c-ANCA и ANA чрез индиректна имунофлуоресценция 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*, *Shigela*, *Escherichia coli* и *Clostridium difficile*. Методът включва микробиологично изследване на изпражнения (фекална проба) или анален секрет, взет с тампон и посявка върху специфична хранителна среда. Посявките се култивират при определни условия между 24 - 72 часа, след което се отчита наличие/липса на растеж, и се идентифицира конкретният микроорганизъм чрез допълнителни тестове.

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

5.3. 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.

5.4. 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. Изследването бе извършено след предварителна подготовка при всеки пациент с препарати на база полиетиленгликол, прием на бистри течности и без храна ден преди 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.

5.5. 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.

5.6. 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 Таблици 3 и 4.

Таблица 3. 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 4. 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

5.7. 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.

5.8. 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.

5.9. 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 $p \leq 0.05$.

6. РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

6.1. 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).

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

Таблица 5. Основни характеристики на пациентите в изследваната група

Пациенти с ЯК (N=107)	
Възраст (в години) при поставяне на диагнозата	Средна стойност - $36,20 \pm 14,6$ 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	E1 (проктит) - 1(0,9%) E2 (ляв колит)- 34(31,8%) E3 (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 Голimumаб	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%)
CUE	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%)

Таблица 6. Разпределение по пол (n=107)

пол	N	%
мъж	55	51.4 %
жена	52	48.6 %

От всички 52 жени, включени в проучването, 63,5% бяха с язвен панколит и 36,5% с ляв колит (табл. 7).

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. 7).

Таблица 7. 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. 5).

Таблица 8. 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. 9).

Таблица 9. 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 % (23) 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. 10). Lakatos и съвт. установяват, че левостранният колит е преобладаващ при възрастните пациенти (117, 125, 211). В многоцентровото проучване на Ismail Nakki Kalkan и съвт. 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 (113). В контраст с тези резултати Triantafillidis и съвт.

не откриват значими разлики в степента на заболяването между по-младите и по-възрастните пациенти (90, 92, 200, 205).

Таблица 10. Разпределение на пациентите с ЯК по възраст и обхват на болестта в началото на проучването

			Възраст_кат			Общо	
			<25	26-65	>65		
$\chi^2=3.33,$ $p=0.504$	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%

6.2. Клинична характеристика на пациентите

6.2.1. 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 (215). 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 (169). Над 90 % от пациентите в нашата група са непушачи. Според редица автори тютюнопушенето има протективен ефект (5, 6).

Таблица 11. 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 %
Надкамерна тахикардия	1	0.9 %
Карцином на млечна жлеза	1	0.9 %
Диабетна полиневропатия	1	0.9 %
Дясна хемиколектомия	1	0.9 %

6.2.2. 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. 12).

Таблица 12. 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% (37, 168, 208). Разпределението е представено в таблица 10, 11, 12, 13 и 14.

Таблица 13. 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 14. 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 15. 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 16. 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 17. 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 проведено лечение с Урсодезоксихолева киселина. В ретроспективно проучване на Нева Adam 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 (18).

Таблица 18. 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. 18). 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).

6.2.3. 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. 19). 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 (82, 89, 95).

Таблица 19. Индекс на телесна маса при пациентите с ЯК

	Ръст/см/	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

6.3. Определяне на клиничната характеристика на ЯК

6.3.1. 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. 20).

Таблица 20. Разпределение на пациентите спрямо обхвата

Диагноза	N	%
Ляв колит	34	31.8 %

Диагноза	N	%
Панколит	72	67.3 %
Проктит	1	0.9 %

6.3.2. Анализ на клиничните симптоми

Субективните оплаквания при пациентите, включени в проучването, са представени на таблица 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28. 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 21. 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 22. Хематохезия при пациентите с ЯК (n=107)

Хематохезия	N	%
да	106	99.1 %
не	1	0.9 %

Таблица 23. Астенодинамия при пациентите с ЯК (n=107)

Астенодинамия	N	%
да	76	71.0 %
не	31	29.0 %

Таблица 24. Ректорагия при пациентите с ЯК (n=107)

Ректорагия	N	%
да	64	59.8 %
не	43	40.2 %

Таблица 25. Редукция на тегло при пациентите с ЯК (n=107)

Редукция на тегло	N	%
да	62	57.9 %
не	45	42.1 %

Таблица 26. Загуба на апетит при пациентите с ЯК (n=107)

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

Таблица 27. Ставни болки при пациентите с ЯК (n=107)

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

Таблица 28. Фебрилитет при пациентите с ЯК (n=107)

Фебрилитет	N	%
да	39	36.4 %
не	68	63.6 %

6.3.3. 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 ($p \leq 0,05$).

6.3.3.1. Сравнителен анализ на хематологични показатели на лицата с ЯК

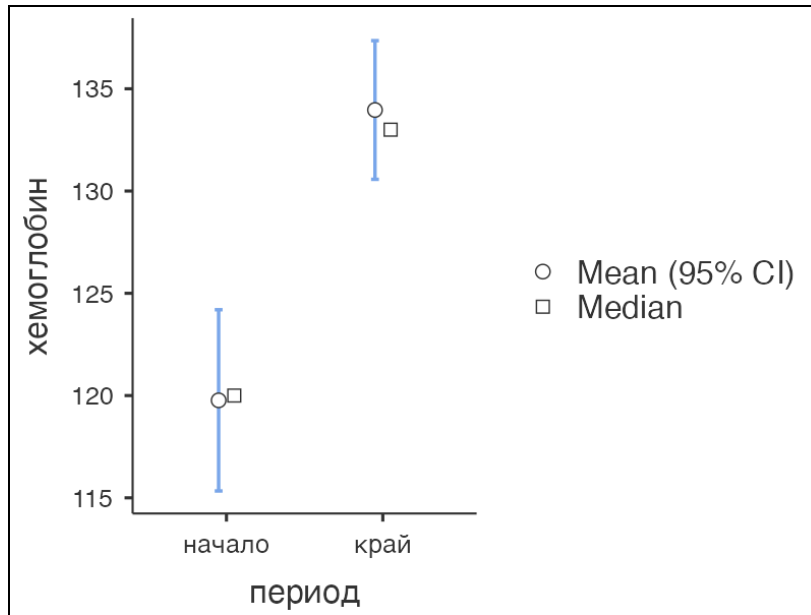
Хемоглобин

В средните стойности на хемоглобина при пациентите (n=107) през периода на наблюдение се отчита тенденция към повишане (фиг. 8, табл. 29). 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 (36, 154).

Таблица 29. 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. 8). Установената разлика в средните равнища е статистически значима.



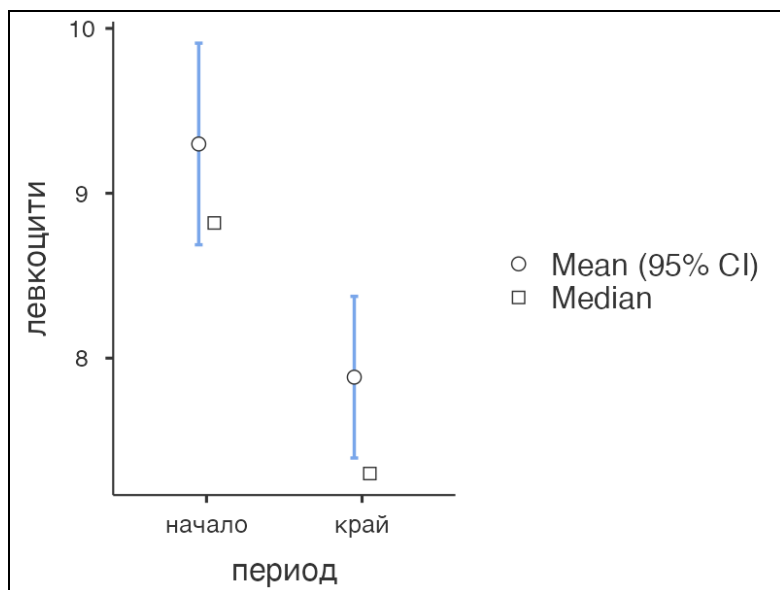
Фиг. 8. Динамика в стойностите на хемоглобина

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 Boone 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 (130).

Таблица 30. 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. 9. Динамика в стойностите на левкоцитите

Тромбоцити

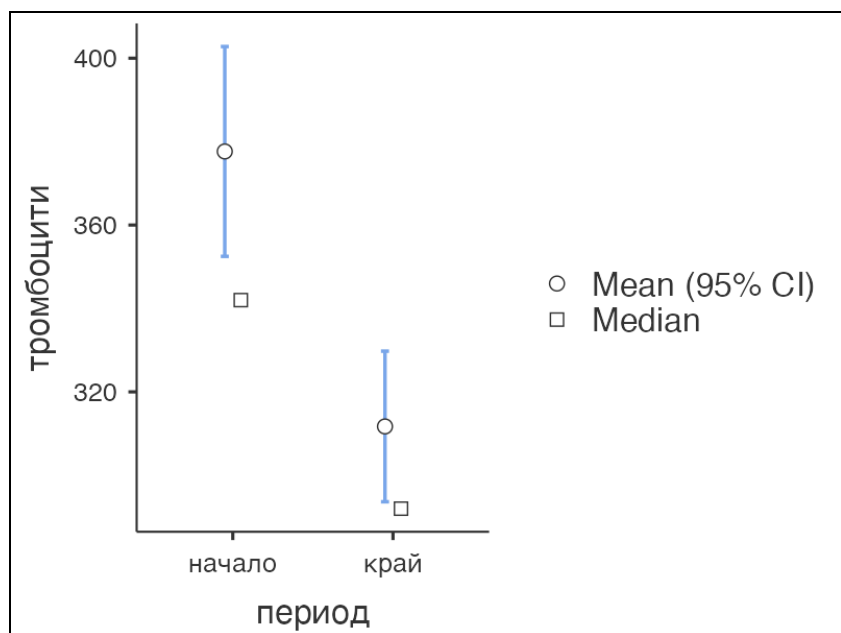
Средните стойности на тромбоцитите при лицата с ЯК са в границите на референтните, както при началото на биологично лечение ($377,65 \pm 132,75$ G/L), така и в края на изследването ($311,71 \pm 95,28$ G/L). Разликата е статистически значима при равнище на значимост 0,001 (табл. 31). За разлика от описаната възможна тромбоцитоза при пациенти с ЯК (Asuka Nakarai, Jun Kato, Sakiko Hiraoka et al.), в нашата група пациенти не се установи такава тенденция (151). 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 (115, 118, 229).

Таблица 31. 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	

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. 32).

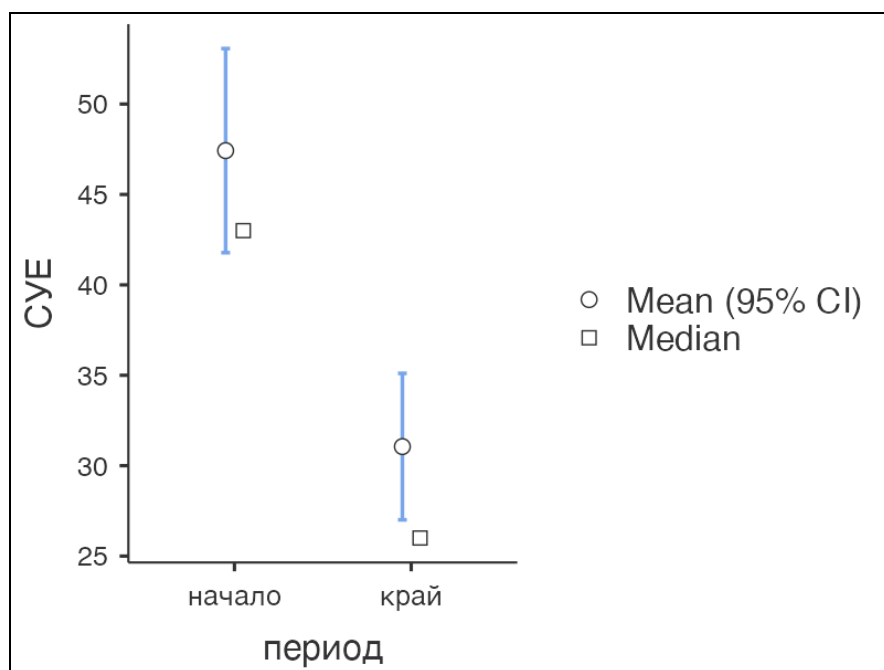


Фиг. 10. Динамика в стойностите на тромбоцитите

Таблица 32. 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. 11).



Фиг. 11. Динамика в стойностите на СУЕ

6.3.3.2. Сравнителен анализ на биохимични показатели на лицата с ЯК

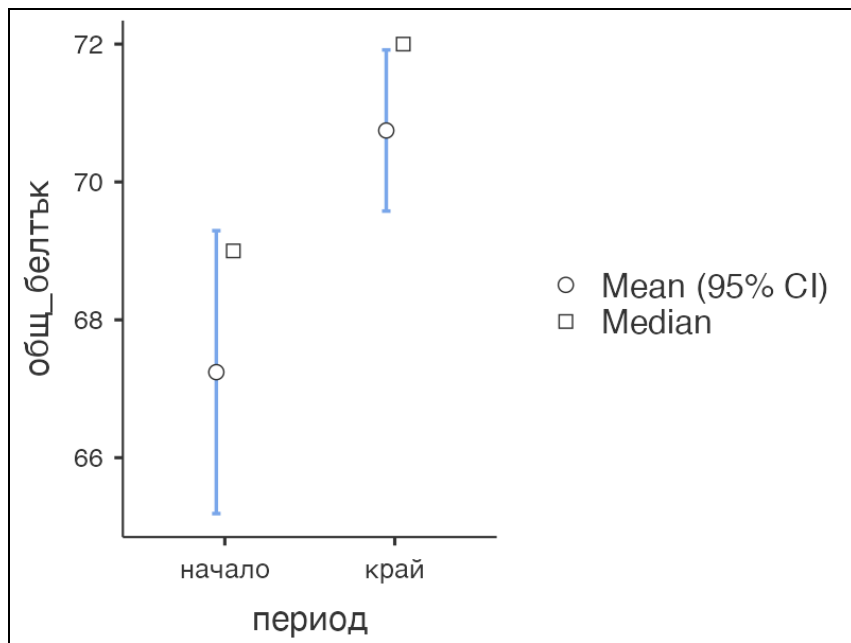
Общ белтък и албумин

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. 33).

Таблица 33. Сравнителен анализ на стойностите на общият белтък и албумин за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

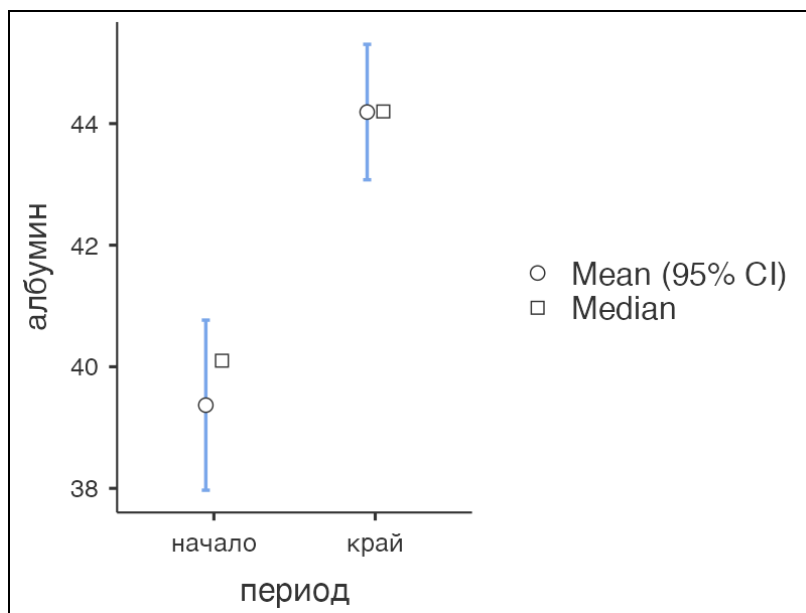
		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U-test/ p-ниво
Общ белтък	начало	107	67.241	69.000	10.830	U=4641, p=0.017
	край	107	70.75	72.000	6.169	
Албумин	начало	107	39.368	40.100	7.383	U=3140 p=0.001
	край	107	44.19	44.200	5.880	

Резултати от статистическата проверка на хипотези при взаимно свързани извадки показват, че тази видна разлика между стойностите на общия белтък е статистически значима (фиг. 12). 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 (119). 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 (125).



Фигура 12. 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. 13, табл. 25).



Фиг. 13. Динамика в стойностите на албумина

Серумно желязо

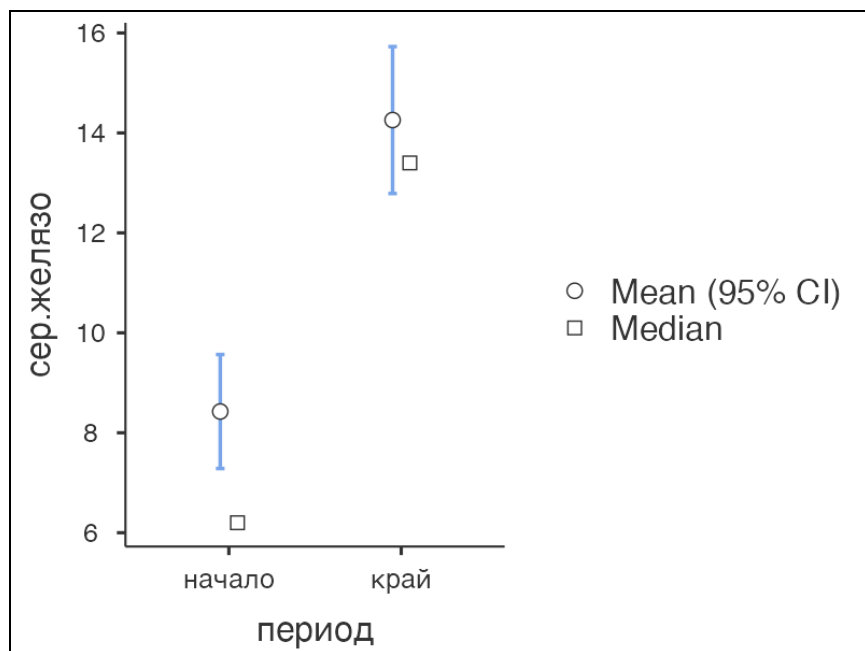
Средната стойности на серумното желязо при изследваните лица при започване на биологично лечение е $8,43 \pm 6,02 \mu\text{mol/L}$ (табл. 34). Тези стойности клонят към ниски или на долна граница спрямо референтните стойности на този показател. Това съответства на данните за наличие на хематохезия при близо 99,1% от изследваните лица, което е значима причина за загуба на желязо.

В края на проучването нивата на серумно желязо са значително по-високи и попадат в референтните граници на показателя.

Таблица 34. 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	

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. 14).



Фиг. 14. 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. 35).

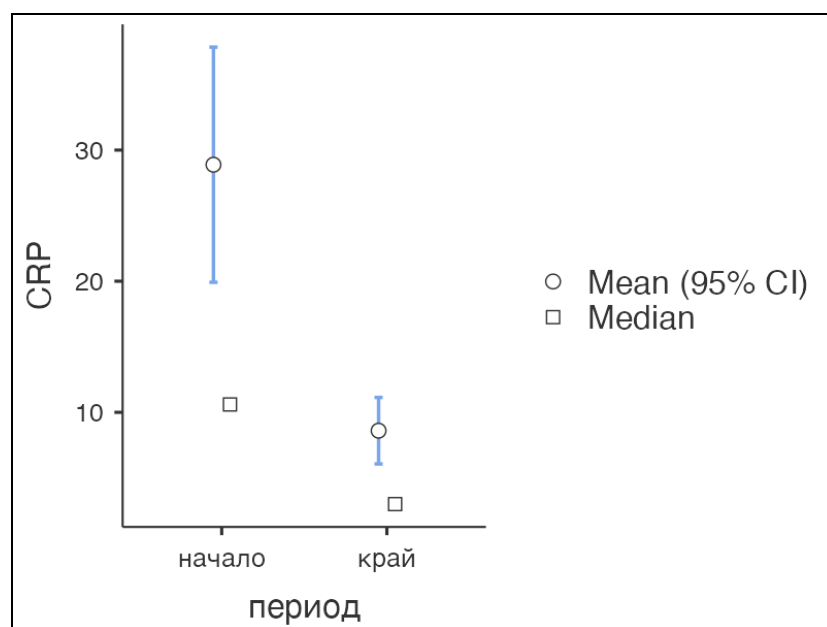
Таблица 35. Сравнителен анализ на стойностите на CRP за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

		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. 15).

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 (135). 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 (177, 178).

Позитивната динамика по време на лечението доказва значението на този показател за оценка на оздравителния процес.



Фиг. 15. 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. 36).

Таблица 36. 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	

6.3.3.3. 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. 37).

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. 16).

Таблица 37. Сравнителен анализ на стойностите на ФКП за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

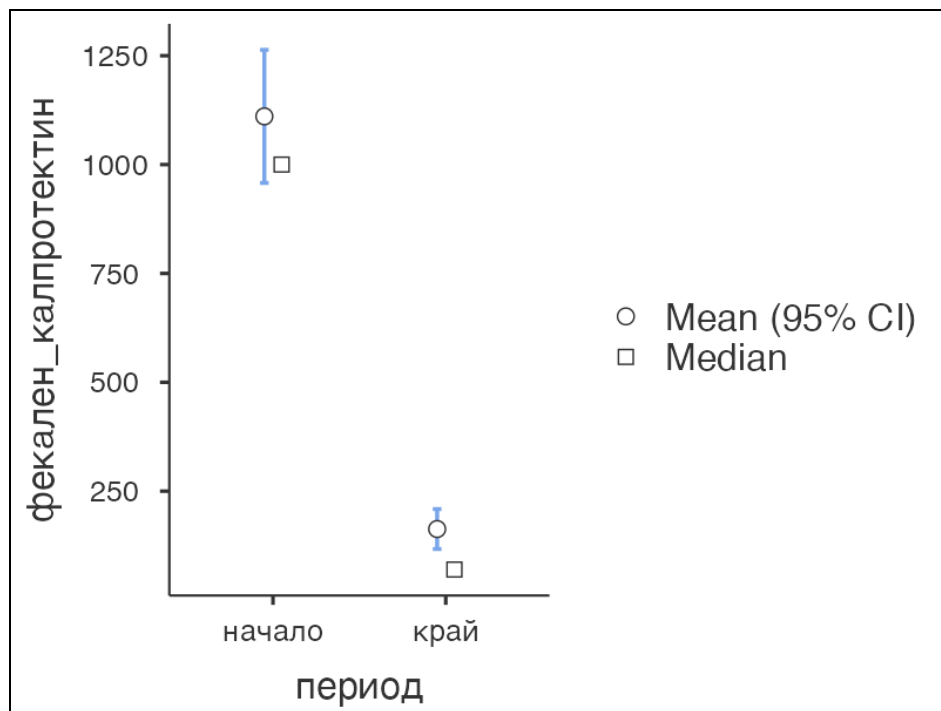
		N	Ср.аритм	Медиана	Станд.откл.	Mann Whitney U- test/ p-ниво
Фекален калпротектин	начало	107	1110.644	1000.000	806.529	U=848, p=0.001
	край	107	162.99	70.000	241.838	

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 (165).

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 (185).



Фиг. 16. Динамика в стойностите на ФКП

6.3.3.4. 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 Адалимумаб, 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.

6.3.3.5. 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.

6.3.3.6. Сравнителен анализ на имунологичните показатели на лицата с ЯК

При 3-ма от пациентите от проучването (1,4%) бяха доказани положителни маркери за с-ANCA, съответно при 2-ма (0,9%) – р-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 Charman 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, $p=0.0006$) (34).

Нарастващото изпълване на биологична терапия за хроничните имунно-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 – Адалимумаб 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 Адалимумаб (178).

6.3.4. 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. 19 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 $p \leq 0.05$.

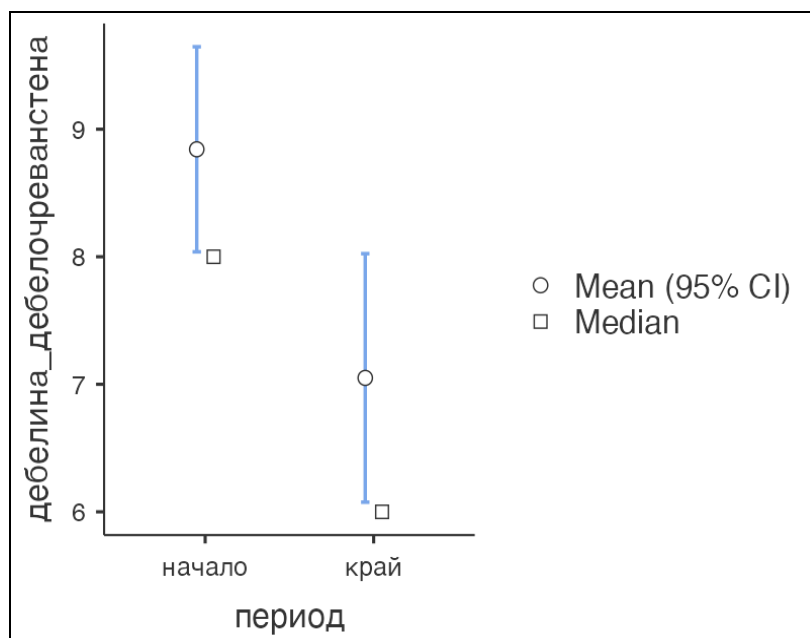
6.3.4.1. Анализ на данните за дебелина на дебелочревната стена

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. 38, фиг. 17). Според резултатите от проучването TRUST&UC, само измерването дебелината на дебелочревната стена има потенциала да предвиди терапевтичния отговор (56).

Таблица 38. Сравнителен анализ на размерите (mm) на дебелочревната стена за периода на наблюдението при пациенти с ЯК.

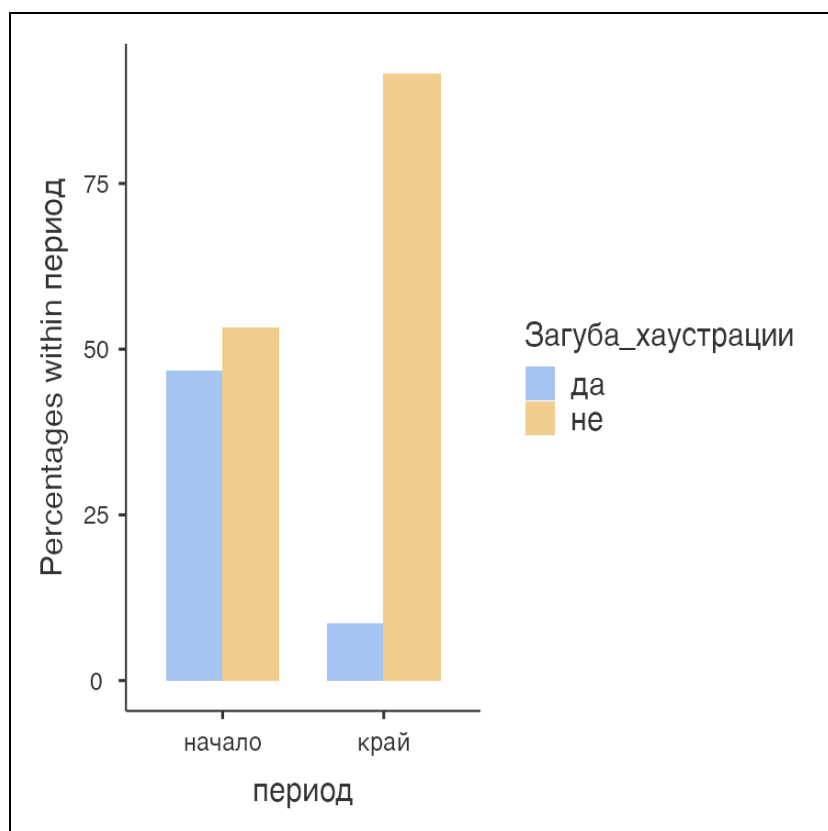
		N	Ср.аритм.	медиана	Станд.откл.	Mann Whitley U/ p=ниво
Дебелина на дебелочревната стена	начало	73	8.84	8.00	3.50	U=507, p=0.009
	край	22	7.05	6.00	2.33	



Фиг. 17. Динамика в размера (mm) на дебелочревната стена

6.3.4.2. 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. 18). 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 съавт. 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 (138).



Фиг. 18. Сравнителен анализ на загубата на хаустрация при изследваните пациенти с ЯК

6.3.4.3. 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. 39).

Таблица 39. 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 %



Фиг. 19. 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. 19. Б. Абдоминална ехография на пациент с ЯК – М.М.Т., мъж на 42 г., с язвен панколит, задебелена дебелочревна стена.

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

6.3.5.1. 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 40. 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. 40, фиг. 19).

6.3.5.2. 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. 41).

Таблица 41. 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 %

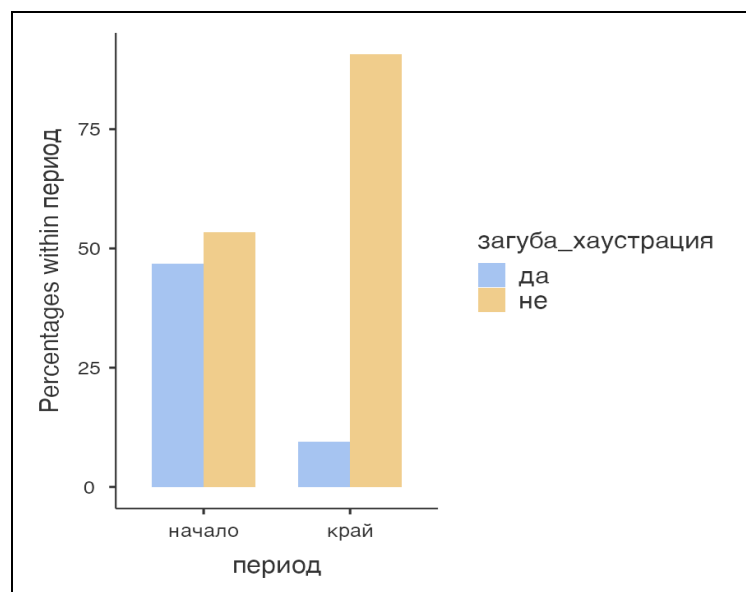
6.3.5.3. Анализ на ендоскопските промени описани при пациентите с ЯК в началото и хода на проучването

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

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



Фиг. 20. 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. 43).

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

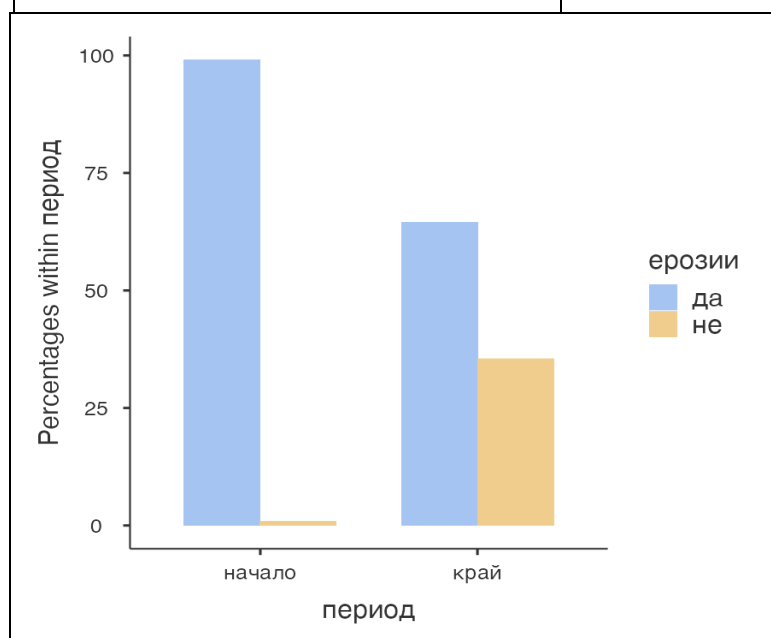
период	Едем			общо
	да	не		
начало	бр	107	0	107
	%	100.0 %	0.0 %	100.0 %
край	бр	103	3	106
	%	97.2 %	2.8 %	100.0 %

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. 44, фиг. 21).

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

период	Ерозии			общо
	да	не		
начало	бр	106	1	107
	%	99.1 %	0.9 %	100.0 %
край	бр	69	38	107
	%	64.5 %	35.5 %	100.0 %



Фиг. 21. Сравнителен анализ на наличието/липсата на ерозии при изследваните пациенти с ЯК

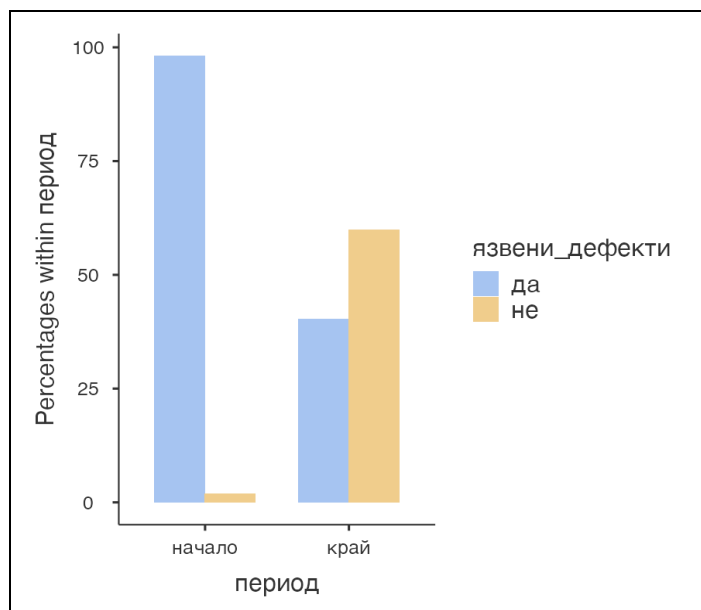
Язвени дефекти

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. 22 и табл. 45).

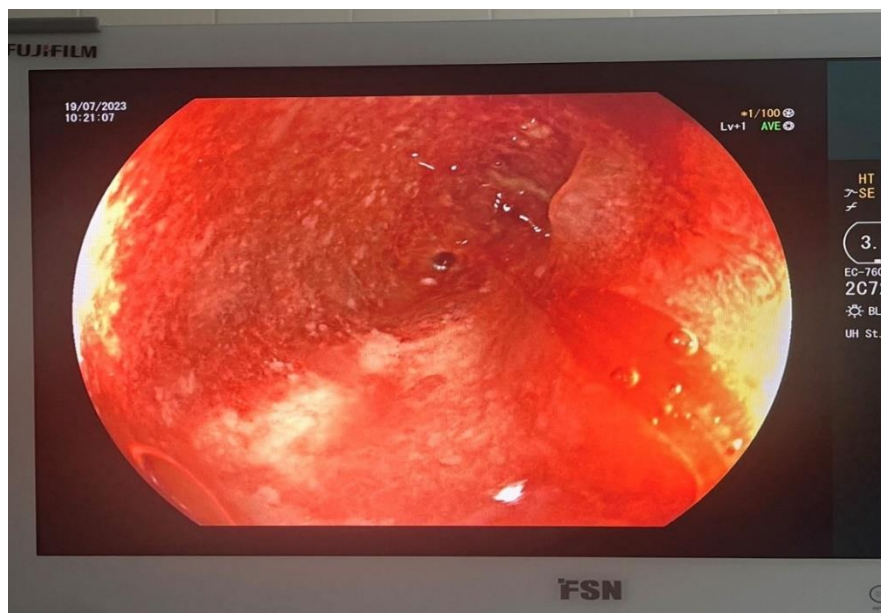
Таблица 45. Сравнителен анализ между наличието/липса на язви преди започване на биологично лечение и в хода на терапията

χ ² =83.6 p=0.001		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 %

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. 37).



Фиг. 22. Сравнителен анализ на наличие/липса на язви по време на ФКС при изследваните пациенти с ЯК.



Фиг. 23. 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.

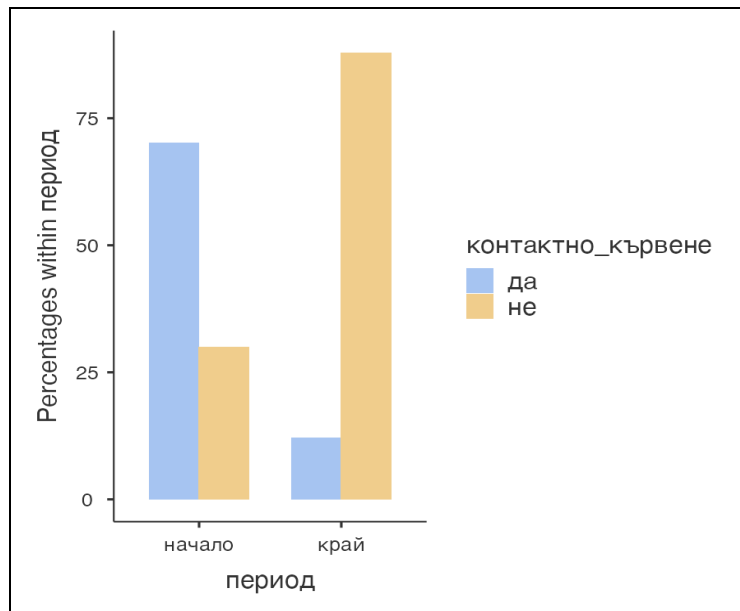
Чупливост на съдовете и контактено кървене

Значима е редукцията на изява на контактено кървене при пациентите с ЯК. Преди започване на биологично лечение 75 (70,1%) от пациентите са с ФКС данни за контактено кървене. Съответно броят им след включване на биологично лечение е едва 13 (12,1%) (табл. 46, фиг. 24).

Таблица 46. Сравнителен анализ между наличието/липса на контактено кървене преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

$\chi^2=72.4$ $p=0.001$		Контактено_кървене		
		да	не	общо
начало	бр	75	32	107
	%	70.1 %	29.9 %	100.0 %
край	бр	13	94	107

период		Контактно_кървене		общо
		да	не	
		12.1 %	87.9 %	100.0 %



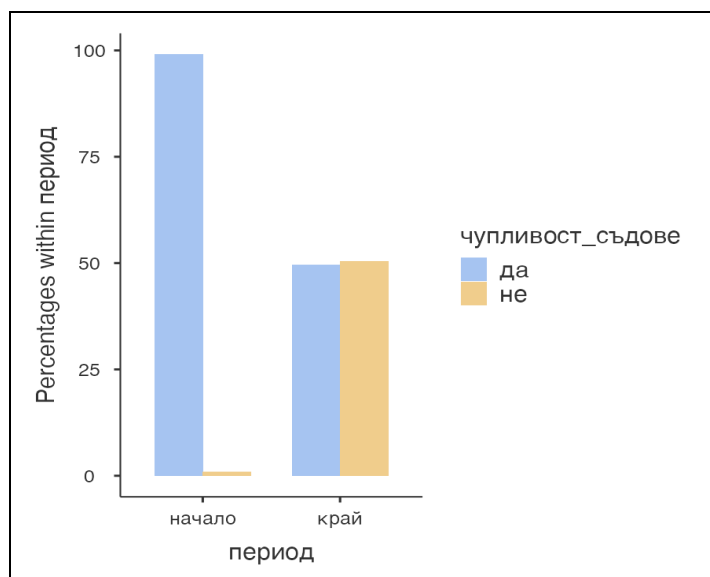
Фиг. 24. Сравнителен анализ на наличие/липса на контактно кървене по време на ФКС при изследваните пациенти с ЯК.

При показателя тест за чупливост на съдовете също се наблюдава значителен спад в процента на пациентите с позитивен тест в хода на изследването (табл. 47, фиг. 25).

Таблица 47. Сравнителен анализ между позитивен/отрицателен тест за чупливост преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

период		Чупливост_съдове		общо
		да	не	
начало	бр	106	1	107
	%	99.1 %	0.9 %	100.0 %

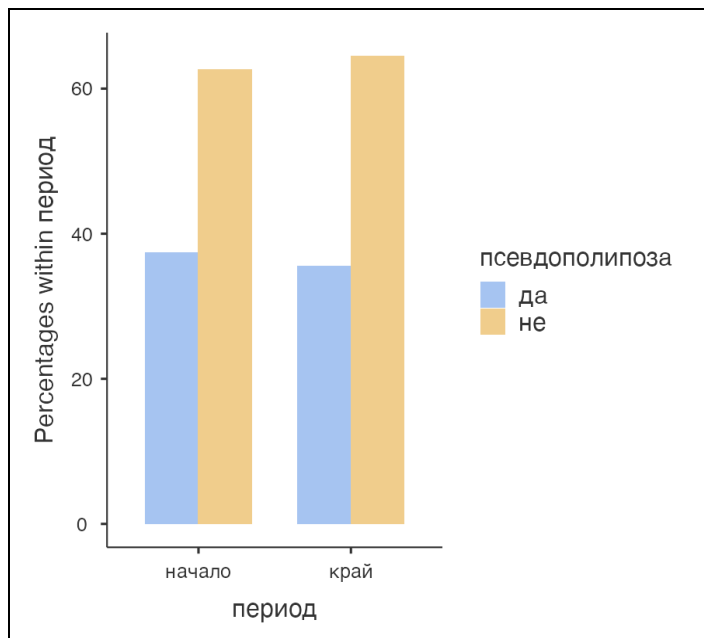
		$\chi^2=68.7$ $p=0.001$ Чупливост_съдове		
период	бр	да	не	общо
край	бр	53	54	107
	%	49.5 %	50.5 %	100.0 %



Фиг. 25. 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. 26).



Фиг. 26. Сравнителен анализ на наличие/липса на псевдополипоза по време на ФКС при изследваните пациенти с ЯК.

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

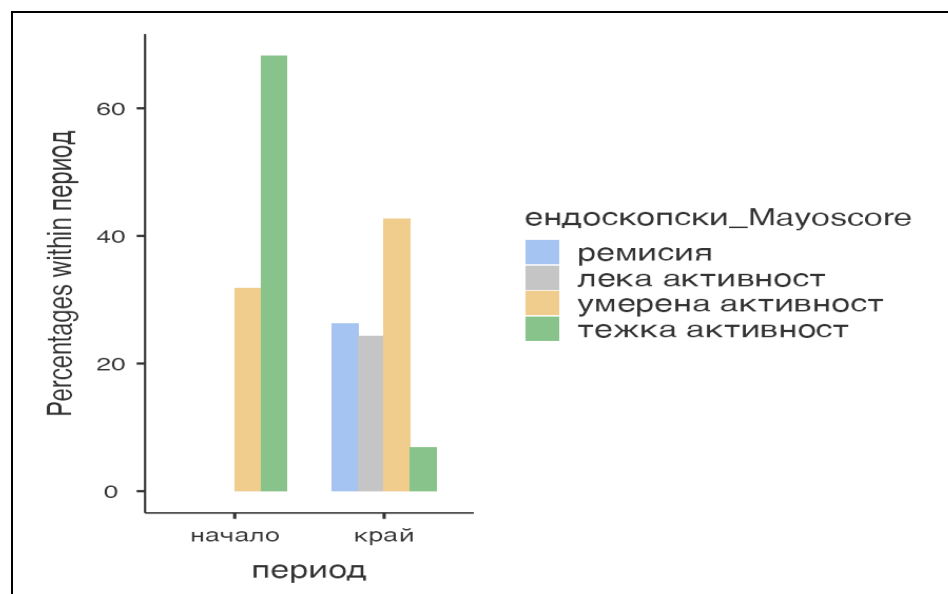
В началото на проучването при изследваните пациенти 31,8% са с умерена активност, а 68,2% са с тежка активност. В хода на проучването има значителен спад в броя пациенти с тежка активност, съответно – 6,8% (табл. 48).

В проучване на Klaudia Farkas, Péter László Lakatos и съавт. при пациенти с активен ЯК на една година от биологично лечение се отчита значимо подобрение 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 (73).

Таблица 48. Сравнителен анализ между ендоскопския Мейо субскор преди започване на биологично лечение и в хода на терапията.

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



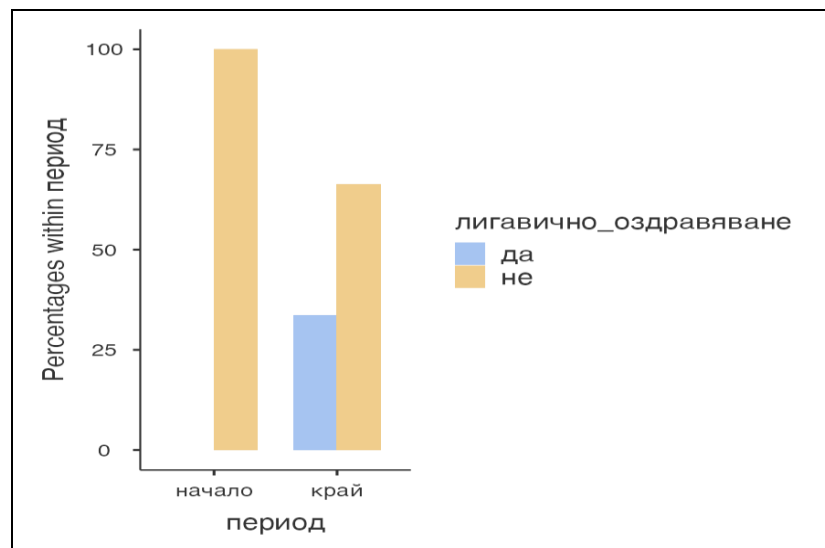
Фиг. 27. Сравнителен анализ на ендоскопския Мейо субскор при изследваните пациенти с ЯК.

6.3.5.5. Анализ на лигавичното оздравяване при пациентите с ЯК

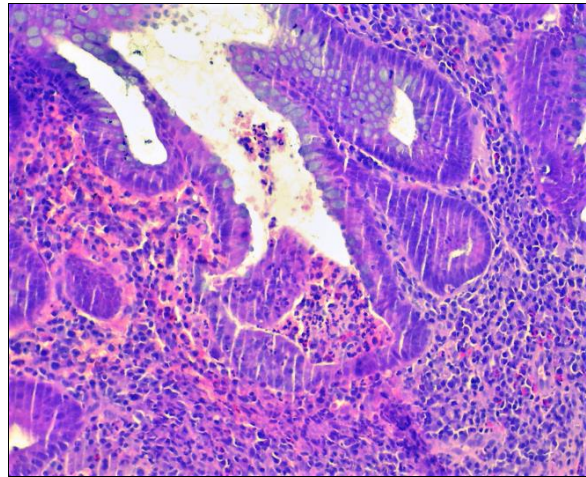
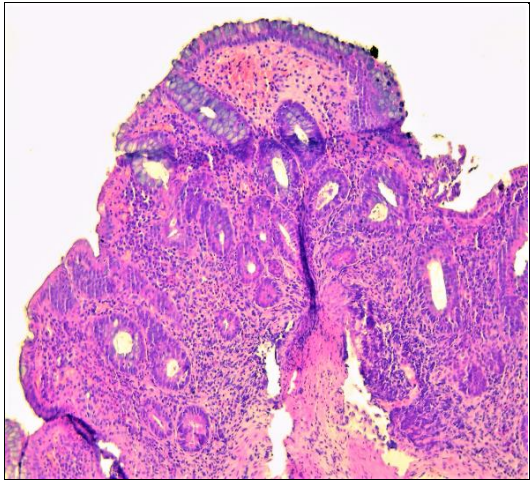
В хода на проучването броят на пациентите, достигнали лигавично оздравяване, е 36 (33,6%) при n=107 (табл. 49 и фиг. 28).

Таблица 49. Анализ на лигавичното оздравяване в хода на биологичната терапия.

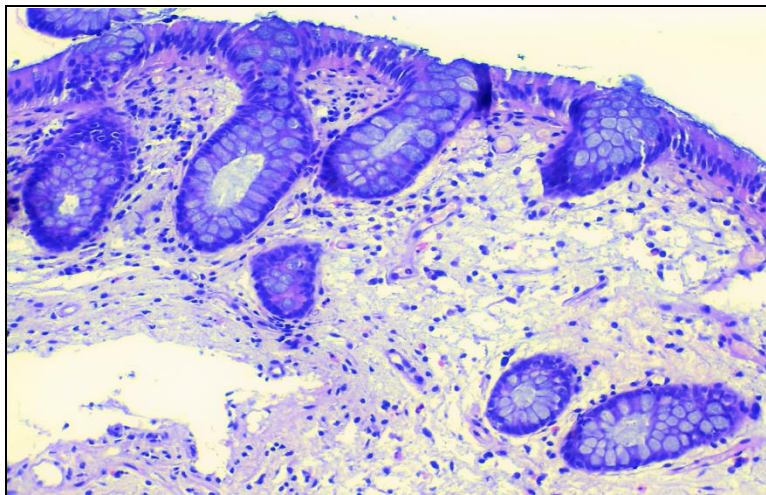
период		Лигавично_оздравяване		общо
		да	не	
начало	бр	0	107	107
	%	0.0 %	100.0 %	100.0 %
край	бр	36	71	107
	%	33.6 %	66.4 %	100.0 %



Фиг. 28. Анализ на лигавичното оздравяване



Фиг. 29. 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, крипитит и крипт абсцеси. Оцветяване с хематоксилин еозин.



Фиг. 30. 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.

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

На таблица 47 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 50. 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 контактено 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.

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

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

На таблица 51 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 са 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 (56). В нашата група пациенти, част от проявените нежелани събития бяха – акне, стрии, миопатия и остеопороза.

Таблица 51. 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 %

6.4.2. 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 (153).

6.4.3. 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 имуноен 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 (62, 117, 198).

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 (85, 99, 100).

6.4.4. 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 Befrits между 2008 и 2013 година показват, че интравенозната желязна карбокси-малтоза е ефективна за лечение на анемия при ЯК.

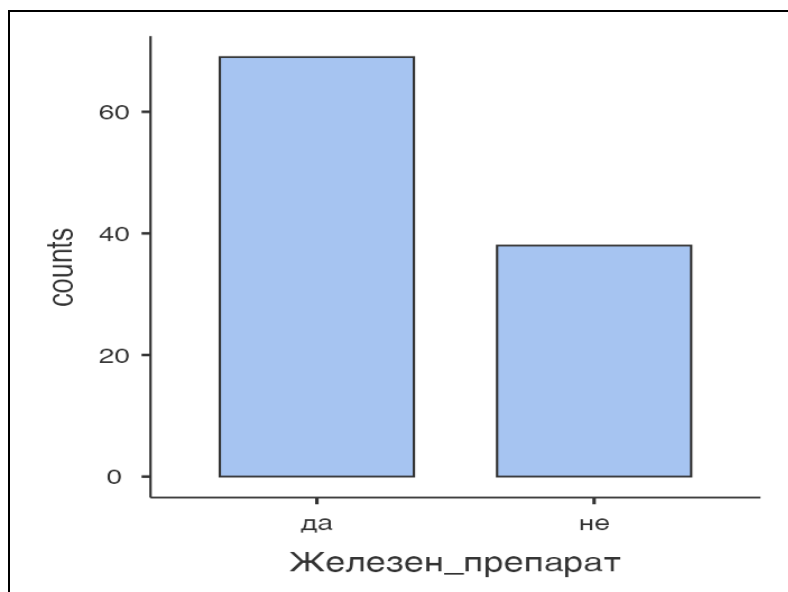
Интравенозните препарати обаче не се приемат добре от всички пациенти и са придружени от по-високи цени (71, 36, 38, 126). Приложение на интравенозно желязо беше необходимо при 69 (64,5%) от изследваните лица преди започване и в хода на провеждане на биологичното лечение (табл. 52).

Таблица 52. 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).

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



Фиг. 31. Анализ на пациентите провели лечение с железен препарат

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

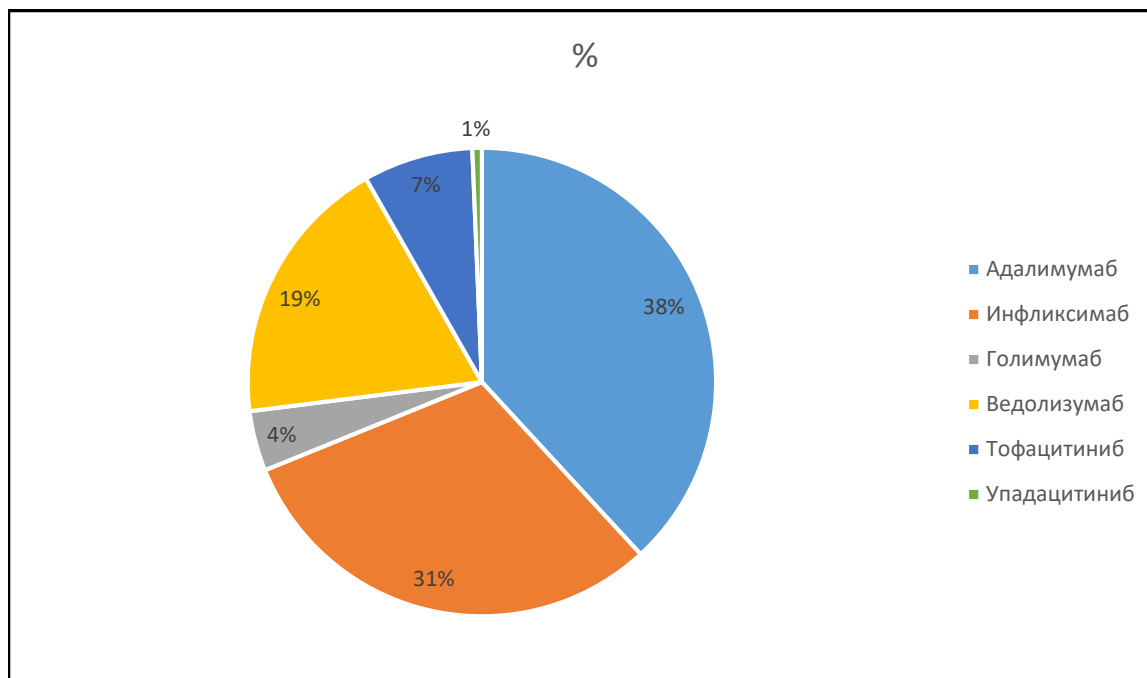
Общо 56 (52,3%) пациента преминаха през лечение с Адалимумаб – Humira® и Hulio с подкожно приложение в индукционна доза от 160 mg в седмица 0, 80 mg в седмица 2 и поддържаща терапия от 40 mg през седмица.

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. 32. 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. 53 и табл. 54).

Таблица 53. Анализ на пациентите със смяна на биологичния медикамент в хода на проучването

Смяна биол. лечение	бр	%
да	37	34.6%
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 54. Анализ на пациентите със смяна по групи на биологичния медикамент в хода на проучването

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

биологично лечение	бр	%
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.

6.4.5.1 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. 55).

Таблица 55. 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 клиничко-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.

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

Таблица 56. 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. 56). 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 подобрение в хода на заболяването, е необходимо спад с минимум 3 точки на общия Мейо скор, което има 88% чувствителност и 80% специфичност (133, 201).

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

Таблица 57. 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).					
а. 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. 57).

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

Таблица 58. 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	.
а. 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. 58).

Таблица 59. 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 59 е представена корелация между общият Мейо скор и броя тромбоцити, като не се наблюдава статистическа значимост при тези два показателя.

6.8. 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 $28,83 \pm 47,55$ mg/L, като при включване на биологичното лечение се отчита значителен спад на показателя – $8,68 \pm 13,42$ 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 – $1110,64 \pm 806,53$ mg/kg и $162,99 \pm 241,84$ 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 60. 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	

6.9. 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. 57).

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. 57).

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. 61).

Таблица 61. 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

6.9.1. 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 (ρ), 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. 62).

Таблица 62. 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. 63).

Таблица 63. 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.

6.9.2. 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. 64)(36).

Таблица 64. 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		

6.10. 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 съвт. 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 (164, 177, 178, 179, 180).

Таблица 65. 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. 66).

Таблица 66. 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		[3.28;23.10]

CRP_край	9.0541	45	14.30982	t =2.68, p=0.001	
ФКП начало	1174.4002	45	964.32159	t =7.03,	[710.12;1280.6 0]
ФКП край	179.0309	45	233.94768	p=0.0001	
Общ Мейо скор начало	11.5778	45	.58344	t =48.5,	[7.47;8.12]
Общ Мейо скор край	3.7778	45	1.02000	p=0.0001	

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.67).

Таблица 67. 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,	[3.28;23.10]
CRP край	11.5233	6	13.53516	p=0.351	
ФКП начало	712.1183	6	829.26286	t =1.78,	[710.12;1280.6 0]
ФКП край	95.7667	6	57.61801	p=0.135	
Общ Мейо скор начало	11.6667	6	.51640	t =33.5,	[7.47;8.12]
Общ Мейо скор край	4.1667	6	.40825	p=0.0001	

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. 68).

Таблица 68. 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 показва 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 OStAVE 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 (155).

Таблица 69. 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		

ФКП_край	244.4636	11	285.61257	t=7.36, p=0.0001	[878.07;1640.1 9]
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. 70).

Таблица 70. 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

6.11. 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. 71).

6.12. 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.

Таблица 71. Продължителност на биологичното лечение (в месеци)



6.13. 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. Близко 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.

6.14. 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.

6.15. 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.

6.16. 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.

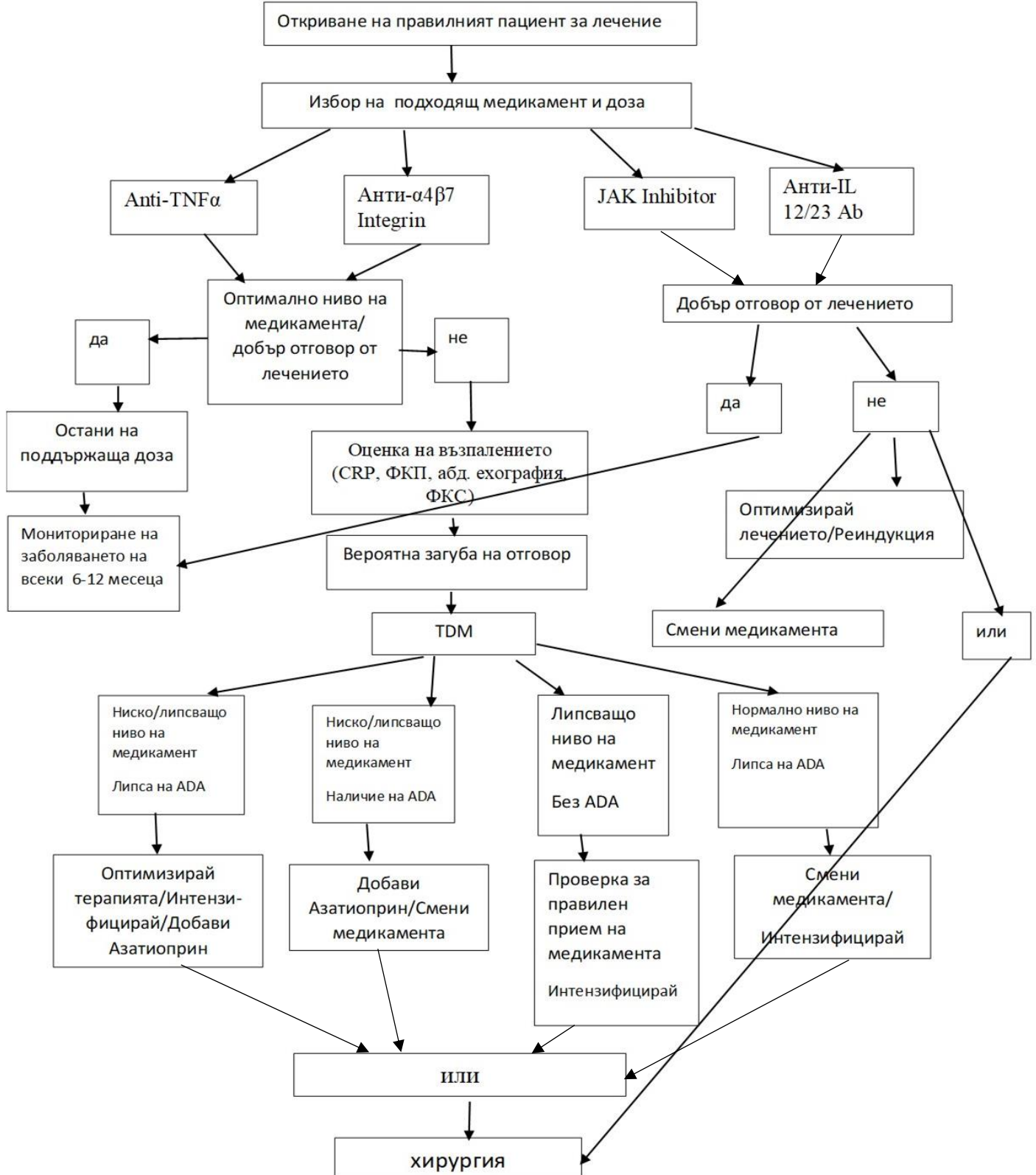
7. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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 заболяемост, 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.

АЛГОРИТЪМ



8. 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 едновременно 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.

9. 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.

10. 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(Remsuma). Известия на Съюза на учените – Варна, Серия медицина и екология. 2019; 2:24-28.
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)-Remsuma, 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 улцерозен колит“, 2022

11. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Атанасова А. Хронични възпалителни заболявания на червата- поглед от XXI век(съвременни аспекти). 2015.
2. Атанасова А, Георгиева А. Оценка качеството на живот при пациенти с хронични възпалителни заболявания на червата в един клиничен център посредством въпросника Inflammatory bowel disease questionnaire (IBDQ); Известия на съюза на учените, том XXI. 2017.
3. Въжаров И. Болестта на Крон – един век по-късно или докъде стигнаха познанията и възможностите за лечение на заболяването. 2017.
4. Димитрова Д, Боянов Н, Наков В, Наков Р. Diagnosis and Management of Irritable Bowel Syndrome-Like Symptoms in Ulcerative Colitis. Folia Medica. 2022; 64(5):733-739.
5. Коцев И. Съвременна класификация и индекси за оценка на възпалителните чревни болести. Мединфо. 2015.
6. Коцев И, Въжаров И. Язвен колит – 2021 (кратък обзор). 2021.
7. Матева- Владимирова Л, Кацаров К, Стойнов С. Консенсус: желязо-дефицитна анемия при пациенти с възпалителни чревни заболявания. Medical News. 2017.
8. Наков В, Пенчев П, Шишенков М, Наков Р, Кънтърджиев. Fecal Calprotectin for Assessment of Inflammatory Activity, Monitoring of Therapy and Prediction of Relapse in Ulcerative Colitis, Journal of GHR. 2012; 1(11):297-302.
9. Наков Р, Наков В, Герова В, Танкова Л. Role of Fecal Calprotectin as a Noninvasive Indicator for Ulcerative Colitis Disease Activity. Folia Medica. 2019; 61:188-195.
10. Наков Р, Великова Ц. Патогенеза на хроничните възпалителни чревни заболявания. Медицински преглед. 2016.
11. Наков Р, Герова В, Наков В. Съвременна диагноза на улцерозния колит. MD. 2020.
12. Пенчев П. Екстраинтестинални прояви при възпалителни чревни заболявания. Български медицински журнал, 2010.
13. Стоянова Д, Кацаров К. Улцерозният колит на прага на 2020 Постижения и предизвикателства. Мединфо. 2020; 1.
14. Стоянова Д. Хронични възпалителни заболявания на червата как да ги разпознаем рано? GP News. 2009; 10.

15. Тенева А. Хроничните възпалителни заболявания на червата – диагностични методи. 2016. GP News; 7.
16. Топалова А. Терапевтични възможности при хроничните възпалително-чревни заболявания. 2021. GP News; 4.
17. Цонев Н, Димитрова Д, Петрова Д. Хронични възпалителни заболявания на червата и бременност – често задавани въпроси. 2022. Военна медицина; 3:20-25.
18. Adam H, Alqassas M, Saadah O. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2020; 10:298–303.
19. Agrawal M, Eun Soo Kim, Jean- Frederic Colombel. JAK inhibitors safety in Ulcerative colitis: practical implications. *J Crohn's Colitis*. 2020:755-759.
20. Amezaga A, Rimola J. Role of intestinal ultrasound in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Life* 2021; 11:603.
21. Andersson R, Arolaison G. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2001; 344(11):808-14.
22. Armuzzi A, Liguori G. Quality of life in patients with moderate to severe ulcerative colitis and the impact of treatment: A narrative review. *Elsevier, Dig Liver Dis*. 2021; 53(7):803–808.
23. Arora Z, Shen B. Biological therapy for ulcerative colitis, *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37):13234-13238.
24. Artom M, Czuber-Dochan W, Sturt J, Murrells T, Norton C. The contribution of clinical and psychosocial factors to fatigue in 182 patients with inflammatory bowel disease: a cross-sectional study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45:403-416.
25. Ashrafi M, Kuhn K, Weisman MH. The arthritis connection to inflammatory bowel disease (IBD): why has it taken so long to understand it? *RMD, Spondyloarthritis*. 2021; 7(1): e001558.
26. Attala MG, Singh SB, Khalid R, Umair M, Epenge E. Relationship between Ulcerative colitis and rheumatoid arthritis: A review. *Cureus*. 2019; 11(9):1-7.
27. Atreya R, Neurath M, Siegmund B. Personalizing treatment in IBD: Hype or reality in 2020? Can we predict response to anti- TNF. *Frontiers in Medicine*. 2020; 7(517).

28. Awan H, Fatima U, Eaw R, Knox N, Alrubaiy L. The Efficacy of Currently Licensed Biologics for Treatment of Ulcerative Colitis: A Literature Review. *Cureus*. 2023; 15(4).
29. Bertani L, Blandizzi C, Mumolo MG, Ceccarelli, Albano E, Tapete G, et al. Fecal Calprotectin Predicts Mucosal Healing in Patients With Ulcerative Colitis Treated With Biological Therapies: A Prospective Study. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020; 11(5).
30. Bertani L, Tricò D, Zanzi F, Svizzero GB, Coppini F, Bortoli N, et al. Oral Sucrosomial Iron Is as Effective as Intravenous Ferric Carboxy-Maltose in Treating Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Nutrients*. 2021; 13:608.
31. Bourchany A, De Saint-Joseph CG, Breton A, Barreau, Mas E. Optimization of biologics to reduce treatment failure in inflammatory bowel diseases, *Current Opinion in Pharmacology*. 2020; 54:51–58.
32. Bressenot AM. Which evidence for a treat to target strategy in ulcerative colitis. *Elsevier*. 2018; 32:3-8.
33. Baillie M. The morbid anatomy of some of the most important parts of the human body. Printed for J. Johnson and G. Nicol, London. 1793.
34. Bansi DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre, and IgG subclass. *Gut* 1996; 38:384-389.
35. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments In Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011; 33:987-995.
36. Befrits R, Wikman O, Blomquist L, Hjortswang H, Hammarlund P, Bajor A, et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: An open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life. *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48:1027-1032.
37. Bernstein CN. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2001; 3:477-483.
38. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumour necrosis factor- α treatment. *Haematologica*. 2010; 95(2):199–205.
39. Bezzio C, Vernero M, Ribaldone D, Manes G, Saibeni S. Insights into the role of gastrointestinal ultrasound in ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2021.

40. Brandse J, Van den Brink G, Wildenber M, Kleji D, Rispens T, Jansen J, et al. Loss of Infliximab Into Feces Is Associated With Lack of Response to Therapy in Patients With Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(2):350-355.
41. Biondi A, Zoccali M, Costa S. Surgical treatment of ulcerative colitis in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(16):1861-1870.
42. Bots S, Nylund K, Lowenberg M, Gesce K, D'Haens G. Intestinal ultrasound to assess disease activity in ulcerative colitis: development of a novel UC-Ultrasound Index. *J Crohn Colitis*. 2021; 15(8):1264-1271.
43. Boye B, Jahnsen J, Mogleby K, Leganger S, Jantschek G, Jantschek I, et al. The INSPIRE Study: Are Different Personality Traits Related to Disease-Specific Quality of Life (IBDQ) in Distressed Patients with Ulcerative Colitis and Crohn's Disease? *Inflamm Bowel Dis*. 2008; (14):680-686.
44. Carvalho P, Cotter J. *Mucosal healing in Ulcerative colitis: a comprehensive review*. Springer. 2017.
45. Castillo-Cejas M, Robles V, Borrueal N, Torrejon A, Navarro E, Pelaez A, et al. Questionnaires for measuring fatigue and its impact on health perception in inflammatory bowel disease. *Revista Espanola De enfermedades Digestivas*. 2013; 105(3):144-153.
46. Chen C, Hartzema A, Xiao H, Wei Y, Chaudhry N, Ewelukwa O et al. Real-world Pattern of Biologic Use in Patients With Inflammatory Bowel Disease: Treatment Persistence, Switching, and Importance of Concurrent Immunosuppressive Therapy, *Inflamm Bowel Dis*. 2019; (25):1417-1427.
47. Chen Y, Mai Q, Chen Z. Dietary palmitoleic acid reprograms gut microbiota and improves biological therapy against colitis. *Gut Microbes*. 2023.
48. Chen Y, Chen L, Xing C, Deng G, Zeng F, Xie T et al. The risk of rheumatoid arthritis among patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta- analysis. *BMC Gastroenterology*. 2020; 20:192
49. Chikuma S. CTLA-4, an essential immune-checkpoint for T-cell activation. *Emerging concepts targeting immune checkpoints in Cancer and autoimmunity*. Springer. 2017:99-126.
50. Cioffi M, Rosa AD, Serao R, Picone I, Vietri MT. Laboratory markers in ulcerative colitis: Current insights and future advances. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015 February 15; 6(1): 13-22.

51. Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, Misra R, Wei B, Eggena ME, et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun.* 2000; 68(3):1542-8.
52. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017; 66:839-851.
53. Colombel JF, Sandborn W, Ghosh S, Wolf DC, Panaccione R, Feagen B, et al. Four-Year Maintenance treatment with Adalimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: Data from Ultra 1, 2 and 3. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109:1771-1780.
54. Coskun M, Salem M, Pedersen J, Nielsen OH et al. Involvement of JAK/STAT signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Elsevier.* 2013; 76:2-6.
55. Cui G, Fan Q, Li Z. Evaluation of anti-TNF therapeutic response in patients with inflammatory bowel disease: Current and novel biomarkers. *Elsevier.* 2021; 1- 9.
56. Curtis J, Westfall A, Allison J, Bijlsma JW, Freeman A, George V, et al. Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis Rheum.* 2006: 420–426.
57. D'Amico F, Parigi T, Fiorino G, Biroulet L, Danese S, et al. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019; 12:1-10.
58. Danese S, Colombel J, Peyrin-Biroulet L, Rutgeerts P, Reinisch W. Review article: the role of anti-TNF in the management of ulcerative colitis—past, present and future. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(9):855-66.
59. Danese S, D'Amico F, Bonovas S, Peyrin-Biroulet L. Positioning Tofacitinib in the treatment algorithm of moderate to severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(10):2106-2112.
60. Dassopoulos T, Cohen RD, Scherl EJ, Schwartz RM, Kosinski L, Regueiro MD. Ulcerative colitis care pathway, *Gastroenterology* 2015; 149:238-245.
61. Delisle M, Wilkens R, Novak K. Keeping it simple: using intestinal ultrasound to assess ulcerative colitis with a novel UC-Ultrasound Index. *J Crohns Colitis.* 2021; 15(8):1250-1252.
62. Derwa, Y, Gracie D, Hamlin P, Ford A. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017; (46):389-400.

63. Dignass A, Gashe C, Birgegard G, Bettenworth D, Danese S, Gisbert JP, et al. ECCO Guideline/Consensus Paper; European Consensus on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohn's Colitis*. 2015; 211-222.
64. Dignass A, Eliakim R. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. Elsevier. 2012.
65. Dolinger M, Kayal M. Intestinal ultrasound as a non-invasive tool to monitor inflammatory bowel disease activity and guide clinical decision making. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(15):2272-2282.
66. Dubinsky M, Magro F, Steinwurz F, Hudesman D, Kinnucan J, Ungaro R, et al. Association of C-reactive Protein and Partial Mayo Score With Response to Tofacitinib Induction Therapy: Results From the Ulcerative Colitis Clinical Program. *Inflamm Bowel Dis*. 2023; 29:51–61.
67. Dulai P, Feagan B, Sands B, Chen J, Lasch K, Lirio R. Prognostic Value of Fecal Calprotectin to Inform Treat-to-Target Monitoring in Ulcerative Colitis. Elsevier, *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023; 21:456–466.
68. El-Feky H, Mobarak L, Abd El-Hamid H, Rashad G. Role of Intestinal Ultrasonography in Assessment of Disease Activity in Ulcerative Colitis Patients. *Benha Medical Journal*. 2022.
69. Engel T, Ungar B, Yung D. Vedolizumab in IBD—Lessons From Real-world Experience, A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohn's Colitis*. 2017:245-257.
70. Evans J, Sapsford M, McDonald S, Poole K, Raine T, Jadon D. Prevalence of axial spondyloarthritis in patients with inflammatory bowel disease using cross-sectional imaging: a systematic literature review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021; 13:1-18.
71. Evstatiev P, Iqbal T, Khalif I, Stein J, Bokemeyer B, Chohey I, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; (141):846–853.
72. Erp S, Verheul M, Levarht N, Hommes DW, Norman GL, et al. Absence of serological rheumatoid arthritis biomarkers in inflammatory bowel disease patients with arthropathies. *Eur J Gastroenterol Hepatology*. 2017; 345- 348.

73. Farkas F, Lakatos P, Szűcs M. Frequency and prognostic role of mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis after one-year of biological therapy. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(11): 2995-3001.
74. Fazio V, O'Riordain M, Lavery I, Church J, Lau P, Strong S, et al. Long-term functional outcome and quality of life after stapled restorative proctocolectomy. *Ann Surg*. 1999; (230): 575-584.
75. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369(8):699-710.
76. Feng Z, Kang G, Wang J, Gao X, Wang X, Ye Y, et al. Breaking through the therapeutic ceiling of inflammatory bowel disease: Dual-targeted therapies. *Elsevier*. 2023; (158): 114-174.
77. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, Van Assche G, Geboes K, Rutgeerts P, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; (14):20-28.
78. Ferrante M, Sabino J. Efficacy of JAK inhibitors in Ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis* 2020; 737- 745.
79. Ferretti F, Cannatelli R, Monico M, Maconi G, Ardizzone S. An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Clin Med*. 2022; 11(9): 2302.
80. Fiorino G, D'Amico F. JAK inhibitors: Novel developments in management of ulcerative colitis. *Elsevier*. 2018; 89-93.
81. Flasar MH, Cross RK, Doman DB. Current and future role of serogenomics in ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 7(11):720-7.
82. Fluxaa D, Abreub M. Therapeutic targets in inflammatory bowel disease. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019:315-322.
83. Franceschet I, Cazzagon N, Del Ross T, D'Inca R, Buja A, Floreani A. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an observational study in a Southern Europe population focusing on new therapeutic options. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28(5):508–13.

84. Frias-Gomes C, Torres J, Palmela C. Intestinal Ultrasound in Inflammatory bowel disease: a valuable and increasingly important tool. *Portuguese Journal of Gastroenterology*, 2021.
85. García-Bosch O, Aceituno M, Ordás I, Etchevers J, Sans M, Feu F, et al. Long-Term Follow-Up of Patients Treated with Infliximab for Ulcerative Colitis: Predictive Factors of Response- An Observational Study. *Dig Dis Sci* 2016; 61:2051–9.
86. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13(12):1545–1553.
87. Ghezala I, Charkaoui M, Michiels C, Bardou M, Luu M. Small molecule drugs in inflammatory bowel diseases. *Pharmaceuticals*. 2021; 14(7):1-20.
88. Giannotta M, Tapete G, Emmi G, Silvestri E, Milla M. Thrombosis in inflammatory bowel diseases: what's the link? *Thrombosis Journal*. 2015; 13(14):1-9.
89. Gisbert J, Bermejo F, Pérez-Calle JL, Taxonera C, Vera I, McNicholl AG, Algaba A, López P, López-Palacios N, Calvo M, González-Lama Y, Carneros JA, Velasco M, Maté J. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(8):1190-8.
90. Goncalves T, Castro F. Impact of the age of diagnosis on the natural history of ulcerative colitis. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2015; 614-620.
91. Goodsall TM, Day A, Andrews JM, Ruszkiewicz A, Ma C, Bryant R. Composite Assessment Using Intestinal Ultrasound and Calprotectin Is Accurate in Predicting Histological Activity in Ulcerative Colitis: A Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2023; XX:1-6.
92. Gordon G, Alba M, Irvine E, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1989.
93. Hanauer S, Panaccione R., Danese S. Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 139-147.
94. Hanauer S, Sandborn W, Colombel J. Rapid Changes in Laboratory Parameters and Early Response to Adalimumab: A Pooled Analysis From Patients With Ulcerative Colitis in Two Clinical Trials. *J Crohn's Colitis*. 2019; 1227–1233.
95. Hass D, Brensinger CM, Lewis JD, Lichten GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:482-488.

96. Hendrickson B, Gokhale R, Cho J. Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clin Microbiol Rev.* 2002; 15(1):79–94.
97. Heyne R, Rickes S, Bock P, Schreiber S, Wermke W, Lochs H. Non- invasive evaluation of activity in inflammatory bowel disease by power Doppler sonography. *Gastroenterol.* 2002; 40(3):171-175.
98. Higgins P. New Keys to Maintenance Treatment in Ulcerative Colitis, *Digestive Diseases.* 2010; 28:483–489.
99. Hindryckx P, Jairath V, D’Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016; 13:654-64.
100. Hindryckx P, Novak G. Can we move directly from 5- ASA to a biologic agent in ulcerative colitis? *Elsevier.* 2018; 32- 33.
101. Holmgren J, Fröberg A, Visuri I, Halfvarson J, Hjortswang H, Karling P, et al. The Risk of Serious Infections Before and After Anti-TNF, Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study, *Inflamm Bowel Dise.* 2023; 29:339-348.
102. Ishida N, Miyazu T. Real-world efficacy and safety monitoring for predicting continuation of tofacitinib therapy in patients with ulcerative colitis. *Springer.* 2021.
103. Ito A, Iizuka B, Om T. Relationship between the Clinical Course of Ulcerative Colitis during Pregnancy and the Outcomes of Pregnancy: A Retrospective Evaluation. *Intern Med.* 2018; 57(2):159-164.
104. Irving P, Gesce K. Optimizing Therapies using therapeutic drug monitoring: current strategies and future perspectives. *Gastroenterology.* 2022; 162:1512–1524.
105. Iskandar H, Ciorba M. Biomarkers in inflammatory bowen disease: current practices and recent advances. *Elsevier.* 2012; 159:313-325.
106. Jain S, Ahuja V, Limdi J. Optimal management of acute severe ulcerative colitis, *Postgrad Med Journal.* 2019; 95:32-40.
107. Jain A, Vare S, Sircar S, Joshi A, Jain D. Impact of iron deficiency anemia on quality of life in patients with ulcerative colitis. *Advances in Digestive Medicine.* 2023; 10:15-20.
108. Jahnsen J. Clinical experience with infliximab biosimilar Remsima (CT-P13) in inflammatory bowel disease patients. *Therapeutic Advances in Gastroenterology, SAGE Journals.* 2016; 9(3):322-329.

109. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012; 491:119-124.
110. Jones GR, Lyons M, Plevris N, et al. IBD prevalence in Lothian, Scotland, derived by capture-recapture methodology. *Gut*. 2019; 68(11):1953–60.
111. Juillerat P, Grueber MM, Ruetsch R, Santi G, Vuillemoz M, Michetti P. Positioning biologics in treatment of IBD: A practical guide- Which mechanism of action for whom. Elsevier. 2022; 3:1-9.
112. Juillerat P, Manz M, Sauter B, Zeitz J, Vavricka SR. Therapies in inflammatory bowel disease patients with extraintestinal manifestations. *Digestion*. 2020; 101:83-97.
113. Kalkan I, Dağlı U, Öztaş E. Comparison of demographic and clinical characteristics of patients with early vs. adult vs. late onset ulcerative colitis. *Eur J Intern Med*. 2013; 24:273–277.
114. Kaplan G. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015; 12(12):720–7.
115. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96:776-781.
116. Kaur A and Goggolidou P. Ulcerative colitis: understanding its cellular pathology could provide insights into novel therapies. *Kaur and Goggolidou Journal of Inflammation*; (2020).
117. Kaur L, Gordon M, Baines A, Ihezor E, Sinopoulou Z, Akobeng V. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2020.
118. Kayahan H, Akarsu M, Ozcan MA. Reticulated platelet levels in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis*. 2007; 22:1429-1435.
119. Khan N, Patel D, Shah Y. Albumin as a prognostic marker for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2017; 23(45):8008-8016.
120. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterology*. 2001; 7(2):175–184.
121. Konijeti G, Kim N, Lewis J, Groven S, Chandrasekeran A, Grandhe S, et al. Efficacy of the Autoimmune Protocol Diet for Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23(11).

122. Kopyasz L, Dziendzikowska K, Gajewska M, Wilczak J, Harasym J, Zyla E, et al. Time-dependent indirect antioxidative effects of oat beta-glucans on peripheral blood parameters in the animal model of colon inflammation. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9:375.
123. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a real-world experience. *J Crohns Colitis*, 2020; 1026-1028.
124. Kucharzik T, Kannengiesser K, Petersen F. The use of ultrasound in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2017; 30:135-144.
125. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R, Saraswat VA, Choudhuri G. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19:1247-1252.
126. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(5):1182–1192.
127. Lakatos L, David G, Pandur T, Erdelyi Z, Mester G, Balogh M, et al. IBD in the elderly population: results from a population-based study in Western Hungary, 1977–2008. *J Crohns Colitis*. 2011; 5:5–13.
128. Lakatos L, Tunde P, Gyula D. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study. *World J Gastroenterol*. 2003; 9(10):2300-2307.
129. Langan RC, Gotsch P, Krafczyk M, Skillinge D. Ulcerative colitis: Diagnosis and treatment. *American Family Physician*. 2007; 76 (9):1323-1330.
130. Langhorst J, Boone J, Lauche R, et al. Faecal Lactoferrin, Calprotectin, PMN-elastase, CRP, and White Blood Cell Count as Indicators for Mucosal Healing and Clinical Course of Disease in Patients with Mild to Moderate Ulcerative Colitis: Post Hoc Analysis of a Prospective Clinical Trial. *J Crohn's Colitis*. 2016; 786–794.
131. Laredo V, Gargallo-Puyuelo C, Gomollon F. How to choose the biologic therapy in a bio-naïve patient with inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2022; 11 (3): 829.
132. Lee AM, Mandalayab R, Mattar MC. Induction of remission in moderate-to-severe steroid refractory ulcerative colitis using patient-driven non-pharmacologic therapy. *Elsevier*. 2018; (5):119-121.

133. Lewis D, Abreu T. Diet as a trigger or therapy for inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152:398–414.
134. Lewis J, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein, Aberra F, Ellenberg J, et al. Use of the Noninvasive Components of the Mayo Score to Assess Clinical Response in Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14(12):1660- 1666.
135. Loftus E. Highlights in Ulcerative Colitis and Crohn’s Disease From the 2018 DDW Meeting. *Gastroenterology and Hepatology Journal*. 2018; 14(8).
136. Löwenberg M, Boer NH, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2022;7:53- 59.
137. Lynch KD, Keshav S, Chapman RW. The Use of Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis. *Current Hepatology Reports*. 2019; 18:115-126.
138. Maaser C, Petersen F, Helwig U. Intestinal ultrasound for monitoring therapeutic response in patients with ulcerative colitis: results from the TRUST&UC study. *Gut*. 2020; 69:1629–1636.
139. Maas L, Krishna M, Parian A. Ironing It All Out: A Comprehensive Review of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2023; 68(2):357-369.
140. Magro F, Lopes J, Borralho P, Lopes S, Coelho R, Cotter J, et al. Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut*. 2018; 68(4).
141. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Acosta MB, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis*. 2017; 649-670.
142. Magro F, Estevinho M. Is tofacitinib a game-changing drug for ulcerative colitis. *UEG Journal*, review article. 2020; 755- 763.
143. Mak L, Tong T, Cheung K. Combined Use of Common Fecal and Blood Markers for Detection of Endoscopically Active Inflammatory Bowel Disease. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020; 11.
144. Márquez JR, Gomollón F. The Role of Biosimilars in Inflammatory Bowel Disease: A Reality in our Country. *Revista colombiana de Gastroenterologia*. 2017; 32(4):311-325.

145. Marrie R, Fisk J, Dolovich K, et al. Psychometric Performance of Fatigue Scales in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;(XX):1-11.
146. Masoodi I, Tijjani B. Biomarkers in the management of ulcerative colitis: a brief review. *German Medical Science.* 2011; 9.
147. Mattos B, Garcia M, Nogueira J, Paiatto L, Albuquerque C, Souza C, et al. Inflammatory bowel disease: an overview of immune mechanisms and biological treatments. Hindawi Publishing Corporation *Mediators of Inflammation.* 2015.
148. Meucci G, Fasoli R, Saibeni S, et al. Prognostic Significance of Endoscopic Remission in Patients with Active Ulcerative Colitis Treated with Oral and Topical Mesalazine: A Prospective, Multicenter Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(6)
149. Moss A., Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease, *Gastroenterology Report*, 3(1), 2015, 63–68.
150. Na S, Choi C, Song E, Bang K, Park S, Kim E et al. Korean clinical practice guidelines on biologics and small molecules for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Intestinal research.*2023.
151. Nakarai A, Kato J, Hiraoka S. An Elevated Platelet Count Increases the Risk of Relapse in Ulcerative Colitis Patients with Mucosal Healing. *Gut and Liver.* 2018; 12(4):420-425.
152. Napolitano M, D'Amico F, Ragaini E. Evaluating Upadacitinib in the Treatment of Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: Design, Development, and Potential Position in Therapy. *Drug Design, Development and Therapy.* 2022; 16:1897–19.
153. Ooi C, Hilmi I, Banerjee R. Best practices on immunomodulators and biologic agents for ulcerative colitis and Crohn's disease in Asia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34:1296–1315.
154. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Kefalogiannis G, Niniraki M, Kouroumalis EA. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5(4):295–300.
155. Panes J, Vermeire S, Dubinsky MC, Loftus EV, Lawendy N, Salese L, et al. Efficacy and safety of tofacitinib re-treatment for ulcerative colitis after treatment interruption: results from the OCTAVE clinical trials. *J Crohn's Colitis.* 2021; 1852-1863.
156. Plevris N, Lees C. Disease monitoring in Inflammatory Bowel Disease: Evolving principles and possibilities. *Gastroenterology.* 2022; (162):1456-1475.

157. Peluso R, Di Minno M, Iervolino S, Manguso F, Tramontano G, Ambrosino P, et al. Enteropathic spondyloarthritis: from diagnosis to treatment. Hindawi Publishing Corporation, Clin Dev Immunol. v.2013;2013:631408.
158. Peluso R, Manguso F, Vitiello M, Iervolino S, Di Minno M, et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel disease. Therapeutic Advances in Chronic disease. 2015; 6:65-77.
159. Privitera G, Pugliese D, Rapaccini G, Gasbarrini, Armuzzi A. Predictors and Early Markers of Response to Biological Therapies in Inflammatory Bowel Diseases. J Clin Med. 2021; 10(4):853.
160. Petrey AC, Obery DR, Kessler SP, et al. Platelet hyaluronidase-2 regulates the early stages of inflammatory disease in colitis. Blood. 2019;134:765–75.
161. Porter RJ, Kalla R, Ho GZ. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Research. 2020; 9:1-13.
162. Randall J, Singh B, Warren BF, Travis SP, Mortensen NJ, George BD. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. Br J Surg 2010; 97: 404-409.
163. Raymond K. Cross. Safety Considerations with the Use of Corticosteroids and Biologic Therapies in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis. Inflamm Bowel Dis 2017; 23:1689–1701.
164. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut. 2011.
165. Resal T, Farkas K, Molnar T. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease: What Do We Know? Front. Med. 2021.
166. Roberts S, Williams J, Yeates D, Goldacre MJ. Mortality in patients with and without colectomy admitted to hospital for ulcerative colitis and Crohn's disease: record linkage studies. BMJ. 2007; 335:1033.
167. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. Clin Transl Gastroenterol. 2016, v.7(1), e135.
168. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin D. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. Gastroenterology. 2021; 161(4): 1118–1132.

169. Román A., Muñoz F., Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(22):2723-2733.
170. Rosen M, Minar P, Vinks A. Applying Pharmacokinetics to Optimize Dosing of Anti-TNF Biologics in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2015.
171. Rubin D, Reinisch W, Greuter T, Kotze P, Pinheiro M, Mundayat R, et al. Extraintestinal manifestations at baseline, and the effect of tofacitinib, in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021; 1-11.
172. Rutgeerts P, Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004; 126 (6):1593-1610.
173. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagen BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353(23):2462-2476.
174. Saleh A, Abraham B. Utility of Intestinal Ultrasound in Clinical Decision-Making for Inflammatory Bowel Disease. *Crohn's & Colitis 360.* 2023; 5:1-8.
175. Santiago P, Braga-Neto M, Loftus E. Novel therapies for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatology.* 2022; 18(8):453-465.
176. Santos S, Gamelas V, Saraiva R. et al. Tofacitinib: An option for acute severe ulcerative colitis. *GE Port J Gastroenterol.* 2022; 29(2):132-134.
177. Sandborn W, Su C et al. Tofacitinib is the right octave for ulcerative colitis. *Gastroenterologia.* 2017; 862.
178. Sandborn W, Assche G, Reinisch W et al. Adalimumab induces and maintains remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Elsevier.* 2012; (142): 257- 265.
179. Sandborn W, Feagan B, Marano C et al. Subcutaneous Golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Elsevier.* 2014.
180. Sandborn W, Su C, Sands B et al. Tofacitinib is the right OCTAVE for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2017; 153:862- 866.
181. Saruta T. Positioning and Usefulness of Biomarkers in Inflammatory Bowel Disease, *Digestion.* 2023; 104:30-41.
182. Sasaki M, Klapproth A. The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *J Signal Transduct.* 2012.

183. Satsangi J, Silverberg M, Vermeire, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006.
184. Schoepfer A, Vavricka S, Zahnd-Straumann N, et al. Monitoring inflammatory bowel disease activity: Clinical activity is judged to be more relevant than endoscopic severity or biomarkers. *J Crohn's Colitis*. 2012; 6:412-418.
185. Schoepfer A, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative Colitis: Correlation of the Rachmilewitz Endoscopic Activity Index with Fecal Calprotectin, Clinical Activity, C-reactive Protein, and Blood Leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (12), 1851-1858.
186. Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: from randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(23): 2457-2467.
187. Segal J, Le Blanc J, Hart A. Ulcerative colitis: an update. *Clin Med*. 2021; 21 (2):135-9.
188. Senchenkova Y, Ansari J, Becker F, Vital S, Yafeai Z, Sparkenbaugh E, et al. Novel role for the AnxA1-Fpr2/ALX signaling axis as a key regulator of platelet function to promote resolution of inflammation. *Circulation*. 2019; 140:319–35.
189. Sharifi A., Kashani M., Salimzadeh A. et al. Decreased bone mineral density, Vitamin K and Vitamin D in ulcerative colitis patients. Elsevier, 2021.
190. Siegel C, Yang F, Eslava S, Cai Z. Treatment Pathways Leading to Biologic Therapies for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in the United States. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020.
191. Schoepfer A, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: Correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15(12):1851-1858.
192. Shi H, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390(10114):2769-78.
193. Sofia MA, Rubin DT. Current approaches for optimizing the benefit of biologic therapy in ulcerative colitis, *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9(4): 548-559.
194. Sohail Z, Latif R. Dietary Management of Ulcerative Colitis: Case Report. *Dietary Management of Ulcerative Colitis*. 2023.

195. Solitano V, D'Amico F. Key Strategies to Optimize Outcomes in Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis, *J Clin Med*. 2020.
196. Sophie E. Berends, Anne S. Strik et. al. Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations in the Treatment of Ulcerative Colitis, *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(91):15-37.
197. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17: 795-801.
198. Štofilová J, Kvaková M, Kamlárová A. Probiotic-Based Intervention in the Treatment of Ulcerative Colitis: Conventional and New Approaches. *Biomedicines*. 2022; 10:22-36.
199. Stroie T, Preda C, Meianu C, Istratescu D, Manuc M, Croitoru A, et al. Fatigue Is Associated with Anxiety and Lower Health-Related Quality of Life in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Remission, *Medicina* 2023; 59(3): 532.
200. Sturm A, Maaser C, Calabrese E. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 2: IBD scores and general principles and technical aspects. *J Crohn's Colitis*. 2018: 273–290.
201. Su C, Lewis JD, Goldberg B, et al. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132:516–526
202. Teixeira F, Damiao A, Kotze P. Tofacitinib in the management of ulcerative colitis refractory to anti- TNF and anti- integrin therapies. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2018: 198-200.
203. Tjandra J, Fazio V, Milsom J, Lavery I, Oakley J, Fabre J. Omission of temporary diversion in restorative proctocolectomy--is it safe? *Dis Colon Rectum*. 1993; 36:1007-1014.
204. Toshifumi H. Pathogenesis and treatment of ulcerative colitis. *JMA Policies*. 2003; 257.
205. Triantafillidis J, Emmanouilidis A, Pomonis E, Cheracakis P, Hereti I, Merikas E, et al. Ulcerative colitis in the elderly: clinical patterns and outcome in 51 Greek patients. *J Gastroenterol*. 2001; 36:312–6.
206. Troncone E, Marafini I, Blanco G. Novel Therapeutic options for people with ulcerative colitis: an update on recent developments with Janus Kinase (JAK) Inhibitors. *Clinical and experimental Gastroenterology*. 2020; 13:131-139.

207. Umanskiy K, Fichera A. Health related quality of life in inflammatory bowel disease: the impact of surgical therapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 5024-5034.
208. Vadstrup K, Alulis S, Borsi A, Jorgensen T, Nielsen A, Munkholm P, et al. Extraintestinal Manifestations and Other Comorbidities in Ulcerative Colitis and Crohn Disease: A Danish Nationwide Registry Study 2003-2016. *Crohn's and Colitis* 360. 2020; 2(3).
209. Van der Woude C, Ardizzone S, Bengtson M, et al. European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015; 9:107-124.
210. Vaughn BP. A practical Guide to therapeutic drug monitoring of biologic medications for inflammatory bowel disease. *J Clin Med*. 2021;10(21):4990.
211. Velayos F, Mahadevan U. Management of Steroid-Dependent Ulcerative Colitis: Immunomodulatory Agents, Biologics, or Surgery? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 668 – 671.
212. Veloz M, Arias F, et al. Safety and efficacy of infliximab biosimilar (Remsima©) in ulcerative colitis disease patients in clinical practice: results after 6-months treatment, Abstracts of the 11th Congress of ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation. *J Crohn's Colitis*. 2016; 10(405).
213. Vermeire S, Gils A. Value of drug level testing and antibody assays in optimising biological therapy. *Frontline Gastroenterology*. 2013; 4:41–43
214. Voudoukis E, Karmiris K, Koutroubakis IE. Multipotent role of platelets in inflammatory bowel diseases: a clinical approach. *World J Gastroenterol*. 2014.
215. Walmsley R, Ayurs R, Pounder R, Allan R. A simple clinical colitis activity index. *Gut*. *BMJ Journals*. 1998; 43(1):29–32.
216. Walsh E, Chah Y, Chin M. Clinical Predictors and Natural History of Disease Extension in Patients with Ulcerative Proctitis, *Inflamm. Bowel Dis*. Vol 23, Number 11, November 2017; 2035- 2044.
217. Walsh A, Ghosh A, Brain A. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2014; 8:318–325.
218. Weiss G, Ganz T, Goodnough L. Anemia of inflammation. *Blood Review Series*. 2019; 133:40–50.

219. Wilks S. Morbid appearances in the intestine of Miss Bankes. *London Medical Gazette*, 1859; 2:264.
220. Wilks S, Moxon W. *Lectures on Pathological Anatomy*. 2nd Ed. Philadelphia Lindsay and Blakiston. 1875.
221. Wong K, Remzi F, Gorgun E, Arrigain S, Church J, Preen M, Fazio V. Loop ileostomy closure after restorative proctocolectomy: outcome in 1,504 patients. *Dis Colon Rectum*. 2005; 48:243-250.
222. Yamamoto T, Shimoyama T, Umegae S, Matsumoto K. Endoscopic score vs. fecal biomarkers for predicting relapse in patients with ulcerative colitis after clinical remission and mucosal healing. *Clin Transl Gastroenterol*. 2018; 9(3):136.
223. Yaras A, Maher S, Bayliss M. et al. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in Randomized Controlled Trials of Treatment for Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis; *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*. 2020; 4 (27)
224. Yarur A, Jain A, Sussman D. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut*. 2016.
225. Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M. Clinical Study of the Relation between Mucosal Healing and Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2013.
226. Yoshimura T, Mitsuyama M, Sakemi R, Takedatsu H, Yoshioka Kuwaki K, et al. Evaluation of serum leucine- rich alpha 2 glycoprotein as a new inflammatory biomarker of inflammatory bowel disease. *Hindawi, Mediators of Inflammation*. 2021.
227. Yury P. Uspenskiy, Sergei V. Ivanov, Alexander S. Krasichkov et al. Relationship between Undernutrition and Anemia in Patients with Ulcerative Colitis. *Gastroenterol. Insights*. 2023; 3:14-27.
228. Zampeli Z, Gizis M, Siakavellas S, Bamias G. Predictors of response to anti-tumor necrosis factor therapy in ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014; 5(3):293-303.
229. Zhou Y, Zhu F, Jing D, Ulcerative colitis and thrombocytosis Case report and literature review. *Medicine* 2023.

12. ПРИЛОЖЕНИЯ

1. Въпросник за качество на живот при пациенти с язвен колит Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-32
2. Скала за въздействието на дневната умора при пациенти с IBD (THE DAILY FATIGUE IMPACT SCALE (D-FIS))
3. Скала за самооценка на умората при пациенти с IBD (Inflammatory Bowel Disease-Fatigue (IBD-F) Self-assessment Scale)
4. Сравнителен анализ на пола и IBD-F1
5. Сравнителен анализ между Общ Мейо скор и D-FIS, IBD-F1, IBD-F2
6. Сравнителен анализ между анемия и D-FIS, IBD-F1, IBD-F2
7. Сравнителен анализ на ендоскопски Мейо скор и проведената терапия
8. Сравнителен анализ на D-FIS, IBD-F1, IBD-F2, IBDQ-32
9. Сравнителен анализ на D-FIS, IBD-F1, IBD-F2, IBDQ-32
10. Сравнителен анализ на D-FIS, IBD-F1, IBD-F2, IBDQ-32 на пациенти с или без ЕИП
11. Сравнителен анализ на CRP, ФКП и Общ Мейо скор при различните групи медикаменти

Приложение 1

Въпросник за качество на живот при пациенти с язвен колит Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)-32

Въпрос 1. Колко чести са били изхожданията Ви през последните 2 седмици? Моля отговорете колко чести са били Вашите изхождания през последните 2 седмици, като изберете една от следните възможности.

1. изхождания- по- чести, отколкото някога са били
2. изключително чести
3. много чести
4. умерено увеличение в честотата на изхожданията
5. известно увеличение в честотата на изхожданията
6. леко увеличение в честотата на изхожданията
7. нормално, без увеличение в изхожданията

Въпрос 2. Колко често чувството на умора и пълно изтощение са били проблем за Вас през последните 2 седмици? Моля отговорете колко често чувството на умора или пълно изтощение са били проблем за Вас през последните 2 седмици, като изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 3. Колко често през последните 2 седмици сте се чувствал(а) раздразнителен(на), нетърпелив(ва) или изнервен(на). Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето

4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 4. Колко често през последните 2 седмици не сте бил(а) способен(на) да посещавате училище или да вършите своята работа поради Вашия чревен проблем? Моля изберете един от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 5. Колко често през последните 2 седмици сте имал(а) воднисти изхождания? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 6. Колко енергия сте имал(а) през последните 2 седмици? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Въпрос 7. Колко често през последните 2 седмици се почувствахте разтревожен(а) от вероятността да имате нужда от операция поради чревния си проблем? Моля иберете една от следните възможности:

1. през цялото време

2. повечето времето

3. през доста голяма част от времето

4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Въпрос 8. Колко често през последните 2 седмици се е налагало да отложите или отмените среща с приятели и/или роднини поради чревния си проблем? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време

2. повечето времето

3. през доста голяма част от времето

4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Въпрос 9. Колко често през последните 2 седмици сте имал(а) присвивания в корема и сте бил(а) обезпокоен(а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време

2. повечето времето

3. през доста голяма част от времето

4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Въпрос 10. Колко често през последните 2 седмици сте се чувствал(а) общо недобре? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време

2. повечето времето

3. през доста голяма част от времето

4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Въпрос 11. Колко често през последните 2 седмици сте се страхувал(а), че няма да намерите тоалетна и сте бил(а) обезпокоен(а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време

2. повечето времето

3. през доста голяма част от времето

4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Въпрос 12. Доколко затруднен (а) сте бил (а) в резултат на чревния Ви проблем през последните 2 седмици по отношение на свързани със свободното Ви време или спортуване дейности, каквито бихте искали (а) да правите? Моля изберете една от следните възможности:

1. огромни затруднения, дейностите са невъзможни

2. твърде много затруднения

3. известни затруднения

4. малко затруднения

5. малко затруднения

6. едва ли някакви затруднения

7. никакви затруднения; чревният проблем не затруднява дейности, свързани със свободното време или спортуване

Въпрос 13. Колко често през последните 2 седмици сте имал (а) болка в корема и сте бил (а) обезпокоена (а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 14. Колко често през последните 2 седмици сте имал (а) проблем да се наспите добре нощем или от събуждане нощем и сте бил (а) обезпокоен (а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 15. Колко често през последните 2 седмици сте се почувствал (а) депресиран (а) или обезкуражен (а)? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 16. Колко често през последните 2 седмици се е налагало да избягвате присъствие на мероприятия, където не е имало тоалетна наблизо? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 17. Като цяло, през последните 2 седмици доколко е било проблем или неудобство за Вас, пускането на големи количества газ? Моля изберете една от следните възможности:

1. основен проблем
2. голям проблем
3. значителен проблем
4. известен проблем
5. малък проблем
6. едва ли някакъв проблем
7. не е проблем

Въпрос 18. Като цяло, през последните 2 седмици, доколко е било проблем за Вас, да поддържате или да постигнете теглото, което бихте желали да имате? Моля изберете една от следните възможности:

1. основен проблем
2. голям проблем
3. значителен проблем
4. известен проблем
5. малък проблем
6. едва ли някакъв проблем
7. не е проблем

Въпрос 19. Много пациенти с чревни проблеми, често имат грижи и тревоги, свързани с тяхната болест. Това включва тревоги, че ще развие рак, тревоги, че никога няма да се почувстват по-добре, и тревоги от рецидив. Като цяло, колко често през последните 2 седмици сте се почувствал (а) угрижен (а) и разтревожен (а)? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 20. Колко често през последните 2 седмици сте имал (а) чувство на раздуване на корема и сте били (а) разтревожен (а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 21. Колко често през последните 2 седмици сте се чувствал (а) спокоен (а) и без напрежения? Моля изберете една от следните възможности?

1. никога
2. малка част от времето
3. известна част от времето
4. през доста голяма част от времето
5. повечето от времето
6. почти през цялото време
7. през цялото време

Въпрос 22. Колко често през последните 2 седмици сте имал (а) проблем с кървене в ректума по време на изхождане? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 23. Колко често през последните 2 седмици сте се почувствал (а) неудобно в резултат на чревния си проблем? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 24. Колко често през последните 2 седмици сте имал (а) нужда да откриете тоалетната, въпреки че червата Ви са били празни и сте бил (а) обезпокоен (а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 25. Колко често през последните 2 седмици сте се почувствал (а) тъжен (на) или разтроен (а)? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 26. Колко често през последните 2 седмици сте зацапал (а) белюто си и сте бил (а) обезпокоен (а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 27. Колко често през последните 2 седмици сте се почувствал (а) ядосан (а) в резултат на чревния си проблем? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 28. До каква степен вашият чревен проблем е ограничили сексуалната Ви активност през последните 2 седмици? Моля изберете една от следните възможности:

1. никакъв секс в резултат на чревното заболяване
2. основно ограничение в резултат на чревното заболяване

3. умерено ограничение в резултат на чревното заболяване
4. известно ограничение в резултат на чревното заболяване
5. малко ограничение в резултат на чревното заболяване
6. едва ли някакво ограничение в резултат на чревното заболяване
7. няма ограничение в резултат на чревното заболяване

Въпрос 29. Колко често през последните 2 седмици сте имал (а) гадене или Ви е било лошо на стомаха и сте бил (а) обезпокоен (а) от това? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 30. Колко често през последните 2 седмици сте се чувствал(а) раздразнителен(а). Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето
5. малко от времето
6. почти никога
7. никога

Въпрос 31. Колко често през последните 2 седмици сте почувствал(а) липса на разбиране от останалите? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време
2. повечето времето
3. през доста голяма част от времето
4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Въпрос 32. Колко задоволен(а), щастлив(а) или доволен(а) сте бил(а) от личния си живот през последните 2 седмици? Моля изберете една от следните възможности:

1. през цялото време

2. повечето времето

3. през доста голяма част от времето

4. доста от времето

5. малко от времето

6. почти никога

7. никога

Общ брой точки:

Име:

Дата:

Приложение 2

Скала за въздействието на дневната умора при пациенти с IBD

THE DAILY FATIGUE IMPACT SCALE (D-FIS)

Умората е чувство на физическа умора и липса на енергия, което много хора изпитват. При някои медицински състояния чувството на умора може да е по-често и да представлява по-голям проблем, отколкото обикновено. Следният въпросник е разработен, за да ни помогне да разберем как изпитвате умора и как тя е повлияла на живота Ви. По-долу е представен списък с твърдения, които описват как умората може да причини проблеми в живота на хората.

Моля, прочетете внимателно всяко твърдение и поставете "X" в квадратчето, което показва най-добре колко е повече от проблем умората за вас днес. Моля, отбележете ЕДНО квадратче за всяко твърдение и не пропускайте нито един елемент.

	Не е проблем	Малък проблем	Умерен проблем	Голям проблем	Исключи телен проблем
1. Заради умората се чувствам по-малко бодър.					
2. Заради умората трябва да намаля работното натоварване или отговорностите.					
3. Поради умора съм по-малко мотивиран да правя нещо, което изисква физически усилия.					
4. Поради умора имам проблеми да поддържам физическо усилие за дълъг период от време.					
5. Поради умора ми е трудно да вземам решения.					
6. Поради умора съм по-малко способен да завърша задачи, които изискват мислене.					
7. Поради умора се чувствам забавен в мисленето си.					
8. Поради умора трябва да ограничавам физическите дейности					

Общ брой точки:

Име:

Дата:

Приложение 3

Скала за самооценка на умората при пациенти с IBD

(Inflammatory Bowel Disease-Fatigue (IBD-F) Self-assessment Scale)

РАЗДЕЛ I- Скала за оценка на умората

- Моля отбележете по една точка от 0 до 4 за всеки въпрос, като 0 е равно на липса на умора, а 4 е равно на изразена умора:

1. Какво е нивото Ви на умора в момента?	0	1	2	3	4
2. Кое е било най-високото Ви ниво на умора през последните два седмици?	0	1	2	3	4
3. Кое е било най-ниското Ви ниво на умора през последните два седмици?	0	1	2	3	4
4. Какво е било средното Ви ниво на умора през последните два седмици?	0	1	2	3	4
5. През каква част от будното си време се чувствате уморени през последните две седмици?	0 никога	1 понякога	2 често	3 през повечето време	4 през цялото време

РАЗДЕЛ II - Скала за влиянието на умората върху ежедневните Ви дейности при IBD

В този раздел се оценява възприетото въздействие на умората върху ежедневните Ви дейности през последните две седмици.

Моля, отговорете на всички въпроси. Възможните отговори на въпросите са:

Не през цялото време - 0;

През част от времето - 1;

Често - 2;

През повечето време - 3;

През цялото време – 4;

Не е приложимо за мен - не

1. Трябваше да подремна през деня поради умора	0	1	2	3	4	Не
2. Умората ми попречи да изляза на социални събития	0	1	2	3	4	Не
3. Не бях в състояние да отида на работа или в университет поради умора	0	1	2	3	4	Не
4. Умората се отрази на представянето ми на работното място или в университета	0	1	2	3	4	Не
5. Имах проблеми с концентрацията поради умора	0	1	2	3	4	Не
6. Трудно ми беше да се мотивирам поради умора	0	1	2	3	4	Не
7. Не можех да се измивам и обличам поради умора	0	1	2	3	4	Не
8. Трудно ми беше да ходя поради умора	0	1	2	3	4	Не
9. Не бях в състояние да шофирам толкова, колкото ми е необходимо, поради умора	0	1	2	3	4	Не
10. Не бях в състояние да правя толкова физически упражнения, колкото ми се искаше поради умора	0	1	2	3	4	Не
11. Трудно ми беше да продължа да се занимавам с моите хобита/интереси поради умора	0	1	2	3	4	Не
12. Емоционалната ми връзка с партньора ми беше засегната от умората	0	1	2	3	4	Не
13. Сексуалните ми отношения с партньора ми са повлияни от умората	0	1	2	3	4	Не
14. Умората е повлияла на отношенията ми с децата	0	1	2	3	4	Не
15. Бях в лошо настроение поради умора	0	1	2	3	4	Не
16. Чувствах се изолиран/а поради умора	0	1	2	3	4	Не
17. Паметта ми беше засегната поради умора	0	1	2	3	4	Не
18. Допуснах грешки поради умора	0	1	2	3	4	Не
19. Умората ме направи раздразнителен	0	1	2	3	4	Не
20. Умората ме накара да се разочаровам	0	1	2	3	4	Не
21. Заради умората обърках думи	0	1	2	3	4	Не
22. Умората ми пречеше да се наслаждавам на живота	0	1	2	3	4	Не
23. Умората ми попречи да живея пълноценно	0	1	2	3	4	Не
24. Умората се отрази на самочувствието ми	0	1	2	3	4	Не
25. Умората повлия на увереността ми	0	1	2	3	4	Не
26. Умората ме кара да се чувствам нещастен	0	1	2	3	4	Не
27. Имах трудности със съня през нощта заради умората	0	1	2	3	4	Не
28. Умората се отрази на способността ми да върша всички обичайни домакински дейности	0	1	2	3	4	Не
29. Наложих се да помоля други хора за помощ поради умора	0	1	2	3	4	Не
30. Качеството на живота ми беше засегнато от умората	0	1	2	3	4	Не

РАЗДЕЛ III - Допълнителни въпроси относно вашата умора

1. Каква според Вас е основната причина за Вашата умора, освен IBD?.....
.....
.....

2. Какви според вас са другите причини за вашата умора?.....
.....
.....

3. Открили ли сте нещо, което помага за справяне с вашата умора?
.....
.....
.....

4. От колко време изпитвате умора?години месеци

5. През това време умората Ви е била:

- а) постоянна
- б) периодична

Общ брой точки:

Име:

Дата:

Приложение 4

Сравнителен анализ на пола и IBD-F1

Тук няма статистически значими връзки				
			пол	IBD_F1
Spearman's rho	пол	rho	1.000	.203
		p	.	.063
		N	107	85
	IBD_F1	rho	.203	1.000
		p	.063	.
		N	85	85

Тук няма статистически значими връзки				
			пол	IBD_F2
Spearman's rho	пол	rho	1.000	.176
		p	.	.106
		N	107	85
	IBD_F2	rho	.176	1.000
		p	.106	.
		N	85	85

Приложение 5

Сравнительный анализ между Общ Мейо скор и D-FIS, IBD-F1, IBD-F2

		общ_Мейо скор	D_FIS	IBD_F1	IBD_F2
общ_Мейо скор	r	1	.140	.092	.133
	p		.204	.407	.228
	N	212	84	84	84
D_FIS	r	.140	1	.778**	.770**
	p	.204		.000	.000
	N	84	85	85	85
IBD_F1	r	.092	.778**	1	.791**
	p	.407	.000		.000
	N	84	85	85	85
IBD_F2	r	.133	.770**	.791**	1
	p	.228	.000	.000	
	N	84	85	85	85

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Приложение 6

Сравнителен анализ между анемия и D-FIS, IBD-F1, IBD-F2

Сравнителен анализ с t-тест						
	Анемия	N	Ср.арит м	Стнд.откл.	Independet t- test/p-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		
IBD_F1	да	51	7.3725	4.70727	t=1.299, p=0.197	[-0.66;3.17]
	не	34	6.1176	3.78005		
IBD_F2	да	51	17.8824	19.06583	t=1.336, p=0.185	[-2.34; 12.07]
	не	34	13.0294	11.23977		

		D_FIS	IBD_F1	IBD_F2	Анемия
D_FIS	r	1	.778**	.770**	-.107
	p		.000	.000	.329
	N	85	85	85	85
IBD_F1	r	.778**	1	.791**	-.141
	p	.000		.000	.197
	N	85	85	85	85
IBD_F2	r	.770**	.791**	1	-.145
	p	.000	.000		.185
	N	85	85	85	85
Анемия	r	-.107	-.141	-.145	1
	p	.329	.197	.185	
	N	85	85	85	106

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Приложение 7

Сравнителен анализ на ендоскопски Мейо скор и проведената терапия

<i>Chi квадрат анализ -X²-</i>					
$X^2=0.556, p=0.456$			адалимумад		общо
			да	не	
ендоскопски_Mayo score	умерена активност	бр	16	18	34
		%	15.0%	16.8%	31.8%
	тежка активност	бр	40	33	73
		%	37.4%	30.8%	68.2%
общо		бр	56	51	107
		%	52.3%	47.7%	100.0%

$X^2=1.291, p=0.256$					
			инфликсимаб		общо
			да	не	
ендоскопски_Mayo score	умерена активност	бр	17	17	34
		%	15.9%	15.9%	31.8%
	тежка активност	бр	28	45	73
		%	26.2%	42.1%	68.2%
общо		бр	45	62	107
		%	42.1%	57.9%	100.0%

$X^2=0.005, p=0.946$					
			голимумаб		общо
			да	не	
ендоскопски_Mayo score	умерена активност	бр	2	32	34
		%	1.9%	30.2%	32.1%
	тежка активност	бр	4	68	72
		%	3.8%	64.2%	67.9%
общо		бр	6	100	106
		%	5.7%	94.3%	100.0%

			ведолизумаб		общо
			да	не	
$X^2=0.126, p=0.723$					
ендоскопски_Mayosc oge	умерена активност	бр	8	26	34
		%	7.6%	24.8%	32.4%
	тежка активност	бр	19	52	71
		%	18.1%	49.5%	67.6%
общо		бр	27	78	105
		%	25.7%	74.3%	100.0%

			тофацитиниб		общо
			да	не	
$X^2=0.08, p=0.297$					
ендоскопски_Mayosc oge	умерена активност	бр	2	32	34
		%	1.9%	30.2%	32.1%
	тежка активност	бр	9	63	72
		%	8.5%	59.4%	67.9%
общо		бр	11	95	106
		%	10.4%	89.6%	100.0%

			ринвок		общо
			да	не	
$X^2=0.477, p=0.490$					
ендоскопски_Mayosc oge	умерена активност	бр	0	34	34
		%	0.0%	32.1%	32.1%
	тежка активност	бр	1	71	72
		%	0.9%	67.0%	67.9%
общо		бр	1	105	106
		%	0.9%	99.1%	100.0%

			имуран		общо
			да	не	
$X^2=0.161, p=0.688$					
ендоскопски_Mayosc ore	умерена активност	бр	13	21	34
		%	12.1%	19.6%	31.8%
	тежка активност	бр	25	48	73
		%	23.4%	44.9%	68.2%
общо		бр	38	69	107
		%	35.5%	64.5%	100.0%

			Железен препарат		общо
			да	не	
$X^2=0.698, p=0.404$					
ендоскопски_Mayosc ore	умерена активност	бр	20	14	34
		%	18.7%	13.1%	31.8%
	тежка активност	бр	49	24	73
		%	45.8%	22.4%	68.2%
общо		бр	69	38	107
		%	64.5%	35.5%	100.0%

Приложение 8

Сравнителен анализ на D-FIS, IBD-F1, IBD-F2, IBDQ-32

			IBDQ_32	D_FIS	IBD_F1	IBD_F2	локализация
	IBDQ_32	r	1.000	-.580**	-.619**	-.566**	.095
		p	.	.000	.000	.000	.385
		N	85	85	85	85	85
	D_FIS	r	-.580**	1.000	.758**	.735**	-.130
		p	.000	.	.000	.000	.236
		N	85	85	85	85	85
	IBD_F1	r	-.619**	.758**	1.000	.768**	-.107
		p	.000	.000	.	.000	.330
		N	85	85	85	85	85
	IBD_F2	r	-.566**	.735**	.768**	1.000	-.168
		p	.000	.000	.000	.	.123
		N	85	85	85	85	85
	локализация	rho	.095	-.130	-.107	-.168	1.000
		p	.385	.236	.330	.123	.
		N	85	85	85	85	107
**. Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).							
а. период = начало							

Приложение 9

Сравнителен анализ на D-FIS, IBD-F1, IBD-F2, IBDQ-32

Сравнителен анализ с тест ANOVA (F-test)										
		N	Ср.ари тм.	Стнд.откл .	Стнд.г решка	95% интервал на доверие		Мин-ст	Макс.с т-ст	F-тест/ниво на значимост
						долен	горен			
IBDQ_32	панкол ит	59	187.33 90	30.66595	3.9923 7	179.34 74	195.330 6	102.00	224.00	F=0.207, p=0.650
	ляв колит	26	190.80 77	35.95555	7.0514 6	176.28 49	205.330 5	72.00	224.00	
	общо	85	188.40 00	32.19738	3.4923 0	181.45 52	195.344 8	72.00	224.00	
D_FIS	панкол ит	59	9.1525	7.66275	.99760	7.1556	11.1495	.00	26.00	F=0.136, p=0.274
	ляв колит	26	7.0769	7.30437	1.4325 1	4.1266	10.0272	.00	26.00	
	общо	85	8.5176	7.57284	.82139	6.8842	10.1511	.00	26.00	
IBD_F1	панкол ит	59	7.1525	4.57434	.59553	5.9605	8.3446	.00	19.00	F=0.797, p=0.374
	ляв колит	26	6.2308	3.91211	.76723	4.6506	7.8109	.00	16.00	
	общо	85	6.8706	4.38012	.47509	5.9258	7.8154	.00	19.00	
IBD_F2	панкол ит	59	17.678 0	17.20710	2.2401 7	13.193 8	22.1622	.00	59.00	F=2.171, p=0.144
	ляв колит	26	12.000 0	14.24079	2.7928 5	6.2480	17.7520	.00	57.00	
	Общо	85	15.941 2	16.48401	1.7879 4	12.385 7	19.4967	.00	59.00	

Приложение 10

Сравнителен анализ на D-FIS, IBD-F1, IBD-F2, IBDQ-32 на пациенти с или без ЕИП

Сравнителен анализ с т-тест						
	с_без	N	Ср.сритм	Стнд.откл.	Independet t-test/p-на значимост	Интервал на доверие
IBDQ_32	без	24	195.7917	22.43247	t=1.33, p=0.186	[-5.05;25.6]
	с	61	185.4918	35.04265		
D_FIS	без	24	7.5000	6.69198	t=-0.775, p=0.440	[-5.05;2.21]
	с	61	8.9180	7.90842		
IBD_F1	без	24	6.2083	4.22188	t=-0.873, p=0.385	[-3.02; 1.17]
	с	61	7.1311	4.44775		
IBD_F2	без	24	13.0833	12.14734	t=-1.00, p=0.319	[-11.8; 3.91]
	с	61	17.0656	17.86885		

		N	Mean	Стнд.откл.	ANOVA/p-value
IBDQ_32	панколит	59	187.3390	30.66595	F=0.207, p=0.650
	ляв колит	26	190.8077	35.95555	
	Total	85	188.4000	32.19738	
D_FIS	панколит	59	9.1525	7.66275	F=0.135, p=0.247
	ляв колит	26	7.0769	7.30437	
	Total	85	8.5176	7.57284	
IBD_F1	панколит	59	7.1525	4.57434	F=0.797, p=374
	ляв колит	26	6.2308	3.91211	
	Total	85	6.8706	4.38012	
IBD_F2	панколит	59	17.6780	17.20710	F=2.171, p=0.144
	ляв колит	26	12.0000	14.24079	
	Total	85	15.9412	16.48401	

Приложение 11

Сравнителен анализ на CRP, ФКП и Общ Мейо скор при различните групи медикаменти

Тук няма значими корелации						
			Адалимумаб	Инфликсимаб	Голимумаб	Ведолизумаб
	CRP_начало	rho	-.097	-.006	.033	-.080
		p	.322	.948	.734	.418
		N	107	107	106	105

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Тук няма значими корелации						
			Адалимумаб	Инфликсимаб	Голимумаб	Ведолизумаб
	CRP_край	rho	.037	-.076	-.056	-.062
		p	.704	.437	.569	.529
		N	106	106	105	104

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Тук няма значими корелации						
			Адалимумаб	Инфликсимаб	Голимумаб	Ведолизумаб
	Общ Мейо скор_начало	rho	-.091	.140	.008	
		p	.354	.151	.933	
		N	107	107	106	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Тук няма значими корелации

			Адалимумаб	Инфликсимаб	Голимумаб	Ведолизумаб
	Общ Мейо скор	rho	.023	.046	-.140	-.056
		p	.817	.640	.151	.568
		N	107	107	106	105

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Тук няма значими корелации

			Адалимумаб	Инфликсимаб	Голимумаб	Вед
	Фекален калпротектин_начало	rho	.005	-.020	.147	
		p	.958	.836	.133	
		N	107	107	106	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

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

Тук няма значими корелации

			Адалимумаб	Инфликсимаб	Голимумаб	Вед
	Фекален калпротектин_край	rho	.107	-.113	-.028	
		p	.273	.246	.775	
		N	107	107	106	

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).