

МОЖНО ЛИ ПРЕДВИДЕТЬ НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ ТЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА?

А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,
Санкт-Петербург, Россия

HOW TO PREDICT THE UNFAVOURABLE COURSE OF ULCERATIVE COLITIS?

A.Yu. Baranovsky, E.A. Kondrashina, A.G. Kharitonov

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© А.Ю. Барановский, Э.А. Кондрашина, А.Г. Харитонов, 2012

В интересах определения показаний для проведения терапии, направленной на профилактику неблагоприятных вариантов течения язвенного колита (часто рецидивирующее, непрерывное, гормонозависимое) и возможных его осложнений в развитии заболевания, разработана система прогноза, основанная на дифференцированной клинико-статистической оценке 27 наиболее значимых клинических признаков заболевания. На основе созданной компьютерной программы и с использованием комбинации оптимальных методов статистического анализа (неоднородная последовательная процедура, дискриминантный и кластерный анализы) каждому клиническому признаку язвенного колита по его выраженности у конкретного больного дается количественная характеристика (прогностический коэффициент). Сумма прогностических коэффициентов позволяет определять перспективы развития заболевания: благоприятное течение язвенного колита (редкое рецидивирование, отсутствие осложнений) или неблагоприятное. В работе показана высокая чувствительность (точность) и специфичность разработанной системы прогноза: соответственно 87,2–91,2% и 80,1–85,8%.

Ключевые слова: язвенный колит, прогноз неблагоприятного течения.

To determine indications for the therapy intended for the prevention of unfavourable ulcerative colitis course (often recurrent, continuous, hormone-dependent) and its possible complications, the system of prognoses was developed basing on differential clinical-statistical evaluation of the 27 most important clinical signs of the disease. On the basis of the computer program and using the combination of the optimal statistical analysis method (nonuniform successive procedure, discriminant and cluster analysis) each clinical sign of ulcerative colitis was given its quantitative characteristic (prognostic coefficient) depending on its manifestation in a certain patient. The total sum of prognostic coefficients allows to determine the course of the disease development: favourable (rare recurrence, lack of complications) or unfavourable course of ulcerative colitis development. High sensitivity (accuracy) and specificity of the developed prognostic system was shown, 87,2–91,2% and 80,1–85,8% respectively.

Key words: ulcerative colitis, unfavourable course prognosis.

Введение

Прогноз (от греч. πρόγνωσις – предвидение, предсказание) в клинической гастроэнтерологии – предсказание особенностей развития (течения, осложнений, исходов и т.п.) заболеваний органов пищеварения с использованием научных методов, а также сам результат предсказания, основанный на принципах доказательной медицины. Прогнозирование, разработка клинического прогноза – специальное научное исследование конкретных перспектив развития заболевания.

В соответствии с традиционной точкой зрения существует клиническая целесообразность

выделения ближайшего прогноза и отдаленного прогноза, каждый из которых характеризует временные параметры предвидения индивидуальных особенностей течения заболевания у конкретного больного. При этом процесс прогнозирования развития болезни как в рамках ближайшего, так и отдаленного этапов прогноза традиционно позволяет, во-первых, положительно или отрицательно ответить на вопрос о перспективах (без конкретизации) развития болезни: благоприятный или неблагоприятный прогноз. Кроме того, традиционное прогнозирование позволяет сделать вывод о наиболее вероятных исходах заболевания: смертельный

прогноз, прогноз выздоровления, прогноз сохранения жизни, прогноз восстановления функций (органа или системы органов) или сомнительный прогноз. Вместе с тем, клиническая значимость прогноза определяется возможностью всеми доступными и целесообразными превентивными средствами фармакотерапии, хирургического, реабилитационного воздействия на больного, другими лечебно-профилактическими факторами предотвратить прогностически сформулированные неблагоприятные перспективы развития заболевания и способствовать реализации благоприятных прогностических выводов. Без конкретного представления о характере грядущих осложнений прогнозируемого заболевания, сути неблагоприятных вариантов течения патологического процесса, возможных сроков нежелательных исходов болезни, других элементов детализации прогностических выводов по конкретному клиническому случаю представляются малоперспективными все мероприятия реализации тезиса «превентивная терапия наиболее вероятного неблагоприятного течения заболевания».

Наиболее принятый и, на наш взгляд, самый легкий, но малоперспективный путь поиска прогностических решений в современной гастроэнтерологии – выявление наиболее значимых изолированных клинических признаков заболевания (симптомов, количественных показателей лабораторно-инструментального, эндоскопического, морфологического и др. обследования больных). Так, например, изолированная оценка состояния антиоксидантных систем и гипоксии слизистой оболочки толстой кишки на основании, например, исследования в колонобиоптатах перекисей липидов, малонового диальдегида, других биохимических показателей, которые, по мнению ряда исследователей [1–3], могли бы характеризовать прогностические направленности благоприятного или неблагоприятного течения язвенного колита, не оправдали ожиданий. Как показали наши исследования, с суждениями представленных публикаций трудно согласиться. Так, установлено, что при прогнозе редко или часто рецидивирующего течения язвенного колита, осложненного течения заболевания, язвенного колита с внекишечной симптоматикой рассмотренные показатели состояния антиоксидантных систем и гипоксии слизистой оболочки толстой кишки отличались неожиданно низкими количественными прогностическими характеристиками: точность (специфичность)

прогноза – 32–34%, чувствительность прогноза – 28–33%. Данные свидетельствуют о том, что клинические симптомы, имеющие очень важное диагностическое значение, в изолированном применении для целей прогноза не могут быть использованы. Дальнейшие научные поиски, на наш взгляд, в этом направлении не имеют практического смысла.

У больных язвенным колитом были изучены прогностические перспективы изучения десятков физикально-анамнестических, лабораторных, инструментальных, в том числе эндоскопических признаков заболевания, морфологических и иных симптомов. Ни один признак болезни, изученный более чем у 200 больных, не имел точности и чувствительности прогноза, превышавших хотя бы 50%. В этой связи единственно перспективным направлением и правильным путем развития системы прогнозирования в клинической гастроэнтерологии может быть только поиск комплексов наиболее важных диагностических признаков заболевания, обладающих максимально высокими количественными показателями их прогностической значимости и создание алгоритма принятия прогностических решений на основе оптимального пакета методов клинико-математического обеспечения.

Своевременное выявление прогностических факторов неблагоприятного течения язвенного колита позволяет клиницисту выделить когорту пациентов, нуждающихся в более интенсивном лечении [4]. Ряд авторов [5, 6] считают, что такая лечебная стратегия дает наибольшее положительное клиническое действие, предупреждая развитие тяжелых проявлений ЯК и его осложнений.

Все вышеперечисленное еще раз подтверждает актуальность поиска оптимальных методов прогноза неблагоприятного течения ЯК, создание действенных алгоритмов предвидения развития конкретных осложнений заболевания и выбора превентивной патогенетической терапии, в том числе с включением блокаторов ФНО- α .

Материалы и методы исследования

Проведено многолетнее (от 1 до 14 лет) наблюдение за 232 больными язвенным колитом, сопровождавшееся проведением комплекса современных методов исследования: при первичном обращении больного, а также при рецидиве болезни, при выписке больного из стационара или при завершении амбулаторного курса

лечения, в фазу ремиссии – не реже 1 раза в год. Выделены больные с благоприятным и неблагоприятным вариантами течения заболевания. В группу больных с благоприятным (неосложненным, редко рецидивирующим) вариантом течения язвенного колита включены случаи с отсутствием осложнений заболевания, хорошей индукцией ответа на проводимую терапию, быстрым (12 недель и менее) достижением ремиссии, редким (не более 1 раза в 2 года) рецидивированием. Группа больных с неблагоприятным течением язвенного колита была составлена из случаев часто рецидивирующего течения заболевания, больных с осложнениями язвенного колита (кишечное кровотечение, перфорация кишечника, сепсис, токсическая дилатация кишечника, тромбоэмболические осложнения, белково-энергетическая недостаточность, анемия и др.), развитие неопластических процессов толстой кишки. В группу с благоприятным течением язвенного колита вошло 148 (63,8%) больных, в группу с неблагоприятным течением заболевания, соответственно, 84 (36,2%) больных.

Обследование пациентов проводилось в стационаре и амбулаторных условиях. Выполнялся сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, использовались стандартные методы объективного обследования пациентов, фиксировались особенности клинической картины в фазы обострения и ремиссии ЯК. Лабораторные методы исследования, проводимые в фазу обострения заболевания, включали клинический анализ крови с изучением ее морфологии, биохимическое исследование с определением уровня СРБ, общего белка, альбумина, гамма-глобулинов. Методом иммуноферментного анализа выполнялось определение уровня фекального кальпротектина. Для оценки состояния кишечника проводилась фиброилеколоноскопия с досмотром подвздошной кишки в фазу обострения заболевания. В ходе исследования выполнялась многозональная биопсия с дальнейшим морфологическим исследованием полученных биоптатов. Иммунологическое исследование включало определение титра антител к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения и антител к сахаромикетам.

Для обработки клинического материала использованы математические методы прогнозирования в виде неоднородной последовательной процедуры, дискриминантного и кластерного анализов, комплексное использование которых дало возможность не только

определить количественную значимость самых разнообразных симптомов и их сочетаний при язвенном колите, но и позволило дать им прогностическую интерпретацию. Математический анализ обучающей выборки (232 клинических случая) обеспечил количественное выражение опыта гастроэнтерологов и применительно к определенному варианту течения заболевания или его осложнения позволил вывести математический «вес» каждого признака язвенного колита в виде прогностического коэффициента. Использована контрольная выборка (128 больных язвенным колитом с верифицированным диагнозом, с доказанными в проспективных наблюдениях вариантами течения заболевания, включая осложнения), на которой проведена проверка прогностической значимости созданной системы прогноза.

Результаты и их обсуждение

Путем ранжирования симптомов язвенного колита по величине прогностического коэффициента удалось установить, что из большого перечня (более 120) клинических диагностических признаков заболевания, полученных в процессе обследования больных, наиболее важными для прогноза течения, исходов и осложнений язвенного колита оказались 27 симптомов:

1. Возраст больного в начале болезни: чем позже возникло заболевание, тем выше риск неблагоприятного течения язвенного колита.
2. Длительность анамнеза ЯК: чем более продолжительный анамнез ЯК, тем выше риск неблагоприятного течения заболевания.
3. Неблагоприятные варианты течения (в т.ч. осложнения) ЯК в анамнезе (имели место или нет).
4. Начало данного рецидива ЯК (постепенное или быстрое).
5. Лихорадка (имеется или нет).
6. Озноб (имеется или нет).
7. Похудание (имеется или нет).
8. Обезвоживание организма (имеется или нет).
9. Жидкий стул более 10 раз в сутки (имеется или нет).
10. Кровь в стуле в большом количестве (имеется или нет).
11. Боли в животе (имеются или нет).
12. Внекишечные симптомы (имеются или нет).
13. Гемоглобин крови <100 г/л (имеется или нет).

14. Лейкоцитоз (имеется или нет).
15. С-реактивный белок (повышен или нет).
16. Гипоальбуминемия (имеется или нет).
17. Гипергаммаглобулинемия (имеется или нет).
18. Фекальный кальпротектин >300 мкг/г (имеется или нет).
19. Колонизация кишечника условно-патогенными бактериями (имеется или нет).
20. Воспаление слизистой оболочки (низкая или высокая степень активности).

21. Тотальный колит (имеется или нет).
22. Гиперплазия СО (имеется или нет).
23. Выраженная инфильтрация СО лимфоцитами, плазмócитами (имеется или нет).
24. Крипт-абсцессы (имеются или нет).
25. Тромбозы сосудов (имеются или нет).
26. Геморрагии в СО (имеются или нет).
27. Дисплазия эпителия СО: низкой или высокой степеней (имеется или нет).

Алгоритм принятия прогностического решения заключается в следующем (схема 1).

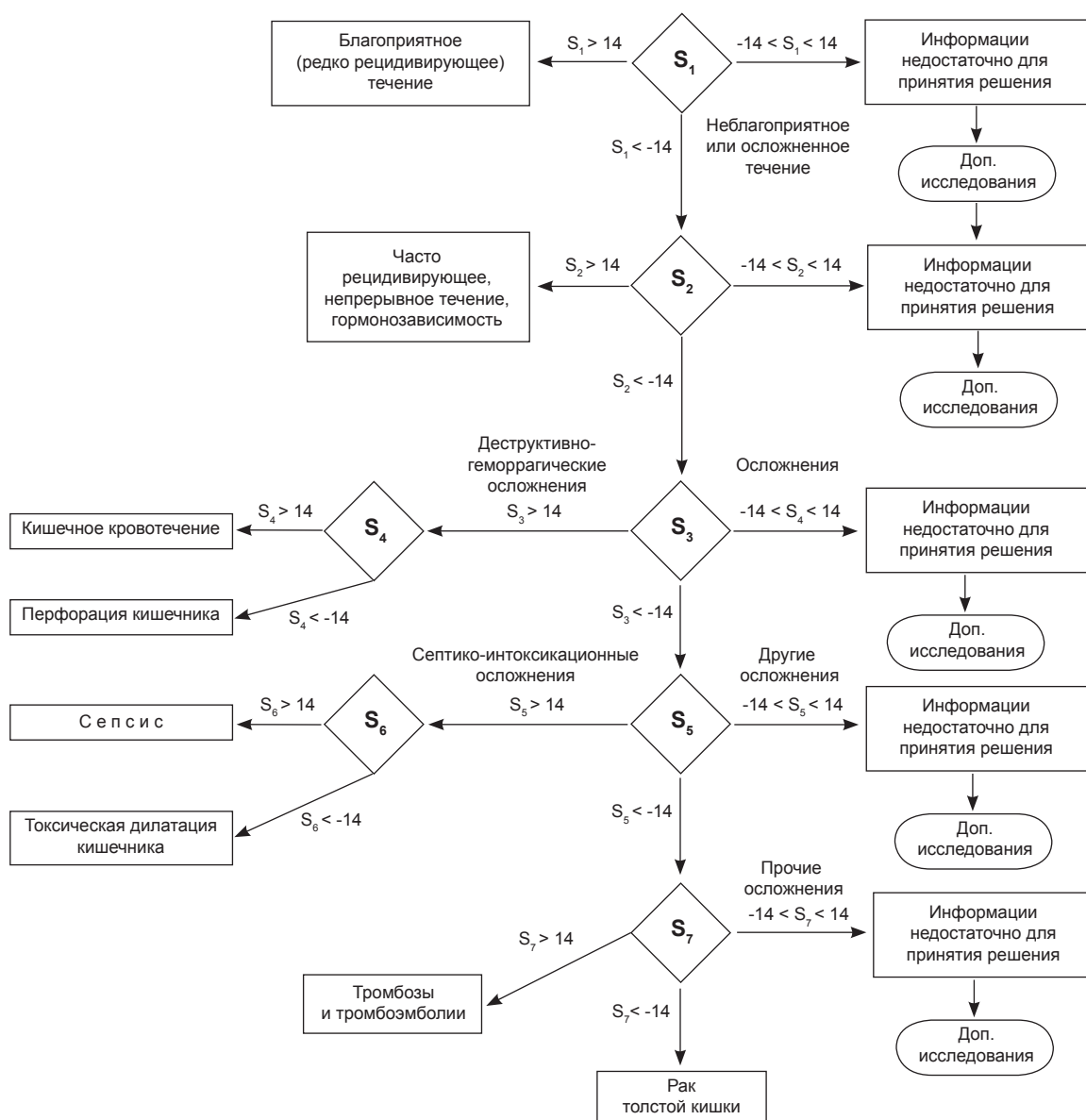


Схема 1. Алгоритм принятия прогностического решения при язвенном колите

1. На 1-м этапе прогноза (S_1) за счет суммирования прогностических коэффициентов всех 27 признаков язвенного колита происходит выявление особенностей развития заболевания: перспективы благоприятного, неблагоприятного или осложненного его течения. При недостаточности клинической информации для принятия решения рекомендуется провести углубленное обследование.

2. На 2-м этапе прогноза (S_2) математическая система прогноза позволяет дифференцированно устанавливать перспективы неблагоприятного (часто рецидивирующего, непрерывного течения, гормонозависимость) варианта язвенного колита либо осложнений заболевания.

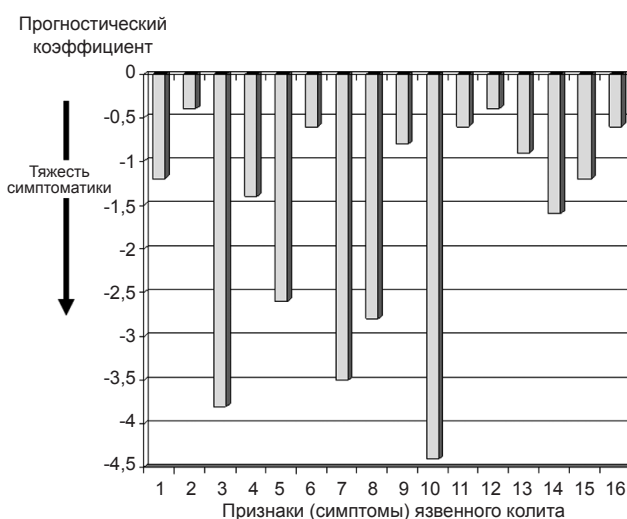
3. Степень риска развития конкретных осложнений язвенного колита в течении заболевания можно определить на 3-м этапе алгоритма прогноза (S_3), причем далее последовательно на 4-м, 5-м, 6-м и 7-м этапах прогноза (соответственно S_4 , S_5 , S_6 и S_7) происходит прогностическая дифференцировка степени риска возникновения наиболее часто встречающихся осложнений язвенного колита, в том числе и рака толстой кишки.

Разумеется, получение положительного решения прогноза на одном из первых этапов алгоритма прогнозирования исключает проведение прогноза на следующих этапах. Важно отметить, что созданная система прогноза течения, исходов и осложнений язвенного колита имеет программное обеспечение и осуществляется в автоматизированном режиме без участия врача. Задача клинициста заключается лишь во введении в соответствующий файл компьютера информации о конкретном пациенте, заключенной в 27 перечисленных признаках, осмыслении полученных результатов и назначении адекватных лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение риска, а, возможно, и полное блокирование прогностически неблагоприятных перспектив течения заболевания, создание оптимальных условий для реализации благоприятного течения язвенного колита в случаях соответствующего прогноза.

Важно отметить, что прогностический коэффициент каждого из 27 перечисленных выше клинических признаков язвенного колита на всех этапах алгоритма принятия прогностических решений разный, т.е. существенно отличается по своей прогностической значимости друг от друга. Более того, на каждом из обозначенных в схеме этапов не весь объем прогностически значимой информации из 27 клинических

признаков имеет определяющее значение для принятия прогностического решения.

Так, установлено, что на первом этапе алгоритма прогностических решений в дихотомическом (двоичном) разделении клинических случаев язвенного колита на перспективно благоприятные и неблагоприятные в комплексе с осложнениями заболевания статистически значимо участвуют лишь 16 (схема 2).



Обозначения признаков (симптомов) язвенного колита:

- 1 — длительность анамнеза ЯК
- 2 — неблагоприятные варианты течения ЯК в анамнезе
- 3 — лихорадка
- 4 — частота стула
- 5 — гемоглобин крови
- 6 — лейкоцитоз
- 7 — С-реактивный белок
- 8 — гипоальбуминемия
- 9 — степень активности воспаления
- 10 — наличие тотального колита
- 11 — гиперплазия СО
- 12 — инфильтрация СО лимфоцитами, плазмócитами
- 13 — крипт-абсцессы
- 14 — тромбозы сосудов
- 15 — геморрагии в СО
- 16 — дисплазия эпителия

Схема 2. Прогностические коэффициенты клинических признаков язвенного колита (разделение: благоприятное/ неблагоприятное течение, осложнения) при максимальной выраженности представленных симптомов

Прогностические коэффициенты каждого из представленных в схеме диагностических признаков по мере их утяжеления пропорционально увеличивают свои отрицательные значения. Вместе с тем, отсутствие тяжести симптомов или самих этих симптомов пропорционально характеризуются положительными показателями прогностических коэффициентов. Арифметическое сложение всех представленных в схеме прогностических коэффициентов у конкретного больного позволяет определить перспективы течения заболевания: сумма прогностических коэффициентов более +14 характеризует про-

гноз благоприятного течения язвенного колита (редкое рецидивирование, отсутствие осложнений), а менее -14 – прогноз неблагоприятного течения заболевания (частое рецидивирование, непрерывное течение, гормонозависимость), а также его возможных осложнений). В случаях, если сумма прогностических коэффициентов $-14 < S1 < +14$, то для принятия прогностического решения использованной информации недостаточно и либо требуется дополнительное обследование больного, либо в интересах больного целесообразно рассматривать данный клинический случай как заболевание с более тяжелой (неблагоприятное течение) перспективой язвенного колита или возможностью развития осложнений.

Аналогичным образом осуществлялись прогностические решения на всех остальных этапах прогностического алгоритма, представленного в схеме 1. В рамках прогностически доказанного неблагоприятного течения заболевания последовательно осуществлялось предопределение частого рецидивирования язвенного колита, а также дихотомическая дифференциация возможных перспектив возникновения конкретных его осложнений и неблагоприятных исходов.

Как известно, важнейшими общепризнанными критериями практической действенности и клинической значимости прогностических признаков и систем прогноза любого заболевания являются два важнейших статистических показателя: чувствительность (точность) и специфичность и прогноза [7, 8]. Чувствительность прогноза – доля позитивных результатов прогностического теста (признаков, симптомов, системы прогноза) в группе пациентов с состо-

явшимся прогнозируемым течением, осложнением или исходом заболевания. Специфичность прогноза – доля негативных результатов прогностического теста (признаков, симптомов, системы прогноза) в группе пациентов с несостоявшимся прогнозируемым течением, осложнением или исходом заболевания.

Для оценки обозначенных статистических критериев клинической эффективности разработанной системы прогноза, как уже было выше отмечено, проведен ретроспективный прогностический анализ симптоматики язвенного колита у 128 больных (контрольная выборка) с доказанными вариантами течения заболевания, включая осложнения. Результаты выполненной проверки представлены в таблице.

Оказалось, что наибольшей прогностической значимости удалось добиться при проведении 1-го этапа прогностического решения: дифференциации прогноза течения язвенного колита на благоприятный и неблагоприятный варианты (чувствительность, соответственно, составила 87,2% и 88,3%, специфичность – 80,1% и 79,7%). Но наиболее высокие показатели клинической эффективности прогноза установлены при выполнении прогностических решений на 2-м этапе алгоритма прогноза – дихотомической дифференцировки часто рецидивирующего, непрерывного течения заболевания, гормонозависимости (чувствительность – 91,2%, специфичность – 85,8%) и развития осложнений без их дифференцировки (чувствительность – 77,0%, специфичность – 60,4%). Низкие показатели клинической значимости прогноза в данном случае прямо связаны с небольшим числом больных (14 случаев) с осложнениями в контрольной выборке.

Прогностическая значимость комплекса клинических признаков при прогнозе характера течения и осложнений язвенного колита

Прогноз характера течения и осложнений язвенного колита	Число больных (контрольная выборка – 128)	Чувствительность (точность) прогноза	Специфичность прогноза
Благоприятное течение ЯК (редкое рецидивирование, без осложнений)	82 (64,0%)	87,2%	80,1%
Неблагоприятное течение ЯК, в т.ч.: – часто рецидивирующее течение ЯК – непрерывное течение ЯК – гормонозависимость	46 (36,0%) 20 14 6	91,2% 77,0%	85,8% 60,4%
Осложнения (без дифференцировки), в т.ч.: – кишечное кровотечение – перфорация кишки – сепсис – рак толстой кишки	14 7 3 3 1		

Тем более, недостаточное количество больных с конкретными хирургическими осложнениями язвенного колита не позволило на данном этапе исследования оценить чувствительность и специфичность прогноза обозначенных в таблице осложнений. В планах авторов продолжать набор клинического материала и по мере увеличения числа больных с осложненными формами язвенного колита осуществлять динамическое статистическое тестирование завершающих этапов разработанной системы прогноза.

Для формирования стратегии прогностически обоснованной терапии неблагоприятных вариантов течения язвенного колита достаточно использовать первые два этапа системы прогноза (S_1 , S_2): выявлять высокий риск неблагоприятного течения заболевания, а также его осложнений. Получив настораживающую и убедительную своей статистической достоверностью информацию об угрозе развития опасных для жизни вариантах течения патологического процесса, клиницист может с полным основанием превентивно использовать у конкретного больного весь арсенал медикаментозной терапии, целесообразно использующейся при лечении неблагоприятного течения язвенного колита.

Таким образом, важно отметить, что развитие прогнозирования в гастроэнтерологии как одного из очень важных направлений в лечебно-диагностической работе клинициста должно быть направлено на создание автоматизированных систем прогноза течения, исходов и осложнений заболеваний органов пищеварения. На примере созданных систем прогноза при язвенном колите, язвенной болезни желудка [8], язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [9] можно с уверенностью и обоснованно говорить, что единственно рациональный путь в разработке автоматизированных систем прогноза – использование оптимального комплекса диагностической информации о больном со свойствами ее высокой прогностической значимости, реализованной в интересах прогноза с помощью самого совершенного математического (статистического) и компьютерного программного обеспечения.

Выводы

1. Прогнозирование вариантов течения язвенного колита с высокой степенью статистической достоверности может быть осуществле-

но с использованием комплекса из 27 наиболее значимых для прогноза клинических признаков заболевания.

2. Алгоритм прогноза рисков развития неблагоприятных вариантов течения язвенного колита представляет собой пошаговый статистический анализ симптоматики заболевания с дихотомическим принципом прогностической характеристики симптомов.

3. Прогностический вывод о высоком риске развития неблагоприятных вариантов течения язвенного колита может служить показанием для индивидуализации превентивной терапии.

Литература

1. Tüzün, A. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease/ A. Tüzün [et al.] // *Clinical Biochemistry*. – 2002. – V. 35, Issue 7. – P. 569–572.
2. Roediger, W.E.W. Colonic Sulfide in Pathogenesis and Treatment of Ulcerative Colitis/ W.E.W. Roediger [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences*. – 2007. – Vol. 42, № 8. – P. 1571–1579.
3. Thorsteinsdottir, S. Pathogenesis and biomarkers of carcinogenesis in ulcerative colitis / S. Thorsteinsdottir [et al.] // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. – 2011. – № 8. – P. 395–404.
4. Russo, E.A. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England / E.A. Russo, A.W. Harris // *Aliment Pharmacol Ther*. – 2009. – № 29(3) – P. 308–314. Epub 2008 Nov 13.
5. Cui, D.J. Early aggressive therapy for severe extensive ulcerative colitis / D.J.Cui // *World J. Gastroenterol*. – 2009. – Vol. 15, № 33. – P. 4218–4219.
6. Altman, D.G. Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles / D.G. Altman, J.M. Bland // *BMJ*. – Vol. 309, № 6960. – P. 996.
7. Deeks, J.J. Diagnostic tests 4: likelihood ratios / J.J. Deeks, D.G. Altman // *BMJ*. – 2004. – Vol. 329, № 7458. – P.168–169.
8. Барановский, А.Ю. Прогнозирование течения, исходов и осложнений язвенной болезни желудка : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / А.Ю. Барановский. – СПб., 1988. – 44 с.
9. Назаренко, Л.И. Мигрирующие гастродуоденальные язвы : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Л.И. Назаренко. – СПб., 2000. – 42 с.

А.Ю. Барановский

e-mail: andrey.baranovsky@spbmapo.ru