

УДК 616.348-002.44-037

Прогноз неблагоприятного течения язвенного колита как показание к проведению антицитокиновой терапии

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

ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», кафедра гастроэнтерологии и диетологии

Prognosis of unfavorable course of ulcerative colitis as indication for anticytokine therapy

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

State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State medical University, chair of gastroenterology and dietology

Цель исследования. Создать модель прогнозирования неблагоприятного течения язвенного колита (ЯК).

Материал и методы. В исследование включено 232 пациента с ЯК, из них 84 с благоприятным и 148 – с неблагоприятным течением заболевания.

Результаты. Представлена система прогноза различных вариантов течения ЯК и его осложнений, основанная на дифференцированной клинико-статистической оценке 27 наиболее значимых клинических признаков болезни.

В интересах определения показаний для проведения «top down» терапии с использованием блокаторов ФНО- α изложен апробированный в клинической практике алгоритм принятия прогностических решений о развитии благоприятного (неосложненное, редко рецидивирующее) и неблагоприятного (часто рецидивирующее, непрерывное, гормонозависимое) вариантов течения заболевания, а также его осложнений.

Aim of investigation. To outline predictive model for unfavorable course of ulcerative colitis (UC).

Material and methods. Overall 232 patients with UC were included in original study, 84 of them had favourable and 148 – unfavorable course of disease.

Results. Prognostic system for various variants of course of UC and its complications, 27 most significant clinical signs of disease based on differentiated clinical and statistical evaluation was submitted.

To define indications for «top down» therapy with application of TNF- α blockers clinically approved algorithm of prognostic decisions for development of favorable (uncomplicated, rarely relapsing) and unfavorable (frequently relapsing, continuous, steroid-dependent) variants of disease, and its complications was stated.

Basing on high scores of sensitivity (accuracy) and specificity of prognosis, that were received, data proving potential of indications for early anticytokine treat-

Барановский Андрей Юрьевич – профессор, доктор медицинских наук, зав. кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Контактная информация: baranovsky46@mail.ru; 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Baranovsky Andrey Yu. – PhD, professor, head of the chair of gastroenterology and dietology, State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University. Contact information: baranovsky46@mail.ru; 191015, Saint Petersburg, str. Kirochnaya, 41

Харитонов Андрей Геннадьевич – ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова

На основе полученных высоких показателей чувствительности (точности) и специфичности прогноза приведены материалы, доказывающие возможность определения показаний к раннему назначению антицитокиновой терапии инфликсимабом для предотвращения неблагоприятных вариантов течения и осложнений язвенного колита.

Ключевые слова: язвенный колит, прогноз, антицитокиновая терапия.

ment by infliximab to avoid unfavorable course and complications of ulcerative colitis are presented.

Key words: ulcerative colitis, prognosis, anticytokine therapy.

Прогноз (от греч. *πρόγνωσις* — предвидение, предсказание) в клинической гастроэнтерологии — предсказание особенностей развития (течение, осложнения, исходы и т. п.) заболеваний органов пищеварения с использованием научных методов, а также полученные при этом данные, основанные на принципах доказательной медицины. Прогнозирование, разработка клинического прогноза — специальное научное исследование конкретных перспектив развития болезни.

Многочисленные исследования доказывают, что прогнозирование должно быть основано на современных знаниях об условиях, особенностях и закономерностях развития и прогрессирования патологии, полной информированности о клинических проявлениях всех вариантов благоприятного и неблагоприятного течения и исходов конкретного заболевания.

Чаще всего используемый и, на наш взгляд, самый легкий, но мало перспективный путь поиска прогностических решений в современной гастроэнтерологии — выявление наиболее значимых изолированных клинических признаков болезни (симптомов, количественных показателей лабораторно-инструментального, эндоскопического, морфологического и других методов обследования больных) [8, 10, 11]. Как показали проведенные нами исследования, с представленными суждениями трудно согласиться.

В частности, у больных *язвенным колитом* (ЯК) были изучены прогностические перспективы анализа десятков физикально-анамнестических, лабораторных, инструментальных, в том числе эндоскопических, признаков заболевания, морфологических и иных симптомов. Ни один из признаков, изученный более чем у 200 пациентов, не имел точности и чувствительности прогноза, превышавших хотя бы 50%. В этой связи единственным перспективным и правильным направлением развития системы прогнозирования в клинической гастроэнтерологии может быть только поиск комплексов наиболее важных диагностических симптомов 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 лиц, нуждающихся в более интенсивном лечении. Сегодня существует возможность модификации течения заболевания путем назначения антицитокиновой терапии. Использование препаратов на основе антител к ФНО- α (например, инфликсимаба) у больных с тяжелым течением ЯК, недостаточным эффектом от терапии стероидами или его отсутствием позволяет существенно снизить активность заболевания или достичь ремиссии [4].

Одним из современных направлений в лечении прогностически неблагоприятных форм ЯК является раннее назначение антицитокиновых средств в тех случаях, когда высока вероятность неэффективности базисной терапии. Ряд авторов [6, 9] считают, что такая лечебная стратегия оказывает наибольшее положительное клиническое действие, предупреждая развитие тяжелых проявлений болезни и ее осложнений.

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

Материал и методы исследования

Проведено многолетнее (от 1 до 14 лет) наблюдение за 232 больными язвенным колитом, сопровождавшееся выполнением комплекса современных методов исследования — при первичном обращении больного, рецидиве болезни, выписке из стационара или завершении амбулаторного курса лечения, в фазе ремиссии не реже 1 раза в год. Выделены больные с благоприятным и неблагоприятным вариантами течения заболевания.

В группу с **благоприятным** (неосложненным, редко рецидивирующим) течением ЯК ($n=148$) включены случаи с отсутствием осложнений заболевания, хорошей индукцией ответа на проводимую терапию, быстрым (12 нед и менее) достиже-

нием ремиссии, редким (не более 1 раза в 2 года) рецидивированием. Группа с **неблагоприятным** течением ($n=84$) была составлена из больных с часто рецидивирующим течением болезни, ее осложнениями (кишечное кровотечение, сепсис, перфорация, токсическая дилатация кишечника, тромбоэмболия, белково-энергетическая недостаточность, анемия и др.), развитием неопластических процессов в толстой кишке.

Обследование проводилось в стационаре и амбулаторных условиях. Осуществлялся сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, использовались стандартные методы объективных обследований, фиксировались особенности клинической картины в фазах обострения и ремиссии ЯК. Лабораторные методы, применявшиеся в фазе обострения, включали клинический анализ крови с изучением ее морфологии, биохимическое исследование с определением уровня *C-реактивного белка* (СРБ), общего белка, альбумина, гамма-глобулинов. Методом иммуноферментного анализа определяли уровень фекального кальпротектина. Для оценки состояния кишечника проводили фиброилеоколоноскопию с осмотром подвздошной кишки в фазе обострения заболевания. Выполняли многозональную биопсию с дальнейшим морфологическим анализом полученных биоптатов. Иммунологическое исследование включало определение титра антител к цитоплазме нейтрофилов с перинуклеарным типом свечения и антител к сахаромицетам.

Для обработки клинического материала применялись математические методы прогнозирования в виде неоднородной последовательной процедуры, дискриминантного и кластерного анализов, комплексное использование которых позволило не только определить количественную значимость самых разнообразных симптомов и их сочетаний при язвенном колите, но и дать им прогностическую интерпретацию. Математический анализ обучающей выборки (232 клинических случая) обеспечил количественное выражение опыта гастроэнтерологов и дал возможность применительно к конкретному варианту течения заболевания или его осложнения вывести «вес» каждого признака в виде прогностического коэффициента. Использована контрольная выборка (128 больных с верифицированным диагнозом ЯК, доказанными в проспективных наблюдениях вариантами его течения, включая осложнения), на которой проведена проверка прогностической значимости созданной системы прогноза.

Результаты исследования и их обсуждение

Путем ранжирования клинических симптомов по величине прогностического коэффициента удалось установить, что из большого перечня (более 120) диагностических признаков заболевания,

полученных в процессе обследования больных, наиболее важными для прогноза течения, исходов и осложнений ЯК оказались 27.

1. Возраст больного в начале болезни: чем позже она возникла, тем выше риск неблагоприятного течения.

2. Длительность анамнеза: при большей его продолжительности выше риск неблагоприятного течения заболевания.

3. Неблагоприятные в анамнезе варианты течения ЯК, в том числе осложнения (имели место или нет).

4. Начало данного рецидива болезни (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 испражнениях 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. Уровень СРБ (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* (СО) — 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 степени (имеется или нет).

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

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

На *2-м этапе* (S_2) математическая система прогноза позволяет дифференцированно уста-

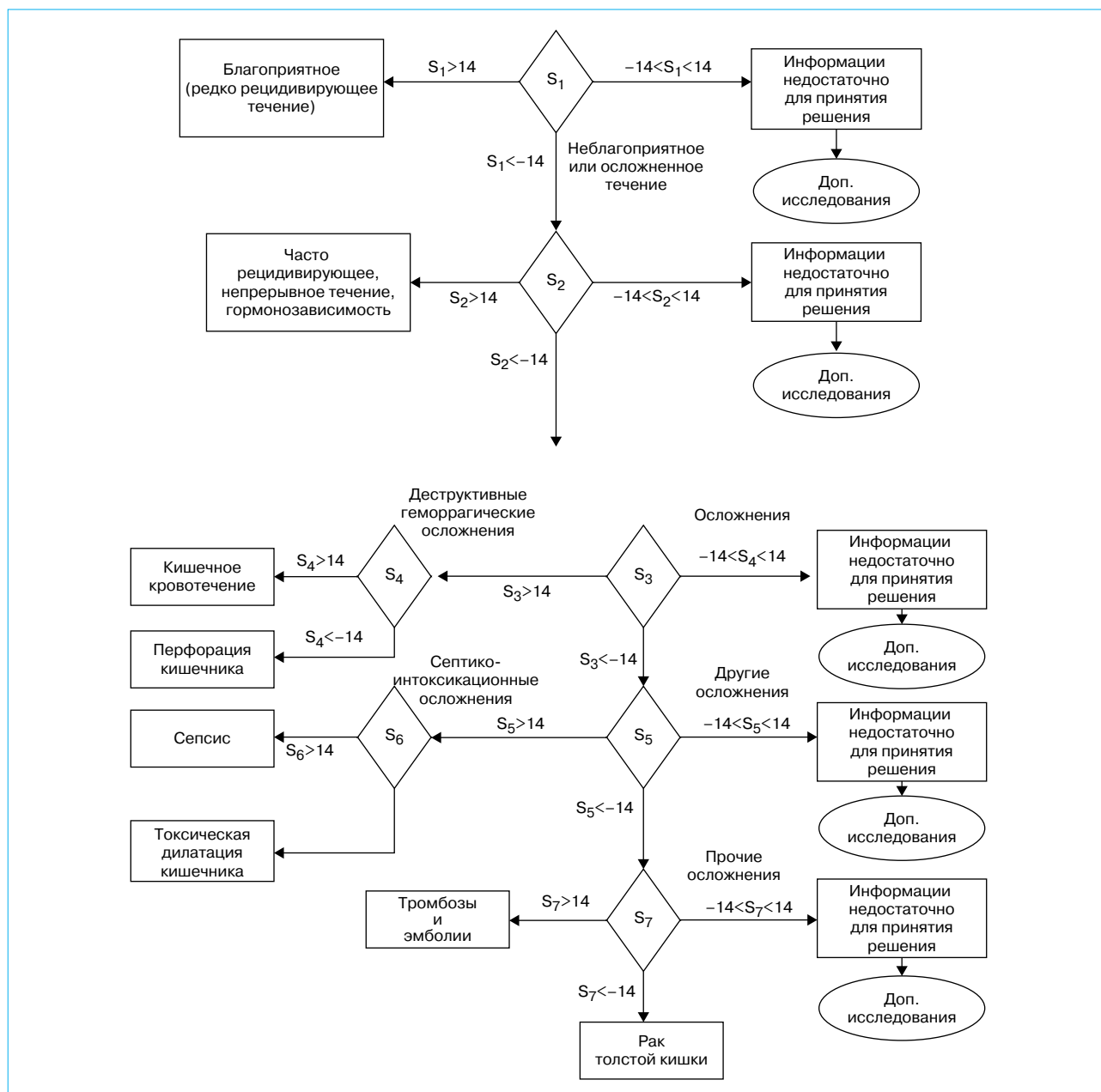


Рис. 1. Алгоритм принятия прогностического решения при язвенном колите

навливать перспективы неблагоприятного (часто рецидивирующего, непрерывного течения, гормонозависимость) варианта заболевания либо его осложнений.

Степень риска развития конкретных осложнений можно определить на 3-м этапе алгоритма прогноза (S_3), причем на последующих этапах (соответственно S_4 , S_5 , S_6 и S_7) осуществляется прогностическая дифференцировка степени риска возникновения наиболее часто встречающихся осложнений, в том числе рака толстой кишки.

Разумеется, получение утвердительных сведений на одном из первых этапов исключает проведение прогноза на следующих этапах. Важно отметить, что созданная система имеет программ-

ное обеспечение и осуществляется в автоматизированном режиме без участия врача. Задача клинициста заключается лишь в 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 его благоприятного течения в случаях соответствующего прогноза.

Следует сказать, что прогностический коэффициент каждого из 27 названных выше признаков

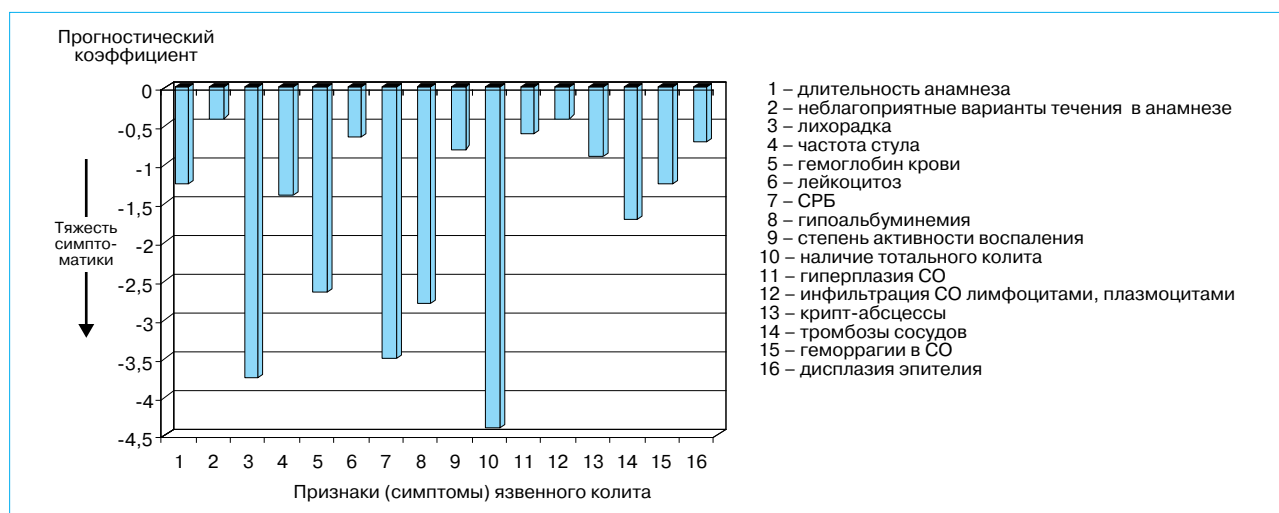


Рис. 2. Прогностические коэффициенты клинических признаков язвенного колита (разделение: благоприятное/неблагоприятное течение, осложнения) при максимальной выраженности представленных симптомов



Рис. 3. Прогностические коэффициенты клинических признаков язвенного колита (разделение: часто рецидивирующее, непрерывное течение, гормонозависимость, осложнения)

ЯК на всех этапах алгоритма принятия прогностических решений разный, т. е. существенно отличается по своей прогностической значимости. Более того, на каждом из обозначенных в схеме этапов не весь объем прогностически значимой информации по указанным признакам имеет определяющее значение для принятия прогностического решения.

Так, установлено, что на 1-м этапе прогноза в дихотомическом (двоичном) разделении клинических случаев ЯК на перспективно благоприятные и неблагоприятные в комплексе с осложнениями статистически значимо участвуют лишь 16 признаков (рис. 2). Прогностические коэффициенты каждого из представленных в схеме диагностических признаков по мере их утяжеления пропорционально увеличивают свои отрицательные значения. Вместе с тем отсутствие информации о тяжести симптомов или самих симптомах соответственно характеризуется положительными показателями прогностических коэффициентов.

Арифметическое сложение у конкретного больного всех указанных в схеме коэффициентов позволяет определить перспективы течения заболевания: сумма более +14 – благоприятный прогноз (редкое рецидивирование, отсутствие осложнений), а менее –14 – неблагоприятный (частое рецидивирование, непрерывное течение, гормонозависимость) с вероятностью осложнений. В случаях если сумма прогностических коэффициентов $-14 < S_1 < +14$, то для принятия прогностического решения использованной информации недостаточно и требуется дополнительное обследование либо в интересах больного целесообразно рассматривать данный клинический случай как заболевание с более тяжелой (неблагоприятное течение) перспективой развития болезни или возможностью осложнений.

Аналогичным образом осуществлялись прогностические решения на всех остальных этапах алгоритма, представленного на рис. 1. В рамках

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

Прогноз течения и осложнений ЯК	Количество больных, абс. число (%)	Чувствительность (точность) прогноза, %	Специфичность прогноза, %
Благоприятное течение (редкое рецидивирование, без осложнений)	82 (64,0)	87,2	80,1
Неблагоприятное течение, в том числе:	46 (36,0)	91,2	85,8
часто рецидивирующее	20		
непрерывное	14		
гормонозависимость	6		
другие формы	6		
Осложнения (без дифференцировки):	14	77,0	60,4
кишечное кровотечение	7	—	—
перфорация кишки	3	—	—
сепсис	3	—	—
рак толстой кишки	1	—	—

прогностически доказанного неблагоприятного течения ЯК последовательно предопределялось частое рецидивирование болезни (рис. 3), а также проводилась дихотомическая дифференциация возможных перспектив возникновения конкретных осложнений и неблагоприятных исходов.

Как известно, важнейшими общепризнанными критериями практической действенности и клинической значимости прогностических признаков и тем более систем прогноза любого заболевания являются два важнейших статистических показателя: чувствительность (точность) и специфичность [3, 7]. Чувствительность — доля позитивных результатов прогностического теста (признаков, симптомов, системы прогноза) в группе пациентов с состоявшимся прогнозируемым течением, осложнением или исходом заболевания. Специфичность — доля негативных результатов прогностического теста (признаков, симптомов, системы прогноза) в группе с несостоявшимся прогнозируемым течением, осложнением или исходом заболевания.

Для оценки обозначенных статистических критериев клинической эффективности разработанного алгоритма, как уже было отмечено выше, проведен ретроспективный прогностический анализ симптоматики ЯК у 128 больных (контрольная выборка) с доказанными вариантами течения заболевания, включая осложнения (см. таблицу).

Оказалось, что наибольшей прогностической значимости удалось добиться на 1-м этапе прогностического решения — при дифференциации прогноза течения язвенного колита на благоприятный и неблагоприятный варианты (чувствительность составила соответственно 87,2 и 88,3%, специфичность — 80,1 и 79,7%). Но самые высокие показатели клинической эффективности прогноза установлены на 2-м этапе — при дихотомической дифференцировке часто рецидивирующего, непрерывного течения заболевания, гормонозависимо-

сти (чувствительность — 91,2%, специфичность — 85,8%) и определении возможности развития осложнений без их дифференцировки (чувствительность — 77,0%, специфичность — 60,4%). Низкие показатели клинической значимости прогноза в данном случае прямо связаны с небольшим (14) числом больных с осложнениями в контрольной выборке. Тем более недостаточное количество пациентов с конкретными хирургическими осложнениями ЯК не позволило на этом этапе исследования оценить чувствительность и специфичность прогноза осложнений, обозначенных в таблице.

В планах авторов — продолжить набор клинического материала и по мере увеличения числа больных с осложненными формами болезни осуществлять динамическое статистическое тестирование завершающих этапов разработанной системы прогноза.

Для формирования стратегии прогностически обоснованной терапии неблагоприятных вариантов течения ЯК достаточны первые два этапа системы прогноза (S_1 , S_2): выявлять высокий риск неблагоприятного течения заболевания, а также его осложнений. Получивсторажающую 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, назначаемой при неблагоприятном течении язвенного колита. В настоящее время мощным универсальным стратегическим блоком медикаментозного лечения неблагоприятных вариантов течения ЯК, а соответственно средств для их профилактики может рассматриваться антицитокиновая терапия [4, 5].

Таким образом, развитие прогнозирования в гастроэнтерологии как одного из очень важных направлений в лечебно-диагностической работе

клинициста должно быть сосредоточено на создании автоматизированных систем прогноза течения, исходов и осложнений заболеваний органов пищеварения. На примере таких систем при язвенном колите, язвенной болезни желудка [1], язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [2] 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 этих целях с помощью самого совершенного математического (статистического) и компьютерного программного обеспечения.

Список литературы

1. Барановский А.Ю. Прогнозирование течения, исходов и осложнений язвенной болезни желудка: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 1988. — 44 с.
1. Baranovsky A.Yu. Prediction, outcomes and complications of peptic ulcer of the stomach: Author's abstract. PhD degree thesis. — SPb, 1988. — 44 p.
2. Назаренко Л.И. Мигрирующие гастродуоденальные язвы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб, 2000. — 42 с.
2. Nazarenko L.I. Migrating gastroduodenal ulcers: Author's abstract. PhD degree thesis. — SPb, 2000. — 42 p.
3. Altman D.G., Bland J.M. Quartiles, quintiles, centiles, and other quantiles // BMJ. — Vol. 309, N 6960. — P. 996.
4. Armuzzi A., Pascalis B., Lupascu A. et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2004. — Vol. 8. — P. 231–233.
5. Chaparro M., Burgueno P., Iglesias E. et al. Infliximab salvage therapy after failure of ciclosporin in corticosteroid-refractory ulcerative colitis: a multicentre study // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2012. — Vol.35, N 2. — P. 275–283.
6. Cui D.J. Early aggressive therapy for severe extensive ulcerative colitis // World J. Gastroenterol. — 2009. — Vol.15, N 33. — P. 4218–4219.
7. Deeks J.J., Altman D.G. Diagnostic tests 4: likelihood ratios // BMJ. — 2004. — Vol. 329, N 7458. — P.168–169.
8. Roediger W.E.W., Moore J., Babidge W. Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis // Dig. Dis. Sci. — 2007. — Vol. 42, N 8. — P. 1571–1579.
9. Russo E.A., Harris A.W., Campbell S. et al. Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2009. — Vol. 29. — P. 308–314.
10. Thorsteinsdottir S., Gudjonsson Th., Nielsen O.H. et al. Pathogenesis and biomarkers of carcinogenesis in ulcerative colitis// Nature Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2011. — Vol. 8. — P. 395–404.
11. Tüzün A., Erdil A., İnal V. et al. Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease// Clin. Biochem. — 2002. — Vol. 35, N 7. — P. 569–572.

Выводы

1. Прогнозирование вариантов течения язвенного колита с высокой степенью статистической достоверности может быть осуществлено с использованием комплекса из 27 наиболее значимых для прогноза клинических признаков заболевания.

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

3. Прогностическое предположение о высоком риске развития часто рецидивирующего течения болезни и возникновения ее осложнений может служить показанием для раннего (превентивного) назначения антицитокиновой терапии.