

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ: КРИТЕРИИ И МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОЧЕРЕДНОГО ОБОСТРЕНИЯ

Е. И. Кашкина — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, профессор, доктор медицинских наук; **М. А. Федосова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета.

ULCERATIVE COLITIS: CRITERIA AND METHODS OF PROGNOSIS OF EXACERBATIONS

E. I. Kashkina — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy, Professor, Doctor of Medical Science; **M. A. Fedosova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Hospital Therapy, Post-graduate.

Дата поступления — 3.09.2014 г

Дата принятия в печать — 10.09.2014 г.

Кашкина Е. И., Федосова М. А. Язвенный колит: критерии и метод прогнозирования очередного обострения. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (3): 404–407.

Цель: разработка критериев и метода прогнозирования очередного рецидива язвенного колита (ЯК) после выписки больного из стационара. **Материал и методы.** Под наблюдением в течение года находились 38 пациентов с ЯК. В качестве критериев прогнозирования рецидива использовались результаты оценки качества жизни (опросник SF-36), анализ состояния вегетативной нервной системы (коэффициент Хильдебранта и индекс Кердо) и уровень стрессогенной нагрузки по методике Холмса — Раге. **Результаты.** Установлено, что к факторам риска развития рецидива относятся низкие показатели качества жизни по шкалам RP, SF и MH опросника SF-36, значения коэффициента Хильдебранта >5,6 ед., индекса Кердо <16,2 ед. и стрессогенной нагрузки >314 баллов. **Заключение.** С помощью многомерной математической статистики получено аналитическое выражение, позволяющее прогнозировать сроки очередного рецидива ЯК.

Ключевые слова: язвенный колит, прогнозирование рецидива.

Kashkina EI, Fedosova MA. Ulcerative colitis: criteria and methods of prognosis of exacerbation. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (3): 404–407.

Objective: research is devoted to the development of criteria and methods for prognosis of the next recurrence of exacerbation of ulcerative colitis (UC) after the patient discharged from hospital. **Material and Methods:** During a period of a year 38 patients with UC were supervised. The criteria used in the prognosis of recurrence included results of the evaluation of quality of life (SF-36 questionnaire), the analysis of the autonomic nervous system (coefficient Hildebrandt and Kerdo index) and the level of stressful load procedure Holmes-Rage. **Results.** It has been established that the risk factors for recurrence include low quality of life on the scale of RP, SF and MH SF-36, the coefficient Hildebrandt >5.6 units, Kerdo index <16.2 units and stress load >314 points. **Conclusion:** The obtained data have been processed by multivariate mathematical statistics and the obtained analytical expression allows to prognose the time of recurrence of ulcerative colitis.

Key words: ulcerative colitis, prognosis of recurrence.

Введение. Язвенный колит (ЯК) в большинстве случаев характеризуется хроническим течением с чередованием периодов ремиссий и обострений. Рецидивы заболевания в значительной мере обусловлены нарушением рекомендованного режима питания, отсутствием адекватной поддерживающей терапии, стрессогенными и другими факторами [1–3]. Целе направленное ограничение действия этих факторов может значительно увеличить длительность ремиссии, что является одной из важнейших задач в ле-

чении ЯК. Однако в большинстве случаев избежать рецидива не удается, в связи с чем необходима разработка надежных методов прогнозирования сроков очередного обострения заболевания, позволяющих своевременно проводить коррекцию поддерживающей терапии.

Цель исследования: разработать метод оценки риска развития очередного рецидива ЯК в течение ближайших 12 месяцев после выписки больного из стационара.

Материал и методы. После выписки из стационара в течение одного года под наблюдением находились 38 больных ЯК. Диагноз устанавливался на основании наличия характерных симптомов и был

Таблица 1

**Показатели качества жизни больных ЯК через 1 месяц после выписки из стационара
в случае полной клинической ремиссии**

Шкалы опросника SF-36	Значение показателей	
	Наличие рецидива (n=14)	Отсутствие рецидива (n=24)
Физическое функционирование (PF)	34,7±0,8	32,4±0,7
Ролевое физическое функционирование (RP)	26,4±0,5	40,2±1,2*
Боль (BP)	38,9±0,8	41,8±1,4
Общее состояние здоровья (GH)	37,1±0,6	35,7±0,8
Жизнеспособность (VT)	31,8±0,9	42,1±1,2
Социальное функционирование (SF)	22,4±0,4	32,4±0,8*
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	27,1±0,8	39,7±0,6*
Психическое здоровье (MH)	34,1±1,4	43,8±1,5

Примечание: * — достоверность различий между группами (P<0,05).

Таблица 2

**Результаты парного корреляционного анализа между значениями шкал опросника SF-36
и длительностью ремиссии у больных ЯК**

Шкалы опросника SF-36	Результаты корреляционного анализа	
	Величина r	Достоверность
Физическое функционирование (PF)	-0,27	>0,05
Ролевое физическое функционирование (RP)	-0,66	0,001
Боль (BP)	-0,42	>0,05
Общее состояние здоровья (GH)	-0,31	>0,05
Жизнеспособность (VT)	-0,26	>0,05
Социальное функционирование (SF)	-0,56	0,05
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	-0,71	0,001
Психическое здоровье (MH)	0,52	0,05

подтвержден в ходе эндоскопического обследования толстого кишечника и гистологических исследований биоптатов слизистой оболочки [4]. В периоде полной ремиссии анализировалось качество жизни (КЖ) больных с помощью опросника SF-36 в адаптации МЦИКЖ (Санкт-Петербург, 1998). Вегетативный статус и межсистемное взаимодействие оценивали с помощью индекса Кердо и коэффициента Хильдебранта. Индекс Кердо представляет собой отношение величины диастолического давления к частоте сердечных сокращений. При полном вегетативном равновесии (эйтонии) он равен нулю. Если коэффициент положительный, то преобладает симпатическое влияние, если значение отрицательное — преобладает парасимпатический тонус. Показатель Хильдебранта определяется как отношение числа сердечных сокращений в минуту к числу дыханий в минуту. Он характеризует структуру межсистемных взаимоотношений в организме. Значения показателя в пределах 2,8–4,9 свидетельствуют о нормальных межсистемных соотношениях, отклонения от этих значений — о рассогласовании [5]. Уровень стрессогенной нагрузки определяли по методике Холмса и Раге [6–8]. Для статистической обработки применяли пакеты программ Microsoft Excel и Statistica-6.0. Анализ полученных данных с помощью теста Колмогорова — Спиринга показал нормальность их распределения. Показатель достоверности оценивали по

Стьюденту. Различия оценивались как достоверные при вероятности 95% (P<0,05) и выше.

Результаты. В течение одного года за медицинской помощью в связи с рецидивом заболевания обратились 14 человек из 38, находившихся под наблюдением, что составило 36,8% от общего числа обследованных. В табл. 1 представлены показатели КЖ больных после выписки из стационара с учетом наличия и отсутствия рецидива болезни в течение ближайших 12 месяцев.

Как следует из табл. 1, у больных с развитием рецидива заболевания в течение ближайших 12 месяцев значения опросника достоверно различались от показателей в группе контроля (отсутствие рецидива) по трем из восьми шкал. При наличии обострения значения по шкале ролевого физического функционирования составляли 24,6±0,5 ед., социального функционирования — 22,4±0,4 ед., ролевого эмоционального функционирования — 27,1±0,8 ед., в то время как у больных с отсутствием рецидива эти показатели выражались величинами 40,2±1,2 ед., 32,4±0,8 ед. и 39,7±0,6 ед. соответственно (P<0,05). Важно отметить, что показатель психического здоровья у больных с наличием рецидива также был существенно ниже, но не достигал статистически значимых различий. Корреляционный анализ подтвердил данное положение (табл. 2).

Как следует из табл. 2, наличие достоверной корреляционной зависимости между длительностью ремиссии и шкалами опросника RP ($r=-0,66$, $P=0,001$), SF ($r=-0,56$, $P=0,05$), RE ($r=-0,71$, $P=0,001$) указывает на то, что низкие значения по этим шкалам служат неблагоприятными факторами в плане развития у больного ЯК рецидива заболевания в течение ближайших 12 месяцев.

В качестве других факторов, которые могут выступать в качестве прогностических критериев риска развития рецидива ЯК, рассмотрены индекс Кердо и коэффициент Хильдебранта. В табл. 3 представлены значения этих показателей в стадии ремиссии с учетом наличия и отсутствия рецидива в ближайшие 12 месяцев.

При развитии рецидива ЯК в ближайшие 12 месяцев индекс Кердо перед началом наблюдения составил $44,6 \pm 2,1$ ед., в то время как у больных с отсутствием рецидива выражался величиной, равной $16,2 \pm 1,9$ ед. ($P < 0,05$) (табл. 3). Коэффициент Хильдебранта в норме соответствует значениям, равным $2,6 \pm 4,9$ ед., у больных без обострения заболевания он был несколько ниже контрольных значений ($2,2 \pm 0,6$ ед., $P > 0,05$), в то время как при развитии рецидива был достоверно выше: $5,6 \pm 0,8$ ед. ($P < 0,05$).

В настоящем исследовании уровень стрессогенной нагрузки оценивался трехкратно: через 1, 6 и 12 месяцев после выписки из стационара. Данный план

обследования нарушался при развитии рецидива. В табл. 4 представлены значения стрессогенной нагрузки у лиц с наличием и отсутствием рецидива ЯК за 12 месяцев наблюдения.

Результаты, представленные в табл. 4, показывают, что при отсутствии и наличии рецидива ЯК уровень стрессогенной нагрузки исходно имел сопоставимые значения и составлял 152 ± 48 ед. и 168 ± 34 ед. соответственно ($P > 0,05$). В группе с длительностью ремиссии > 12 месяцев этот показатель существенно не менялся. Через 6 месяцев был равен 168 ± 31 ед., к концу наблюдения 159 ± 39 ед. В тех случаях, когда развивался рецидив заболевания, показатель стресса составлял 314 ± 24 ед. ($P < 0,05$). По данным корреляционного анализа между уровнем стрессогенной нагрузки и длительностью ремиссии обнаруживалась отрицательная зависимость, равная $-0,69$ ($P < 0,05$), что подтверждает влияние стрессогенных факторов на развитие обострений.

В табл. 5 представлены показатели, используемые в ходе многомерного регрессионного анализа для прогнозирования вероятности рецидива ЯК в течение ближайших 12 месяцев.

Анализ распределения больных ЯК по срокам развития обострения в течение 12 месяцев после выписки не выявил определенной закономерности в частоте встречаемости рецидива ЯК. Так, практически с одинаковой частотой обострения болезни наблю-

Таблица 3

Значения индекса Кердо и показателя Хильдебранта в ремиссии с учетом наличия и отсутствия рецидива ЯК в течение ближайших 12 месяцев

Анализируемые показатели	Значение показателей	
	Наличие рецидива (n=14)	Отсутствие рецидива (n=24)
Индекс Кердо	$16,2 \pm 1,9$	$44,6 \pm 2,1^*$
Коэффициент Хильдебранта	$5,6 \pm 0,8$	$2,2 \pm 0,6^*$

Примечание: * — достоверность различий между группами ($P < 0,05$).

Таблица 4

Изменения уровня стрессогенной нагрузки у больных ЯК с отсутствием и наличием рецидива заболевания

Группы обследованных	n	Уровень стрессогенной нагрузки (ед.)			
		Исходно	6 месяцев	12 месяцев	В момент развития рецидива
Развитие рецидива	14	168 ± 34	-	-	$314 \pm 24^*$
Отсутствие рецидива	24	152 ± 48	168 ± 31	159 ± 39	-

Примечание: * — достоверность различий со второй группой ($P < 0,05$).

Таблица 5

Показатели, используемые для разработки системы прогнозирования ЯК в течение ближайших 12 месяцев

Показатели	Единица измерения	Обозначение
Показатели качества жизни:		
RP	ед.	X_1
SF	ед.	X_2
RE	ед.	X_3
Индекс Кердо	ед.	X_4
Коэффициент Хильдебранта	ед.	X_5
Уровень стрессогенной нагрузки по Холмсу — Page	баллы	X_6

Таблица 6

Результаты пошагового регрессионного анализа

Код показателя	Независимые переменные	t-критерий	Уровень достоверности
x_1	Уровень стресса по Холмсу–Page	7,21	0,0018
x_2	Индекс Кердо	4,27	0,028
x_3	Коэффициент Хильдебранта	6,31	0,0034
x_4	Опросник SF-36 шкала RP	3,12	0,041

дались в 4, 8 и 12 месяцев (17,3%, 13,7% и 10,3% соответственно). Результаты наблюдения за больными были обработаны с помощью многомерной математической статистики при заданной чувствительности 80%. После исключения менее значимых переменных, представленных в табл. 5, получены наиболее информативные показатели (табл. 6) и аналитическое выражение (1), позволяющее рассчитывать вероятные сроки развития очередного рецидива заболевания.

Среди представленных в табл. 6 данных наибольшей достоверностью, а следовательно, и прогностической значимостью обладает уровень стрессогенной нагрузки ($t=7,21$, $P=0,0018$). При дальнейшем ранжировании по убыванию второе место занимает коэффициент Хильдебранта ($t=6,31$, $P=0,0034$), третье и четвертое место — индекс Кердо и значение опросника SF-36 по шкале «ролевое физическое функционирование». Для представленных в таблице данных аналитическое выражение расчета сроков очередного развития рецидива ЯК имеет вид:

$$T=1,1 x_1 - 0,01 x_2 - 0,12 x_3 + 0,14 x_4 - 16,8 \quad (1)$$

где T — длительность ремиссии после очередного обострения заболевания, x_1 — коэффициент Хильдебранта (баллов), x_2 — уровень стрессогенной нагрузки по Холмсу — Page (ед.), x_3 — индекс Кердо (ед.), x_4 — шкала RP опросника SF-36 (ед.).

Для применения данного метода прогнозирования в клинической практике достаточно определить значение x_n , подставить полученные данные в уравнение и рассчитать прогнозируемые сроки ремиссии в месяцах. При оценке надежности данного метода прогнозирования на контрольной выборке (30 больных ЯК) расхождение между прогнозируемой и реальной длительностью ремиссии не превысило 17,6%.

Обсуждение. Основной задачей лечения ЯК является увеличение длительности ремиссии заболевания. В рамках указанной проблемы наличие в руках практического врача надежных методов прогнозирования сроков развития рецидива дает возможность своевременно корректировать поддерживающую терапию. Результаты исследования показали, что для больных с высоким риском рецидива ЯК в течение ближайших 12 месяцев характерно рассогласование в структуре межсистемного взаимодействия различных функциональных систем организма на фоне выраженной активации симпатического отдела ВНС. При наличии стрессогенной ситуации выявленные изменения могут многократно усиливаться и приводить к рецидиву ЯК. В целом указанные процессы укладываются в существующую концепцию возникновения обострения ЯК. Важно отметить, что теоретические данные, полученные в ходе выполнения исследования, нашли практическое отражение в виде конкретного аналитического выражения, позволяющего прогнозировать сроки развития ЯК у конкретного больного.

При оценке надежности данного метода на контрольной выборке (30 больных ЯК) расхождение между прогнозируемой и реальной длительностью ремиссии не превысило 17,6%, что позволяет рекомендовать его для широкого использования в практической гастроэнтерологии.

Выводы:

1. В период ремиссии к прогностически неблагоприятным факторам риска рецидива ЯК в течение ближайших 12 месяцев относятся низкие значения опросника SF-36 по шкалам RP, SF и МК, значения коэффициента Хильдебранта $>5,6$ ед. и индекса Кердо $<16,2$ ед. на фоне стрессогенной нагрузки >314 баллов.

2. Разработанный метод прогнозирования очередного рецидива ЯК в связи с высокой надежностью (82,4%) может найти широкое применение в практической гастроэнтерологии.

Конфликт интересов не заявляется.

References (Литература)

1. Kozlova NY. Psychosomatic features and quality of life of patients with peccurent non specific ulcerative colitis with differential pharmacological treatment of disease: PhD abstract. St. Petersburg, 2003; 19 p. Russian (Козлова Х. Ю. Психосоматические особенности и качество жизни у пациентов с рецидивирующей формой неспецифического язвенного колита при дифференцированной фармакотерапии заболевания: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2003; 19 с.)
2. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol* 2014; 27 (2): 95–104.
3. Graff LA, Walker JR, Clara I, Lix L, et al. Stress coping, distress, and health perceptions in inflammatory bowel disease and community controls. *Am. J. Gastroenterol* 2009; 104 (12): 2959–2969.
4. Adler G. Crohn's disease and non-specific ulcerative colitis. Moscow, 2001; 527 p. Russian (Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М., 2001; 527 с.)
5. Maunder RG, Nolan RP, Hunter JJ, et al. Relationship between social support and autonomic function during a stress protocol in ulcerative colitis patients in remission. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (4): 737–742.
6. Golisheva SV, Grigoreva GA. Quality of life as criteria effective methods of treatment of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Doctor* 2005; (7): 15–17. Russian (Голышева С. В., Григорьева Г. А. Качество жизни как критерий эффективности ведения больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона. *Врач* 2005; (7): 15–17).
7. Fedorova VL. Psychological mechanism of internal state of disease and relationship with stress situations of patients with inflamatine disease of intestine: PhD diss. (Psychological sciences). St. Petersburg, 2009; 190 p. Russian (Федорова В. Л. Психологические механизмы формирования внутренней картины болезни и совпадающего со стрессом поведения у больных с воспалительными заболеваниями кишечника: дис. ... канд. психол. наук. СПб., 2009; 190 с.)
8. Pica R, Cassieri C, Pronio AM et al. Quality of life in ulcerative colitis patients treated medically versus patients undergoing surgery. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18 (5): 693–698.