

М.А. Федосова*, Е.И. Кашкина, М.А. Куницына

Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, Россия

КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА НА РАННИХ ЭТАПАХ ЛЕЧЕНИЯ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

М.А. Fedosova*, E.I. Kashkina, M.A. Kunitsyna

Department of Hospital Therapy of Therapeutic Faculty «Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky», Saratov, Russia

QUANTITATIVE APPROACH TO ASSESSMENT OF THERAPEUTIC RESPONSE ON EARLY STAGES OF ULCERATIVE COLITIS TREATMENT

Резюме

Исследование посвящено разработке количественного подхода к оценке терапевтического ответа на проводимую терапию у больных язвенным колитом в первые 5 дней лечения. Под наблюдением находились 48 больных язвенным колитом с легким и среднетяжелым течением заболевания. Количественные изменения в тяжести состояния пациента анализировались с помощью специально разработанной анкеты, включающей как лабораторные показатели, так и клиническую симптоматику. Установлено, что стандартный качественный подход к оценке эффективности проводимой терапии у больных язвенным колитом при разнонаправленной динамике отдельных клинических симптомов и лабораторных показателей в первые 5 дней лечения в большинстве случаев не позволяет дать интегральную характеристику изменений общего состояния больного. Разработанный количественный подход к оценке терапевтического ответа на лечение позволяет не только выявить минимальные изменения в состоянии больного в первые 5 дней, но и прогнозировать полученный эффект от лечения через две недели.

Ключевые слова: язвенный колит, оценка терапевтического ответа.

Abstract

Research is devoted to the design of a quantitative approach to the assessment of therapeutic response to therapy of patients with ulcerative colitis in the first 5 days of treatment. The study included 48 patients with ulcerative colitis with mild and moderate-severe current disease. Quantitative changes in the severity of the condition of the patient were analyzed using a specially designed questionnaire, including laboratory values and clinical symptoms. It was found that the standard qualitative approach to evaluating the effectiveness of the therapy in patients with ulcerative colitis with multidirectional dynamics of individual clinical symptoms and laboratory parameters in the first 5 days of treatment in most cases does not allow to give an integral characteristic of the general condition of the patient changes. Designed quantitative approach to evaluating therapeutic response to the treatment allow not only identify the minimal changes in patient condition in the first 5 days, but also to predict the effect obtained by the treatment of two weeks.

Key words: Ulcerative colitis, evaluation of therapeutic response.

DOI: 10.20514/2226-6704-2016-6-6-30-33

Введение

Язвенный колит относится к заболеваниям, этиология которого до настоящего времени окончательно не установлена. Наиболее часто данное заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение с чередованием атак и ремиссий. При этом ремиссия язвенного колита может быть клинической, эндоскопической и гистологической. Однако возможность достижения полной ремиссии у больных язвенным колитом остается дискуссионной. По данным литературы, «бессимптомные» больные в 35–60% случа-

ев сохраняют эндоскопическую активность, а 90% пациентов даже с эндоскопической ремиссией обнаруживают гистологические признаки воспаления [4]. Таким образом, учитывая сложность достижения в короткие сроки гистологической ремиссии язвенного колита, основной задачей врача в ходе лечения является достижение клинической ремиссии. Под клинической ремиссией понимают отсутствие примеси крови в стуле, императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки [1, 2, 3]. Сроки наступления клинической ремиссии язвенного колита могут существенно варьировать и зависят

*Контакты/Contacts. E-mail: marusiaoff@mail.ru

от тяжести текущей атаки, наличия внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерности к проводимой терапии и многих других факторов [4, 5, 7]. В ходе лечения язвенного колита при оценке эффективности проводимой терапии врач ориентируется на динамику клинической симптоматики, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования [6, 8, 9]. Однако в первые пять дней терапии одни симптомы и лабораторные признаки данного заболевания могут исчезать, другие оставаться без изменения, возможно появление новых проявлений патологического процесса. В данных условиях оценка эффективности проводимой терапии на ранних этапах и прогнозирование вероятности достижения клинической ремиссии в определенные сроки представляет значительные сложности и требует разработки интегрального количественного критерия оценки тяжести состояния больного.

Целью исследования является разработка количественного подхода к оценке терапевтического ответа на проводимую терапию у больных язвенным колитом на ранних этапах лечения.

Материалы и методы

Исследование выполнено на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России. Критерии включения: наличие верифицированного ЯК с легким и средне-тяжелым течением, согласно классификации Truelove и Witts (1955 г.), возраст пациентов от 18 до 60 лет, подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании. Критерии исключения: осложненное течение и наличие внекишечных проявлений ЯК, применение глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров и биологических препаратов, онкологические заболевания, сопутствующая патология органов пищеварения и почек в фазе обострения, сахарный диабет и заболевания сердечно-сосудистой системы в фазе декомпенсации, активные или хронические инфекции с риском рецидива, беременность и кормление грудью, отказ больного от участия в исследовании. Клиническое обследование и лечение больных проводилось в соответствии с рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом [2]: анализировались жалобы и данные анамнеза больного, результаты объективного осмотра, ирригоскопии, колоноскопии, гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки толстой кишки. Терапия в дебюте атаки начиналась с использования препаратов 5-аминосалициловой кислоты в средней дозе 3 г/сутки. Клинический ответ на проводимую терапию оценивался через 14 дней.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с использованием программ Microsoft Excel for Windows 10. Нормальность распределения выборки соответствовала критериям согласия Колмогорова, в связи с чем для проверки нулевой гипотезы использовался t-критерий Стьюдента. Различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В исследование были включены 48 больных (31 женщина и 17 мужчин). При оценке общего состояния больных язвенным колитом на текущий момент в ходе лечения необходимо учитывать не только количество существующих жалоб, лабораторных и инструментальных признаков заболевания, но и длительность их существования. При таком подходе интегральную оценку общего состояния больного язвенным колитом можно определить по формуле:

$$S = \sum_i^m n_i x_i \quad (1),$$

где S — интегральная характеристика тяжести состояния больного (усл. Ед.), n — длительность сохранения i признака заболевания, x_i — выраженность признака заболевания (1 — незначительное, 2 — умеренное, 3 — выраженное); m — момент обследования (сутки).

Перечень критериев, используемых в настоящем исследовании для интегральной оценки общего состояния больных язвенным колитом, представлен в таблице 1.

Как следует из таблицы, в перечень жалоб для оценки тяжести состояния больного были включены как диагностически значимые для язвенного колита, так и отражающие общесоматическое состояние пациента. К неспецифическим жалобам следует отнести плохой сон, быструю утомляемость, снижение аппетита и т.д.; специфическим — кровь в кале, жидкий стул и т.д. Предложенный метод определения тяжести состояния больного в ходе проводимой терапии обеспечивает более четкое разграничение терапевтического ответа на ранних стадиях лечения. В рутинной клинической практике при динамическом наблюдении пациента в основном используется качественный подход к оценке выраженности симптомов заболевания, что не позволяет дать количественную оценку эффективности назначенного лечения. В качестве примера приводим следующие два наблюдения (таблица 2).

Как следует из таблицы, при обращении за медицинской помощью у больных отмечался язвенный колит средней тяжести согласно классификации Truelove и Witts. На фоне проведенного в течение 5 дней лечения у пациентов в целом был зарегистрирован положительный терапевтический эффект. Однако при детальном анализе представленных данных можно отметить, что у больных на фоне исчезновения

одних симптомов могли появляться другие, а третьи оставаться без изменения. Таким образом, можно сделать заключение, что стандартный подход к анализу динамики клинко-лабораторных показателей не позволяет выявить различий в терапевтическом ответе в первые 5 дней лечения. Однако использование разработанной методики показало, что у первого пациента ΣS за 5 дней лечения снизилось с 189 ед. до 126 ед., т.е. на 63 ед. или 33,4% от исходного уровня, а у второго больного — с 208 ед. до 84 ед., или на 59,7% ($p<0,05$). Таким образом, можно констатировать, что через 5 дней в численном выражении терапевтический эффект от

проводимого лечения у второго пациента был существенно лучше, чем у первого больного. Важно отметить, что предложенный подход к оценке терапевтического ответа в первые 5 дней лечения язвенного колита позволяет не только объективно оценивать эффективность проводимой терапии, но и прогнозировать вероятность достижения клинической ремиссии через две недели при выбранном методе лечения. В таблице 3 представлены количественные соотношения между степенью снижения ΣS за первые пять дней лечения язвенного колита с вероятностью достижения клинической ремиссии через 2 недели.

Таблица 1. Клинко-лабораторные признаки язвенного колита и количественные критерии оценки их тяжести
Table 1. Clinical and laboratory signs of ulcerative colitis and quantitative criteria for assessing their severity

Клинические симптомы язвенного колита/ Clinical symptoms of ulcerative colitis	Количественные критерии тяжести (единицы)/ Quantitative criteria of the severity (units)
Кровь в кале/Fecal blood	незначительная — 1, умеренная — 2, значительная — 3
Частота стула/Stool frequency	≤ 4 — 1, 4-6 — 2, >6 — 3
Характер стула/Character of stool	жидкий — 1, кашицеобразный — 2, оформленный — 3
Слизь в кале/Mucus in the stool	нет — 1, умеренная — 2, выраженная — 3
Тенезмы/Tenesmus	нет — 1, редкие — 2, постоянные — 3
Чувство неполного опорожнения/The feeling of incomplete emptying	нет — 1, редко — 2, постоянно — 3
Боль в животе/Abdominal pain	незначительная — 1, умеренная — 2, выраженная — 3
Урчание в животе/Rumbling in the abdomen	нет — 1, редко — 2, постоянно — 3
Тошнота/Nausea	нет — 1, редко — 2, постоянно — 3
Утомляемость/Fatiguability	нет — 1, редко — 2, постоянно — 3
Снижение аппетита/Decreased appetite	нет — 1, редко — 2, постоянно — 3
Плохой сон/Bad sleep	нет — 1, редко — 2, постоянно — 3
Повышение температуры/Temperature increase	отсутствует — 1, субфебрильная — 2, фебрильная — 3
Тахикардия/Tachycardia	отсутствует — 1, ≤ 90 в мин. — 2, ≥ 90 в мин. — 3
Гемоглобин/Hemoglobin	≥ 140 г/л — 1, 90-100 г/л — 2, ≤ 90 г/л — 3
СОЭ/ESR	норма — 1, ≤ 30 -35 мм/час — 2, ≥ 35 мм/час — 3

Таблица 2. Динамика клинко-лабораторных показателей за 5 дней наблюдения в ходе лечения больных язвенным колитом
Table 2. The dynamics of clinical and laboratory parameters for the 5 days of observation during the treatment of patients with ulcerative colitis

Критерии тяжести язвенного колита/ Criteria of severity of ulcerative colitis	Пациент 1/Patient 1		Пациент 2/Patient 2	
	Исходно Initially	Через 5 дней After 5 days	Исходно Initially	Через 5 дней After 5 days
Частота стула/Stool frequency	5 раз	3 раза	4 раза	3 раза
Примесь крови/Admixture of blood	умеренная	умеренная	Небольшая	небольшая
Тенезмы/Tenesmus	постоянно	редко	Редко	редко
Боль в животе/Abdominal pain	умеренная	выраженная	Выраженная	нет
Урчание в животе/Rumbling in the abdomen	постоянно	редко	Постоянно	редко
Снижение аппетита/Decreased appetite	да	нет	Да	да
Плохой сон/Bad sleep	да	да	Да	нет
Утомляемость/Fatiguability	да	нет	Да	да
ЧСС/мин./CCR/min	86	102	89	76
Гемоглобин/Hemoglobin	93 г/л	96 г/л	96 г/л	98 г/л
СОЭ/ ESR	32 мм/ч	норма	31 мм/ч	25 мм/ч

Таблица 3. Соотношение между снижением интегральной характеристики тяжести состояния больного (ΣS) в первые 5 дней лечения язвенного колита с вероятностью достижения клинической ремиссии через 2 недели

Table 3. The relationship between the decrease of the integral characteristic of the severity of the patient (ΣS) in the first 5 days of treatment of ulcerative colitis with a probability of achieving clinical remission after 2 weeks

Снижение ΣS в первые 5 дней лечения язвенного колита (%) / Reduced ΣS in the first 5 days of treatment of ulcerative colitis (%)	N	Частота достижения клинической ремиссии заболевания через 2 недели / The frequency of achieving clinical remission after 2 weeks	
		Абс/Abs	%
<20	2	-	-
21-30	6	1	16,6
31-40	5	2	40,0
41-50	10	4	40,0
51-60	8	6	75,0
61-70	11	11	100,0
>70	6	5	83,3

Как следует из таблицы, вероятность достижения клинической ремиссии язвенного колита через две недели лечения возрастает практически пропорционально степени снижения ΣS в первые пять дней терапии. Так, при снижении ΣS в первые 5 дней менее чем на 20% клиническая ремиссия через две недели лечения не была достигнута ни у одного пациента. В тех случаях, когда ΣS уменьшилась на 21-30%, клиническая ремиссия наступала в 16,6% случаев, при положительной динамике в 31-40% — уже у 40,0% больных. Аналогичные результаты достигались и при динамике 41,0-50,0%. В тех случаях, когда суммарная симптоматика ΣS снижалась за первые 5 дней лечения на 51,0-60%, достижение клинической ремиссии наблюдалось у 75% больных язвенным колитом. На фоне снижения $\Sigma S > 60,0\%$ вероятность достижения клинической ремиссии составляла 91,5%.

Таким образом, можно сделать заключение, что снижение ΣS за первые пять дней лечения язвенного колита $> 50\%$ с высокой степенью вероятности (86,1%) указывает на достижение клинической ремиссии язвенного колита после двух недель лечения, тогда как при положительной динамике ΣS менее 30% вероятность наступления клинической ремиссии не превышает 20%.

Выводы

1. Разработанный количественный подход к оценке терапевтического ответа в первые 5 дней лечения больных язвенным колитом позволяет оценивать минимальные достигнутые изменения в состоянии

больного, что невозможно достигнуть традиционными методами.

2. Снижение количественных критериев оценки тяжести состояния больного (ΣS) в первые 5 дней терапии более 50% указывает с вероятностью 86% на достижение клинической ремиссии после двух недель лечения, в то время как положительная динамика тяжести состояния больного (ΣS) менее 30% является прогностически неблагоприятным фактором достижения клинической ремиссии в указанные сроки.

Ⓐ

Список литературы/References:

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. М.: Миклош, 2008. 400 с.
Vorobiev G.I., Khalif I.L. Non-specific inflammatory bowel disease. М.: Miklos, 2008. 400 p [in Russian].

2. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Абдулганиева Г.И. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. М., 2013. 22 с.
Ivashkin V.T., Shelygin Y.A., Abdulganieva G.I. et al. Clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Russian Coloproctologists for diagnosis and treatment of adult patients with ulcerative colitis. М., 2013. 22 p. [in Russian].

3. Охлобыстина О.З., Шифрин О.С., Андросова Л.Н. и др. Современные подходы к диагностике и лечению язвенного колита. Фарматека. 2014; 2: 66-71.
Ohlobystina O.Z., Shifrin O.S., Androsov L.N. And others. Current approaches to diagnosis and treatment of ulcerative colitis. Farmateka. 2014; 2: 66-71. [in Russian].

4. Румянцев В.Г. Язвенный колит. Руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 424 с.
Rumyantsev V.G. Ulcerative colitis. Guidelines for doctors. М.: Medical Information Agency, 2009. 424 p. [in Russian].

5. Халиф И.Л. Принципы лечения язвенного колита (рекомендации российской группы по изучению воспалительных заболеваний кишечника). Колопроктология. 2006; 2: 31-33.
Khalif I.L. Principles of treatment of ulcerative colitis (recommendations of the Russian group to study inflammatory bowel disease). Coloproctology. 2006; 2: 31-33. [in Russian].

6. Ford A.C., Achkar J.P., Khan K.J. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Gastroenterology. 2011; 106: 601-616.

7. Su C., Lewis J.D., 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.

8. Sutherland L., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst. Rev. 2006: CD000543.

9. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? Pract Gastroenterol. 2010; 30: 17-20.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов / The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

Статья получена/article received 13.09.2016 г.