

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ



БЕРЕЗНИКОВ А.В.,
д.м.н., доцент, заведующий
кафедрой диетологии Меди-
цинского института непре-
рывного образования ФГБОУ
ВО «Российский биотехноло-
гический университет (Росбио-
тех)», avbereznikov@mail.ru



ШКИТИН С.О.,
к.м.н., заместитель руково-
дителя Дирекции медицин-
ской экспертизы и защиты
прав застрахованных граждан
ООО «АльфаСтрахование –
ОМС», ishkitin@gmail.com



ЕФИМОВ М.Д.,
руководитель Центра обучения
ООО «АльфаСтрахование –
ОМС», dr.efimov@gmail.com



ИГНАТЕНКОВ К.А.,
главный специалист ди-
рекции медицинской экс-
пертизы и защиты прав за-
страхованных граждан
ООО «АльфаСтрахование –
ОМС», ignatenkov.kirill@mail.ru



КОНЬКОВ А.В.,
член-корреспондент АВН Рос-
сии, д.м.н., профессор, заве-
дующий кафедрой терапии с
курсом фармакологии и фар-
мации Медицинского инсти-
тута непрерывного образова-
ния ФГБОУ ВО «Российский
биотехнологический универ-
ситет (Росбиотех)», заслуженный врач Россий-
ской Федерации, полковник вн. службы в отстав-
ке, avkonkov@mail.ru

Актуальными для амбулаторной терапевтической и гастроэнтерологической практики остаются способы прогнозирования неблагоприятных исходов хронических неинфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. В статье предложена методика прогнозирования в отношении неблагоприятных исходов язвенного колита.

Ключевые слова: прогноз, предикторы, неблагоприятный исход, язвенный колит.

PREDICTING OF ADVERSE OUTCOME IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Bereznikov A., Shkitin S., Efimov M.,
Ignatenkov K., Kon'kov A.

Methods of predicting adverse outcomes chronic non-communicable diseases of the gastrointestinal tract remain topical in outpatient, therapeutic and gastroenterological practice. The paper proposes a method of predicting adverse outcome of ulcerative colitis.

Key words: predicting, warnings, adverse outcome, ulcerative colitis.

Введение

Язвенный колит (ЯК) является одним из самых тяжелых воспалительных заболеваний кишечника, до сих пор до конца не выяснена его этиология. В различных исследованиях утверждается, что высокая роль генетической предрасположенности, иммунного ответа слизистой оболочки кишечника и изменений кишечной микрофлоры [1, 2]. Характерен высокий рост заболеваемости и осложнений язвенного колита среди молодого поколения [3]. И все это требует хирургического лечения, включая колопроктэктомии.

Среди самых частых осложнений, которые могут привести к летальному исходу при ЯК, выделяют *кровотечение*, *мегаколон* и *пенетрацию*. На стадии обострения лечением данного заболевания занимаются в основном хирурги в условиях круглосуточного стационара. Причем к ним пациент попадает уже со среднетяжелой и тяжелой степенью атаки согласно критериям Truelove–Witts [4] и высоким индексом активности по шкале Мейо [5].

Эти больные регулярно наблюдаются амбулаторно у гастроэнтеролога и терапевта. В связи с этим возникает вопрос о необходимости учета рисков возникновения жизнеугрожающих осложнений (кровотечение, мегаколон и пенетрация) на амбулаторном этапе, чтобы не допустить рецидива ЯК. Для этого необходимо выяснить, по каким критериям следует определять необходимость госпитализации пациента, интенсивность диагностики и лечения. Такой превентивный подход будет возможен благодаря определению предикторов осложнений, по которым лечащий врач сможет ориентироваться при ведении больного.

Цель и задачи исследования

Разработать способы прогнозирования неблагоприятных исходов (возникновения осложнений) у пациентов с ЯК, а также:

- определить факторы, которые являются предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с ЯК до его обострения;
- оценить силу влияния предикторов, а также их совокупность на развитие неблагоприятного исхода у пациентов с ЯК;
- разработать алгоритм (методику) прогнозирования неблагоприятного исхода ЯК до его обострения в трехлетней перспективе.

Материалы и методы

Основным методом проведения работы выбрано ретроспективное когортное исследование. Использованы критерии включения и исключения при определении выборки случаев (всего 932 пациента). Сбор и анализ данных, полученных в ходе исследования, проведены на базе ООО «Альфа-Страхование – ОМС».

Критерии включения пациентов:

- диагноз «язвенный колит», установленный терапевтом, врачом общей практики, гастроэнтерологом на основании анамнеза и данных инструментальных исследований в начале исследования (с июля 2022 г. по декабрь 2022 г.);

- возраст от 18 до 74 лет на момент начала исследования;

- факт страхования больного в страховой медицинской организации ООО «Альфа Страхование – ОМС» в течение всего периода исследования;

- отсутствие выявленных нарушений (по результатам проведенной экспертизы качества медицинской помощи).

Критерии исключения пациентов:

- беременность и кормление грудью;

- травмы и/или отравления, потребовавшие лечения;

- иммунодефицит;

- злокачественное новообразование;

- хронические заболевания с тяжелым течением.

Минимальный объем выборки определялся методом номограмм Алтмана. Так как нормальное распределение в группах по всем изучаемым факторам отсутствует, применялись методы непараметрической статистики (хи-квадрат Пирсона (χ^2)) [6]. Показатели диагностического коэффициента по Вальду и информативности (J) по Кульбаку взяты для обоснования влияния предикторов на возникновение осложнений (неблагоприятный исход) ЯК. Из этого можно сделать вывод, что информативность этих факторов (предикторов) прямо пропорциональна степени их влияния на формирование неблагоприятного исхода [7]. Показатели информативности каждого фактора

(предиктора) суммированы с целью выявления показателя накопленной информативности (Jн), который необходим для определения совокупного влияния предикторов на исход ЯК [8].

Результаты

Работа проведена в 4 этапа.

1. Выявление факторов, которые являются предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с ЯК до его обострения.

На исход любого заболевания влияют тяжесть основного заболевания, сопутствующие заболевания, качество медицинской помощи (соответствие нормативно-правовым актам, регламентирующим её оказание) [9].

На основании анализа научной литературы об осложнениях ЯК выявлены факторы, влияющие на формирование неблагоприятного исхода (табл. 1) [10, 11, 12]. Часть факторов связана с гипоксией тканей из-за различных причин (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), атеросклероз, сердечная недостаточность), что замедляет заживление слизистой оболочки кишечника. Часть факторов влияет прямолинейно на возможное ухудшение заболевания (наличие дивертикулов, плохой ответ на терапию, глубокие язвы).

2. Определение силы влияния предикторов на развитие неблагоприятного исхода (в перспективе 12 мес.).

Определение силы влияния ряда факторов, согласно данным научной литературы, произведено с помощью анализа первичной медицинской документации, содержащей случаи оказания медицинской помощи (карта амбулаторного пациента и карта стационарного пациента) [1, 4, 10, 12]. Исследованы случаи оказания медицинской помощи в начальной, промежуточной и конечной точках исследования (проанализированы жалобы, анамнез, результаты диагностических и лечебных мероприятий).

В итоге авторы имели два показателя:

- исход ЯК в конечной точке исследования (благоприятный или неблагоприятный);

- наличие или отсутствие у пациента предикторов, которые выбраны на 1-м этапе исследования.

За неблагоприятный исход принималось возникновение одного из трёх жизнеугрожающих осложнений ЯК: пенетрация, кровотечение из толстого кишечника и мегаколон. По признаку формирования неблагоприятного исхода больные были разделены на две группы:

- в 1-й группе – возникновение неблагоприятного исхода в промежуточной или конечной точке исследования;

- во 2-й группе – наличие благоприятного исхода в течение всего периода исследования.

Таблица 1

Вероятные предикторы возникновения осложнений ЯК

Фактор	Информативность, J		
	Пенетрация	Кровотечение из толстого кишечника	Мегаколон
Пенетрация в анамнезе	0,16	-	-
Выраженное трансмуральное воспаление (≥2 баллов по шкале Schroeder)	0,09	0,14	0,12
Глубокие язвы (>5 мм)	0,09	0,16	0,07
Гипоксия в результате генерализованного атеросклероза, ХОБЛ, бронхиальная астма	0,04	0,04	-
Дивертикулы	0,14	0,05	-
Плохой ответ на терапию (прием глюкокортикостероидов в течение 12 недель без существенного результата)	0,11	-	-
Распространение процесса ЯК	-	0,07	0,14
Кровотечение из толстого кишечника в анамнезе	-	0,15	-
Длительное течение заболевания (>6 мес)	-	0,11	0,12
Сердечная недостаточность, стадия 2Б или 3 по В.Х. Василенко–Н.Д. Стражеско	-	0,07	0,06
Портальная гипертензия	-	0,12	0,07
Артериальная гипертензия, 3 степень	-	0,04	-
Долихосигма	-	-	0,14
Спаечная болезнь с нарушением пассажа по толстому кишечнику	-	-	0,12

Для каждой из групп определено наличие или отсутствие отобранных факторов, рассчитаны показатель диагностического коэффициента и информативность каждого из отобранных факторов.

Факторы, которые самостоятельно могут приводить к формированию неблагоприятного исхода, отнесены к предикторам неблагоприятного исхода (для всех из них $p < 0,05$) (табл. 1). Соответственно, у факторов, не влияющих на исход, значения информативности нулевые и не изменяют накопленную информативность, рассчитываемую сложением значений информативности всех наличествующих у пациента предикторов.

Вместе с тем предикторы неблагоприятного исхода редко встречаются изолированно. Их сочетание существенно увеличивает риск неблагоприятного исхода (развития осложнений) и встречается у большей части пациентов. При этом сочетание факторов влияет на течение ЯК и достижение результата лечения по-разному – в зависимости от их совокупного влияния.

3. Определение силы влияния совокупности нескольких предикторов на развитие неблагоприятного исхода (в перспективе 12 мес.).

Оценка влияния совокупности предикторов используется для анализа причин-

но-следственных связей для определения дальнейшей тактики лечения. Между тем она необходима для обоснования ведущего фактора в развитии неблагоприятного исхода, который определяется при экспертной оценке случая оказания медицинской помощи [13]. С этой целью использовался показатель накопленной информативности (сумма показателей информативности каждого из предикторов) [6]. В табл. 2 на с. 39 отображены интервалы показателей накопленной информативности предикторов, определяющие вероятность формирования неблагоприятного исхода (то есть прогноз заболевания) [13]. Границы показателей накопленной информативности рассчитаны с помощью бинарной логистической регрессии (границы неблагоприятных исходов определяются с вероятностью 95%) [6].

4. Разработка алгоритма (методики) прогнозирования неблагоприятного исхода ЯК, который основан на определении прогностической силы суммы всех предикторов, наличествующих у пациента.

Алгоритм представляет собой следующую последовательность действий:

- определение применимости методики (оценка соответствия пациента условиям исследования);

Таблица 2

Числовые границы показателей вероятности развития осложнений с учетом различных показателей накопленной информативности (Jn) предикторов

Оценка совокупного влияния предикторов на формирование неблагоприятного исхода	Вероятность формирования неблагоприятного исхода	Накопленная информативность предикторов, Jn		
		Пенетрация	Кровотечение из толстого кишечника	Мегаколон
Наличие прямой взаимосвязи с формированием неблагоприятного исхода	≥80%	≥0,30	≥0,33	≥0,36
Наличие взаимосвязи с риском возможного формирования неблагоприятного исхода	60–79%	0,22–0,29	0,23–0,32	0,24–0,35
	40–59%	0,16–0,21	0,12–0,22	0,17–0,23
	20–39%	0,07–0,15	0,04–0,11	0,08–0,16
Отсутствие взаимосвязи с формированием неблагоприятного исхода	<20%	<0,06	<0,04	<0,07

- определение предикторов неблагоприятного исхода ЯК у пациентов в соответствии с табл. 1;

- расчет показателей информативности каждого из них в отдельности;

- расчет накопленной информативности всех предикторов неблагоприятного исхода, которые есть у пациентов в соответствии с табл. 1;

- определение влияния совокупности предикторов на возникновение неблагоприятного исхода и/или риск его возникновения в 12-месячный срок в соответствии с табл. 2.

По итогам данного исследования опробован алгоритм (методика) прогнозирования, осуществляемый через оценку частоты совпадения прогноза с фактическим исходом ЯК. Для каждого из интервалов вероятности формирования неблагоприятного исхода отобраны по 90 пациентов с установленным диагнозом жизнеугрожающего осложнения ЯК. Затем авторы произвели проверку, с какой частотой реализовывал-

ся неблагоприятный исход в действительности у рандомизированно отобранных больных (по 30 случаев с пенетрацией, кровотечением из толстого кишечника и мегаколоном) (табл. 3).

При практической проверке выявлено, что средние значения показателей накопленной информативности каждой из групп пациентов соответствуют средней частоте реализации неблагоприятного исхода.

Обсуждение

В ходе данного исследования были определены предикторы, которые в наибольшей степени существенны для прогноза развития осложнений у пациентов с ЯК. Благодаря этому создана прогностическая модель, которая позволит практикующим врачам вести пациентов, превентивно прогнозируя и предотвращая его возможные осложнения.

Среди предикторов, которые значимы для развития трех жизнеугрожающих осложнений ЯК, были выделены выраженное

Таблица 3

Оценка совпадения исхода с прогнозом осложнений ЯК

Оценка совокупного влияния предикторов на формирование неблагоприятного исхода	Вероятность формирования неблагоприятного исхода	Среднее значение накопленной информативности			Частота формирования неблагоприятного исхода
		Пенетрация	Кровотечение из толстого кишечника	Мегаколон	
Наличие прямой взаимосвязи с формированием неблагоприятного исхода	≥80%	0,30	0,32	0,35	83%
Наличие взаимосвязи с риском возможного возникновения формирования неблагоприятного исхода	60–79%	0,24	0,27	0,29	69%
	40–59%	0,19	0,15	0,20	55%
	20–39%	0,13	0,9	0,12	32%
Отсутствие взаимосвязи с формированием неблагоприятного исхода	<20%	0,03	0,02	0,05	14%

трансмуральное воспаление и глубокие язвы (показатель информативности меняется в зависимости от осложнения). Наиболее значимыми предикторами развития пенетрации стали пенетрация в анамнезе ($J=0,16$) и наличие дивертикулов ($J=0,14$), а наиболее значимыми предикторами развития кровотечения из толстого кишечника – кровотечение из толстого кишечника в анамнезе ($J=0,15$), выраженное трансмуральное воспаление ($J=0,14$) и наличие глубоких язв ($J=0,16$). Выявлены также наиболее значимые предикторы развития мегаколона: долихосигма ($J=0,14$), распространение процесса ($J=0,14$), спаечная болезнь с нарушением пассажа по толстому кишечнику ($J=0,12$), выраженное трансмуральное воспаление ($J=0,12$) и длительное течение заболевания ($J=0,12$). Совокупность данных предикторов приводит к соответствующему осложнению более чем в 80% случаев за 12 мес.

Выводы

1. Произведена оценка прогностической силы совокупности предикторов на формирование осложнений ЯК:

- риск развития пенетрации определяется совокупностью наличия ди-

вертикулов и пенетрации в анамнезе;
- риск развития кровотечения из толстого кишечника определяется при совокупности выраженного трансмурального воспаления, наличия глубоких язв и кровотечения из толстого кишечника в анамнезе;

- риск развития мегаколона определяется при совокупности предикторов: долихосигмы, распространении процесса, спаечной болезни с нарушением пассажа по толстому кишечнику, длительном течении заболевания.

2. Предложен алгоритм (методика), который включает выявление предикторов неблагоприятного исхода, суммирования их показателей информативности и дальнейшей оценки их совокупного влияния на развитие осложнений ЯК.

3. Предложенный алгоритм (методику) целесообразно использовать в клинической практике для прогнозирования развития вероятных осложнений у пациентов при амбулаторном лечении, чтобы при необходимости интенсифицировать лечение, увеличить частоту диспансерного наблюдения, назначить дополнительные диагностические исследования, а также определить показания к госпитализации.

Литература

1. Huber S. *New insights into inflammatory bowel disease* // *In Tech*. – 2016. doi: 10.5772/61540
2. Molodecky N. A. et al. *Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review* // *Gastroenterology*. – 2012. – № 1 (142). – С. 46–54.
3. M'Koma A.E. *Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem* // *Clin Med Insights Gastroenterol*. – 2013; 6:33-47. doi: 10.4137/CGast.S12731
4. Truelove S.C., Witts L.J. *Cortisone in Ulcerative Colitis* // *BMJ*. – 1955. – № 4947(2). – С. 1041–1048.
5. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. *Coated Oral 5-Aminosalicylic Acid Therapy for Mildly to Moderately Active Ulcerative Colitis* // *New England Journal of Medicine*. – 1987. – № 26 (317). – С. 1625–1629.
6. Шкитин С.О., Нечаева Г.И., Березников А.В., Шкитин В.А., Онуфрийчук Ю.О. *Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность: применение лечебных и диагностических мероприятий, контроль* // *Вестник Росздравнадзора*. – 2017. – № 1. – С. 53–60.
7. Березников А.В., Конев В.П., Онуфрийчук Ю.О., Лебедева А.М., Стрелков Д.Г., Шкитин С.О. *Экспертная деятельность в обязательном медицинском страховании: практическое пособие* // М. – Инфра-М. – 2016. – С. 184.
8. Харисов А.М., Берсенева Е.А., Березников А.В., Шкитин С.О., Скиба Я.Б., Климов Ю.А. *Оценка рисков медицинской организации, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам в отделении терапевтического профиля* // *Вестник современной клинической медицины*. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 61–66. doi 10.20969/VSKM.2019.12(3).61-66
9. Березников А.В. *Технология экспертизы качества медицинской помощи при хроническом колите. Технологии живых систем*. – 2009. – Т. 6, № 2. – С. 60–65.
10. Lennard-Jones J.E., Ritchie J.K., Hilder W., Spicer C.C. *Assessment of severity in colitis: a preliminary study* // *Gut*. – 1975. – № 8 (16). – С. 579–584.
11. Travis S.P., Farrant J.M., Ricketts C., Nolan D.J. et al. *Predicting outcome in severe ulcerative colitis* // *Gut*. – 1996. – № 6 (38). – С. 905–910.
12. Gan S.I., Beck P.L. *A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management* // *The American Journal of Gastroenterology*. – 2003. – № 11 (98). – С. 2363–2371.
13. Харисов А.М., Берсенева Е.А., Березников А.В., Ефимов М.Д., Шкитин С.О., Спасенников Б.А., Скиба Я.Б. *Управление очередью задач в системе менеджмента качества медицинской помощи при хронической обструктивной болезни легких* // *Baikal Research Journal*. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 4. doi 10.17150/2411-6262.2020.11(1).4