

Третьякова Ю.И., Булатова И.А., Щёкотова А.П., Шелудько В.С.

СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ АТАКИ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, 614990, Пермь, Россия

Цель - разработать математическую модель и оценить её прогностическую значимость для определения степени тяжести атаки (СТА) у больных язвенным колитом (ЯК) на основании малоинвазивных лабораторных воспалительных тестов и альбумина.

В исследовании приняли участие 64 пациента (33 мужчины и 31 женщина) с ЯК в стадии активного воспаления. Диагностику СТА осуществляли с помощью определения концентрации в крови фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов (СОЭ), α_2 -глобулина и альбумина. В качестве референсного метода оценки СТА у пациентов с ЯК применялись критерии Truelove и Witts (1955г.).

При построении математической модели в качестве зависимой переменной использовали СТА ЯК, в качестве независимых переменных или предикторов - пять лабораторных параметров: ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулины и альбумин, которые имели высокую взаимосвязь с СТА. При значении СТА в интервале 0–0,5 определяют отсутствие атаки или ремиссию заболевания, значение СТА в интервале 0,5–1,2 соответствует лёгкой СТА ЯК, значение СТА в интервале 1,2–2,2 соответствует умеренной тяжести атаки ЯК, при СТА более 2,2 следует говорить о тяжёлой атаке ЯК. Модель статистически достоверна: критерий Фишера $F = 439,9$ при $p < 0,0001$, множественный $R = 0,981$; $R^2 = 0,961$. Диагностическая чувствительность данной математической модели составила 98,4 %, специфичность – 96,7%.

Показатель тяжести атаки, рассчитанный по предлагаемой нами формуле, способен дифференцировать лёгкую, среднюю и тяжёлую СТА, в том числе выделять пациентов со стадией ремиссии с высокой степенью чувствительности и специфичности.

Ключевые слова: язвенный колит; степень тяжести атаки.

Для цитирования: Третьякова Ю.И., Булатова И.А., Щёкотова А.П., Шелудько В.С. Способ диагностики степени тяжести атаки у пациентов с язвенным колитом. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (7): 414-418
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-414-418>

Tretyakova Yu. I., Bulatova I. A., Shchekotova A. P., Sheludko V.S.

METHOD OF DIAGNOSIS OF THE SEVERITY OF THE DISEASE ATTACK IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS

Perm State University of Medicine named after Academician E.A. Wagner of the Russian federation Ministry of Health, 614990, Perm, Russian federation

To develop a mathematical model and evaluate its prognostic significance for determining the severity of attack (SA) in patients with ulcerative colitis (UC) on the basis of minimally invasive laboratory inflammatory tests and albumin.

The study involved 64 patients (33 men and 31 women) with UC in the stage of active inflammation. The method for diagnosing SA was performed by determining the concentration in the blood of tumor necrosis factor alpha (TNF- α), C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), α_2 -globulin and albumin. Truelove and Witts criteria (1955) were used as a reference method for the evaluation of SA in patients with UC.

In constructing a mathematical model, the severity of the attack of the UC emerged as a dependent variable. As independent variables or predictors - five laboratory parameters: TNF- α , CRP, ESR, α_2 -globulins and albumin, which had a high relationship with SA. At SA value in the range from 0 to 0.5, absence of attack or remission of the disease is determined, SA value in the range from 0.5 to 1.2 corresponds to mild severity of UC attack, SA value in the range from 1.2 to 2.2 corresponds to the moderate severity of the attack of the UC, at SA more than 2.2 one should speak of a severe attack of the UC. The model is statistically significant: the Fisher test $F = 439.9$; $p < 0.0001$, multiple $R = 0.981$; $R^2 = 0.961$. The diagnostic sensitivity of this mathematical model was 98.4%, specificity - 96.7%.

The index of the severity of the attack, calculated by the formula proposed by us, is able to differentiate the mild, moderate and severe SA, including the isolation of patients with a stage of remission. In this case, the method is non-traumatic, has a low cost and high sensitivity and specificity.

Key words: ulcerative colitis; the severity of the disease attack.

For citation: Tretyakova Yu.I., Bulatova I.A., Shchekotova A.P., Sheludko V.S. Method of diagnosis of the severity of the disease attack in patients with ulcerative colitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2018; 63 (7): 414-418 (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-7-414-418>

For correspondence: Tretyakova Yu.I., candidate of Medical Sciences, assistant professor of the department of outpatient therapy; e-mail: tretyakovay@gmail.com

Information about authors:

Tretyakova Yu. I., <http://orcid.org/0000-0002-7411-6204>

Shchekotova A.P., <http://orcid.org/0000-0003-0298-2928>

Bulatova I.A., <http://orcid.org/0000-0002-7802-4796>

Sheludko V.S., <https://orcid.org/0000-0002-7080-9142>

Conflict of interest. *The authors declare no conflict of interest.*

Acknowledgment. *The study is being conducted within the framework of the state task and relates to a complex theme №115030310053.*

Received 24.03.2018

Accepted 31.03.2018

Введение. В настоящее время в структуре болезней пищеварительной системы язвенный колит (ЯК) продолжает занимать одно из первых мест [1]. Социальную значимость ЯК определяет преобладание заболевания среди лиц молодого трудоспособного возраста, а также ухудшение качества жизни из-за хронизации процесса, развития осложнений и ранней инвалидизации больных [2, 3]. В последние годы распространённость ЯК возросла не только в Европе, но и во всем мире [4]. Особенностью течения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), в частности ЯК, в России является наличие тяжёлых осложнённых форм заболевания с высокой летальностью, что обусловлено поздней диагностикой патологического процесса [5].

Эндоскопическое исследование с биопсией и гистологическим исследованием слизистой оболочки толстой кишки – ректороманоскопия, колоноскопия – является основным методом верификации ЯК [6]. Тяжесть заболевания в целом определяется: тяжестью текущего обострения (атаки), наличием внекишечных проявлений и осложнений, рефрактерностью к лечению, в частности, развитием гормональной зависимости и резистентности. Тяжесть атаки заболевания необходимо определять для формулирования диагноза и определения тактики лечения. Для диагностики степени тяжести ЯК в повседневной клинической практике используются критерии Truelove-Witts, которые основаны на измерении количества дефекаций с кровью, оценке частоты пульса и температуры тела. Также оценивают уровень гемоглобина, СОЭ в общем анализе крови и наличие контактной ранимости слизистой оболочки толстой кишки по данным эндоскопического исследования. Исходя из совокупности названных показателей выделяют лёгкую, среднетяжёлую и тяжёлую атаки ЯК [7, 8].

В последние годы значительные усилия были направлены на развитие неинвазивных лабораторных тестов оценки воспалительного процесса при ЯК, которые обладают высокой специфичностью и могут использоваться как для диагностики, так и для динамического наблюдения за данной категорией больных [9, 10]. Для оценки активности воспаления при ЯК широко используют определение острофазовых показателей, в частности СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), белковых фракций [11]. Разработаны новые лабораторные методы диагностики, включающие определение альфа-1-антитрипсина, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли альфа (ФНО α), фекального кальпротектина. ФНО α – самый мощный провоспалительный цитокин, который участвует в патогенезе ЯК. Он продуцируется макрофагами в толстой кишке и может непосредственно повреждать её слизистый барьер, вызывая воспалительные изменения [12].

Существует ряд запатентованных лабораторных и инструментальных методик стратификации степени тяжести ЯК [13–15]. Э.И. Белобородова и соавт. предложили способ определения степени тяжести ЯК с помощью теста на всасывание Д-ксилозы с мочой (RU (11) 2276789 (13) С1; 2006). Изучение биохимического состава пузырчатой желчи и определение литогенных индексов позволило стратифи-

цировать тяжесть течения ЯК [8]. Проводились исследования по определению клинико-прогностического значения оксида азота (NO) у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) с помощью выявления его стабильных метаболитов в моче и плазме крови [16]. А. Wiercinska-Drapalo и соавт. проведён анализ уровня плазменного ИЛ-18 у больных ЯК с целью определения связи между его концентрацией в крови и активностью воспалительного процесса в кишечнике [17]. Известен способ диагностики степени тяжести атаки (СТА) у пациентов с ЯК путём определения индекса эндоскопической активности, а также васкулоэндотелиального фактора роста и количества десквамированных эндотелиоцитов в крови [18].

Стоит подчеркнуть, что некоторые из указанных выше методов диагностики сопряжены с инвазивными манипуляциями, что в ряде случаев ограничивает их применение. Следует также отметить достаточно высокую стоимость многих из существующих на сегодняшний день методик. Именно поэтому проведение дополнительных исследований в этой области позволит разработать новые и, возможно, более эффективные и общедоступные способы оценки СТА у пациентов с ЯК.

Цель исследования – разработать математическую модель и оценить её прогностическую значимость для определения СТА у больных ЯК на основании малоинвазивных лабораторных воспалительных тестов и альбумина.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 64 пациента (33 мужчины и 31 женщина) с ЯК в стадии обострения и с впервые выявленными формами заболевания, средний возраст $39,2 \pm 9,3$ года. Также обследовали 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера Минздрава России. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Набор материала проводили на базе гастроэнтерологического и хирургического отделений ГБУЗ ПК КМСЧ №1, отделения колопроктологии ГКБ №2 (г. Пермь). Диагноз ЯК установлен на основании результатов клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования, включающих ирригографию, ректороманоскопию, колонофиброскопию, биопсию с последующей патоморфологической оценкой. Степень тяжести ЯК определяли на основании критериев Truelove и Witts [7].

Для диагностики СТА у всех пациентов были измерены концентрация в крови ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулина и альбумина.

Концентрацию ФНО α в сыворотке крови обследуемых измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск) с регистрацией результатов на фотометре «Stat-Fax-2100» (Awareness Technology, США). Для определения СРБ в сыворотке крови применяли СРБ-латекс-тест с использованием метода реакции агглютинации латекса с применением набора реагентов (ЗАО «ЭКОлаб», Россия). Уровень СОЭ определя-

ли по методу Панченкова с использованием прибора ПР-3 (СОЭ-метр) и α_2 -глобулины сыворотки крови методом электрофореза белков на аппарате УЭФ-01 «Астра» ООО НПЦ «Астра», г. Уфа. Кроме этого, на автоматическом биохимическом анализаторе Architect с4000 (Abbott Laboratories, США) исследовали сывороточный уровень альбумина фотометрическим методом с использованием набора «Альбумин-Ново» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

В качестве референсного метода оценки СТА у пациентов с ЯК применялись критерии Truelove и Witts (1955 г.) [7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием встроенного пакета анализа табличного процессора Excel® 2013 MSO (© Microsoft, 2013), авторского (© В.С. Шелудько, 2001–2014) пакета прикладных электронных таблиц (ППЭТ) «Stat2000», а также с помощью статистической программы MedCalc® 15.8 Portable (© MedCalc Software, 1993–2014) [19]. Приведённые коэффициенты корреляции – r рассчитывались по методу парной линейной корреляции Пирсона. Для вычисления уравнения, позволяющего рассчитать прогнозируемое значение СТА при ЯК по лабораторным показателям, использовался метод множественной регрессии. В качестве зависимой переменной использовалась СТА ЯК по критериям Truelove и Witts [7], в качестве независимых переменных или предикторов – те диагностические параметры, которые обнаружили высокую взаимосвязь с СТА. Оценка адекватности прогноза проводилась по четырехпольной таблице с расчётом показателей чувствительности и специфичности, воспроизводимости и соответствия. Прогноз считался удовлетворительным при чувствительности $\geq 80\%$, специфичности $\geq 75\%$, воспроизводимости $\geq 50\%$ и соответствия $\geq 75\%$ [20]. Статистическая значимость уравнения регрессии оценивалась по критерию Фишера, нулевая гипотеза отвергалась при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для расчёта пороговых значений и диагностической эффективности показателей, имеющих предикторную ценность, проводился ROC-анализ и расчёт отношения шансов (OR). ROC-кривая отображает графически зависимость количества правильно верифицированных истинно положительных результатов от количества отрицательных и позволяет оценить эффективность тестов. Оценку графических моделей проводили по экспертной шкале значений площади под ROC-кривой (Area Under Curve) [20].

Результаты. В рамках данного исследования у пациентов с ЯК была установлена сильная корреляционная связь СТА ЯК по критериям Truelove и Witts с пятью лабораторными параметрами крови: ФНО α ($r = 0,77$), СРБ ($r = 0,93$), СОЭ ($r = 0,94$), α_2 -глобулинами ($r = 0,97$) и альбумином ($r = -0,89$), которые были включены в математическую модель диагностики СТА ЯК.

Построение модели расчёта СТА ЯК было выполнено по данным группы из 64 пациентов с ЯК в активную фазу заболевания, из которых у 22 (%) выявлена атака лёгкой степени (СТА 1), у 22 (%) человек – атака средней тяжести (СТА 2) и у 20 (%) пациентов – тяжёлая атака заболевания (СТА 3). Также были обследованы 30 практически здоровых лиц (СТА 0).

Уравнение множественной регрессии выглядит следующим образом:

$$\text{СТА} = -0,815 \cdot X + Y + Z + K + L + M$$

где СТА – степень тяжести атаки язвенного колита (0, 1, 2, 3), -0,815 – константа; X, Y, Z, K, L – коэффициенты показателей, вычисленные методом множествен-

Таблица 1

Диагностические характеристики математической модели оценки степени тяжести атаки у пациентов с ЯК

Диагностические характеристики	Значение, %
Чувствительность	98,4
Специфичность	96,7
Показатель воспроизводимости	96,9
Показатель соответствия	97,9

ной регрессии; ФНО α – фактор некроза опухоли альфа сыворотки крови (в пг/мл); СРБ – С-реактивный белок в сыворотке крови (в мг/л), СОЭ – скорость оседания эритроцитов (в мм/ч), α_2 -ГЛ – α_2 -глобулины сыворотки крови (в %), АЛ – альбумин сыворотки крови (в г/л) [21].

При значении СТА в интервале 0–0,5 определяют отсутствие атаки или ремиссию заболевания, значение СТА в интервале 0,5–1,2 соответствует лёгкой степени тяжести атаки ЯК, значение СТА в интервале 1,2–2,2 соответствует умеренной тяжести атаки ЯК, при СТА более 2,2 следует говорить о тяжёлой атаке ЯК.

Модель статистически достоверна: критерий Фишера $F = 439,9$ при $p < 0,0001$, множественный $R = 0,981$; $R^2 = 0,961$.

Диагностические характеристики математической модели оценки СТА при ЯК представлены в табл. 1.

Для возможности индивидуального использования значимых предикторов прогрессирования воспалительного процесса в толстой кишке при ЯК нами были построены графики ROC-кривых для параметров ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулинов, альбумина (см. рисунок на 3-й полосе обложки).

Площадь ROC-кривой ФНО α для 0,01 (доверительный интервал 0,88–0,98), $p < 0,0001$ (см. рисунок). Индекс Юдена для данного показателя составил 0,90. Точка разделения критерия ФНО α для стадии ремиссии (СТА 0) от лёгкой атаки (СТА 1) составила 0 пг/мл (чувствительность 90,6%, специфичность 100%). Площадь ROC-кривой СРБ для стратификации ремиссии и лёгкой атаки ЯК составила AUC 0,99 \pm 0,00 (доверительный интервал 0,95–1,00), $p < 0,0001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,95. Точка разделения критерия СРБ для СТА 0 от СТА 1 – 5 мг/л (чувствительность 98,4%, специфичность 96,7%). Площадь ROC-кривой СОЭ для стратификации ремиссии и лёгкой атаки ЯК составила AUC 0,97 \pm 0,01 (доверительный интервал 0,9–0,99), $p < 0,0001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,93. Точка разделения критерия СОЭ для СТА 0 от СТА 1 составила 9 мм/ч (чувствительность 96,9%, специфичность 96,7%). Площадь ROC-кривой α_2 -глобулинов для стратификации ремиссии и лёгкой атаки ЯК составила AUC 0,98 \pm 0,01 (доверительный интервал 0,93–0,99), $p < 0,0001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,95. Точка разделения критерия α_2 -глобулинов для СТА 0 от СТА 1 составила 9% (чувствительность 98,4%, специфичность 96,7%). Площадь ROC-кривой альбумина для стратификации ремиссии и лёгкой атаки ЯК составила AUC 0,95 \pm 0,02 (доверительный интервал 0,89–0,98), $p < 0,0001$. Индекс Юдена для данного показателя составил 0,91. Точка разделения критерия альбумина для СТА 0 от СТА 1 составила 36,4 г/л (чувствительность 95,3%, специфичность 96,7%) (см. рисунок, на 3-й полосе обложки).

Таким образом, переход от стадии ремиссии (СТА 0) к стадии активного воспаления (СТА1–3) у ряда па-

Таблица 2

Точки разделения ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулинов и альбумина для степеней тяжести атаки при ЯК

Предикторы тяжести атаки	Степень тяжести атаки у больных ЯК			
	ремиссия (0)	лёгкая (1)	среднетяжёлая (2)	тяжёлая (3)
ФНО α , пг/мл	0	> 0	>1	> 6
СРБ, мг/л	5	> 5	>10	> 26
СОЭ, мм/ч	9	> 9	>18	> 36
α_2 -Глобулины, %	9	> 9	>12,7	> 17
Альбумин, г/л	36,4	\leq 36,4	\leq 31	\leq 24,9

циентов, при отсутствии других критериев активности, может свидетельствовать о наступающем рецидиве или отсутствии полной ремиссии. Для активного воспаления характерно повышение концентрации ФНО α более 0 пг/мл, уровня СРБ – более 5 мг/л, СОЭ – более 9 мм/ч, α_2 -глобулинов – более 9 %, снижение альбумина – менее 36,4 г/л. Точки разделения ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулинов и альбумина для верификации степени тяжести атаки при ЯК представлены в табл. 2.

Стадия ремиссии (СТА 0), т. е. отсутствие активного воспаления у пациентов с ЯК, диагностируется при количестве ФНО α в крови, равном 0 пг/мл, уровне СРБ в сыворотке менее или равном 5 мг/л, значении СОЭ менее или равном 9 мм/ч, концентрации α_2 -глобулинов менее или равном 9% и количестве альбумина более 36,4 г/л.

Лёгкая СТА ЯК устанавливается при концентрации ФНО α в крови более 0 и менее или равной 1 пг/мл, уровне СРБ в сыворотке более 5 мг/л и менее или равном 10 мг/л, значении СОЭ более 9 мм/ч и менее или равном 18 мм/ч, концентрации α_2 -глобулинов более 9% и менее или равном 12,7% и количестве альбумина менее или равном 36,4 г/л и более 31 г/л.

Среднетяжёлая атака ЯК верифицируется при концентрации ФНО α в крови более 1 и менее или равной 6 пг/мл, уровне СРБ в сыворотке более 10 и менее или равном 26 мг/л, значении СОЭ более 18 и менее или равном 36 мм/ч, концентрации α_2 -глобулинов более 12,7% и менее или равной 17% и количестве альбумина менее или равном 31 г/л и более 24,9 г/л.

Атаку ЯК высокой степени тяжести можно констатировать при концентрации ФНО α в крови более 6 пг/мл, уровне СРБ в сыворотке более 26 мг/л, значении СОЭ более 36 мм/ч, концентрации α_2 -глобулинов более 17% и количестве альбумина менее или равном 24,9 г/л (см. табл. 2).

Обсуждение. Предложенное нами уравнение множественной регрессии для определения степени тяжести атаки ЯК включает следующие лабораторные показатели: ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулины и альбумин. Данные тесты в комплексе не предлагались ранее для стратификации тяжести атаки ЯК. Такие маркеры, как ФНО α , СРБ, СОЭ и α_2 -глобулины являются традиционными маркерами воспаления и прямо отражают активность процесса. Альбумин выступает в роли обратного критерия воспаления; его концентрация снижается по мере нарастания воспалительных изменений в толстой кишке из-за нарушений процессов переваривания и всасывания. Определение тяжести атаки ЯК является обязательным и необходимо для формулирования диагноза и выбора терапевтической тактики [10, 11].

В качестве референсного метода оценки СТА у пациентов с ЯК применялись критерии Truelove и Witts [7]. Недостатком данного способа оценки тяжести является

то, что все показатели не являются специфичными для ЯК и могут быть обусловлены другой сопутствующей патологией. К недостатку следует отнести и невозможность в некоторых случаях проведения повторных эндоскопических исследований с необходимой частотой в динамике на фоне лечения для определения степени тяжести заболевания по вышеуказанным критериям [8].

Известны различные способы диагностики СТА у пациентов с ЯК [8,16–18]. Так, В.А. Бурковская и соавт. (2012, RU 2339956) описали способ определения степени тяжести ЯК по уровню панкреатической эластазы-1 в кале [13]. В отдельных работах для оценки тяжести ЯК анализировали экспрессию опухолевых маркеров: раково-эмбрионального антигена (РЭА), кишечного антигена (Р1-МА), трофобластического р1-глобулина, эмбрионального преальбумина-1 [14]. В.В. Павленко (2002) изучал особенности синтеза *in vitro* в слизистой оболочке толстой кишки больных ЯК простагландинов 6-кето F1a, F2a, E2 и тромбксана B2. Тяжёлое течение НЯК характеризовалось высоким накоплением всех изучаемых простаноидов в биоптатах [15].

Однако некоторые из указанных выше методик сопряжены с инвазивными манипуляциями, что в ряде случаев ограничивает их применение. Большинство известных способов диагностики тяжести атаки ЯК позволяют диагностировать только тяжёлые формы заболевания и не всегда обладают достаточной информативностью для диагностики лёгкого течения и стадии ремиссии.

Показатель тяжести атаки, рассчитанный по предлагаемой нами формуле способен дифференцировать фазу активного воспаления у больных ЯК, обладает высокой информативностью для диагностики лёгкой, средней и тяжёлой СТА, в том числе выделении пациентов со стадией ремиссии. Показатели, которые входят в СТА, обладают достаточной статистической значимостью и демонстрируют высокую корреляционную связь со степенью тяжести ЯК по стандартным критериям. При этом способ нетравматичен, доступен для широкого круга пациентов, быстр в применении и может использоваться в условиях, когда имеются трудности в выполнении эндоскопического исследования. Кроме того, способ можно использовать как для диагностики, так и для динамического наблюдения за пациентами, в том числе для оценки эффективности терапии. Данная диагностическая панель, созданная на основе отечественных тестов, имеет низкую себестоимость и высокую чувствительность и специфичность.

Кроме того, индивидуальное использование значимых предикторов активности воспалительного процесса в толстой кишке при ЯК с учётом точек разделения, позволяет диагностировать наличие активного воспаления в слизистой толстой кишки, что может прогнозировать рецидив болезни и своевременно проводить терапевтические мероприятия для предупреждения прогрессирования заболевания.

Заключение. Предложенное уравнение множественной регрессии позволяет определять СТА ЯК по пяти параметрам: ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулины и альбумин. Показатель СТА демонстрируют высокую корреляционную связь со степенью тяжести ЯК по стандартным критериям (Truelove-Witts). Диагностическая чувствительность данной математической модели составила 98,4%, специфичность – 96,7%.

Использование индивидуальных уровней ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулинов и альбумина также позволяет с высокой точностью диагностировать наличие активиро-

го воспаления в слизистой толстой кишки у пациентов с ЯК, дифференцировать степени тяжести атаки ЯК и стадию ремиссии.

Финансирование. Исследование проводилось в рамках государственного задания и относится к комплексной теме №115030310053.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140 (6): 1785–94.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. *Фарматека*. 2013; 2: 42–6.
3. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel disease*. Satsangi J., Sutherland L., eds. Churchill-Livingstone; 2003: 17–28.
4. Kostić M., Djaković L., Šujić R., Godman B., Janković S. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2017; 15 (1): 85–93.
5. Ткачев А.В., Девликамова Т.А., Розенберг Т.Г. Оценка распространенности воспалительных заболеваний кишечника в Ростовской области. В сб.: Симпозиум: Гастроэнтерология Юга России, г. Ростов-на-Дону; 2009: 103–4.
6. Андреев А.И., Тертычный А.С., Карэл Г. Современные подходы к морфологической диагностике воспалительных заболеваний кишечника на материале эндоскопических биопсий. *Архив патологии*. 2011; 1: 40–7.
7. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология*. 2017; 59 (1): 6–30.
8. Белобородова Э.И., Бурковская В.А., Маркидонова А.А., Наумова Е.Л., Колосовская Т.А. Диагностика тяжести и течения язвенного колита. *Сибирский медицинский журнал*. 2012; 3: 136–8.
9. Матюхин А.А., Никитин А.В. Неинвазивная оценка активности заболевания у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. *Вестник новых медицинских технологий*. Электронное издание. 2013; 1: 73.
10. Маркова А. А., Кашкина Е.И. Современные методы диагностики и оценки тяжести течения язвенного колита. *Вестник ТГУ*. 2012; 17 (3): 916–9.
11. Степанов Ю.М., Фёдорова Н.С. Содержание фекального кальпротектина у больных хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. *Сучасна гастроентерологія*. 2010; 52 (2): 44–8.
12. Wang Y., Mao J. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13 (44): 5926–32.
13. Белобородова Э.И., Бурковская В.А., Белобородова Е.В., Глинская О.Н., Маркидонова А.А., Наумова Е.Л. и др. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при язвенном колите. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 4: 22–4.
14. Пугачев К.К., Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Шимбирева И.Б. Возможности использования опухолевых маркеров для уточнения тяжести течения язвенного колита. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1997; 10: 40–1.
15. Павленко В.В. Клинико-патогенетическое значение простаноидов при язвенном колите. *Российский журнал ГГК*. 2002; 5: 45–49.
16. Лазебник Л.Б., Барышников Е.Н., Дроздов В.Н. и др. Оксид азота как маркер воспаления при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2006; 3: 4–8.
17. Wiercinska-Drapalo A., Flisiak R., Jaroszewicz J., Prokopowicz D. Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*. 2005; 11(4): 605–8.
18. Стёпина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97 (2): 187–91.
19. Шелудько В.С., Подлужная М.Я. Теоретические основы медицинской статистики: методические рекомендации. Пермь; 2001.
20. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. М.: Медицина; 1988.
21. Третьякова Ю.И., Щёкотова А.П., Булатова И.А., Шелудько В.С.

Способ диагностики степени тяжести атаки у пациентов с язвенным колитом. Решение о выдаче патента от 24.01.2018 г. по заявке № 2017109528/15; 2018.

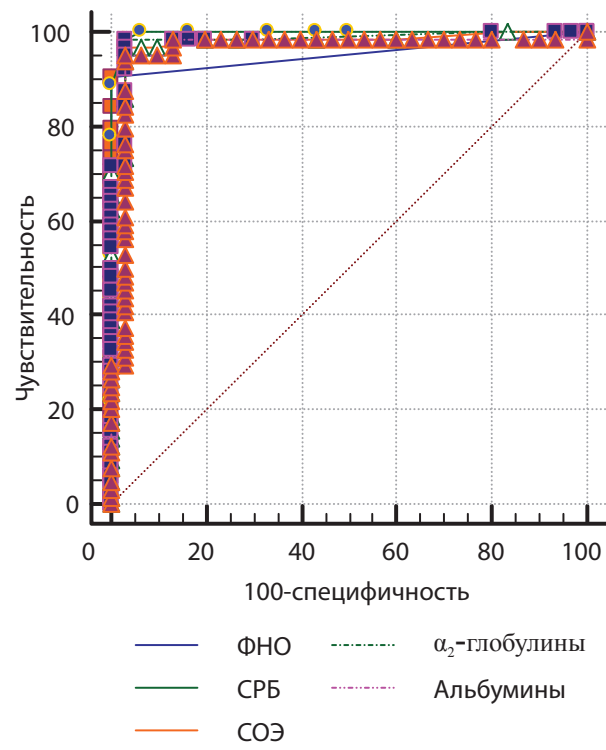
REFERENCES

1. Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140 (6): 1785–94.
2. Belousova E.A., Nikitina N.V., Tsodikova O.M. Treatment of ulcerative colitis of mild and moderate course. *Farmateka*. 2013; 2: 42–6. (in Russian)
3. Marchal J., Hilsden R. Environment and epidemiology of inflammatory bowel disease. In: *Inflammatory bowel disease*. Ed. Satsangi J., Sutherland L. Churchill-Livingstone; 2003: 17–28.
4. Kostić M., Djaković L., Šujić R., Godman B., Janković S. Inflammatory Bowel Diseases (Crohn's Disease and Ulcerative Colitis): Cost of Treatment in Serbia and the Implications. *Appl. Health Econ. Health Policy*. 2017; 15 (1): 85–93.
5. Tkachev A.V., Devlikamova T.A., Rozenberg T.G. Estimation of the prevalence of inflammatory bowel diseases in the Rostov Region. In: *Symposium: Gastroenterology of the South of Russia*. [V sb.: Simpozium: Gastroenterologiya Yuga Rossii]. Rostov-on-Don; 2009: 103–4. (in Russian)
6. Andreev A.I., Tertychnyy A.S., Karel G. Modern approaches to the morphological diagnosis of inflammatory bowel disease on the material of endoscopic biopsies. *Arkhiv patologii*. 2011; 1: 40–7. (in Russian)
7. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association and association of coloproctologists of Russia on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologiya*. 2017; 59 (1): 6–30. (in Russian)
8. Beloborodova E.I., Burkovskaya V.A., Markidonova A.A., Naumova E.L., Kolosovskaya T.A. Diagnosis of severity and course of ulcerative colitis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 3: 136–8. (in Russian)
9. Matyukhin A.A., Nikitin A.V. Noninvasive assessment of disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. [Elektronnoe izdanie]. Electronic edition. 2013; 1: 73. (in Russian)
10. Markova A. A., Kashkina E.I. Modern methods of diagnosis and evaluation of the severity of ulcerative colitis. *Vestnik TGU*. 2012; 17 (3): 916–9. (in Russian)
11. Stepanov Yu.M., Fedorova N.S. The content of fecal calprotectin in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Suchasna gastroenterologiya*. 2010; 52 (2): 44–8.
12. Wang Y., Mao J. Expression of matrix metalloproteinase-1 and tumor necrosis factor- α in ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*. 2007; 13 (44): 5926–32.
13. Beloborodova E.I., Burkovskaya V.A., Beloborodova E.V., Glinkskaya O.N., Markidonova A.A., Naumova E.L. i dr. External pancreatic insufficiency of the pancreas with ulcerative colitis. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 4: 22–4. (in Russian)
14. Pugachev K.K., Belousova E.A., Nikitina N.V., Shimbireva I.B. Possibilities of using tumor markers to clarify the severity of ulcerative colitis. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 1997; 10: 40–1. (in Russian)
15. Pavlenko V.V. Clinico-pathogenetic significance of prostanoids in ulcerative colitis. *Rossiyskiy zhurnal GPK*. 2002; 5: 45–49. (in Russian)
16. Lazebnik L.B., Baryshnikov E.N., Drozdov V.N. i dr. Nitric oxide as an inflammatory marker for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2006; 3: 4–8. (in Russian)
17. Wiercinska-Drapalo A., Flisiak R., Jaroszewicz J., Prokopowicz D. Plasma interleukin-18 reflects severity of ulcerative colitis. *World J. Gastroenterol*. 2005; 11(4): 605–8.
18. Stepina E.A., Khlynova O.V., Tuev A.V. Diagnostic and prognostic significance of markers of endothelial dysfunction in patients with ulcerative colitis. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 97 (2): 187–91. (in Russian)
19. Shelud'ko V.S., Podluzhnaya M.Ya. Theoretical bases of medical statistics: method. recommendations. [Teoreticheskie osnovy meditsinskoy statistiki: metod. rekomendatsii]. Perm'; 2001. (in Russian)
20. Власов В.В. *The effectiveness of diagnostic studies*. [Effektivnost' diagnosticheskikh issledovaniy]. Moscow: Meditsina; 1988. (in Russian)
21. Tretyakova Yu.I., Shchekotova A.P., Bulatova I.A., Shelud'ko V.S. A method for diagnosing the severity of an attack in patients with ulcerative colitis. Decision on the grant of a patent from January 24, 2018 on the application № 2017109528/15; 2018. (in Russian)

Поступила 24.03.18

Принята к печати 31.03.18

К ст. Ю.И. Третьяковой и соавт.



ROC- кривые для ФНО α , СРБ, СОЭ, α_2 -глобулинов и альбумина.