

were analyzed as possible risk factors of unfavorable course. Multivariate stepwise discriminant analysis was used for statistical processing.

Age at onset younger than 30 years, non smoker, severe activity, complications and extraintestinal manifestations, duration until the specific therapy more than 6 months, inadequate treatment at disease onset, duration until remission more than 6 months and a short duration of maintenance therapy are the risk factors of frequent relapsing evolution. Demographic, social, hygiene factors, family and medical history data, comorbidities associated with types of clinical evolution of UC were not identified.

The most significant risk factors: duration until the specific therapy, therapy at disease onset, duration of remission are modifiable factors, therefore, the adequate and timely treatment can improve the disease prognosis.

Keywords: ulcerative colitis, the evolution of the disease, risk factors, prognosis

Резюме

Факторы риска часто рецидивирующего течения язвенного колита

Цель: выявление факторов риска часто рецидивирующего течения язвенного колита. В проспективном когортном исследовании изучали динамику язвенного колита на протяжении 5 лет у 306 пациентов с эндоскопически и гистологически подтвержденным диагнозом. Как возможные факторы риска были изучены демографические данные, род занятости, профессиональные вредности, вредные привычки, особенности питания, данные анамнеза жизни и анамнеза заболевания, сопутствующие болезни, клинические особенности и лечение в течение первого года заболевания и в течение последующих пяти лет. Статистическая обработка проводилась с помощью многофакторного пошагового дискриминантного анализа.

Факторами риска часто рецидивирующего течения являются: возраст в начале заболевания моложе 30 лет, статус не курильщика, тяжелая степень активности дебюта, наличие осложнений и внекишечных проявлений, длительность до назначения специфической терапии более 6 месяцев, неадекватность лечения в дебюте заболевания, длительность до ремиссии более 6 месяцев и короткая длительность поддерживающей терапии. Не были выявлены демографические, социальные, гигиенические факторы, особенности анамнеза жизни и сопутствующие заболевания, ассоциированные с тем или иным вариантом течения ЯК.

Наиболее значимые факторы риска: длительность до назначения специфической терапии, характер лечения в дебюте заболевания, длительность до ремиссии – являются модифицируемыми факторами, следовательно, при адекватной и своевременной терапии можно улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит, эволюция заболевания, факторы риска, прогноз

Давид Теймуразович Джанелидзе, к. мед. н.
Тел.: +38044 432 04 73, +38093-978-56-91
Почта: david_janelidze@yahoo.com

FACTORII DE RISC AI EVOLUȚIEI FRECVENT RECIDIVANTE ÎN COLITA ULCERATIVĂ

Svetlana ȚURCAN, Alexei SOFRONII, Silvia BĂRCA,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu

Summary

Risk factors of frequent relapsing evolution of ulcerative colitis

Aim: to identify risk factors of frequently relapsing course of ulcerative colitis. In the prospective cohort study the evolution of ulcerative colitis within 5 years was investigated in 306 patients with endoscopically and histologically confirmed diagnosis. Demographic data, occupation, occupational hazard, bad habits, diet, family and medical history, concomitant diseases, clinical features and treatment in the first year of the disease and in the next five years

Introducere

Colita ulcerosă (CU) este o boală cu un spectru larg de manifestări clinice intestinale și extraintestinale și cu diverse variante de evoluție: de la benignă cu recidive rare și fără extinderea procesului patologic în colon până la rapid progresivă cu recidive frecvente și apariția complicațiilor în termen scurt. Pentru practica clinică, o importanță majoră ar avea-o posibilitatea de a prognoza evoluția bolii pe o perioadă îndelungată. O astfel de prognoza ar permite alegerea tacticii de tratament și managementul pacientului nu numai în funcție de severitatea unei recidive concrete, dar și de șansele unei sau altei forme de evoluție a CU. Factorii ce influențează caracterul evoluției bolii nu sunt încă cunoscuți. Cercetările științifice nu au demonstrat corelații esențiale între factorii demografici, sociali, alimentari, igienici etc. și varianta de evoluție a CU [2, 4, 5].

Rezultate concludente s-au obținut la evaluarea relațiilor dintre particularitățile debutului și evoluția îndelungată a bolii. De exemplu, evaluarea dinamicii CU în cohorta pacienților din Copenhaga a demonstrat că caracterul sever al debutului bolii condiționează evoluția ei progresivă, frecvent recidivantă în următorii 5 ani [3]. Însă legitățile evoluției CU, factorii principali de risc pentru evoluția cu recidive frecvente sunt studiate insuficient, ceea ce creează dificultăți în prognozarea dinamicii bolii și în elaborarea tacticii individuale de management pentru fiecare pacient.

În acest sens, scopul lucrării a fost studierea factorilor de risc pentru evoluția frecvent recidivantă a CU pe parcursul a 5 ani de monitorizare.

Material și metode

În studiul deschis prospectiv de cohortă au fost incluși 306 pacienți cu colită ulcerativă, cu o durată de monitorizare de 5 ani. Supravegherea pacienților s-a efectuat conform protocoalelor standardizate.

Protocolul de evoluție a bolii a inclus: datele demografice (vârsta, sexul, naționalitatea, domiciliul etc.); locul de muncă și factorii nocivi profesionali; deprinderile dăunătoare și particularitățile alimentării; datele din anamneza vieții (istoricul familial; nivelul mediu igienic de viață conform grilei de 3 puncte); bolile suportate, inclusiv infecții intestinale, apendicectomie etc.; datele din anamneza bolii (vârsta la debut; caracteristica detaliată a debutului CU: severitatea, caracterul dezvoltării, factorii „de declanșare”, durata până la prima adresare la medic, durata până la diagnosticare și prescrierea tratamentului specific, localizarea, complicațiile și manifestările extraintestinale, durata până la prima remisiune și până la recidiva următoare, durata terapiei de menținere); bolile asociate și administrarea îndelungată a medi-

camentelor legată de acestea; caracteristica bolii pe parcursul primului an și datele despre evoluția bolii pe parcursul a 5 ani de monitorizare.

Protocolul clinic a inclus: datele generale (indicele masei corporale, temperatura, tensiunea arterială, starea generală a pacientului etc.); simptomele clinice: acuzele și semnele obiective; indicele de activitate a CU în conformitate cu clasificarea modificată Truelove&Witts și clasificarea Mayo; caracteristica detaliată a complicațiilor și manifestărilor extraintestinale; caracteristica bolilor asociate; datele de laborator (hemoleucograma, coprograma, testele biochimice, testele imunologice etc.); datele instrumentale (endoscopice, radiologice etc.); diagnosticul clinic, tratamentul și dinamica bolii.

Supravegherea în dinamică a pacienților incluși în studiu a fost realizată pe o perioadă de 5 ani, fiecare pacient fiind consultat de la 2 până la 23 de ori (în medie de $5,44 \pm 4,64$ ori). Grupul de control a fost constituit din 305 persoane fără patologie organică intestinală.

Materialul acumulat a fost analizat statistic, prin metode de analiză descriptivă, variațională și corelațională, utilizând: criteriile χ^2 , Fisher exact, coeficientul de corelare Pearson cu evaluarea veridicității conform scorului Chedoc. Depistarea factorilor de risc și evaluarea acurateței prognozei pentru diferite forme de evoluție a CU s-au efectuat folosind *analiza multifactorială discriminantă pas cu pas*.

Rezultate și discuții

Pe durata a 5 ani de la debutul bolii, la 184 pacienți (60,1%) s-a înregistrat o evoluție favorabilă cu perioade îndelungate de remisiune și/sau cu recidive rare (≤ 1 pe an), iar la 122 pacienți (39,9%) – o evoluție cu recidive frecvente, de 2 ori pe an și mai frecvent. În aceste 2 grupuri de bolnavi a fost efectuată o analiză comparativă a diferitor factori, inclusiv demografici, anamnestici, a caracteristicilor debutului bolii și particularităților evoluției CU în primul an de boală și în următorii 5 ani.

Analiza unifactorială a permis de a releva o gamă largă de indicatori asociați cu evoluția frecvent recidivantă. Cei mai importanți factori nefavorabili în debutul bolii au fost:

- durata scurtă a primei remisiuni (perioada până la prima recidivă ≤ 6 luni ($\chi^2 = 95,09$);
- perioada îndelungată, > 6 luni, până la remisiune ($\chi^2 = 67,60$);
- diagnosticul incorect ($\chi^2 = 45,18$);
- prezența manifestărilor extraintestinale ($\chi^2 = 43,72$) și a complicațiilor ($\chi^2 = 41,09$);
- sarcina și nașterea, ca factor de declanșare a bolii ($\chi^2 = 41,46$);

- nivelul înalt al activității ($\chi^2 = 38,59$) și debutul acut/subacut al CU ($\chi^2 = 38,07$);
- perioada îndelungată până la indicarea unui tratament specific ($\chi^2 = 21,98$);
- vârsta fragedă ($\chi^2 = 18,03$).

În acest studiu n-a fost evidențiată influența anamnezei familiale asupra caracterului evoluției CU, probabil din cauza numărului mic de pacienți cu anamneză familială (3 pacienți). Cu toate acestea, la toți 3 pacienți cu anamneză familială s-a înregistrat o evoluție severă cu recidive frecvente. N-a fost identificat de asemenea rolul apendicectomiei care, conform datelor literaturii de specialitate [1], are un efect protector. Statutul de fumător s-a dovedit a avea un efect protector: majoritatea fumătorilor au avut o evoluție rar recidivantă, ceea ce corespunde datelor altor studii [6]. Comorbiditățile nu au avut un impact asupra frecvenței recidivelor.

Neașteptată a fost lipsa influenței terapiei medicamentoase în recidive pe parcursul primului an de boală. Acest „fenomen” se explică, probabil, prin faptul că în ambele grupuri, un procent mare de pacienți (>30%) nu primeau tratamentul sau primeau un tratament neadecvat. În același timp, consumarea corticosteroizilor, în special parenteral, a fost asociată cu evoluția ulterioară nefavorabilă a bolii, ceea ce poate fi explicat prin dezvoltarea hormonorezistenței și hormonodependenței la pacienți cu forme severe de CU.

Analiza multifactorială discriminantă a permis evidențierea a 9 indicatori ce caracterizează debutul bolii și care determină frecvența recidivelor: statutul de fumător, vârsta la debutul maladiei, severitatea debutului, complicațiile, manifestările extraintestinale, durata până la tratamentul specific, caracterul tratamentului la debutul bolii, durata până la remisiune, durata tratamentului de menținere.

Conform rezultatelor analizei discriminante, cunoașterea celor nouă factori, enumerați mai sus, permite a prognoza o evoluție favorabilă cu recidive rare în 84,24% din cazuri și o evoluție nefavorabilă cu recidive frecvente în 73,77% din cazuri, ceea ce corespunde unui nivel înalt al semnificației de prognozare.

Factorii evidențiați ai evoluției frecvent recidivante au fost clasificați în funcție de posibilitatea corecției lor terapeutice după cum urmează:

- **nemodificabili:**
 - o vârsta la debutul bolii ≤ 30 ani;
 - o severitatea debutului CU;
 - o prezența manifestărilor extraintestinale la debutul bolii;
- **modificabili condiționat:**
 - o prezența complicațiilor;
 - o statutul de nefumător;

- **modificabili:**

- o durata până la administrarea terapiei specifice mai mare de 6 luni;
- o tratamentul inadecvat la debutul bolii;
- o durata până la remisiune mai mare de 6 luni;
- o durata terapiei de menținere ≤ 1 lună.

Astfel de factor cum ar fi prezența complicațiilor la debutul bolii a fost calificat drept modificabil convențional, deoarece, într-un șir de cazuri, administrarea timpurie a tratamentului adecvat poate influența asupra acestor parametri. La modificabili convențional este atribuit și statutul de nefumător, deoarece, în ciuda faptului că fumatul este un factor de protecție pentru reducerea frecvenței recidivelor, el nu poate fi recomandat pacienților din cauza riscului bolilor cardiovasculare etc.

O atenție deosebită trebuie acordată faptului că cei mai importanți factori de risc ai evoluției nefavorabile a CU (durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, durata terapiei de menținere ≤ 1 lună) sunt factori modificabili. **Prin urmare, diagnosticul timpuriu și administrarea oportună a tratamentului adecvat pot preveni evoluția nefavorabilă a CU. Scopul terapiei trebuie să fie jugularea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice.** Este inadmisibilă persistența CU active, chiar și cu un grad ușor, deoarece s-a demonstrat că și în acest caz se observă agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

Concluzii

1. Analiza discriminantă a identificat 9 factori prezenți la debutul bolii, care permit a prognoza frecvența recidivelor în următorii 5 ani cu o precizie de peste 75%: statutul de nefumător, vârsta la debutul bolii sub 30 de ani, gradul sever al activității debutului CU, prezența complicațiilor și manifestărilor extraintestinale, durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul neadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni și durata scurtă a terapiei de menținere sunt factorii de risc ai evoluției nefavorabile.

2. Alți factori de risc ai evoluției frecvent recidivante a CU – durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, durata terapiei de menținere ≤ 1 lună – sunt factori modificabili. Astfel, diagnosticul timpuriu și administrarea oportună a tratamentului adecvat pot ameliora prognoza în CU.

3. Scopul terapiei trebuie să fie jugularea recidivei cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice.

Bibliografie

1. Cosnes J. et al. *Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis*. In: Gut, 2002, nr. 51, p. 803-807.
2. Cosnes J. *Smoking, physical activity, nutrition and life-style: environmental factors and their impact on IBD*. In: Dig. Dis., 2010, no. 28, p. 411-417.
3. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. In: Gastroenterol., 1994, no. 107, p. 3-11.
4. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis*. In: J. Crohn's Colitis, 2008, vol. 2, no. 1, p. 1-23.
5. Țurcan S. *Colita ulcerativă*. Chișinău: CEP Medicina, 2012, 192 p.
6. Verchuere S. et al. *The effect of smoking on intestinal inflammation: What can be learned from animal models?* In: J. Crohn's Colitis, 2012, vol. 6, no. 1, p. 1-12.

Svetlana Țurcan, dr. hab. med., conf. univ.,
Disciplina Gastrologie,
Departamentul Medicina Internă,
USMF Nicolae Testemițanu,
Tel.: 403519, 205539; mob. 079436554
E-mail: veisa@mail.ru