

Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей

А.Р. Тагирова¹, профессор И.В. Сичинава¹, к.м.н. М.И. Ивардава²

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

²ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: на сегодняшний день механизмы, лежащие в основе взаимосвязи изменения качества жизни (КЖ) детей с болезнью Крона (БК) и параметров активности заболевания изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить КЖ детей с БК в зависимости от клинического течения заболевания.

Материал и методы: проведено обследование 23 детей с БК (15 мальчиков и 8 девочек, средний возраст $13,8 \pm 1,4$ года). Активность заболевания (индекс PCDAI) сопоставляли с результатами оценки КЖ детей по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Наблюдение проводили в течение года.

Результаты исследования: отмечено существенное снижение уровня КЖ по всем шкалам, что было характерно как для оценок, данных детьми (сумма баллов 28,6 (22,3; 38,1)), так и для оценок, данных их родителями (сумма баллов 32,0 (27,2; 48,1)), в то время как у здоровых детей сумма баллов должна составлять 100. В процессе лечения наблюдалось повышение уровня КЖ детей (до 58,6 (41,0; 67,3) баллов, $p < 0,001$ — по оценке детей и до 60,3 (47,4; 71,2), $p = 0,006$ — по оценке родителей) на фоне снижения активности патологического процесса (индекс PCDAI снизился с 71,4 (54,7; 86,2) до 28,1 (17,5; 40,4), $p = 0,023$). Корреляционный анализ показал наличие статистически значимых отрицательных корреляций между показателями клинического течения БК (значение индекса PCDAI, длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений) и значениями по шкалам опросника по оценке КЖ (физическая активность, настроение, обучение в школе).

Выводы: в ходе обследования детей с БК педиатр должен оценивать уровень КЖ, опрашивать родителей относительно физической активности, успеваемости и посещаемости школы детьми. Обязательным компонентом обследования и ведения детей с БК должна стать мониторинг уровня КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение в сравнении со здоровыми сверстниками. Учет всех аспектов КЖ может способствовать повышению эффективности лечения детей с БК и улучшению исходов заболевания.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, болезнь Крона, качество жизни, активность заболевания, внекишечные проявления, физическая активность.

Для цитирования: Тагирова А.Р., Сичинава И.В., Ивардава М.И. Изучение взаимосвязи показателей качества жизни и клинических характеристик при болезни Крона у детей. РМЖ. 2020;2:11–14.

ABSTRACT

Association between the quality of life and clinical features of Crohn's disease

A.R. Tagirova¹, I.V. Sichinava¹, M.I. Ivardava²

¹Sechenov University, Moscow

²National Medical Research Center for Children's Health, Moscow

Background: currently, mechanisms underlying the association between the quality of life (QoL) of children with Crohn's disease and Crohn's disease activity index remain elusive.

Aim: to assess QoL of children with Crohn's disease depending on its clinical course.

Patients and Methods: 23 children with Crohn's disease (15 boys and 8 girls, mean age 13.8 ± 1.4 years) were examined. Pediatric Crohn's disease activity index (PCDAI) was compared to QoL measured by PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Follow-up was 1 year.

Results: both parent-reported and child-reported QoL levels measured by all scales (28.6 [22.3; 38.1] and 32.0 [27.2; 48.1], respectively) were significantly lower as compared with healthy children (100). Child-reported QoL (58.6 [41.0; 67.3], $p < 0.001$) and parent-reported QoL (60.3 [47.4; 71.2], $p = 0.006$) were higher after the treatment as compared with baseline scores having been associated with reduced disease activity, i.e., PCDAI decreased from 71.4 [54.7; 86.2] to 28.1 [17.5; 40.4], $p = 0.023$). Correlation analysis revealed significant negative correlations between the clinical course of Crohn's disease (i.e., PCDAI score, disease duration, and extraintestinal manifestations) and QoL scores (physical activity, mood, schooling).

Conclusions: when examining children with Crohn's disease, pediatrician should assess the quality of life and ask parents about physical activity of their children, school achievements and attendance. Health-related QoL monitoring is required when examining and managing children with Crohn's disease since they report on significantly reduced QoL as compared with healthy age-matched children. Concern for QoL of children with Crohn's disease improve treatment efficacy and outcomes.

Keywords: inflammatory bowel disorder, Crohn's disease, quality of life, disease activity, extraintestinal manifestations, physical activity.

For citation: Tagirova A.R., Sichinava I.V., Ivardava M.I. Association between the quality of life and clinical features of Crohn's disease. RMJ. 2020;2:11–14.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Крона (БК) представляет собой идиопатическое хроническое воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с рецидивирующим ремитирующим течением [1,2]. Несмотря на то, что этиология заболевания до настоящего времени не ясна, считается, что его развитию способствуют негативные факторы окружающей среды, модификация микробиоты кишечника и дисфункция иммунной системы слизистой оболочки ЖКТ при наличии генетической предрасположенности [3]. В последние десятилетия заболеваемость БК в развитых странах возросла, и это можно объяснить, по крайней мере частично, изменением привычек питания и малоподвижным образом жизни, что влияет на состав кишечной микробиоты [3, 4].

Достижения последних десятилетий в лечении воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) позволили значительно повысить эффективность и безопасность лечения больных, в т. ч. больных БК. Однако отсутствие точных методов прогнозирования и эффективной индивидуальной стратегии лечения ВЗК способствует интенсивному изучению генетических, иммунологических, микробиологических маркеров течения заболевания и взаимосвязи этих характеристик с уровнем качества жизни (КЖ) больных [1, 2, 5].

Результаты ряда наблюдательных исследований с участием взрослых пациентов с ВЗК, посвященных изучению исходов болезни, свидетельствуют о том, что молодой возраст дебюта заболевания ассоциирован с увеличенным риском неблагоприятных исходов, что, в свою очередь, подтверждает важность раннего начала лечебных мероприятий у детей, а также свидетельствует о необходимости учета врачами такого аспекта, как КЖ данной категории больных [6–8].

Выполнен ряд исследований по оценке КЖ пациентов с ВЗК, которые показали, что у большинства больных, в т. ч. больных БК, уровень большинства показателей КЖ статистически значимо ниже, чем в общей популяции [9–12].

Показано, что дети и подростки с ВЗК, в т. ч. с БК, физически менее развиты и активны по сравнению со здоровыми сверстниками [7, 8], для них характерны нарушения взаимоотношений в семье [8, 11], ограниченное участие в общественной деятельности, расстройства эмоционального спектра, проблемы в учебе, более частые пропуски занятий [7].

В то же время механизмы, лежащие в основе взаимосвязей изменений КЖ детей с БК и параметров активности заболевания до настоящего времени изучены недостаточно.

Цель исследования: оценить КЖ детей с БК в зависимости от клинического течения заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2017–2019 гг. на базе Университетской детской клинической больницы и кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России было проведено одноцентровое открытое проспективное нерандомизированное исследование, в ходе которого обследовали 23 ребенка с БК (15 мальчиков и 8 девочек, средний возраст $13,8 \pm 1,4$ года).

Критерии включения в исследование:

- возраст 8–18 лет;
- диагноз БК, установленный по критериям Lennard—Jones;
- подписание родителями формы добровольного информированного согласия на участие ребенка в настоящем исследовании с выполнением всех врачебных предписаний.

Критерии невключения в исследование:

- достигнутая стойкая ремиссия основного заболевания на момент начала исследования;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания, исказить клиническую картину и результаты лабораторно-инструментальной диагностики;
- отсутствие возможности (по любым причинам) выполнять все врачебные предписания, в т. ч. невозможность присутствовать на запланированных визитах и выполнять все необходимые процедуры;
- отказ ребенка или его родителей от участия в настоящем исследовании и/или отказ родителей от подписания добровольного информированного согласия.

Для *диагностики БК* было проведено комплексное обследование, включавшее клинико-лабораторные и эндоскопическое исследования в соответствии с Клиническими рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона (далее — Клинические рекомендации) [13].

Активность заболевания оценивали с применением клинико-лабораторного индекса Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI). При расчете этого показателя учитываются следующие факторы: абдоминальный болевой синдром, характеристики стула, общее самочувствие, вес (на основании предшествующих изменений за 4–6 мес. до оценки активности), рост, результаты пальпации живота, наличие перианального поражения и внекишечных проявлений (артрит, увеит, узловатая эритема или гангренозная пиодермия). Выявленные внекишечные проявления включали: поражение суставов — 7 (30,74%) случаев, первичный склерозирующий холангит — 2 (8,7%) случая. Средняя длительность БК у детей составила 5,4 (2,7; 8,3) года.

Наряду с традиционным обследованием в процессе наблюдения осуществляли сравнительную оценку показателей КЖ детей с помощью опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales для возрастных групп 8–12 лет и 13–18 лет, шкалы которого предусматривают возможность оценить уровень КЖ ребенка по следующим показателям: физическая активность, настроение, общение, жизнь в школе. При этом КЖ оценивали самостоятельно как дети, так и родители. Параметры КЖ были оценены в динамике и сопоставлены с уровнем активности, длительностью заболевания, а также наличием внекишечных проявлений болезни.

Все дети получали терапию в соответствии с Клиническими рекомендациями препаратами 5-аминосалициловой кислоты (месалазин), 50–60 мг/кг/сут. При необходимости терапию корректировали: добавляли кортикостероиды (преднизолон, гидрокортизон, будесонид) и цитостатики (азатиоприн, меркаптопурин). Контрольные визиты проводили через 6 и 12 мес.

Ограничения исследования. Ограниченный объем выборки пациентов обусловлен относительно низкой частотой обращений пациентов с БК в реальной клинической практике за период проведения исследования.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с помощью пакетов программного обеспечения Statsoft Statistica 10 и Microsoft Excel 2016. Выбор основных характеристик и статистических критериев при их сравнении осуществляли после изучения распределения признака и его сравнения с распределением Гаусса по критерию Колмогорова — Смирнова. Поскольку выявленное распределение признаков отличалось от нормального, то для дальнейшей работы с полученными данными использовали непараметрические методы. Количественные данные были описаны в виде $Me (Q_{25}; Q_{75})$, где Me — медиана; Q_{25} и Q_{75} — нижний и верхний квартили. Качественные параметры были представлены в виде частот встречаемости признаков в процентах от общего числа пациентов. Сравнение значений количественных показателей в различные сроки наблюдения в исследуемых выборках проводили с использованием критерия Вилкоксона. Для анализа различий по качественным параметрам применяли критерий хи-квадрат. Поиск взаимосвязи характеристик КЖ с показателями активности заболевания проводили с помощью корреляционного анализа с расчетом коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при недостижении показателем p порогового значения уровня статистической значимости нулевой гипотезы (альфа), равного 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота жалоб у детей, включенных в исследование, приведена в таблице 1. Через 1 год после начала наблюдения было отмечено уменьшение частоты жалоб, однако выявленные различия не достигали статистической значимости ($p > 0,05$).

Установлено, что активность БК у детей достоверно снизилась в процессе лечения (табл. 2).

Оценки КЖ детей при первичном обследовании приведены в таблице 3. Отмечено существенное снижение уровня КЖ по всем шкалам — и по оценкам детей, и по наблюдениям родителей (для здоровых детей общий показатель должен составлять 100 баллов).

Анализ динамики показателей КЖ детей с БК в процессе наблюдения свидетельствовал об их статистически значимом повышении по всем шкалам опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales. Динамика общего показателя представлена в таблице 4.

Выявленное повышение КЖ у обследуемых детей происходило на фоне снижения активности патологического процесса в ходе лечения. Это подтвердили и результаты поиска взаимосвязей показателей КЖ с характеристиками клинической активности БК, проведенного с помощью корреляционного анализа. Как видно из таблицы 5, значение индекса PCDAI имело статистически значимую обратную корреляцию умеренной силы со значениями всех шкал опросника, кроме шкалы «Общение». Результаты корреляционного анализа также свидетельствуют, что важнейшими клиническими характеристиками, влияющими на КЖ детей с БК, являются длительность заболевания и наличие внекишечных проявлений.

Таблица 1. Динамика жалоб детей с БК (n=23) в процессе лечения

Жалоба	До начала наблюдения		Через 12 мес.	
	n	%	n	%
Общая слабость	16	69,6	10	43,5
Снижение памяти	7	30,4	4	17,4
Нарушения сна	9	39,1	6	26,1

Таблица 2. Динамика клинического индекса активности заболевания PCDAI у детей с БК (n=23) в процессе лечения

Срок наблюдения	Индекс PCDAI, баллов
До начала лечения	71,4 (54,7; 86,2)
Через 6 мес.	53,7 (39,2; 68,1)*
Через 12 мес.	28,1 (17,5; 40,4)**

* $p=0,038$, ** $p=0,023$ по сравнению с показателями, отмеченными до начала лечения.

Таблица 3. Исходная оценка КЖ у детей с БК (n=23) по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales

Шкала опросника	Оценка детьми, баллов	Оценка родителями, баллов
Физическая активность	8,7 (6,4; 11,5)	9,8 (7,3; 13,4)
Настроение	7,4 (5,3; 9,2)	8,5 (6,7; 11,3)
Общение	4,5 (3,4; 6,6)	5,1 (4,2; 7,8)
Жизнь в школе	8,0 (6,3; 10,8)	8,6 (6,4; 13,0)
Общий показатель	28,6 (22,3; 38,1)	32,0 (27,2; 48,1)

Таблица 4. Динамика общего показателя по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales в процессе лечения детей с БК (n=23)

Оценка по шкалам опросника	До начала лечения	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Оценка детьми, баллов	28,6 (22,3; 38,1)	47,0 (35,3; 53,6)* ($p=0,008$)	58,6 (41,0; 67,3)* ($p<0,001$)
Оценка родителями, баллов	32,0 (27,2; 48,1)	53,2 (41,4; 61,8)* ($p=0,022$)	60,3 (47,4; 71,2)* ($p=0,006$)

* Различия статистически значимы по сравнению с показателями, отмеченными до начала лечения.

Таблица 5. Взаимосвязь показателей КЖ (по опроснику PedsQL 4.0 Generic Core Scales) со значением индекса PCDAI, длительностью БК и наличием внекишечных проявлений

Показатель КЖ	Индекс PCDAI	Длительность заболевания	Наличие внекишечных проявлений
Физическая активность	$r=-0,412^*$ ($p=0,011$)	$r=-0,386^*$ ($p<0,001$)	$r=-0,342^*$ ($p=0,021$)
Настроение	$r=-0,364^*$ ($p=0,025$)	$r=-0,423^*$ ($p=0,009$)	$r=-0,263$ ($p=0,132$)
Общение	$r=-0,229$ ($p=0,018$)	$r=-0,205$ ($p=0,176$)	$r=-0,187$ ($p=0,128$)
Жизнь в школе	$r=-0,344^*$ ($p=0,003$)	$r=-0,218$ ($p=0,212$)	$r=-0,431^*$ ($p=0,005$)
Общий показатель	$r=-0,406^*$ ($p<0,001$)	$r=-0,397^*$ ($p=0,023$)	$r=-0,372^*$ ($p<0,001$)

* Значение r свидетельствует об умеренной силе связи.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Ремиттирующий характер БК и частые ее рецидивы у педиатрических больных оказывают значительное воздействие на КЖ, в частности, показано влияние болезни на физическую активность детей, настроение и жизнь в школе. Необходимо отметить, что влияние длительности заболевания и терапии на КЖ больных БК остается малоизученным. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях взаимосвязь продемонстрировать не удалось [10], работы других авторов показали, что для пациентов, длительно страдающих ВЗК, характерен более низкий уровень КЖ [14, 15]. В то же время в нашем исследовании установлено, что в большей степени длительность заболевания у детей с БК статистически значимо отрицательно связана с показателями шкал «Физическая активность» и «Настроение», а также общим показателем опросника. С большинством шкал опросника PedsQL 4.0 Generic Core Scales имели обратные значимые связи такие характеристики активности заболевания, как индекс PCDAI и наличие внекишечных проявлений БК.

Некоторые авторы считают, что определение уровня КЖ у пациентов с ВЗК целесообразно использовать в качестве одного из направлений скрининга [8], при этом исследователи полагают, что существенное влияние на КЖ этих больных оказывает активность заболевания [10, 11]. По мнению Z. Ojeda и С.Д. Cofré, понимание того, какие патогенетические и клинические факторы у больных с заболеваниями данной группы достоверно связаны с уровнем КЖ, позволит обосновать необходимость выполнения тех или иных лечебных мероприятий, что, в свою очередь, будет способствовать улучшению КЖ пациентов [8]. Подтверждением этого являются результаты недавнего исследования, проведенного M.R. Knisely et al., в рамках которого у больных БК оценивались взаимосвязи генетических характеристик, влияющих на выраженность воспалительных реакций, и показателей КЖ. Авторы дифференцировали оценки КЖ пациентов с БК в зависимости от их связи с функциональным полиморфизмом в генах цитокинов. В исследование было включено 39 пациентов с БК в возрасте 15–30 лет, проводился анализ генетических характеристик (18 функциональных полиморфизмов в 8 генах цитокинов). Выполнено сравнение показателей КЖ пациентов с различными генотипами с использованием одностороннего дисперсионного анализа. Установлено, что пациенты с полиморфизмом интерлейкина (ИЛ)-1R2 rs4141134 отличались по оценке общего уровня активности заболевания ($p=0,004$) и выраженности системного воспаления ($p=0,011$), показателям шкалы эмоций ($p=0,038$) и шкалы социального функционирования ($p=0,025$). Пациенты с генотипом ИЛ-10 rs1878672 отличались по оценке уровня общей активности БК ($p=0,031$) и по показателям социального функционирования ($p=0,008$). При анализе КЖ пациентов с генотипом цитокина NFKB2 rs1056890 были выявлены различия по социальным шкалам ($p=0,041$), с генотипом фактора некроза опухоли альфа rs180062 — по шкалам общей активности заболевания ($p=0,001$) и социального функционирования ($p=0,045$), а также выраженности системного воспаления ($p=0,014$). Выявленные различия оценок КЖ в зависимости от функциональных генетических полиморфизмов в генах цитокинов позволили авторам предположить наличие потенциальных механизмов, лежащих в основе наблюдаемого изменения уровня КЖ у подростков и молодых людей с БК [16].

Выводы

1. В ходе обследования детей с ВЗК педиатр должен оценивать наличие социально-психологических стрессовых факторов у каждого ребенка, опрашивать родителей об успеваемости и посещаемости школы детьми.
2. Обязательным компонентом обследования и ведения детей с ВЗК должен стать мониторинг уровня КЖ, связанного со здоровьем, поскольку для этой категории больных характерно значительное его снижение в сравнении со здоровыми сверстниками. Учет аспектов, связанных с КЖ детей с ВЗК, может способствовать ранней диагностике, повышению эффективности лечения и улучшению исходов заболевания.

Литература

1. Ricci J., Chebli L.A., Ribeiro T. et al. Small-Intestinal Bacterial Overgrowth is Associated With Concurrent Intestinal Inflammation But Not With Systemic Inflammation in Crohn's Disease Patients. *J Clin Gastroenterol.* 2018;52:530–536.
2. Baumgart D.C., Bernstein C.N., Abbas Z. et al. IBD around the world: comparing the epidemiology, diagnosis, and treatment: proceedings of the World Digestive Health Day 2010-Inflammatory Bowel Disease Task Force meeting. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(2):639–644.
3. Hold G.L., Smith M., Grange C. et al. Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis: What have we learnt in the past 10 years? *World J Gastroenterol.* 2014;20:1192–1210.
4. Carroll M.W., Kuenzig M.E., Mack D.R. et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol.* 2019;2(1):49–67.
5. Knowles S.R., Keefer L., Wilding H. et al. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis.* 2018;24(5):966–976.
6. Goldstein-Leever A., Bass J.A., Goyal A. et al. Health-Related Quality of Life Predicts Psychology Referral in Youth with Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Nurs.* 2019;47:73–77.
7. Herzer M., Denson L.A., Baldassano R.N. et al. Patient and parent psychosocial factors associated with health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2011;52:295–299.
8. Ojeda C.Z., Cofré C.D. Health related quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(2):196–201.
9. Ryan J.L., Mellon M.W., Junger K.W. et al. The Clinical Utility of Health Related Quality of Life Screening in a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Clinic. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(12):10.
10. Kalafateli M., Triantos C., Theocharis G. et al. Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a single-center experience. *Ann Gastroenterol.* 2013;26:243–248.
11. Gallo J., Grant A., Otle A.R. et al. Do parents and children agree? Quality-of-life assessment of children with inflammatory bowel disease and their parents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:481–485.
12. Теплюк Н.П., Пятилова П.М. Качество жизни и уровень депрессии у больных мастоцитозом. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;4:40–42. [Tepluk N.P., Pyatilova P.M. Quality of life and depression in patients with mastocytosis. *RMJ. Medical Review.* 2018;4:40–42 (in Russ.)].
13. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;2(60):7–29. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical recommendations of the Russian gastroenterological association and Association of coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of Crohn disease. *Coloproctology.* 2017;2(60):7–29 (in Russ.)].
14. Jäghult S., Saboonchi F., Johansson U.B. et al. Identifying predictors of low health-related quality of life among patients with inflammatory bowel disease: comparison between Crohn's disease and ulcerative colitis with disease duration. *J Clin Nurs.* 2011;20:1578–1587.
15. Mikocka-Walus A., Knowles S.R., Keefer L. et al. Controversies revisited: a systematic review of the comorbidity of depression and anxiety with inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016;22:752–762.
16. Knisely M.R., Conley Y.P., Szigethy E. Cytokine Genetic Variants and Health-Related Quality of Life in Crohn's Disease: An Exploratory Study *Biol Res Nurs.* 2019;21(5):544–551.