

Рудаков Андрей Николаевич

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ПРОВЕДЕНИЮ ПРОФИЛАКТИКИ
ЯЗВ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ
У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПРИНИМАЮЩИХ
АСПИРИН

14.00.05 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Омск - 2006

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Омской государственной медицинской академии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Совалкин
Валерий Иванович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор

Голевцова
Зарета Шамиловна

кандидат медицинских наук

Гусаров
Алексей Иванович

Ведущая организация: Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Российской Федерации

Защита состоится « _____ » _____ 2006 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.065.04 при Омской государственной медицинской академии по адресу 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12; тел (3812) 233289

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Омской государственной медицинской академии.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2006 года.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Е. А. Потрохова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Болезни системы кровообращения занимают первое место в структуре смертности населения Российской Федерации, составив за последние годы 54-55%. Среди них ишемическая болезнь сердца (ИБС) имеет наибольшее клиническое значение (Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2002). Для профилактики сосудистых тромботических осложнений и снижения сердечно-сосудистой смертности (Collaborative meta-analysis, 2002; Weisman S.M., 2002) у больных ИБС широкое применение во всём мире получила ацетилсалициловая кислота (АСК). Она рекомендована к использованию у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) (Braunwald E. et al., 2002), нестабильной (Braunwald E. et al., 2002) и стабильной стенокардией (Gibbons R. et al., 1999), в постинфарктном периоде (Braunwald E. et al., 2002) в дозе от 75 до 100 мг в сутки (Expert Consensus document on the use of antiplatelet agents, 2004).

Однако, приём АСК наряду с другими факторами риска: наследственными (Ohtaki Y., 1997; Yoshitake S., 1999), нервно-психическими (Levenstein S., 1997), инфекцией *Helicobacter pylori* (H.P.) (Huang J.Q., 2002; Sharma V.K., 2001; Gdalevich M., 2001), курением (Kurata J.H., 1997), пожилым возрастом (Silagy C.A. et al., 1993) способствует развитию язв желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), язвенных кровотечений. Даже при использовании низких доз АСК от 75 до 100 мг в сутки частота развития клинически манифестных язв желудка и ДПК у больных ИБС увеличивалась в три раза (Rodriguez A., 2004). Частота возникновения язвенных кровотечений, среди которых одно из десяти является смертельным (Tramer M.R., 2000; Dallal H.J., 2001), варьибельна и находилась в пределах от 0,3 до 3,0 случаев на 100 больных ИБС, принимавших АСК в течение одного года (Silagy C.A. et al., 1993; TPT, 1998; Diener H.C. et al., 1996; Hansson L. et al., 1998; Derry S., 2000; Peters R.J. et al., 2003).

Использование форм АСК с модифицированным высвобождением не снижало риск развития язвенных кровотечений (Deery S., 2000) и неосложнённых клинически манифестных язв желудка и ДПК (Rodriguez A., 2004).

В связи с тем, что методика оценки риска развития язвенных кровотечений разработана недостаточно, затруднено выделение групп больных ИБС без язвенного анамнеза (Malfertheiner P. et al., 2002), которым показано проведение профилактики развития язв желудка и ДПК при приёме АСК (Lanas A. et al., 2000; Limmer S., 2003; Chrystostalis A., 2004, Sung J.J., 2004). Оценке риска развития язвенных кровотечений и определению показаний к проведению профилактики язв желудка и ДПК у больных ИБС, принимающих АСК, посвящено наше исследование.

Цель исследования. Определить группы больных ишемической болезнью сердца, которым показано проведение профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки при длительном приёме аспирина.

Задачи исследования:

1. Выявить частоту факторов риска и оценить их роль в развитии язв желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенных кровотечений у больных ишемической болезнью сердца.
2. Изучить частоту и характер диспепсических жалоб, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенных кровотечений среди госпитализированных больных ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин.
3. Установить группы наиболее значимых факторов риска и провести оценку их комплексного влияния на развитие язвенных кровотечений из желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин.
4. Определить показания к проведению профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин.

Научная новизна. У больных ИБС, принимающих аспирин, при проведении многофакторного логистического регрессионного анализа впервые выделены группы наиболее значимых факторов риска язвенных кровотечений из желудка и ДПК: у инфицированных Н.Р. больных это возраст старше 65 лет, выраженность изжоги и курение; у инфицированных *сagA+* штаммами Н.Р. больных это уровень психологического стресса и продолжительность ИБС. Проведена оценка комплексного влияния наиболее значимых факторов риска установленных групп на развитие язвенных кровотечений из желудка и ДПК. Разработаны показания к проведению профилактики язв желудка и ДПК на основе соотнесения риска развития смертельного язвенного кровотечения из желудка и ДПК с пользой по снижению сердечно-сосудистой смертности при приёме аспирина.

Практическая значимость. Определение групп больных ишемической болезнью сердца с повышенным риском развития язвенных кровотечений позволит проводить у них профилактику язв желудка и ДПК при необходимости длительного приёма аспирина с использованием общепринятых методов, а также избежать необоснованного проведения профилактики у лиц с низким риском развития язвенных кровотечений.

Положения, выносимые на защиту:

1. У больных ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин, отмечается высокая частота развития диспепсических симптомов, язв желудка и двенадцатиперстной кишки, язвенных кровотечений.
2. У больных ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин, группами наиболее значимых факторов риска язвенных кровотечений из желудка и двенадцатиперстной кишки, установленных при проведении многофакторного регрессионного анализа, являются инфекция *Helicobacter pylori*, возраст старше 65 лет, выраженность изжоги и курение; а также инфицирование *cagA+* штаммами *Helicobacter pylori*, уровень психологического стресса и продолжительность ишемической болезни сердца.
3. Сочетания наиболее значимых факторов риска, при которых вероятность развития язвенного кровотечения из желудка и двенадцатиперстной кишки за три года приёма аспирина превышает 0,0279, определяют показания к проведению профилактики язв желудка и ДПК у больных ИБС.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 10 работ.

Апробация результатов работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на выездном пленуме НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии» (Новосибирск, 2004), на пятом съезде гастроэнтерологов России (Москва, 2005). Полученные в ходе исследования данные и рекомендации используются в работе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 города Омска, в учебном процессе на кафедре госпитальной терапии Омской государственной медицинской академии.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 61 таблицей, 11 рисунками, 1 схемой. Библиографический указатель включает 33 отечественных и 160 иностранных источника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в 2003-2005 годах на базе кардиологического отделения Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1 города Омска. Дизайн открытого, когортного, ретроспективного исследования представлен на схеме 1.

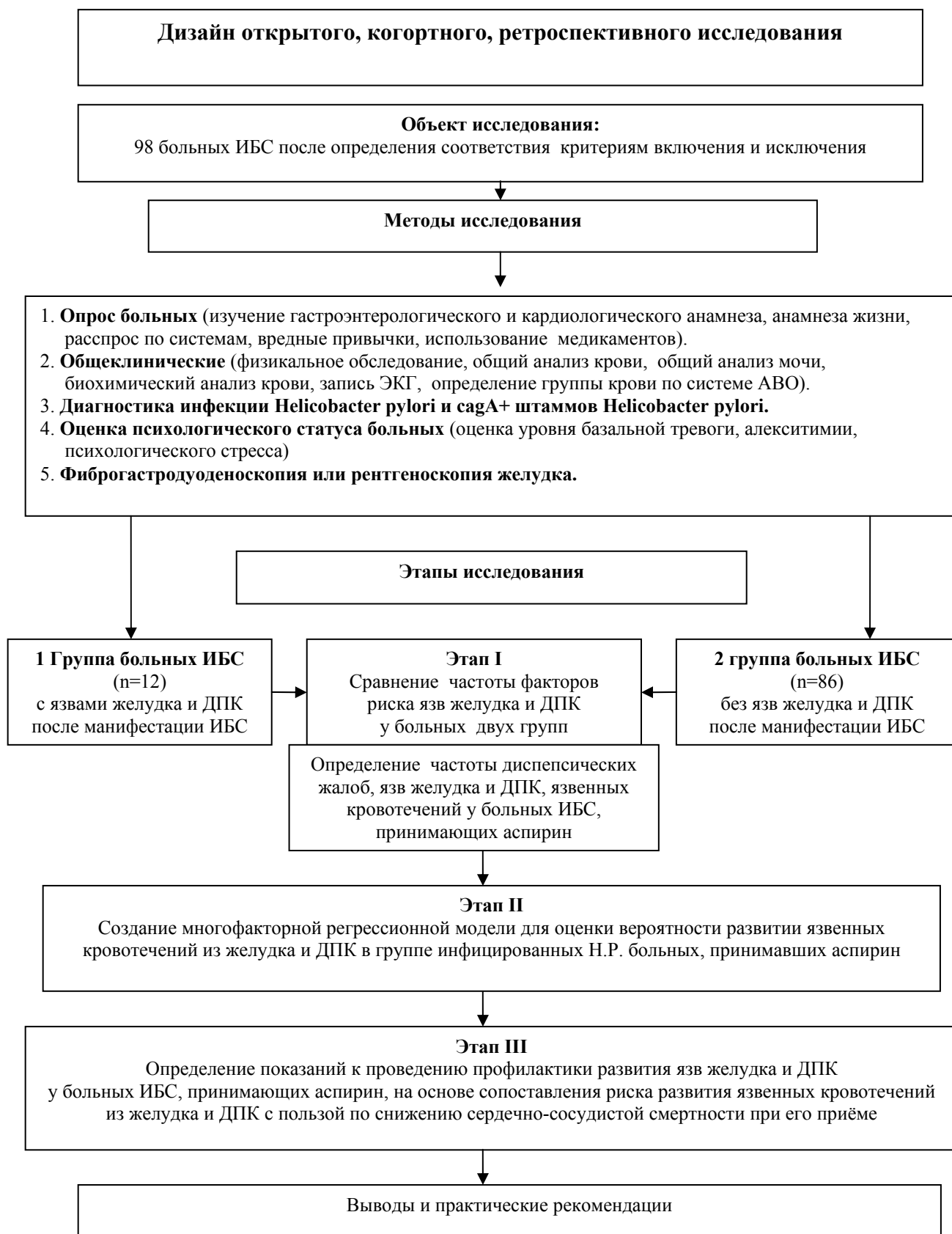


Схема 1

Критерии включения больных в исследование: наличие стенокардии напряжения или перенесённого ОИМ (Braunwald E. et al., 2002, Gibbons R. et al., 1999); информированное письменное согласие больного на участие в исследовании.

Критерии исключения больных из исследования: наличие хронических заболеваний, сопровождающихся почечной, печёночной, дыхательной, выраженной сердечной недостаточностью и энцефалопатией; наличие онкологических заболеваний; использование любых схем эрадикации Н.Р. с момента манифестации ИБС; постоянный приём любых препаратов, кроме аспирина, одним из побочных эффектов которых является развитие язв желудка и ДПК; постоянный или курсовой приём антисекреторных препаратов; отказ больного от участия в исследовании.

В исследование было включено 98 больных ИБС, среди них – 62 мужчины и 36 женщин. Средний возраст манифестации ИБС среди мужчин составлял 53 ± 9 лет, среди женщин – 59 ± 9 лет. У больных был проведён ретроспективный анализ частоты развития язв желудка и ДПК за пятилетний период (интерквартильный размах от 1,5 до 9 лет) с момента манифестации ИБС. Определение репрезентативного объёма выборки проводилось с использованием формулы (Lopez-Jimenez F. et al., 1998):

$$N = ([p_1 * (100 - p_1) + p_2 * (100 - p_2)] * 7,9) / (p_2 - p_1)^2, \text{ где}$$

N – число больных, которое требуется для получения достоверных выводов; p_1 – ожидаемое значение первичной переменной интереса для одной из групп сравнения в %; p_2 – ожидаемое значение первичной переменной интереса для другой группы сравнения в %. За клинически значимый результат принималось увеличение количества язв желудка и ДПК на 12% за рассматриваемый период. Минимальное количество больных, необходимых для получения достоверных выводов, составило 58:

$$N = ([100 * (100 - 100) + 88 * (100 - 88)] * 7,9) / [(88 - 100)^2] = 58.$$

Было выделено две группы больных: первая группа – с язвами желудка и ДПК после манифестации ИБС, вторая группа больных – без язв желудка и ДПК после манифестации ИБС.

Опрос больных. У всех больных по стандартизированной схеме проводился сбор анамнеза. При изучении гастроэнтерологического анамнеза выяснялась информация о наличии и характере язв желудка и ДПК, изжоги и боли в эпигастрии, мелены и кровавой рвоты до и после манифестации ИБС. Оценка выраженности изжоги и боли в эпигастрии проводилась с использованием визуальной аналоговой шкалы в баллах от 0 до 10 (Wewers M. E., 1990). При изучении кардиологического анамнеза выяснялась информация об особенностях манифестации, характере течения и продолжительности ИБС. Приёмом аспирина считалось применение препарата в дозе 75-325 мг в сутки ежедневно. Использование аспирина не ежедневно или в дозе менее 75 мг в сутки рассматривалось как отсутствие его приёма. Проводился расспрос по системам, изучался анамнез жизни. Характер курения оценивался по количеству выкуриваемых за сутки сигарет, продолжительности курения. Выяснялась информация об используемых медикаментах.

Общеклиническое обследование. По общепринятым методикам проводилось физикальное обследование больных, исследование общего анализа крови и мочи, биохимического анализа крови (уровня креатинина, мочевины, АсАТ, АлАТ, общего белка, калия, натрия, билирубина, общего холестерина), осуществлялась запись электрокардиограммы. Определение группы крови по системе АВО проводилось с использованием стандартных цоликлонов анти-А, анти-В, и анти - АВ.

Диагностика инфекции *Helicobacter pylori* и *cagA* положительных штаммов *Helicobacter pylori*.

Исследования проводились в Центральной научно-исследовательской лаборатории Омской государственной медицинской академии (заведующая д.м.н. проф. Т.И. Долгих). Диагностика инфекции Н.Р. проводилась методом иммуноферментного анализа (Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection – The Maastricht 2-2000 consensus report) с использованием иммуноферментной тест-системы «ИммуноКомб 2 Н. Pylori IgG» для количественного определения IgG к Н.Р. Определение *cagA* положительных штаммов Н.Р. проводилось только среди больных с наличием IgG к Н.Р. с использованием тест-системы «ХеликоБест-антитела» для определения суммарных антител к *cagA* протеину Н.Р.

Оценка психологического статуса. Для определения уровня базальной тревоги у больных ИБС проводился тест J. Teulor в модификации Т.А. Немчина с дополнительной шкалой лжи Норакидзе (Энциклопедия психологических тестов, 1999). Для оценки уровня алекситимии использовалась Торонтская алекситимическая шкала J. Teulor, адаптированная в институте имени В.М. Бехтерева (Ересько Д.Б. и др., 1994). Уровень психологического стресса определялся с использованием визуальной аналоговой шкалы в баллах от 1 до 10 на основе методики Дембо-Рубинштейна для исследования самооценки (Рубинштейн С.Я., 1970).

Фиброгастродуоденоскопия или рентгеноскопия желудка. Исследования проводились по общепринятой методике при появлении у больных ИБС одного из перечисленных признаков: мелены, кровавой рвоты, ежедневной боли в эпигастрии или изжоги.

Статистический анализ. Описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов. Сравнение независимых групп по количественным признакам с нормальным распределением значений проводилось с использованием классического или модифицированного критерия Стьюдента. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод с помощью U-критерия Манна-Уитни. Сравнение групп по качественным признакам проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Многофакторный логистический регрессионный анализ проводился с использованием методики со свободным членом, без свободного члена, с последовательным включением и исключением независимых переменных. Приемлемый уровень значимости для статистики Вальда полученных в ходе регрессионного анализа свободного члена и коэффициентов уравнения логит-регрессии составлял от 5 до 15%, что допустимо при выполнении статистического анализа с малыми объёмами наблюдений и большим количеством признаков. Для оценки согласия между предсказанной и фактической принадлежностью наблюдений к градациям признака язвенное кровотечение использовался показатель конкордантности Somers' D. Оценка работоспособности регрессионной модели проводилась с использованием теста согласия Hosmer и Lemeshow. Статистический анализ выполнен под руководством доцента, зам. декана факультета статистики Томского государственного университета, к.т.н В.П. Леонова в Центре БИОСТАТИСТИКА (e-mail: point@stn.tomsk.ru).

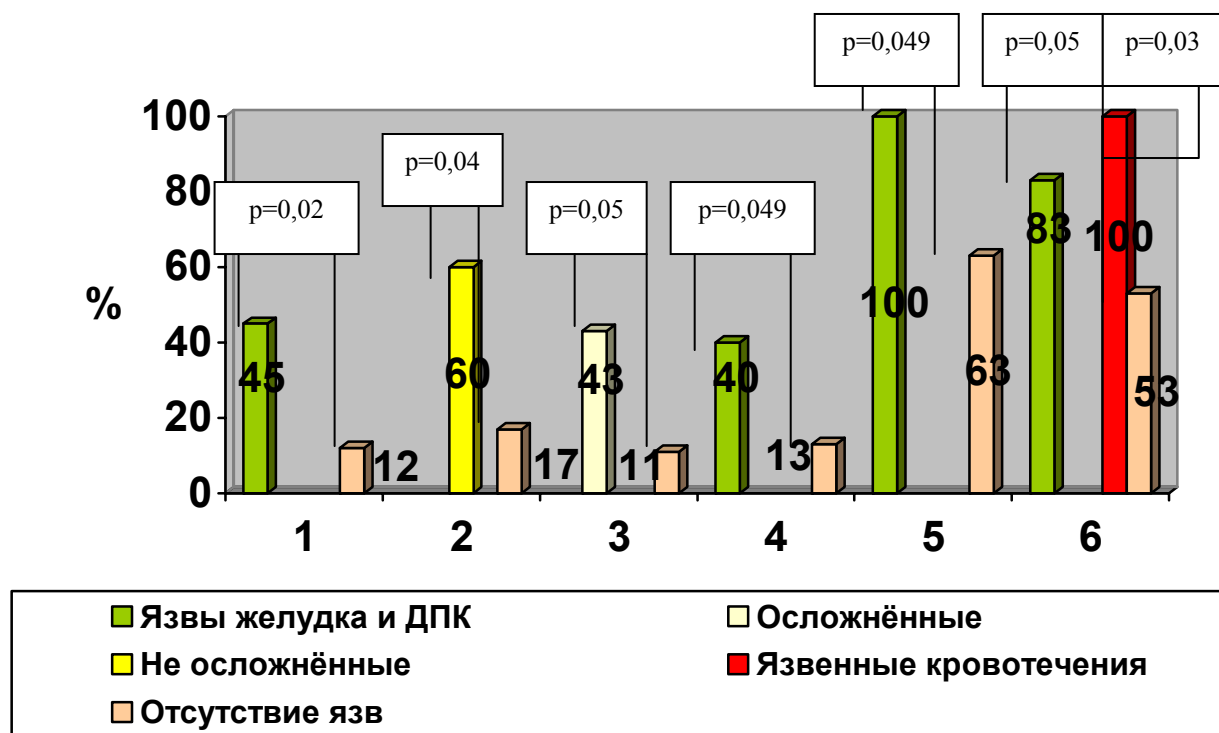
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За пятилетний период после манифестации ИБС в первую группу было включено 12% (12 из 98) больных, во вторую – 88% (86/98). В первой группе больных неосложнённые язвы желудка и ДПК выявлены в 5 из 12 случаев, осложнённые – в 7 из 12. Неосложнённые язвы желудка встречались в 3 из 5 случаев, ДПК – в 2 из 5. Осложнённые язвы желудка встречались в 4 из 7 случаев, все они осложнились язвенным кровотечением. Осложнённые язвы ДПК встречались в 3 из 7 случаев, среди них возникло одно язвенное кровотечение, одна язвенная перфорация и в одном случае – сочетание кровотечения с перфорацией. Между больными двух групп не установлено статистически значимых различий по возрастно-половым признакам, частоте сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, хронического бронхита, сахарного диабета 2 типа, желчно-каменной болезни, узлового зоба щитовидной железы, ОНМК в резидуальном периоде, мочекаменной болезни), а также уровню биохимических показателей крови (креатинина, калия, натрия, билирубина, АсАТ, АлАТ, общего холестерина, общего белка, глюкозы). За рассматриваемый период ОИМ возникали в 71% (70 из 98) случаев, аспирин принимали 67% (66 из 98) больных. Дальнейшее исследование проводилось в несколько этапов:

1. На первом этапе для выявления наиболее значимых факторов риска язв желудка и ДПК сравнивалась их частота у больных выделенных двух групп с использованием критерия Пирсона или двустороннего точного критерия Фишера. Определялась частота диспепсических жалоб, язв желудка и ДПК, язвенных кровотечений у больных ИБС, принимавших аспирин.
2. На втором этапе для выявления групп наиболее значимых факторов риска и оценки их влияния на вероятность развития язвенных кровотечений из желудка и ДПК в группе инфицированных Н.Р. больных ИБС, принимавших аспирин, был проведён многофакторный логистический регрессионный анализ.
3. На третьем этапе для определения показаний к проведению профилактики язв желудка и двенадцатиперстной кишки у больных ИБС, принимающих аспирин, сопоставлялся риск развития язвенных кровотечений с пользой по снижению сердечно-сосудистой смертности.

На первом этапе было установлено, что у всех обследованных больных отмечалась высокая частота общеизвестных факторов риска язв желудка и ДПК. Язвы желудка и ДПК до манифестации ИБС возникали в 15% случаев, язвы у родственников первой линии родства – в 11%. Первая группа крови по системе АВО определена в 30% случаев. Высокий уровень психологического стресса выявлен у 28% больных, высокий уровень базальной тревоги – у 61%, алекситимичный тип личности – у 63%. Возраст больных старше 65 лет на момент завершения исследования встречался в 43% случаев, курили 49% больных. Инфицированность Н.Р. составила 98%, в том числе саgА+ штаммами – 61%. Кроме того, боль в эпигастрии до манифестации ИБС встречалась в 9% случаев. Однако, не было установлено статистически значимых различий в частоте перечисленных факторов у больных двух сравниваемых групп. Наиболее значимыми факторами риска развития язв желудка и ДПК у больных ИБС являются изжога до манифестации ИБС (выявлена в 28% случаев), наличие IgG к Н.Р. в титре 40 u/ml (выявлены в 5% случаев) и приём аспирина в дозе 125 мг в сутки на протяжении трёх лет. Кроме того, при

использовании аспирина статистически значимо увеличивалась вероятность развития язвенных кровотечений из желудка и ДПК (рис.1).



Наиболее

значимые факторы риска

1 – Изжога чаще 1 раза в неделю

4 – Изжога продолжительность более 10 лет

2 – Изжога незначительная

5 – IgG к Н.Р. в титре 40 u/ml

3 – Изжога умеренная

6 – Приём аспирина ежедневно в дозе 125 мг в сутки в течение трёх лет.

Рисунок 1. Сравнение частоты наиболее значимых факторов риска язв желудка и ДПК у больных с наличием и отсутствием язв после манифестации ИБС.

Среди больных ИБС, принимавших аспирин, в 27% (18 из 66) случаев возникали изжога, боль в эпигастрии или их сочетание. При его приёме статистически значимо увеличивалась частота возникновения изжоги (в 24% случаев) по сравнению с больными, не принимавшими препарат ($p=0,0062$). После исключения шести случаев использования аспирина менее одного года по причине отказа от препарата в связи с возникновением диспепсических жалоб, дальнейшие наблюдения проводились в группе 60 больных, принимавших препарат на протяжении медианы трёх лет (интерквартильный размах от 1,5 до 6 лет). За указанный период язвы желудка и ДПК были выявлены в 17% (10 из 60) случаев, в том числе неосложнённые – в 7% (4 из 60), осложнённые – 10% (6 из 60).

Неосложнённые язвы желудка составили 3% (2 из 60), ДПК – 3% (2 из 60). Неосложнённые язвы желудка и ДПК возникали с частотой 2% в год. Развитию неосложнённых язв желудка и ДПК на фоне приёма аспирина обычно предшествовало появление боли в эпигастрии или изжоги, а клиническая манифестация язвы сопровождалась усилением или учащением уже имевшихся диспепсических жалоб.

Осложнённые язвы желудка составили 7% (4 из 60), все они осложнились язвенным кровотечением. Осложнённые язвы ДПК составили 3% (2 из 60), среди них возникло одно язвенное кровотечение и сочетание кровотечения с перфорацией. Язвенные кровотечения из желудка и ДПК возникали в 10%

(6/60) случаев. Не было установлено статистически значимых различий в частоте развития язвенных кровотечений в группах больных, принимавших аспирин менее одного года и более одного года ($p=0,1368$), менее двух лет и более двух лет ($p=0,2429$), менее трёх лет и более трёх лет ($p=0,1401$). Поэтому частота развития язвенных кровотечений из желудка и ДПК у больных ИБС принимавших аспирин, составила 3,33% в год. Язвенные кровотечения имеют наибольшее клиническое значение, во-первых, в связи со статистически значимым преобладанием по частоте над язвенными перфорациями ($p=0,0453$), во-вторых, с наличием непосредственной угрозы для жизни больного, так как они статистически значимо чаще возникали внезапно, без предшествующего появления или усиления диспепсических жалоб ($p=0,0147$) и манифестировались меленой, кровавой рвотой, слабостью и головокружением.

Частота язвенных кровотечений из желудка и ДПК, которые клинически манифестировались кровавой рвотой или меленой, в нашей работе при сравнении с частотой их развития по результатам других исследований статистически значимо не отличалась (Peters R.J. et al., 2003, Silagy C.A. et al., 1993) или была статистически значимо выше (TPT, 1998; Farrell B., 1991; The SALT Collaborative Group, 1999; Physicians' Health Study Research Group, 1989; Hansson L. et al., 1998; Diener H.C. et al., 1996). Более высокая частота язвенных кровотечений у больных в нашей работе может быть связана с несколькими причинами. Из исследований (TPT, 1998; Farrell B., 1991; The SALT Collaborative Group, 1991; Diener H.C. et al., 1996) исключались больные с язвенным анамнезом, диспепсическими жалобами (TPT, 1998). Только зарегистрированный отказ от использования аспирина находился в пределах 0,2 – 20% случаев (Physicians' Health Study Research Group, 1989; Hansson L. et al., 1998; TPT, 1998; The SALT Collaborative Group, 1991; Peters R.J. et al., 2003). Кроме того, в перечисленных исследованиях отсутствовали данные об инфицированности Н.Р., приёме антисекреторных препаратов. Напротив, в нашей работе язвы желудка и ДПК до манифестации ИБС встречались в 12% случаев, изжога до манифестации ИБС – в 25%, боль в эпигастрии – в 2% случаев. Ретроспективный анализ позволил выявить больных, ежедневно принимавших аспирин. Установлена высокая инфицированность Н.Р. – в 97%, что превышает инфицированность взрослого населения в странах Европы и США (Pretolani S., 1997). Из исследования исключались больные, принимавшие антисекреторные препараты. В связи со всем перечисленным, частота развития язвенных кровотечений из желудка и ДПК 3,33% в год может отражать действительную их распространённость у больных ИБС, принимающих аспирин.

Возникновение осложнённых и неосложнённых язв желудка и ДПК ($p<0,000001$), ежедневной ($p=0,00433$) и не ежедневной изжоги ($p=0,02799$), боли в эпигастрии ($p=0,03511$) на фоне приёма аспирина статистически значимо увеличивало вероятность прекращения приёма препарата. Использование аспирина у больных ИБС остаётся недостаточным: среди 67% (66 из 98) больных, начавших принимать препарат, 30% (20 из 66) прекратили его приём из-за возникновения язв желудка и ДПК, изжоги и боли в эпигастрии. По этой причине в нашем исследовании только 47% (46 из 98) больных ИБС регулярно принимали аспирин. Согласно проведённым нами расчётам шанс развития ОИМ у больных ИБС, принимавших аспирин, составлял $23/26=0,88$, не принимавших аспирин – $25/7=3,57$. Шансы развития ОИМ у больных ИБС, не принимавших аспирин, в $3,57/0,88=4$ раза выше по

сравнению с больными, принимавшими препарат. Поэтому отказ от назначения аспирина больным ИБС статистически значимо ($p=0,0009$) в 4 раза увеличивал риск развития ОИМ по сравнению с больными, которые его принимали.

На втором этапе исследования в связи с высокой частотой обнаружения IgG к Н.Р. определение групп наиболее значимых факторов риска и оценка их комплексного влияния на развитие язвенных кровотечений из желудка и ДПК с использованием многофакторного логистического регрессионного анализа проводилось среди 58 инфицированных Н.Р. больных ИБС, принимавших аспирин на протяжении трёх лет. В многофакторную модель были включены факторы риска (независимые переменные) развития язвенных кровотечений (зависимая переменная) за рассматриваемый период. К независимым переменным относились следующие: продолжительность ИБС, перенесённый ОИМ до начала приёма аспирина, ОИМ на момент начала приёма аспирина, пол, первая группа крови по системе АВО, частота, выраженность и сезонность изжоги до манифестации ИБС, возраст больных на момент начала приёма аспирина, осложнённые кровотечениями язвы у родственников больных ИБС первой линии родства, выраженность психологического стресса, курение до манифестации ИБС, наличие суммарных антител к сарА протеину Н.Р., язвы желудка и ДПК до манифестации ИБС, продолжительность приёма аспирина. При выборе групп факторов риска развития язвенных кровотечений из желудка и ДПК учитывались их значимость для статистики Вальда в пределах 5-15%, показатель конкордантности Somers' D и работоспособность предложенной регрессионной модели по тесту согласия Hosmer и Lemeshow.

Первую группу наиболее значимых факторов риска у инфицированных Н.Р. больных ИБС, принимавших аспирин, составили возраст больных старше 65 лет на момент начала приёма аспирина, выраженность изжоги и курение до манифестации ИБС (таблица 1).

Таблица 1

Регрессионная модель для оценки риска возникновения язвенного кровотечения из желудка и ДПК у инфицированных Н.Р. больных ИБС, принимавших аспирин

Независимые переменные	Значения коэффициентов уравнения логит-регрессии	Уровень значимости для статистики Вальда, p	Показатель конкордантности Somers' D, %
Свободный член	6,0136	0,0003	86,5
Возраст больных старше 65 лет на момент начала приёма аспирина	-3,5922	0,0095	
Выраженность изжоги до манифестации ИБС	-1,5969	0,0384	
Курение до манифестации ИБС	-1,3026	0,0305	

Вторую группу наиболее значимых факторов риска у инфицированных *сagA*⁺ положительными штаммами Н.Р. больных ИБС, принимавших аспирин, составили продолжительность ИБС и уровень психологического стресса (таблица 2).

Таблица 2

Регрессионная модель для оценки риска возникновения язвенного кровотечения из желудка и ДПК у инфицированных *сagA*⁺ положительными штаммами Н.Р. больных ИБС, принимавших аспирин

Независимые переменные	Значения коэффициентов уравнения логит-регрессии	Уровень значимости для статистики Вальда, р	Показатель конкордантности Somers' D, %
Свободный член	8,9014	0,0145	81,4
Продолжительность ИБС	-0,0226	0,0931	
Уровень психологического стресса	-2,4392	0,043	

Проведена оценка риска развития язвенного кровотечения у больных ИБС с различными сочетаниями значимых факторов риска и их градаций в выделенных группах, выраженная в виде вероятности развития язвенного кровотечения, с использованием уравнения логит-регрессии:

$1-P=1-[\exp(B_0+B_1*X_1+B_2*X_2+\dots+B_i*X_i)]/[\exp(B_0+B_1*X_1+B_2*X_2+\dots+B_i*X_i)+1]$, где B_0 – свободный член уравнения логит-регрессии, B_1, B_2, B_i – коэффициенты уравнения логит-регрессии, X_1, X_2, X_i – независимые переменные, P – вероятность отсутствия язвенного кровотечения, $1-P$ – вероятность его возникновения. Независимые переменные X_1, X_2, X_i представляли собой значения градаций факторов риска (таблица 3).

Таблица 3

Значения градаций наиболее значимых факторов риска развития кровотечений из желудка и ДПК для уравнения логит-регрессии.

Независимые переменные – факторы риска	Градации факторов риска	Значения градаций факторов риска для уравнения логит-регрессии
Выраженность изжоги до манифестации ИБС	Незначительная (1-3 балла)	1
	Умеренная (4-7 баллов)	2
	Выраженная (8-10 баллов)	3
Возраст больных старше 65 лет на момент начала приёма аспирина	Да	1
	Нет	0
Курение до манифестации ИБС	Нет	0
	До 10 сигарет в сутки	1
	Более 10 сигарет в сутки	2
Продолжительность ИБС	Выражается в месяцах	От 1 до 132
Уровень психологического стресса	Низкий (1-3 балла)	1
	Средний (4-7 баллов)	2
	Высокий (8-10 баллов)	3

На третьем этапе исследования были определены показания к проведению профилактики язв желудка и ДПК у больных ИБС, принимавших аспирин. По литературным данным известно, что приём аспирина в течение одного года профилактует один смертельный исход от сердечно-сосудистых причин у 112 больных со стенокардией напряжения или постинфарктным кардиосклерозом (Weisman S.M., 2002). Одно из десяти язвенных кровотечений, потребовавших госпитализации в стационар, является смертельным (Tramer M.R., 2000; Helen J., 2001). На основании этого был рассчитан пороговый уровень риска развития смертельного язвенного кровотечения из желудка и ДПК за один год, когда польза от приёма аспирина по снижению сердечно-сосудистой смертности ещё статистически значимо превышает риск развития смертельного язвенного кровотечения (таблица 4). Польза по снижению сердечно-сосудистой смертности статистически значимо превышает риск развития смертельного язвенного кровотечения из желудка и ДПК при приёме аспирина, если прогнозируемая частота развития смертельного язвенного кровотечения за один год не превышает пороговый уровень – 1:1080, что соответствует риску язвенного кровотечения 1:108 (Табл. 4).

Таблица 4

Определение порогового уровня риска развития смертельного язвенного кровотечения из желудка и ДПК у больных со стенокардией напряжения и постинфарктным кардиосклерозом, принимающих аспирин

Прогнозируемая частота развития смертельного язвенного кровотечения из желудка и ДПК (1 смертельное кровотечение на количество пролеченных аспирином больных за один год)	Прогнозируемое снижение сердечно-сосудистой смертности (1 спасённая жизнь на количество пролеченных аспирином больных за один год)	Двусторонний точный критерий Фишера, p
1:1090	1:112	0,0484
1:1080	1:112	0,0497
1:1070	1:112	0,0512

Если прогнозируемая частота развития смертельного язвенного кровотечения из желудка и ДПК превышает пороговый уровень, составляя 1:1070 и выше, что соответствует риску язвенного кровотечения 1:107 и выше, то статистически значимое превышение пользы над риском при использовании аспирина отсутствует (Табл. 4). В этом случае больным ИБС, принимающим аспирин, необходимо проведение профилактики развития язв желудка и ДПК. Пороговому уровню риска развития язвенного кровотечения из желудка и ДПК 1:108 в течение одного года соответствует его вероятность 0,00926, в течение трёх лет – $0,00926 \cdot 3 = 0,0279$. Сочетания наиболее значимых факторов риска развития язвенных кровотечений из желудка, ДПК и их градаций, которые превышают пороговую

вероятность развития язвенного кровотечения 0,0279 за три года приёма аспирина, были отнесены к показаниям для проведения профилактики развития язв желудка и ДПК у больных ИБС, принимающих аспирин.

У инфицированных Н.Р. больных ИБС, принимающих аспирин, показаниями для проведения профилактики являются: возраст старше 65 лет на момент начала приёма аспирина; наличие умеренной или выраженной изжоги до манифестации ИБС в возрасте до 65 лет; курение более 10 сигарет в сутки до манифестации ИБС в возрасте до 65 лет (Табл. 5).

Таблица 5

Сочетания наиболее значимых факторов риска язвенных кровотечений из желудка, ДПК и их градаций, при которых вероятность развития язвенного кровотечения за три года приёма аспирина превышает 0,0279 у инфицированных Н.Р. больных ИБС

Градации значений факторов риска язвенных кровотечений			Вероятность развития язвенного кровотечения из желудка и ДПК, 1-Р
Выраженность изжоги до манифестации ИБС	Возраст больных старше 65 лет на момент начала приёма аспирина	Курение до манифестации ИБС	
0	0	2	0,032
0	1	0	0,0816
0	1	1	0,2462
0	1	2	0,5458
1	0	1	0,0425
1	0	2	0,1405
1	1	0	0,3048
1	1	1	0,6173
1	1	2	0,8558
2	0	0	0,0563
2	0	1	0,1799
2	0	2	0,4465
2	1	0	0,684
2	1	1	0,8884
2	1	2	0,9671
3	0	0	0,2274
3	0	1	0,52
3	0	2	0,8
3	1	0	0,9145
3	1	1	0,9752
3	1	2	0,9931

У инфицированных *saгA+* штаммами Н.Р. больных ИБС, принимающих аспирин, показаниями для проведения профилактики являются: высокий уровень психологического стресса; средний уровень психологического стресса при продолжительности ИБС более одного года; низкий уровень психологического стресса при продолжительности ИБС более 10 лет (Табл. 6).

Таблица 6

Сочетания значимых факторов риска развития язвенных кровотечений из желудка, ДПК и их градаций, при которых вероятность развития язвенного кровотечения за три года приема аспирина превышает 0,0279 у инфицированных *sa*A+ штаммами Н.Р.

больных ИБС

Градации значений факторов риска язвенных кровотечений		Вероятность развития язвенного кровотечения из желудка и ДПК, 1-Р
Продолжительность ИБС, месяцы	Уровень психологического стресса	
2	2	0,0299
3	2	0,0388
4	2	0,0503
5	2	0,0649
6	2	0,0835
7	2	0,1067
8	2	0,1355
9	2	0,1705
10	2	0,2123
1	3	0,2121
2	3	0,2609
3	3	0,3164
4	3	0,3778
5	3	0,4433
6	3	0,4898
7	3	0,578
8	3	0,6424
9	3	0,71
10	3	0,7555

При определении у больных ИБС низкого или среднего уровня психологического стресса на момент оценки риска развития язвенного кровотечения сохраняется возможность последующего его повышения до высокого уровня. По этой причине больным ИБС, инфицированным *sa*A+ штаммами Н.Р., показано проведение профилактики развития язв желудка и ДПК независимо от продолжительности ИБС и уровня психологического стресса на момент обследования.

Таким образом, установленные группы наиболее значимых факторов риска язвенных кровотечений из желудка и ДПК позволили оценить риск их развития и сравнить его с пользой по снижению сердечно-сосудистой смертности у больных ИБС, принимающих аспирин, определить показания к проведению профилактики развития язв желудка и ДПК.

ВЫВОДЫ

1. У больных ИБС отмечается высокая частота факторов риска язв желудка и ДПК. Язвенный анамнез встречается в 15% случаев, I группа крови по системе АВО – в 30%, курение сигарет – в 49%, возраст старше 65 лет – в 43%, высокий уровень тревоги – в 61%, алекситимии – в 63%, психологического стресса – в 28% случаев. Наиболее распространённым фактором риска является инфекция Н.Р., выявленная у 98% больных, при этом *sa*G⁺ штаммы Н.Р. составили 61%. Аспирин принимали 67% больных.
2. Приём аспирина у больных ИБС в дозе 125 мг в сутки статистически значимо увеличивает частоту развития изжоги, которая возникает у 24% больных, язвенных кровотечений из желудка и ДПК до 3,33% в год; неосложнённые язвы возникают с частотой до 2% в год.
3. У больных ИБС, принимающих аспирин, выделено две группы наиболее значимых факторов риска развития язвенных кровотечений из желудка и ДПК:
 - первую группу наиболее значимых факторов риска составляют возраст больных старше 65 лет на момент начала приёма аспирина, выраженность изжоги и курение до манифестации ИБС у больных, инфицированных *Helicobacter pylori*. Уровень значимости факторов для статистики Вальда составляет 0,0384, 0,0095 и 0,0305 соответственно, показатель конкордантности Somers' D – 86,5%, установлена статистическая достоверность прогнозирования риска язвенного кровотечения по тесту согласия Hosmer и Lemeshow.
 - вторую группу наиболее значимых факторов риска составляют продолжительность ИБС и уровень психологического стресса у больных, инфицированных *sa*G⁺ штаммами Н.Р. Уровень значимости факторов для статистики Вальда составляет 0,0931 и 0,043 соответственно, показатель конкордантности Somers' D – 81,4%, установлена статистическая достоверность прогнозирования риска язвенного кровотечения по тесту согласия Hosmer и Lemeshow.
4. Сочетания наиболее значимых факторов риска язвенных кровотечений из желудка и ДПК, их градаций, при которых вероятность развития язвенного кровотечения за три года приёма аспирина превышает 0,0279, могут быть отнесены к показаниям для профилактики развития язв желудка и ДПК у больных ИБС.
5. Показаниями для проведения профилактики развития язв желудка и ДПК у больных ИБС, принимающих аспирин, являются:
 1. у инфицированных Н.Р.
 - возраст старше 65 лет
 - наличие умеренной и выраженной изжоги до манифестации ИБС в возрасте до 65 лет
 - курение более 10 сигарет в сутки до манифестации ИБС в возрасте до 65 лет
 2. у инфицированных *sa*G⁺ штаммами Н.Р.
 - высокий уровень психологического стресса
 - средний уровень психологического стресса при продолжительности ИБС более одного года

- низкий уровень психологического стресса при продолжительности ИБС более десяти лет

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- 1) При планировании долговременного приёма аспирина в дозе 75-100 мг в сутки у больных ИБС без язвенного анамнеза с целью профилактики сосудистых тромботических осложнений и сердечно-сосудистой смертности рекомендуется определить показания к проведению профилактики язв желудка и ДПК.
- 2) Необходимо провести диагностику инфекции *Helicobacter pylori*, а у больных до 65 лет – дополнительно диагностику *cagA+* штаммов *Helicobacter pylori*; определить наличие и выраженность изжоги до манифестации ИБС, установить характер курения до манифестации ИБС.
- 3) При наличии инфекции *Helicobacter pylori* у больных ИБС старше 65 лет; наличии *cagA+* штаммов *Helicobacter pylori*; умеренной и выраженной изжоги до манифестации ИБС или курении более 10 сигарет до манифестации ИБС у инфицированных *Helicobacter pylori* больных ИБС в возрасте до 65 лет показано проведение профилактики развития язв желудка и ДПК с использованием общепринятых методов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

- 1) Рудаков А.Н. Язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки и наследственность / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин // Тюменский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 20.
- 2) Рудаков А.Н. Риск язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки при долговременном приёме аспирина у больных с ишемической болезнью сердца/ А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин, В.Э. Тюрин, В.С. Соколов // Тюменский медицинский журнал. – 2004. – №4. – С. 48.
- 3) Рудаков А.Н. Аспирин при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых событий. Риск развития язвенных поражений желудка, двенадцатиперстной кишки и связанных с ними осложнений, пути их профилактики / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин // Омский научный вестник. – 2004. – № 4. – С. 209-213.
- 4) Рудаков А.Н. Влияние нервно-психических факторов на развитие язвенной болезни желудка и ДПК / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин // Омский научный вестник. – 2004. – № 4. – С. 205-208.
- 5) Рудаков А.Н. Частота и факторы риска язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов с ишемической болезнью сердца / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин // Выездной пленум НОГР «Новые горизонты гастроэнтерологии»: тез. – Новосибирск, 2004. – С. 101-102.
- 6) Рудаков А.Н. Этапность и преемственность оказания неотложной медицинской помощи больным с острым инфарктом миокарда / А.Н. Рудаков, В.Э. Тюрин // Материалы научно-практической конференции «Современные аспекты организации оказания скорой медицинской помощи населению крупного промышленного города». – Омск, 2005. – С. 67-71.

- 7) Рудаков А.Н. Helicobacter pylori и язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин // Журнал инфекционной патологии. – 2005. № 3-4. – С. 3-10.
- 8) Использование ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин, В.В. Савилова, Н.Б. Леонова // Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний : материалы научно-практической конференции, посвящённой 15-летию Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1. – Омск, 2005. – С. 172-175.
- 9) Соотношение польза/риск при приёме аспирина у больных ишемической болезнью сердца / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин, В.В. Савилова, С.В. Акулич // Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний : материалы научно-практической конференции, посвящённой 15-летию Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1. – Омск, 2005. – С. 239-243.
- 10) Лечение и профилактика язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки у больных с ишемической болезнью сердца, принимающих аспирин / А.Н. Рудаков, В.И. Совалкин, В.В. Савилова, С.В. Лапочкина // Клинические и фундаментальные аспекты критических состояний : материалы научно-практической конференции, посвящённой 15-летию Городской клинической больницы скорой медицинской помощи №1. – Омск, 2005. – С. 243-247.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АлАТ – аланиновая аминотрансфераза

АсАТ – аспарагиновая аминотрансфераза

АСК – ацетилсалициловая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

мг – миллиграмм

НОГР – Научное общество гастроэнтерологов России

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ЭКГ – электрокардиограмма

Н.Р. – Helicobacter pylori