

ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КАК ОДНА ИЗ ПРИЧИН СМЕРТИ БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.Н. Сороцкая¹, А.Е. Каратеев²

¹ Тульская областная больница

² ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Определить частоту желудочно-кишечных кровотечений (ЖКК) и перфораций язв как непосредственной причины смерти больных с ревматическими заболеваниями (РЗ).

Материал и методы. Статистический анализ данных медицинской документации ЛПУ Тульской обл. для определения частоты и характера тяжелых ЖК осложнений, приведших к гибели больных. Изучено 300 случаев смерти в 3-х ревматологических (105 случаев) и в 10 терапевтических отделениях ЛПУ Тульской обл. (195 случаев) за 5-летний период (1996-2000 гг.).

Результаты. ЖКК и перфорация язв явились непосредственной причиной смерти у 15 больных с РЗ, т.е. у 5% от общего числа умерших. Среди больных с хронической ревматической болезнью сердца (ХРБС) ЖК - осложнения были причиной смерти у 4 (1,7%), с ревматоидным артритом (РА) - у 7 (15,2%), с анкилозирующим спондилоартритом (АС) и системной красной волчанкой (СКВ) по 2 (8,0% и 22,2% соответственно). У больных с системной склеродермией (ССД) и системными васкулитами летальных исходов по причине поражения ЖКТ не было.

Преимущественной локализацией поражения являлась двенадцатиперстная кишка (ДПК) - у 8-и больных. Осложнения, связанные с язвами желудка, были у 4-х больных. В 2-х случаях источником ЖКК явилось диффузное эрозивное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ.

Заключение. Серьезные ЖК осложнения являются достаточно частой причиной гибели больных с РЗ в Тульской обл. России.

Ключевые слова: ревматические болезни, нестероидные противовоспалительные препараты, летальность, желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвы

Хронические ревматические заболевания (РЗ) являются одной из наиболее частых патологий человека. Большая популяционная частота таких нозологических форм, как остеоартроз (ОА), ревматоидный артрит (РА), анкилозирующий спондилоартрит (АС), инвалидизация и тяжелые страдания больных с суставной патологией, необходимость проведения длительной и дорогостоящей лекарственной терапии - все это определяет огромную социальную значимость РЗ.

Важнейшим фактором, определяющим значение той или иной нозологической формы, является ее влияние на продолжительность жизни больных. В отношении наиболее распространенных РЗ следует отметить, что основной патологический процесс и связанные с ним осложнения сами по себе достаточно редко приводят к летальному исходу. Основной причиной гибели больных с РЗ является сопутствующая висцеральная патология, прежде всего заболевания сердечно-сосудистой системы. Сосудистые катастрофы у больных с РЗ в большинстве случаев не являются прямым осложнением основного заболевания, за исключением тех ситуаций, когда их развитие связано с системным васкулитом или васкулопатией. Тем не менее РЗ влияют на повышение риска развития сосудистых катастроф, поскольку активное хроническое воспаление, метаболические нарушения и нарушения свертывающей системы могут способствовать быстрому прогрессированию атеросклероза. Определенное значение в развитии этой патологии могут также иметь нежелательные эффекты (НЭ) противоревматических препаратов, прежде всего, глюкокортикоидов (ГК) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Одной из частых причин смерти людей в российской популяции является патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) и перфорация язв.

Так, по данным главного патологоанатома г. Москвы О.В. Зайратянца, эти осложнения занимают одно из существенных мест среди непосредственных причин гибели госпитальных больных. Число больных, умерших от ЖКК в стационарах Комитета здравоохранения г. Москвы (1996-2000 гг.), составило 2,2% - 3,3% от общего числа умерших за данный период, при этом за последние годы прошлого века наметилась тревожная тенденция к росту частоты смертельных ЖКК на 50% [1].

Данная патология как причина гибели и для пациентов с РЗ имеет важнейшее значение. Исследования J. Fries и соавт., основанные на базе данных ARAMIS, позволили сделать вывод, что больные с РА умирают от серьезных желудочно-кишечных (ЖК) осложнений в 2 раза чаще, чем это наблюдается в популяции. Авторы связывали этот факт прежде всего с негативным влиянием НПВП [2]. Именно оценочные данные о количестве больных с РЗ, погибающих от ЖКК и перфорации язв в наиболее развитых странах мира (2600 больных РА в США за год), продемонстрировали огромную значимость проблемы осложнений НПВП и явились причиной активного изучения этой патологии.

К сожалению, российские ревматологи не располагают до настоящего времени популяционными данными о частоте гибели больных с РЗ от тяжелых ЖК осложнений. Поскольку этот вопрос является принципиально важным для организации профилактических мероприятий, направленных на уменьшение частоты подобных осложнений, его изучение представляется важной и актуальной задачей.

Целью настоящего исследования явилась оценка частоты ЖКК и перфорации язв как непосредственной причины смерти больных с РЗ.

Материал и методы

Проведен анализ данных медицинской документации лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) Тульской области,

Таблица

ПОЛ И ВОЗРАСТ БОЛЬНЫХ С РЗ, УМЕРШИХ ОТ ЖК ОСЛОЖНЕНИЙ

Диагнозы	ХРБС (n = 203)	РА (n = 46)	СКВ (n = 25)	АС (n = 9)
Пол (Ж : М)	2 : 2	6 : 1	1 : 1	1 : 1
Возраст, годы	60,5 ± 3,7	67,2 ± 4,7	46 и 36	67 и 41
ВСЕГО, чел.	4	7	2	2

включая Тулу, для определения частоты и характера тяжелых ЖК осложнений, приведших к гибели больных с РЗ. Изучено 300 случаев смерти в 3-х ревматологических (105 случаев) и в 10 терапевтических отделениях ЛПУ Тульской области (195 случаев) за 5-летний период (1996-2000 гг.).

Первичной документацией, использованной в настоящем исследовании, являлись амбулаторные карты, истории болезни и протоколы патологоанатомических вскрытий умерших пациентов.

Результаты

За период с 2000 по 2002 гг общая частота ЖКК на 1000 жителей Тульской области составила 0,45 (0,46; 0,5 и 0,4 соответственно по годам). При этом общая смертность от ЖКК составила 0,023 на 1000 жителей (0,03, 0,02 и 0,02 по годам соответственно).

Всего за данный период в Тульской области было зарегистрировано 123 случая летальных исходов от ЖКК и перфорации язв (53, 35 и 35 случаев по годам соответственно) у больных с различными заболеваниями. Летальность среди всех больных, поступивших в ЛПУ с данными осложнениями, составила 5,2% (6,7%, 4,1% и 4,8% соответственно по годам).

В Тульскую областную больницу (ТОБ) в 2000 - 2002 гг было доставлено 124 больных с ЖКК (28, 44, 52 человек по годам соответственно). Летальные исходы наступили у 18 больных (6, 5 и 7 по годам соответственно), 6 женщин и 12 мужчин, средний возраст 60,4 года, летальность среди поступивших с ЖКК составила 14,5%.

Нами был проведен анализ диагнозов основного заболевания среди пациентов, у которых непосредственной причиной смерти явилось ЖКК. Интересно, что гибель от ЖКК была отмечена лишь у одного больного, у которого в качестве диагноза основного заболевания являлась язвенная болезнь. Все остальные пациенты имели в качестве основного диагноза, представленного в посмертном эпикризе, другие соматические заболевания: ИБС у 6-ти больных, бронхиальная астма у 2-х, хронический пиелонефрит у 2-х, геморрагический васкулит у 2-х; по одному случаю приходилось на больных с диагнозами системная красная волчанка (СКВ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), туберкулез легких, шизофрения и хронический алкоголизм.

Анализ непосредственных причин летальных исходов у 300 больных, страдавших РЗ, показал, что основным диагнозом у 203 погибших был "ревматизм" (по современной номенклатуре - хроническая ревматическая болезнь сердца - ХРБС). Другими диагнозами являлись РА (n=46), СКВ (n=25), АС (n=9), системная склеродермия (ССД) (n=9) и системный васкулит (n=8).

9 летальных исходов было зафиксировано в ревматологическом отделении ТОБ, 3 - в 2-х ревматологических отделениях Тульской области и 3 - в отделениях центральных районных больниц области.

ЖКК и перфорация язв явились непосредственной причиной смерти у 15 больных с РЗ, что составило 5% от общего числа умерших. При этом среди больных с ХРБС ЖК осложнения явились причиной смерти у 4-х больных (1,7%), РА - у 7-ми (15,2%), с АС и СКВ от поражения ЖКТ умерли по 2-е больных (8,0% и 22,2% соответственно). У больных ССД и системными васкулитами летальных исходов по причине поражения ЖКТ не было отмечено.

Пол и возраст больных с РЗ, умерших от ЖК осложнений, в зависимости от диагноза основного заболевания, представлены

в табл., из которой видно, что среди умерших преобладали лица среднего и пожилого возраста; при РА - в основном женщины, а при других заболеваниях соотношение женщин и мужчин было равным.

При ХРБС непосредственной причиной смерти больных было ЖКК - у 2-х из язвы желудка и у 2-х из язв ДПК.

При РА причиной гибели больных являлось ЖКК из язвы двенадцатиперстной кишки (ДПК) у 3-х больных (причем у 2-х отмечалась пенетрация язвы в головку поджелудочной железы); перфорация язвы ДПК с развитием перитонита у одной больной; ЖКК, источником которого являлись язвы желудка у 2-х больных (причем у одной на фоне декомпенсированного стеноза привратника); эрозивное поражение слизистых оболочек желудка и кишечника с рецидивирующим диапедезным кровотечением у одной больной.

При СКВ причиной летальных исходов у 2-х больных явились прободение острой язвы ДПК и рецидивирующее диапедезное ЖКК. Следует отметить, что в обоих случаях тяжелые ЖК - осложнения развились на фоне системных нарушений свертывающей системы - у мужчины с антифосфолипидным синдромом (АФС) и женщины на фоне ДВС - синдрома, развившегося вследствие кровотечения после выскабливания полости матки.

При болезни Бехтерева причиной гибели 2-х больных были прободение язвы ДПК с развитием перитонита и кровотечение из язвы ДПК.

Таким образом, анализ данных патологоанатомических исследований, проведенных у больных с РЗ, погибших вследствие ЖК-осложнений, показывает, что преимущественной локализацией поражения являлась ДПК. Так, поражение ДПК было отмечено у 9 из 15 больных, причем у 6 из них причиной смерти явилось ЖКК и только у 3-х перфорация язвы с развитием перитонита. Осложнения, связанные с язвами желудка, были установлены у 4-х больных, причем во всех случаях причиной гибели больных было ЖКК. В двух случаях, при которых причиной гибели больных было тяжелое ЖКК, его источником явилось диффузное эрозивное поражение слизистой верхних отделов ЖКТ.

Обсуждение

Проведенная работа является первым опытом анализа частоты летальных исходов вследствие тяжелых ЖК осложнений среди больных с РЗ в России. Полученные данные позволяют утверждать, что эта патология является достаточно частой причиной гибели больных с РЗ. Причем если среди больных с ХРБС в структуре летальности ЖК - осложнения составили 1,7%, то среди больных, страдавших РА, СКВ и АС - 13,8% (n=80). Небезынтересно, что среди причин гибели больных с ССД и системными васкулитами в Тульской области не наблюдалось ЖК осложнений, хотя поражение ЖКТ традиционно считается одним из характерных проявлений этих нозологических форм.

Наибольшие группы умерших составили пациенты с РА, АС и СКВ, что позволило проанализировать возможные причины развития у них смертельных ЖК - осложнений. Естественно, что больные с этими РЗ получали активную лекарственную терапию, в т.ч. НПВП, ГК и цитотоксическими препаратами, обладающими негативным влиянием на слизистую оболочку ЖКТ и свертывающую систему крови.

Обращает на себя внимание тот факт, что среди умерших больных преобладали люди пожилого возраста. Известно, что пожилой возраст является общепризнанным фактором риска

развития лекарственных гастропатий.

Важнейшим этиологическим фактором развития язв и эрозий слизистой ЖКТ у пациентов пожилого возраста является негативное влияние лекарственных препаратов, прежде всего НПВП, чрезвычайно широко используемых в ревматологической практике.

Так, по мнению J. Hawkey, около половины ЖКК в Великобритании возникают именно вследствие приема НПВП [3]. По данным Н. А. Шостак, у 34% больных, поступивших в хирургический стационар 1 ГКБ г. Москвы с диагнозом "острое ЖКК", отмечалась четкая хронологическая связь между развитием этого осложнения и приемом НПВП [4]. Аналогичные данные приводят испанские и итальянские авторы в совместном исследовании - среди общего числа больных с тяжелыми ЖК осложнениями, требующими проведения интенсивной терапии или хирургического вмешательства, более трети (38%) принимали НПВП [5].

Как показали данные двух больших популяционных исследований, проведенных в Европе в 90-х годах прошлого века, относительный риск госпитализации из-за ЖКК и перфорации язв среди больных, принимавших НПВП, составил 4,2 и 4,4 соответственно [6,7].

Исследование, проведенное в Дании и посвященное анализу причин гибели пациентов, которым назначался ибупрофен (113538 чел. за период с 1989 по 1995 гг.), показало, что прием этого препарата ассоциировался почти с трехкратным (!) повышением частоты летальных исходов от ЖКК по сравнению с популяционной [8].

Несмотря на большое значение лекарственного фактора, нельзя также исключить влияния основного заболевания как причину развития ЖК осложнений.

У 2-х погибших больных с СКВ тяжелая патология ЖКТ развивалась на фоне микроциркуляторных и коагуляционных нарушений. Поражение сосудов и микроциркуляторные нарушения (как следствие системного васкулита) также могут быть фактором, способствующим развитию эрозивно-язвенных изменений слизистой ЖКТ у больных с высокой активностью РА. В то же время при воспалительных РЗ, при выраженной активности и наличии клинических проявлениях васкулита обычно проводится более агрессивная противоревматическая терапия (более высокие дозы ГК, цитотоксических препаратов и

НПВП), а также назначаются лекарства, которые сами по себе могут вызывать или способствовать возникновению ЖК осложнений. Это прежде всего прямые и непрямые антикоагулянты, и антиагрегантные средства, в т.ч. низкие дозы аспирина.

Особенно интересно, что в структуре патологии ЖКТ, приведшей к гибели больных в Тульской области, преобладали язвенно-эрозивные изменения, локализованные в ДПК. Этот факт противоречит существующим представлениям о характере патологии ЖКТ у больных пожилого возраста вообще и при лекарственных гастропатиях, в частности. Традиционно считается, что у пожилых больных существенно чаще отмечается патология, локализованная в желудке, в то время как локализация язв в ДПК более характерна для пептических язв, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*. Небольшие размеры исследуемой группы в нашей работе не позволяют оценить значение выявленного факта, однако он требует дальнейшего анализа. Характер патологии (пенетрация язв, развитие стеноза привратника) позволяет предполагать большую длительность и хроническое течение язвенного процесса, что характерно для язвенной болезни. Нельзя исключить, что у погибших больных было сочетание РЗ и язвенной болезни. При этом длительное течение основного заболевания и активная терапия, включающая, помимо НПВП, высокие дозы ГК и цитотоксические препараты, могли способствовать более агрессивному течению язвенной болезни и развитию летальных ЖК осложнений.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что поражение ЖКТ у больных РЗ в России (на примере Тульской области) представляет серьезную проблему, требующую дальнейшего детального изучения и тщательного контроля. Важнейшими мероприятиями, направленными на снижение частоты развития угрожающих жизни больных ЖК - осложнений, является внедрение практики учета факторов риска лекарственных гастропатий и активного выявления патологии ЖКТ у больных с РЗ перед назначением противоревматической терапии. Больные с РЗ, имеющие серьезные факторы риска гастропатий (прежде всего язвенный анамнез) должны проходить регулярный эндоскопический контроль и при необходимости получать гастропротективную терапию. Особого внимания требуют больные с РЗ (РА, системные заболевания соединительной ткани и т.д.), сопровождающимися высокой воспалительной активностью, развитием васкулита и микроциркуляторными нарушениями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000). М., 2002
2. Fries J. Non-steroidal anti-inflammatory drug safety: a view from the ARAMIS databank. *Curr. Opin. Rheumat.* 1996, 9, 3-7.
3. Hawkey CJ. Cyclooxygenase inhibition: between the devil and the deep blue sea. *Gut*, 2002, 50 (suppl. 3), 1125 - 1130
4. Шостак Н.А., Рябкова А.А., Савельев В.С., Малайнова Л.Н. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Тер. архив*, 2003, 5, 70-74
5. Laporte J., Ibanez L., Vidal X. et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf.*, 2004, 27, 411-420
6. Menniti-Ippolito F., Maggini M., Raschetti R. et al. Ketorolac use in outpatients and gastrointestinal hospitalization: a comparison with other non steroidal anti-inflammatory drugs in Italy. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 54, 393-397
7. Garcia Rodriguez L.A., Cattaruzzi C., Troncon M.G., Agostinis L. Risk of hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding associated with ketorolac, other NSAIDs, calcium antagonists, and other antihypertensive drugs. *Arch. Intern. Med.*, 1998, 158, 33-39
8. Lipworth L., Friis S., Blot W.J. et al. A population-based cohort study of mortality among users of ibuprofen in Denmark. *Am. J. Ther.*, 2004, 11, 156-163

Поступила 8.09.04

Abstract

V.N. Sorotskaya, A.E. Karateev

Gastro-intestinal complications as one of causes of death in patients with rheumatic diseases.

Objective. To assess frequency of gastro-intestinal (GI) bleeding and ulcer perforation as direct cause of death in pts with rheumatic diseases.

Material and methods. Statistical analysis of Tula region patient care institutions documentation was performed to assess frequency and character of severe GI complications leading to death of pts. 300 cases of death which took place during 5 years (1996-2000) in 3 rheumatologic (105 cases) and 10 therapeutic (195 cases) departments of Tula region patient care institutions were studied.

Results. GI bleeding and ulcer perforation were the direct causes of death in 15 pts with rheumatic diseases i.e. in 5% from the whole number of died. GI complications caused death in 4 pts with chronic rheumatic heart disease (HRHD) (1,7%), in 7 (15,2%) with rheumatoid arthritis -, in 2 with ankylosing spondylitis and systemic lupus erythematosus (8,0 and 22,2% respectively). Pts with systemic sclerosis did not die because of GI damage. GI changes most frequently localized in duodenum (8 pts). 4 pts had complications connected with gastric ulcer and in 2 diffuse erosive damage of GI mucosa was the source of bleeding.

Conclusion. Severe GI complications quite often lead to death of pts with rheumatic diseases in Tula region.

Key words: *rheumatic diseases, non-steroidal anti-rheumatic drugs, gastro-intestinal bleeding, mortality, ulcer perforation*