

Т.В. ВЛАСОВА<sup>1</sup>, к.м.н., В.В. ШКАРИН<sup>1</sup>, д.м.н., Е.В. СОЛОВЬЕВА<sup>1</sup>, к.м.н., С.В. РОМАНОВА<sup>1</sup>, к.м.н., Т.Ю. МАКАРОВА<sup>2</sup><sup>1</sup> Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России<sup>2</sup> Частное учреждение здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород ОАО «Российские железные дороги»

# КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СВЯЗИ:

## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДЛЯ КОМОРБИДНОГО БОЛЬНОГО

В статье отражено клиническое значение коморбидности, освещена ее эпидемиология, акцентировано внимание на наибольшей распространенности и прогностической значимости кардиоваскулярных и гастроинтестинальных патогенетических связей, осложняющих течение сердечно-сосудистой патологии развитием эрозивно-язвенных повреждений желудка и двенадцатиперстной кишки, первым проявлением которых нередко являются жизнеугрожающие желудочно-кишечные кровотечения. Подробно разобраны симптоматические гастродуоденальные язвенные поражения (СГДЯ), включая их современное определение, классификацию, эпидемиологию, клинические проявления и диагностику с подробным разбором особенностей патогенеза и течения у больных кардиоваскулярными заболеваниями. Анализируются СГДЯ, индуцированные приемом нестероидных противовоспалительных препаратов, в т. ч. провоцирующиеся приемом низких доз ацетилсалициловой кислоты (НДА), рассматриваются факторы риска их возникновения и профилактика в группах высокого и умеренного желудочно-кишечного риска. Подчеркивается необходимость проведения дальнейших научных исследований актуальной проблемы «коморбидность» с целью повышения эффективности диагностики и лечения коморбидной патологии в практическом здравоохранении.

**Ключевые слова:** коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечный тракт, симптоматические гастродуоденальные язвенные поражения, желудочно-кишечные кровотечения, нестероидные противовоспалительные препараты, ацетилсалициловая кислота.

T.V. VLASOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, V.V. SHKARIN<sup>1</sup>, MD, E.V. SOLOVIEVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, S.V. ROMANOVA<sup>1</sup>, PhD in medicine, T.Y. MAKAROVA<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia<sup>2</sup> Private Healthcare Institution «Road Clinical Hospital at the station of Nizhny Novgorod of JSC «Russian Railways»

CARDIOVASCULAR AND GASTROINTESTINAL COMMUNICATION: PREDICTIVE VALUE FOR COMORBID PATIENT

The article provides the description of the clinical importance of comorbidity, its epidemiology, the attention is focused on the highest prevalence and prognostic significance of cardiovascular and gastrointestinal pathogenetic relations complicating the course of the cardiovascular pathology by development of erosive-ulcerative lesions of stomach and duodenum, the first manifestation of which are often life-threatening gastrointestinal bleeding. Symptomatic gastroduodenal ulcer lesions (SGUL) are described in detail including their modern definition, classification, epidemiology, clinical manifestations and diagnosis with a detailed analysis of features of pathogenesis and course of patients with cardiovascular diseases. SGUL induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs are analyzed including those induced by low-dose acetylsalicylic acid (NDA), risk factors for their occurrence and prevention in groups at high and moderate gastrointestinal risk are considered. The need for further scientific research of topical issues of «comorbidity» to improve diagnosis and treatment of comorbid pathology in public health practice are stressed.

**Keywords:** comorbidity, cardiovascular diseases, coronary heart disease, gastro-intestinal tract, symptomatic gastroduodenal ulcerative lesions, gastrointestinal bleeding, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetylsalicylic acid.

**В** настоящее время отличительной особенностью современной клинической практики является частая встречаемость коморбидности. По данным А.Л. Верткина, основанным на материалах более 3 000 патологоанатомических секций ( $n = 3\,239$ ) соматических больных, госпитализированных в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст  $67,8 \pm 11,6$  года), частота коморбидности в целом составляет 94,2% [1].

В свою очередь, в реальной врачебной деятельности наиболее распространенное проявление коморбидности представляет собой сочетание у одного больного кардиоваскулярной и гастроинтестинальной патологии. Ярким примером патогенетической взаимосвязи сердечно-сосу-

дистых заболеваний и болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является формирование симптоматических гастродуоденальных язвенных поражений (СГДЯ). СГДЯ – это неоднородная по патогенезу группа, объединенная общим признаком – образованием дефекта слизистой оболочки желудка и/или двенадцатиперстной кишки (ДПК) в ответ на воздействие различных ulcerогенных факторов [2–4]. Не будучи самостоятельной нозологической единицей, СГДЯ имеют целый ряд причин для своего возникновения. Они могут индуцироваться экстремальными, критическими ситуациями (*стрессовые язвы* при остром инфаркте миокарда (ОИМ), кровоизлияниях в головной мозг, нейрохирургических вмешательствах, черепно-мозговых травмах, распространенных ожогах,

обширных полостных операциях, тяжелых ранениях), приеме лекарственных препаратов (*лекарственные язвы*), тяжелыми соматическими (*язвы, патогенетически связанные с другими заболеваниями внутренних органов*) и эндокринными (*эндокринные язвы*) заболеваниями. Нередко приходится дифференцировать первичные ГДЯ с проявлением болезни Крона, распространенность которой в последнее время значительно возросла [2, 4, 5].

Острая и хроническая кардиоваскулярная патология способна вызывать образование СГДЯ, которые чаще всего относятся к стрессовым и патогенетически связанным с другими заболеваниями внутренних органов язвенным дефектам, а также к лекарственно ассоциированным [6]. В целом коварством СГДЯ является их преимущественно бессимптомный характер течения с развитием желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) как первого и вместе с тем, к сожалению, уже жизнеугрожающего клинического проявления.

По статистике, в России язвенной болезнью (ЯБ) страдает всего 8–10% населения, вместе с тем ЖКК, с некоторой поправкой на возможную его непептическую этиологию, возникает у 10–15% больных [6].

Около четверти кровотечений из верхних отделов ЖКТ развивается в результате острого эрозивно-язвенного поражения гастродуоденальной области при критических состояниях, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), употреблении коррозионных веществ [6–10].

Клинически «стрессовые» острые повреждения слизистой оболочки желудка и ДПК при обострении ишемической болезни сердца (ИБС) диагностируются редко, однако в то же время установлено, что ЖКК у больных с указанной патологией встречаются в 8–25% случаев и сопровождаются 50–80% летальностью. Однако реальную частоту СГДЯ при ОИМ определить представляется затруднительным, т. к. для этого требуется проведение эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) всем пациентам отделений кардиореанимации [6]. При стрессовых ситуациях СГДЯ чаще локализуются в теле желудка, реже – в антральном отделе и луковице ДПК, обычно характеризуются множественностью поражений [11]. ЖКК носит характер паренхиматозного, чаще возникает на 2–5-е сутки после госпитализации больного в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). ЖКК вдвое увеличивает риск летального исхода и удлиняет сроки лечения в ОРИТ в среднем на 4–8 дней [6].

Не связанными между собой факторами наиболее высокого риска развития ЖКК у критически болеющих, вне зависимости от основного заболевания, является дыхательная недостаточность, коагулопатия, искусственная вентиляция легких более 48 ч [6].

Обострение ИБС, в частности при ОИМ, особенно повторном, приводит к декомпенсации кровообращения в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны с последующим формированием острых эрозий и/или язв, способных вызвать значительное ЖКК. Механизм развития СГДЯ при обострении ИБС в целом отражает известный патогенез «стрессового» поражения слизистой желудка и

ДПК у критически больных, который практически не зависит от особенностей основного заболевания. Установлено, что СГДЯ возникают в результате пептического (кислотного) повреждения эпителиального слоя на фоне глубокой ишемии с угнетением всех механизмов гастропротекции: секреции бикарбонатов, муцина, пролиферации эпителия. Тяжелая патология провоцирует гипотонию, ишемию слизистой оболочки гастродуоденальной области, которые, в свою очередь, вызывают обратную диффузию ионов водорода, ацидоз, истощение буферных систем, гибель клеток эпителия. В результате повреждается целостность слизистой оболочки [6].

В России в 2003–2004 гг. С.В. Колобовым и О.В. Зайратьянцем было проведено фундаментальное исследование, посвященное изучению распространенности острых СГДЯ у больных с ОИМ. Данные 3 008 патологоанатомических вскрытий свидетельствуют о том, что острые эрозии и язвы желудка и ДПК обнаруживались у 10% больных, умерших от ОИМ. В свою очередь, частота эрозий составляла 48,7%, язв – 24%, петехиальных кровоизлияний – 20,4%. Более чем у 20% умерших эти повреждения привели к ЖКК с развитием острой постгеморрагической анемии [6].

Несомненно, острая сердечно-сосудистая патология требует особо пристального внимания практических врачей в отношении своевременности ее диагностики и раннего выявления возможных осложнений ее течения, в т. ч. со стороны ЖКТ, включая СГДЯ. Большей частью ведением пациентов с острыми кардиоваскулярными заболеваниями, как неосложненного, так и осложненного течения, занимаются доктора стационарного звена здравоохранения, во многом определяющего формирование благоприятного прогноза для больных. В амбулаторной клинической практике и в условиях плановой госпитализации чаще встречаются лица с хроническими заболеваниями, в т. ч. сердечно-сосудистыми, с их обострениями и развившимися осложнениями, в частности и гастроинтестинальными в виде образования эрозивно-язвенных дефектов.

Вторичные язвы, возникшие на фоне других заболеваний и патогенетически с ними связанные, также отнесены к СГДЯ и определены в классификации как *гастродуоденальные язвы при заболеваниях внутренних органов*. Чаще вторичные язвы обнаруживаются у больных с сердечно-сосудистой патологией – при декомпенсации хронической сердечной недостаточности, гипертонической болезни и атеросклерозе брюшного отдела аорты и ее висцеральных ветвей. При подобных СГДЯ наблюдается четкая патогенетическая связь язвенного дефекта с основным заболеванием, зависимость появления гастродуоденальной язвы от его обострения и вместе с тем отмечается ее ремиссия на фоне достигнутого улучшения по основному диагнозу [11].

Трофические язвы, развивающиеся вследствие дестабилизации кровообращения, как правило, локализуются в желудке, бывают множественными, нередко встречаются гигантские язвы диаметром более 3 см. Для них характерны кровотечения, которые оказываются ведущим сим-

птомом язвенного поражения у пациентов с кардиальной декомпенсацией [11].

Крупные язвы желудка, возникающие у лиц старше 60 лет на фоне атеросклероза брюшной аорты и ее висцеральных ветвей, относят к «старческим». Для «старческих» язв характерны короткий анамнез, стертость клинических проявлений и большая площадь изъязвления (иногда до 6–8 см). Язвы могут осложняться кровотечением, нередко являющимся причиной смерти. «Старческие» язвы представляют собой трудность в дифференциальной диагностике злокачественных изъязвлений [11].

Отдельную группу составляют сердечно-сосудистые пациенты с вторичными гастроинтестинальными поражениями, развивающимися в результате назначения дезагрегантной и антикоагулянтной терапии. Учитывая преобладание пожилого возраста среди больных с кардиоваскулярными заболеваниями, проблема НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий сегодня становится еще более актуальной и вместе с тем междисциплинарной в силу распространенности у лиц старше 60 лет сопутствующей ревматической патологии и, соответственно, необходимости дополнительного приема ими НПВП для лечения суставного синдрома.

Язвы желудка или ДПК выявляются у 15–25% лиц, регулярно получающих НПВП. При длительном (более 6 недель) использовании НПВП гастр- и дуоденопатии формируются у 70% пациентов. Риск ЖКК у принимающих НПВП возрастает в 3–5 раз, прободений язв – в 6 раз, риск смерти от осложнений, связанных с поражением ЖКТ – в 8 раз. По данным J. Fries (1996), примерно у 1% больных, постоянно употребляющих препараты этого класса, уже в течение года развиваются ЖКК или перфорация язвы. В 1997 г. в США от НПВП-индуцированной гастропатии погибло 16 500 человек (данные Национального центра статистики здоровья, 1998 г.), что превышало число умерших от таких социально-значимых заболеваний, как бронхиальная астма и болезнь Ходжкина [10].

Одним из широко применяемых в кардиологии антитромботических препаратов является ацетилсалициловая кислота (АСК). Дезагрегантный и ulcerогенный механизм действия АСК – единый и заключается в первичной блокаде циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) тромбоцитов, в результате которой, с одной стороны, снижается продукция тромбоксана A<sub>2</sub> и достигается антитромботический эффект и, с другой – нарушается синтез противовоспалительных простагландинов в слизистой оболочке ЖКТ, и, соответственно, создаются благоприятные условия для образования в нем эрозивно-язвенных дефектов [7–10]. К другим механизмам гастроэнтеротоксического действия НПВП и АСК, в частности, относятся: прямое раздражающее действие на слизистую оболочку желудка и ДПК, снижение кровотока в ней, уменьшение выработки желудочной слизи и бикарбонатов, стимуляция секреции соляной кислоты, усиление апоптоза, изменение гастродуоденальной моторики, повышение образования свободных радикалов, фактора некроза опухолей, увеличение хемотаксиса нейтрофилов [12].

Эффективность АСК в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний не вызывает сомнений и доказана в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях (степень доказательности: класс I, уровень A). Однако при ее назначении всегда необходимо помнить о возможном развитии НПВП-индуцированных гастроэнтеропатий, заканчивающихся иногда острыми ЖКК с летальным исходом у лиц, относящихся к группе высокого и среднего риска по возникновению гастроинтестинальных осложнений.

Даже минимальные дозы АСК (75 мг/сут) повышают риск формирования гастродуоденальных эрозий и язв в два раза. 30–40% больных, получающих АСК в указанной дозировке, имеют эрозии слизистой оболочки желудка [13].

Группу высокого риска НПВП-ассоциированных гастропатий составляют лица с наличием в анамнезе ЯБ (включая язвы, осложненные ЖКК или перфорацией), ЖКК и перфорации, принимающие НДА или любые иные антитромботические средства и/или антикоагулянты. Группу умеренного риска формируют пациенты пожилого возраста, имеющие в анамнезе диспепсию, курение, прием глюкокортикостероидов (ГКС), инфицированные пилорическим хеликобактером (*H. pylori*). Риск ЖКК возрастает с увеличением дозы НПВП, при одновременном приеме нескольких НПВП, злоупотреблении алкоголем, назначении НПВП перед едой, полипрагмазии и т. д. [13, 14].

*НПВП-гастропатия* – это выявляемое при ЭГДС повреждение слизистой верхних отделов ЖКТ, с формированием эрозий и язв желудка и/или ДПК и развитием опасных, угрожающих жизни пациента осложнений – ЖКК, перфорации язв, нарушения проходимости ЖКТ [13, 14].

Для НПВП-ассоциированных гастропатий типично развитие эрозий, чаще множественных или язв, локализованных преимущественно в антральном отделе желудка. В отличие от банальной ЯБ язвы ДПК встречаются существенно реже (соотношение примерно 1:4). НПВП-ассоциированные язвы чаще единичные, относительно небольшого размера и неглубокие. Множественные язвы, вопреки существующему мнению, наблюдаются относительно редко [13, 14].

НПВП-ассоциированные гастропатии возникают на ранних сроках от начала их приема (в первые 3 мес.), с наибольшей вероятностью развития в первый месяц применения НПВП [13, 14].

При НПВП-ассоциированных язвах субъективная симптоматика зачастую отсутствует, формируются так называемые «немые» язвы. По статистике, до 40% больных с НПВП-индуцированными эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ не предъявляют жалоб, в связи с чем ЭГДС является единственным достоверным методом диагностики НПВП-гастропатии и контроля противоязвенной терапии при данной патологии [13, 14].

НПВП-ассоциированные гастропатии склонны к частому рецидивированию в том случае, если прием препаратов этой группы в дальнейшем будет продолжен [13, 14].

*НПВП-энтеропатия* – это патология тонкого кишечника, возникающая по причине приема НПВП и характеризующаяся нарушением проницаемости кишечной стенки

с экссудацией белка и диапедезом эритроцитов, что приводит к железодефицитной анемии и гипоальбуминемии, а также к повреждению слизистой с развитием эрозий, язв и их осложнениями – кровотечением и перфорацией, появлением характерных кольцевидных стриктур («мембраны») и нарушением проходимости кишечника [10].

Для предотвращения возникновения НПВП-индуцированных гастропатий при высоком риске развития ЖКТ-осложнений из НПВП следует отдавать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 (коксибам) в комбинации с ингибиторами протонной помпы (ИПП) на всем протяжении приема НПВП. При умеренном риске НПВП-ассоциированных эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК возможно назначение неселективных НПВП с обязательным их сочетанием с ИПП или монотерапии коксибами без присоединения ИПП [13, 14].

С целью профилактики АСК-ассоциированных гастродуоденальных осложнений пациентам, входящим в группу высокого риска по развитию данной патологии, до назначения дезагрегантов необходимо провести тестирование на *H. pylori* и в случае его обнаружения – эрадикационную терапию. В дальнейшем на протяжении всего приема АСК показана терапия ИПП с учетом их возможного лекарственного взаимодействия (пантопразол, рабепразол). Лицам, не относящимся к группе высокого желудочно-кишечного риска, но имеющим более одного из следующих факторов – возраст  $\geq 60$  лет, прием ГКС и НПВП, диспепсия или симптомы рефлюкс-эзофагита – также рекомендовано длительное получение ИПП [15].

Завершая статью, хотелось бы отметить, что в настоящее время знание патогенеза заболевания и возможных межорганных патофизиологических и патогенетических связей является предиктором благоприятного прогноза для больного и позволяет предотвратить развитие целого ряда осложнений, в т. ч. жизнеугрожающих.

Современный пациент – большей частью коморбидный пациент. Сегодня коморбидность поистине рассматривается как междисциплинарная проблема. Одновременно у одного больного могут сосуществовать несколько патогенетически связанных между собой заболеваний различных органов и систем. В определенном проценте случаев коморбидность встречается и в гастроэнтерологии, в которой развитие именно СГДЯ является особо наглядным тому подтверждением.

СГДЯ могут осложнять течение многих острых состояний и хронических нозологических единиц и также быть индуцированными приемом лекарственных препаратов, в частности НПВП, включая НДА. Особая актуальность гастроинтестинальных катастроф присутствует в кардиологии. Во всем мире, и в России в частности, сердечно-сосудистые заболевания прочно продолжают удерживать лидирующие позиции в структуре общей заболеваемости и смертности населения. В качестве одной из причин, способствующих тяжелому течению сердечно-сосудистой патологии и увеличению летальности, может быть рассмотрено наличие у пациента кардиоваскулярных и гастроинтестинальных связей, приводящих к развитию осложнений в виде ЖКК, значительно ухудшающих прогноз и представляющих угрозу для жизни. Профилактика и своевременная диагностика гастродуоденальных и тонкокишечных нарушений являются прогностически значимыми для коморбидного больного и определяющими его продолжительность и качество жизни.

Учитывая бесспорное влияние коморбидности на течение внутренней патологии, практические врачи все больше начинают нуждаться в создании новых клинических рекомендаций по диагностике и лечению коморбидных заболеваний, что формирует основу для дальнейшего научного изучения настоящей актуальной проблемы.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Верткин А.Л., Скотников А.С. Коморбидность. *Лечащий врач*, 2013, 6: 66-69.
2. Калинин А.В., Логинов А.Ф. Симптоматические гастродуоденальные язвы. *Фарматека*, 2010, 2(196): 38-45.
3. Аргунова И.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы (лекция для врачей общей практики). *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*, 2014, 13(3): 125-134.
4. Шептулин А.А. Симптоматические гастродуоденальные язвы. *Медицинский Совет*, 2015, 4: 72-75.
5. Костюкевич О.И., Карнута Г.Г. Симптоматические (вторичные) гастродуоденальные язвы в клинической практике. *РМЖ*, 2016, 17: 1153-1157.
6. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В., Иванов В.С., Отпущенко А.В., Семенова П.А. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 2009, 1: 22-28.
7. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Парцвания-Виноградова Е.В. Гастропатии, индуцированные нестероидными противовоспалительными средствами: патогенетически обоснованные подходы к профилактике и терапии. *Фарматека*, 2016, 2(315): 49-54.
8. Мороз Е.В., Каратеев А.Е. Ребамипид: эффективная медикаментозная профилактика НПВП-энтеропатии возможна. *Современная ревматология*, 2016, 10(4): 97-105.
9. Кайбышева В.О. НПВП-гастропатия как одна из основных причин острых желудочно-кишечных кровотечений. *Ремедиум Приволжье*, 2016, 9(149): 26.
10. Шкарин В.В., Власова Т.В., Кизова Е.А., Попова Н.А., Горбунова М.Л., Макарова Т.Ю., Кравец Е.Г. НПВП-ассоциированная патология желудочно-кишечного тракта. Учебное пособие для врачей. Н. Новгород: Издательство Нижегородской гос. медицинской академии. 2016. 56 с.
11. Калинин А.В. Симптоматические гастродуоденальные язвы и язвенная болезнь: в чем сходство и в чем различия? *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2008, 18(1): 59-68.
12. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf*, 2004, 27: 411-420.
13. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Ивашкин В.Т., Чичасова Н.В., Алексеева Л.И., Карпов Ю.А., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б., Воробьева О.В., Амелин А.В., Новикова Д.С., Драпкина О.М., Копенкин С.С., Абузарова Г.Р. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. Современная ревматология», 2015, 9(1): 4-23.
14. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В., Баранская Е.К., Трухманов А.С., Лапина Т.Л. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных нестероидными противовоспалительными препаратами. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2014, 6: 89-94.
15. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Волошина Н.Б., Соловьев М.В. Выбор ингибитора протонной помпы в условиях антитромбоцитарной терапии у коморбидного пациента. *Медицинский Совет*, 2016, 5: 64-69.