

ВЕСЦІ

НАЦЫЯНАЛЬнай АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ

СЕРЫЯ МЕДЫЦЫНСКІХ НАВУК 2015 № 1

ИЗВЕСТИЯ

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ

СЕРИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК 2015 № 1

ЗАСНАВАЛЬНИК – НАЦЫЯНАЛЬНАЯ АКАДЭМІЯ НАВУК БЕЛАРУСІ

Часопіс выдаецца са студзеня 2004 г.

Выходзіць чатыры разы ў год

ЗМЕСТ

КЛІНІЧНАЯ І ЭКСПЕРЫМЕНТАЛЬНАЯ МЕДЫЦЫНА

- Букач Д. В., Белецкий А. В., Эйсмонт О. Л., Мохаммади М. Т., Исайкина Я. И. Аутотрансплантация мезенхимальных стволовых клеток для регенеративного восстановления поврежденных суставного хряща (экспериментальное исследование) 5
- Юшкевич П. Ф., Висмонт Ф. И., Мрочек А. Г. Участие холино- и адренореактивных систем в механизмах развития кардиопротекторных эффектов дистантного ишемического пре- и посткондиционирования у старых крыс 12
- Галицкая С. С., Митьковская Н. П., Абельская И. С., Статкевич Т. В., Постоялко А. С., Гусина А. А., Сулимчик Е. А. Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST: результаты ангиографического и генетического исследований 21
- Папок В. Е., Маньковская С. В., Павлова Н. Ф., Толпеко А. А., Луцук И. Г., Залупкий И. В. Показатели липидного обмена и инсулиноподобного фактора роста 1 у больных раком простаты 27
- Гайшун Е. И., Гайшун И. В. Зависимость скорости распространения пульсовой волны в общей сонной артерии от частоты сердечных сокращений и пульсового давления у мужчин с артериальной гипертензией ... 32

АГЛЯДЫ

УДК 616.12-008.1-084-06:616.36

Н. П. МИТЬКОВСКАЯ, С. И. ТРЕТЬЯК, Е. А. ГРИГОРЕНКО, Д. С. ГЕРАСИМЕНОК

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЙ РИСК У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, alegri@tut.by

(Поступила в редакцию 03.12.2014)

В качестве основной составляющей при ежегодно наблюдаемом в медицинской практике прогрессировании сочетания нескольких заболеваний и синдромов у пациентов выступают, как правило, болезни системы кровообращения (БСК). Подобные ситуации обусловлены высокой распространенностью заболеваний сердечно-сосудистой системы и их тесными патогенетическими взаимосвязями.

Сочетанная патология создает новую клиническую ситуацию, требующую учета ее особенностей при выборе лечебно-диагностической и превентивной тактики. Лекарственное средство, патогенетически значимое и эффективное при БСК, может привести к существенному ухудшению течения сопутствующей острой патологии гепатобилиарной системы. Коморбидность также является важнейшей составляющей, которую необходимо учитывать при дифференцированном диагностическом поиске. Многие заболевания имеют сходные клинические и лабораторные проявления, затрудняющие своевременную постановку диагноза. Нередко возникают сложности и при выполнении стресс-тестов, поскольку у пациентов с коморбидной патологией снижена толерантность к нагрузке, имеются неспецифические нарушения реполяризации на электрокардиограмме. В некоторых случаях диагностика сопутствующего заболевания вообще нецелесообразна. Например, по данным некоторых авторов, у женщин старше 60 лет с тяжелой сердечной недостаточностью скрининг колоректального рака вряд ли оправдан, так как выгоды от диагностики рака перекрываются небольшой ожидаемой продолжительностью жизни [1, 8, 12].

Планирование лечебной программы у пациентов с патологией гепатобилиарной системы в предоперационном периоде и после проведенного хирургического вмешательства должно включать оценку коморбидности. Многие лекарственные средства имеют сложный механизм воздействия на различные органы и ткани. Так, при значительном нарушении функции почек и печени необходимо изменять дозы препаратов, преимущественно выводящихся через почки или метаболизирующихся в печени. Например, при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин/1,73 м² следует на 50 % снизить дозу ловастатина, флувастатина, симвастатина, а дозировку аторвастатина и правастатина не менять. Нестероидные противовоспалительные препараты повышают риск тромбозов и не показаны у пациентов с острыми формами ишемической болезни сердца (ИБС) или высоким риском ишемического инсульта. У пациентов с острым холециститом коморбидность с другими заболеваниями внутренних органов ассоциируется с повышением риска осложнений и летальности, что требует более активной антибактериальной терапии. При этом во время профильной госпитализации пациентов обычно проводится активное лечение основного заболевания, а при лечении коморбидного заболевания современные рекомендации, как правило, не соблюдаются [2].

Подбор медикаментов для лечения нескольких заболеваний также может вызвать затруднения в учете взаимовлияния различных лекарственных препаратов. В 20–30 % случаев пациенты с артериальной гипертензией принимают одновременно нестероидные противовоспалительные

препараты. Последние снижают антигипертензивный эффект бета-блокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в меньшей степени – тиазидных диуретиков и мало влияют на антигипертензивный эффект антагонистов кальция.

Коморбидность представляет серьезную проблему для системы здравоохранения, так как лечение нескольких заболеваний требует увеличения расходов и затруднительно в условиях предоставляемой узкой специализации лечебных учреждений и подразделений. В США почти 80 % страховых затрат по федеральной программе Medicare у лиц старше 65 лет приходится на пациентов, имеющих 4 и более хронических заболевания [1, 6]. Обычно сопутствующая патология входит в критерии исключения для научных исследований лекарственных средств, поэтому достоверных данных по особенностям диагностики и лечения сочетанных болезней очень мало. Например, у пациентов с нестабильной стенокардией, исключенных из исследований по изучению эффективности лечения антикоагулянтными лекарственными средствами, значительно чаще встречались коморбидные заболевания, а смертность была выше в 2–4 раза. Научные исследования по изучению двух и более заболеваний существенно сложнее и методически менее разработаны, чем исследования по изучению одного заболевания. Использование традиционных методов многофакторного анализа может быть недостаточно эффективно [3, 4].

Если использовать существующие рекомендации по оценке кардиоваскулярного риска и его коррекции без учета коморбидности, особенно у пожилых, лечение основного заболевания может быть небезопасным. Анализ многочисленных медицинских рекомендаций по отдельным заболеваниям, даже разработанных экспертами одного сообщества, показывает, что документы не согласованы, а кроме того, имеются значительные трудности применения рекомендаций в реальной врачебной практике.

В отличие от распространенных болезнь-ориентированных рекомендаций на сегодняшний день экспертами приветствуется другой подход, основанный на учете индивидуальных особенностей пациентов. В последние годы в этом направлении создано несколько международных рекомендаций (например, “Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach”, “Personalized management of atrial fibrillation”). Комплексный подход в оценке коморбидности и кардиоваскулярного риска у пациентов, нуждающихся в плановом некардиологическом оперативном вмешательстве, и способы снижения последнего при операциях были представлены в руководствах American College of Cardiology, American Heart Association, European Society of Cardiology, European Society of Anaesthesiology, опубликованных в 2014 г. (ACC/AHA Guideline on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Management of Patients Undergoing Noncardiac Surgery, ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management). В руководствах приводятся данные о том, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний в структуре послеоперационных причин летальности составляет до 42 % (ESC/ESA, 2014), что обуславливает необходимость раннего применения мер профилактики по борьбе с ними. Индивидуализированные рекомендации по ведению пациентов с острой абдоминальной патологией и высоким риском неблагоприятных кардиоваскулярных событий могут эффективнее снизить риски осложнений и улучшить прогноз, чем традиционные лечебно-диагностические подходы у данной категории пациентов.

С целью анализа больничной летальности пациентов от болезней системы кровообращения в непрофильных хирургических отделениях за 2013 – первый квартал 2014 г. Комитетом по здравоохранению Мингорисполкома была проведена экспертная оценка качества оказания медицинской помощи 130 пациентам; умершим от БСК в учреждениях здравоохранения г. Минска. Было выявлено, что в хирургических отделениях у пациентов с БСК, госпитализированных в непрофильные отделения в связи с некардиальным диагнозом, соответствие проводимых лечебно-диагностических мероприятий утвержденным клиническим протоколам отмечается не в полном объеме. Так, необоснованно проводится ежедневный мониторинг уровня кардиоспецифических ферментов при отсутствии выполнения динамики ЭКГ, ЭхоКГ, дифференциального диагностического поиска. Патогенетическая терапия, определяющая прогноз в отношении жизни пациентов с БСК, в полном объеме назначается лишь после консультации кардиолога. По данным медицинских карт умерших пациентов, в ряде случаев определение хронической ИБС в качестве

основного посмертного диагноза можно считать сомнительным. Сопутствующей патологией были рубрифицированы следующие нозологические формы: хронический холецистопанкреатит в фазе обострения, хронический панкреатит в фазе обострения, прободная язва двенадцатиперстной кишки, гнойно-фибринозный перитонит, острый холецистит.

Согласно «Регистру острого инфаркта миокарда» (данные ВОЗ), острый инфаркт миокарда (ОИМ) развивается у 20–25 пациентов из 10 тыс. госпитализированных в непрофильные отделения крупных многопрофильных лечебных учреждений, составляя при этом около 9 % от всех пациентов, лечившихся по поводу ОИМ. Летальность в непрофильных отделениях при данной патологии в Европейском регионе составляет 13,8 %, в РФ – около 40 %. Наиболее часто ОИМ в стационаре развивается у пациентов в отделениях сосудистой и абдоминальной хирургии, пульмонологии, неврологии и урологии. Приведенные данные позволяют предположить, что в непрофильных отделениях стационаров г. Минска за хроническими формами ИБС скрывается ОИМ, который не диагностируется в качестве основной причины смерти пациентов. При этом, согласно Европейским рекомендациям 2014 г. по ведению пациентов кардиологического профиля, нуждающихся в проведении хирургических вмешательств, предоперационное выполнение неинвазивных исследований, направленных на оценку состояния сердечно-сосудистой системы, показано лишь в группе высокого сердечно-сосудистого риска [11, 13].

Для стандартизации научных исследований сочетанных заболеваний на сегодняшний день предложено применение нескольких индексов коморбидности. Самый популярный индекс Чарлсона (Charlson Index), используемый для прогноза смертности в течение ближайших 10 лет у пациентов, имеющих коморбидную патологию, учитывает такие прогностические показатели для оценки риска, как возраст пациента, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, заболеваний периферических артерий, инсультов, деменции, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), хронической болезни почек, язвенной болезни, СПИД, лейкемии и лимфомы, диабета и заболеваний печени. Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale – CIRS) оценивает все системы организма при наличии коморбидных хронических заболеваний вне обострения. Индекс сочетанной болезни (Index of Coexisting Disease – ICED) учитывает тяжесть заболевания, наличие обострения и нетрудоспособность [4, 5, 10].

Оценить периоперационный/послеоперационный риск осложнений можно также с помощью онлайн-калькулятора American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP), доступного по адресу <http://riskcalculator.facs.org>. Недостатком данного способа служит отсутствие комплексной оценки сердечно-сосудистого риска и краткий перечень возможных сердечно-сосудистых осложнений. Еще один онлайн-калькулятор послеоперационного риска развития инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти – Gupta Perioperative Cardiac Risk (доступен по адресу: <http://www.qxmd.com/calculate-online/cardiology/gupta-perioperative-cardiac-risk>). В данном варианте оценки вероятности осложнений не оговорена экстренность вмешательства и не учтены некоторые важные сердечно-сосудистые факторы риска, влияющие на прогноз. Следующий калькулятор – Revised Cardiac Risk Index for Pre-Operative Risk (доступен онлайн по адресу: <http://www.mdcalc.com/revised-cardiac-risk-index-for-pre-operative-risk>). В данном варианте оценки сердечно-сосудистого риска представлен самый широкий набор возможных осложнений у пациентов после оперативных вмешательств, но в программе не учтены важные лабораторные маркеры сердечно-сосудистого стресса, которые значимо влияют на прогноз. Использование данных калькуляторов не позволяет дать первоначальную оценку сердечно-сосудистого риска согласно рекомендациям European Society of Cardiology (2012), оценить данные ЭКГ и ЭхоКГ, биологические маркеры миокардиального стресса и системного воспаления, а также возникновение осложнений в более поздние сроки после оперативного вмешательства (более 30 сут) [9, 12, 16, 17].

Наряду с совершенствованием индексов множественных заболеваний представляется важным определение маркеров, влияющих на прогноз основного заболевания при наличии у пациента коморбидной кардиоваскулярной патологии. Важно, чтобы такие индикаторы/индексы были простыми и удобными для практикующих врачей. При этом становится очевидным, что огромное количество фактического материала, постоянно возрастающего в объеме, пока еще

не привело к осознанию важности поиска общих закономерностей, синтеза знаний, построению новой теоретической концепции коморбидности при БСК [7, 14].

Собственный клинический и научный опыт, анализ результатов многочисленных исследований позволил сформулировать основные позиции по проблеме коморбидности.

1. Коморбидные болезни встречаются часто, особенно у пожилых пациентов.

Так, анализ 10-летнего австралийского исследования, проведенного на пациентах с шестью хроническими болезнями, показал, что около половины пожилых пациентов с артритом имеют артериальную гипертензию, 20 % – сердечно-сосудистые заболевания, 14 % – диабет и 12 % – психические расстройства. При этом наиболее частой причиной экстренной госпитализации в исследуемой группе оказалась острая абдоминальная патология. Более чем у 60 % пациентов с астмой сопутствующим заболеванием являлся артрит, у 20 % – сердечно-сосудистые заболевания, у 16 % – диабет, а среди пациентов с сердечно-сосудистыми болезнями 60 % имели артрит, 20 % – диабет и 10 % – астму или психические проблемы [6, 18].

Пациенты с острой абдоминальной патологией, госпитализируемые в многопрофильные госпитали Западной Европы, страдают ишемической болезнью сердца в 56 % случаев, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – в 37 %, инсультом – в 28 % случаев. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Мультиморбидность увеличивается от 10 % в возрасте, не превышающем 19 лет, до 80 % у лиц 80 лет и старше [7, 15].

Совершенствование лечения и возрастание продолжительности жизни привели к повышению частоты коморбидных состояний и увеличению числа принимаемых лекарственных средств. Например, по данным исследования National Health and Nutrition Examination Survey, в период с 1988 до 2008 г. у пациентов с ХСН частота встречаемости более 5 коморбидных заболеваний повысилась от 42 до 58 % [5, 19].

2. Повышенная частота коморбидности не может объясняться только высокой распространенностью болезней.

Исследования показывают, что нельзя объяснить высокую частоту сочетания заболеваний только математическим умножением частоты их встречаемости в популяции. Можно предложить следующую типологию коморбидности заболеваний: случайная (заболевания не связаны между собой), причинная (обе болезни обусловлены одной причиной), осложненная (основное заболевание вызывает развитие другого), неуточненная (состояния взаимосвязаны, но их причина точно не определена).

Неслучайный характер взаимосвязи заболеваний может быть обусловлен общими причинами, факторами риска и патофизиологическими механизмами. Такие известные факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, диабет и курение, являются общими факторами риска ИБС, ишемического инсульта, перемежающейся хромоты, ХСН, хронической болезни почек, эректильной дисфункции. При этом объяснить повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с острыми воспалительными болезнями только влиянием традиционных факторов риска не удастся [2, 3].

У пациентов с коморбидными заболеваниями возрастает тяжесть состояния и ухудшается прогноз. Практикующим врачам-хирургам хорошо известно, что наличие сопутствующих заболеваний негативно влияет на течение и исходы заболеваний. В частности, коморбидные заболевания, особенно сердечно-сосудистые, значительно повышают смертность пациентов с диабетом второго типа, находящихся на перитонеальном диализе [1]. Важность коморбидности как неблагоприятного прогностического фактора подчеркивает и включение коморбидности в определение ХОБЛ (GOLD, 2011). Среди пациентов с тяжелой ХОБЛ в случае индекса коморбидности Чарлсона, равном 0, 1, 2 и более, смертность через 3 года составила 55, 65 и 82 % соответственно. В половине случаев пациенты со злокачественными новообразованиями молочной железы и простаты умирают от других заболеваний, в первую очередь от сердечно-сосудистых. Наличие коморбидности повышает риск повторных госпитализаций в течение 30 сут после перенесенного инфаркта миокарда [4, 20].

Научную новизну имеет также проблема разработки лечебной тактики при острой абдоминальной патологии и сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, проблема

оценки кардиоваскулярного риска с учетом неконвенционных факторов. Лечить несколько заболеваний можно последовательно или параллельно. Последовательная стратегия больше подходит для ситуаций, когда одно заболевание вызывает другое. В противном случае часто придется лечить оба заболевания одновременно.

Возможно, перспективным подходом будет подготовка специалистов по коморбидности, которые могут помогать врачам и пациентам в лечении сочетанных заболеваний. В настоящее время идут поиски эффективных организационных моделей интегральной медицины, которая определяется как континуум пациент-центрированных служб, организованных в систему медицинского обеспечения пациентов с хроническими заболеваниями, с целью достижения оптимального ежедневного функционирования и состояния здоровья пациентов, независимой и полноценной жизни в обществе. Интегрированное лечение позволяет существенно снизить частоту госпитализации, затраты на ресурсы и повысить качество жизни пациентов с коморбидной патологией. Учитывая возрастающую сложность выбора лекарственных препаратов в условиях коморбидности, перспективна разработка компьютерных программ, которые будут контролировать эффективность и безопасность выбора медикаментов.

Таким образом, представляется перспективным и практически значимым включать коморбидность в шкалы прогноза течения заболеваний и оценки кардиоваскулярного риска с целью увеличения точности предсказания неблагоприятных событий. Прогрессивно возрастающее количество шкал оценок тяжести состояния и прогноза при многих заболеваниях обосновывает необходимость разработать интегральную тактику оценки кардиоваскулярного риска и прогноза у пациентов с острой патологией гепатобилиарной системы, направленную на повышение качества оказания специализированной медицинской помощи.

Литература

1. Haynes A. B. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 491–499.
2. Glance L. G. et al. // *Ann. Surg.* 2012. Vol. 255. P. 696–702.
3. Bauer S. M., Cayne N. S., Veith F. J. // *J. Vasc. Surg.* 2010. Vol. 51. P. 242–251.
4. Goldman L. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 297. P. 845–850.
5. Detsky A. S. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2006. Vol. 146. P. 2131–2134.
6. Bouri S. et al. // *Heart.* 2014. Vol. 100. P. 456–464.
7. Devereaux P. J. et al. // *CMAJ.* 2005. Vol. 173. P. 627–634.
8. Weiser T. G. et al. // *Lancet.* 2008. Vol. 372. P. 139–144.
9. Gupta P. K. et al. // *Circulation.* 2011. Vol. 124. P. 381–387.
10. Ford M. K. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2010. Vol. 152. P. 26–35.
11. Priebe H. J. et al. // *Br. J. Anaesth.* 2005. Vol. 95. P. 3–19.
12. Weber M. et al. // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. P. 853–862.
13. Thygesen K. et al. // *Eur. Heart J.* 2012. Vol. 33. P. 2551–2567.
14. Dornellis J. et al. // *Heart.* 2006. Vol. 92. P. 1645–1650.
15. Moonesinghe S. R. et al. // *Anesthesiology.* 2013. Vol. 119. P. 959–981.
16. Jeger R. V. et al. // *Am. Heart J.* 2006. Vol. 151. P. 508–513.
17. Halm E. A. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 125. P. 433–441.
18. Holte K., Kehlet H. // *Br. J. Surg.* 2000. Vol. 87. P. 1480–1493.
19. Rosenmuller M. H. et al. // *Br. J. Surg.* 2013. Vol. 100. P. 886–894.
20. Wirthlin D. J. et al. // *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2008. Vol. 40. P. 453–468.

N. P. MITKOVSKAYA, S. I. TRETIAK, E. A. GRIGORENKO, D. S. GERASIMENOK

CARDIOVASCULAR RISK IN PATIENTS WITH THE PATHOLOGY OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

Summary

The article considers the main ways of assessment and correction of cardiovascular risks in patients of cardiologic profile, who have a co-morbid pathology of the hepatobiliary system. The article reveals the drawbacks of the existing assessment scales, the difficulties in making a differential diagnosis and in prescribing medication treatment. Criteria are found, which must be taken into account in selecting the therapeutic and diagnostic approach and prevention policy for patients with the co-morbid pathology.