

2016

выпуск

# ВОПРОСЫ ОРГАНИЗАЦИИ И ИНФОРМАТИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH  
ORGANIZATION AND  
INFORMATIZATION

ISSN 2219-6587

*Рецензируемый аналитико-информационный бюллетень*

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Издается Республиканским научно-практическим центром медицинских технологий,  
информатизации, управления и экономики здравоохранения с 1995 г.,  
выходит 4 раза в год

*Главный редактор*

М.М. САЧЕК

*Редакционная коллегия:*

Э.А. Вальчук  
И.В. Гаевский  
В.С. Глушапко  
А.А. Гракович  
В.И. Жарко  
В.А. Лапицкий  
И.Э. Липицкий  
И.Г. Лосицкий  
И.В. Малахова (зам. главного редактора)  
А.Г. Мрочек  
Н.Н. Шилипцевич  
Д.Л. Пиневиц  
С.М. Поляков  
В.Б. Смычек (председатель редакционной коллегии)  
Е.М. Тищенко  
Н.Е. Хейфец (отв. секретарь)  
Р.А. Часнойть  
Т.М. Шаршакова  
В.Е. Шевчук  
В.Д. Шило

*Адрес редакции:*

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 7а

Лаборатория основ стандартизации и оценки медицинских технологий РНПЦ МТ  
Тел. (017) 290-75-58; e-mail: infomed@belcmt.by

© Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации,  
управления и экономики здравоохранения Минздрава Республики Беларусь (РНПЦ МТ), 2016

может быть проявлением не только АНЦА васкулита, но и пурпуры Шенляйн-Геноха, криоглобулинемического васкулита, васкулита при сывороточной болезни, ревматоидного васкулита и других васкулитов с вовлечением малых сосудов [2, с.658-659.]. Основываясь только на оценке биопсийных данных, патолог может представить описательный диагноз (некротизирующий артериит или лейкоцитокластический ангиит) с дифференциальным диагнозом категорий васкулитов, которые могут быть причиной указанных повреждений.

Некротизирующее гранулематозное воспаление при гранулематозе с полиангиитом часто поражает верхние и нижние дыхательные пути (респираторный тракт), но может развиваться повсюду,

например, в дерме и под кожей, приводя к появлению красных плотных кожных узлов.

**Выводы.** Морфологическая диагностика васкулитов является надежным методом верификации заболевания, а в некоторых случаях и установления его этиологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Nomenclature of Systemic Vasculitides / J.C.Jennette [et al.] // Arthritis & Rheumatism. – 2013. Vol 65, №1. – P.1-11.
2. Neptinstall's Pathology of the Kidney: in 2 vol. / Ed by Jennette J.C. [et al.]. - Philadelphia: LippincottWilliams&Wilkins, 2007. – 1531p.
3. Раденска-Лоповок, С.Г. Ревматические заболевания. Морфологическая диагностика / С.Г.Раденска-Лоповок. – М., Практическая медицина, 2014. – 94с.

## КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКЕ ПО ДАННЫМ КЛИНИЧЕСКОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ

<sup>1</sup> В.Е.Ягур, <sup>1</sup> Н.Ю.Достанко, <sup>1</sup> К.А.Чиж, <sup>2</sup> Ю.М.Досин

<sup>1</sup> Белорусский государственный медицинский университет, г.Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный педагогический университет им. М.Танка, г.Минск, Республика Беларусь

*Проведено ретроспективное исследование коморбидности при системной красной волчанке (СКВ) по базе данных Республиканского центра ревматологии (212 больных, 709 наблюдений в динамике). Предложена комплексная оценка тяжести состояния больных СКВ, включающая степень тяжести СКВ (по Mex-SLEDAI), модифицированный индекс коморбидности Каплана-Фейнштейна (м-ИКФ) и индекс снижения функциональных резервов (ИСФР) организма по пяти системам. Изучена прогностическая ценность биомаркеров коморбидности.*

*Ключевые слова: системная красная волчанка, коморбидность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, патология желудочно-кишечного тракта, инфекции.*

**Введение.** Термин «коморбидность» предложил в 1970 году известный американский врач-эпидемиолог А.Р.Feinstein [1].

Некоторое время термины «коморбидность» и «полиморбидность» противопоставляли друг другу. Коморбидность определяли, как существование у больного двух и более хронических заболеваний, связанных между собой единым патогенетическим механизмом, а полиморбидность – как наличие у больного нескольких заболеваний, патогенетически не связанных между собой. В 1998г. Н.С.Крамер и М. van den Akker определили термин «коморбидность», как сочетание у одного больного двух и более хронических заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени вне зависимости от активности каждого из них [2].

Такой подход позволяет рассматривать термины «коморбидность» и «полиморбидность» («полипатия», «мультиморбидность») в качестве синонимов.

Коморбидность представляет собой одну из самых сложных и актуальных проблем современной медицины. В первую очередь с ней сталкиваются врачи-интернисты при работе с больными пожилого и старческого возраста, у которых с возрастом происходит «накопление» хронических заболеваний – в среднем у них диагностируют 4–5 заболеваний, что приводит к развитию «синдрома взаимного отягощения» [3].

Интерференция заболеваний затрудняет их диагностику и лечение, увеличивает риск осложнений, ухудшает качество жизни и прогноз.

Увеличение продолжительности жизни больных системной красной волчанкой (СКВ) также

сопровождается нарастанием коморбидности, которая обусловлена причинно-следственными взаимосвязями заболеваний, их единым патогенетическим механизмом, ятрогенией, общими инволюционными изменениями и случайными сочетаниями. Несмотря на то, что прогноз СКВ на фоне активной терапии улучшается, негативное воздействие коморбидности на смертность остается весьма существенным. При этом основная роль отводится, кардиоваскулярной патологии, инфекционным осложнениям, поражению желудочно-кишечного тракта.

**Цель исследования** – изучение коморбидности при СКВ для последующей оценки ее влияния на течение, лечение, исходы и прогноз заболевания.

**Материал и методы.** По дизайну данное исследование является ретроспективным. Оно было проведено по электронной базе данных Республиканского центра ревматологии, в которой собрана информация о 212 больных СКВ (709 наблюдений в динамике) – 192 женщины и 20 мужчин в возрасте от 16,1 до 68,3 лет при первичном наблюдении ( $M=33,2$ ;  $SD=12,3$  лет).

По четырем параметрам (степень повышения диастолического АД, заболевания сердца, поражение нервной системы, патология органов дыхания) вычисляли модифицированный индекс коморбидности Каплана-Фейнштейна (м-ИКФ) [4, 5]. По этой схеме низкий уровень коморбидности оценивается в 1 балл, умеренно высокий – в 2 балла и высокий – в 3 балла.

Индекс снижения функциональных резервов организма (ИСФР) вычисляли по формуле:  $ИСФР=100 - (120-X)$ , где  $X$  – возраст в годах [7]. Степени выраженности ИСФР в баллах:  $\leq 20$  – 0 баллов, от 20 до 40 – 1 балл, от 40 до 60 – 2 балла,  $\geq 60$  – 3 балла.

Подобный подход позволяет учитывать возраст пациента (наряду с тяжестью процесса и суммарной коморбидностью) в оценке тяжести состояния больных СКВ, которая, в свою очередь, может служить глобальным предиктором исхода заболевания. Категория «тяжесть состояния» (ТС) больного СКВ, включает в себя 3 параметра: степень тяжести СКВ по Mex-SLEDAI (0–3 балла), суммарную коморбидность по м-ИКМ (0–3 балла), ИСФР организма по пяти системам (0–3 балла). Низкая степень активности/тяжести по Mex-SLEDAI – 1–5 баллов; умеренная степень активности –  $\geq 6$  и  $\leq 10$  баллов; высокая степень активности  $\geq 11$  баллов. Тяжесть состояния устанавливается по сумме указанных трех параметров (степень Mex-SLEDAI + м-ИКФ + ИСФР): минималь-

ная  $ТС_1$  – 1–3 балла; умеренная  $ТС_2$  – 4–6 баллов; выраженная  $ТС_3$  – от 7–8 баллов; критическая  $ТС_4$  – 9 баллов.

Статистический анализ данных проводили в программах «MS Excel» и «Statistica 6.0». Для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, вычисляли: среднее значение (Mean), среднее квадратическое отклонение (Standart Deviation) в виде  $M (SD)$ , доверительный интервал по методу Вильсона ( $ДИ_{95}$ ). Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применяли двусторонний точный метод Фишера (ТМФ). Прогностическую ценность исследованных биомаркеров определяли с помощью прогностического отношения шансов (pOR), отношения правдоподобия положительно ( $LR+$ ) и отрицательного ( $LR-$ ) тестов [8].

**Результаты.** В данном сообщении приведены результаты анализа коморбидных состояний по болезням системы кровообращения (БСК) и болезням органов пищеварения (БОП), которые, судя по литературным данным, в наибольшей степени отражаются на прогнозе и выживаемости больных СКВ.

Кроме того, была изучена частота встречаемости интеркуррентных заболеваний (острые инфекции, пневмонии) и очагов хронической инфекции (ОХИ), при этом различали 4 подгруппы ОХИ: 1)  $ОХИ_1$  – патология носоглотки, придаточных пазух носа, среднего уха; 2)  $ОХИ_2$  – патология желчного пузыря и желчевыводящих путей; 3)  $ОХИ_3$  – инфекция мочевых путей; 4)  $ОХИ_4$  – хроническое воспаление оболочек глаза, слизистой полости рта.

Частоту встречаемости болезней системы кровообращения (БСК) среди больных СКВ рассмотрим на примере двух коморбидных состояний: синдром артериальной гипертензии (синдром АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС). При первичном наблюдении ( $H_1$ ) средний возраст больных составил 33,2 (12,3) года. Синдром АГ был выявлен у 39 больных (34 женщины, 5 мужчин) – 18,4%, 17,7% и 25,0% соответственно. Различия в частоте встречаемости синдрома АГ между женщинами и мужчинами не являются статистически значимыми по двустороннему точному критерию Фишера ( $p=0,591$ ). Доля первичной АГ (ПАГ) в общей группе больных СКВ с синдромом АГ составила 12,8%. Доверительный интервал ( $ДИ_{95}$ ) по методу Вильсона – 5,6–26,7%.

При последующих наблюдениях доля больных СКВ с синдромом АГ, без учета гендерных различий (статистически не значимы), была следующей (средний возраст больных при  $H_2$ – $H_3$  наблюдени-

ях, доля,  $DI_{95}$ ):  $H_2$  – 35,7 лет, 23,5% (17,4–30,9%);  $H_3$  – 39,6 лет, 34,9% (26,5–44,4%);  $H_4$  – 41,6 год, 48,6% (37,6–59,8%);  $H_5$  – 46,7 лет, 52,9% (37,0–68,0%). Таким образом, за 13-летний период наблюдений доля больных с синдромом АГ, а это были, преимущественно, больные с вторичной артериальной гипертензией (ВАГ), увеличилась почти в три раза (2,9), что статистически высоко значимо ( $p < 0,001$ ). Вторичную АГ при СКВ можно рассматривать, по Н.С.Крамер и М. van den Akker, как смешанную коморбидность (причинную и ятрогенную), обусловленную, в основном, люпус-нефритом и терапией глюкокортикостероидами (ГКС). В подгруппе больных с люпус-нефритом ВАГ была выявлена в 47,1% (39,4–54,9%) случаев, а у больных без люпус-нефрита – лишь в 10,5% (4,9–21,1%) случаев. Установленные различия высоко статистически значимы ( $p < 0,001$ ) и патогенетически легко объяснимы.

Прогностическое отношение шансов (pOR) развития ВАГ у больных с люпус-нефритом составило 7,6 (3,1–18,2). В отсутствие люпус-нефрита риск развития ВАГ снижается в 5 раз.

Неблагоприятные побочные реакции (НПР) при длительном приеме ГКС в виде «кушингоида» (лунообразное лицо, стрии, гирсутизм, гиперпигментация, фурункулез) также повышают риск развития ВАГ. В нашем исследовании «кушингоид» был выявлен у 29 больных (13,7%). При его наличии частота ВАГ составила 62,5% (42,7–78,8%), а в его отсутствие – 34,0% (27,7–41,1%). Различия статистически значимы ( $p = 0,014$ ), pOR=3,2 (1,4–7,6).

ИБС была выявлена у 9 больных СКВ (7 женщин, 2 мужчин), т.е. у 4,2% больных в общей выборке (3,6% – среди женщин, 10,0% – среди мужчин), причем это коморбидное состояние было обнаружено спустя в среднем 15 лет от момента первичного наблюдения – 41,4 (7,9) лет и 56,8 (6,7) лет соответственно, что, в принципе, можно объяснить с позиции возраста, а не за счет СКВ.

Гастрит и язва (в статусе и анамнезе) были выявлены у 42 больных (19,8%): 19,8% среди женщин и 20,0% среди мужчин. Клинические проявления неблагоприятных побочных реакций на ГКС в виде «кушингоида» были ассоциированы с более высокой частотой встречаемости гастрита/язвы – 34,5% (в отсутствие «кушингоида» – 17,5%). Различия статистически значимы ( $p = 0,044$ ).

Интеркуррентные заболевания (острые инфекции, пневмонии) были выявлены у 28 больных (13,2%): пневмонии – у 17 (8,0%), острые инфекции (сепсис, герпес зостер, рожистое воспаление и др.) – у 11 (5,2%).

Очаги хронической инфекции суммарно (ОХИ<sub>1-4</sub>) были обнаружены у 69 больных (32,5%): ОХИ<sub>1</sub> – 11,3%; ОХИ<sub>2</sub> – 11,3%; ОХИ<sub>3</sub> – 15,1%; ОХИ<sub>4</sub> – 3,8%. У ряда больных было несколько ОХИ, например, ОХИ<sub>1</sub>+ОХИ<sub>3</sub> – 2,8%.

Мех-SLEDAI значительно колебался не только во всей выборке (min=2, max=25), но и у отдельно взятых больных при их длительном наблюдении. При  $H_1$  низкая степень активности/тяжести болезни (1–5 баллов) была установлена у 66 больных (31,1%;  $DI_{95}$  25,3–37,7%), умеренная степень активности/тяжести (6–10 баллов) – у 96 больных (45,3%; 38,7–50,0%), высокая степень активности/тяжести ( $\geq 11$  баллов) – у 50 больных (23,6%; 18,4–29,7%). При  $H_3$ , т.е. спустя в среднем 6,4 лет от  $H_1$ , аналогичные частоты степеней активности/тяжести болезни были следующими: 21,7%; 58,5% и 19,8%; а при  $H_5$  (спустя в среднем 13,4 лет) – 17,3%; 57,7% и 25,9%.

За весь период наблюдения средний и высокий индекс коморбидности (м-ИКФ2) установлен в 120 случаях (16,9%): при  $H_1$  – 4,7%; при  $H_3$  (средний период наблюдения 6,4 года) – 13,2%; при  $H_6$  (13,4 лет) – 27,8%. Различия между  $H_1$  и  $H_3$ , а также между  $H_1$  и  $H_6$ , статистически значимы –  $p = 0,016$  и  $p < 0,001$  соответственно.

Тяжесть состояния (ТС) больных СКВ с учетом 3 параметров (степень Мех-SLEDAI + степень м-ИКФ + степень ИСФР) колебалась во всей выборке от 1 до 9. Степень ТС<sub>1</sub> при  $H_1$  была установлена в 49,1% случаев, ТС<sub>2</sub> – 50,0%, ТС<sub>3</sub> – 0,9%, ТС<sub>4</sub> – 0,0%; при  $H_3$  – 28,3%; 67,0% и 4,7% соответственно.

**Заключение.** В настоящее время большое внимание уделяется коморбидности, так как она влияет на частоту обострений, тяжесть течения и активность основной болезни, эффективность проводимой терапии, НПР на лекарства, качество и продолжительность жизни. Определение активности (тяжести) СКВ с помощью ряда индексов (SLEDAI, Мех-SLEDAI, BILAG, ECLAM и др.) наряду с вычислением индексов коморбидности (Charlson comorbidity index, Kaplan-Feinstein index, DUKE Severity Of Illnes) позволяет определить общую тяжесть состояния пациента, а значит более достоверно прогнозировать течение болезни [4]. Еще раз подчеркнем, что тяжесть болезни и тяжесть состояния пациента – не одно и то же. «Тяжесть состояния» пациента более широкое понятие, нежели «тяжесть болезни», ибо «тяжесть состояния» включает в себя груз сопутствующих заболеваний (суммарная коморбидность), а также степень снижения функциональных резервов пяти «ключевых» систем организма человека в

зависимости от возраста. Полученные данные свидетельствуют о наличии обратной функциональной зависимости ИСФР организма от возраста, что позволяет использовать параметр «возраст» не в виде умозрительных диапазонов с их балловой оценкой, как это предложено в Charlson comorbidity index, а в виде обоснованной с физиологической точки зрения величины.

**Выводы:**

1. Синдром АГ при СКВ обусловлен преимущественно ВАГ – при  $H_1$  она была выявлена в 87,2% (ДИ<sub>95</sub> 73,3–94,4%) случаев.

2. В процессе динамического наблюдения число больных СКВ с ВАГ (без учета гендерных различий) выросло за 13 лет в 2,9 раза, что высоко статистически значимо при сравнении  $H_1$  и  $H_3$  ( $p < 0,001$ ).

3. В подгруппе больных с люпус-нефритом ВАГ была установлена в 47,1% (39,4–54,9%) случаев, а у больных без люпус-нефрита – лишь в 10,5% (4,9–21,1%) случаев – различия высоко статистически значимы ( $p < 0,001$ ).

4. Прогностическое отношение шансов развития ВАГ у больных с люпус-нефритом составило 7,6 (3,1–18,2); в отсутствие люпус-нефрита риск развития ВАГ снижается в 5 раз.

5. При наличии НПР на ГКС («кушингоид») частота ВАГ составила 62,5% (42,7–78,8%), а в его отсутствие – 34,0% (27,7–41,1%) – различия статистически значимы ( $p = 0,014$ ),  $pOR = 3,2$  (1,4–7,6).

6. ИБС была выявлена у лишь 9 больных СКВ (4,2% в общей выборке; 3,6% – среди женщин, 10,0% – среди мужчин), причем это коморбидное состояние было обнаружено спустя в среднем 15 лет от момента  $H_1$ , что можно объяснить с позиции возраста, а не за счет СКВ.

7. Гастрит и язва были выявлены у 42 больных – 19,8% (15,0–25,7%), одинаково часто среди женщин и мужчин; при наличии НПР на ГКС («кушингоид») эндоскопические проявления гастрита/язвы встречались почти в 2 раза чаще (34,5%), нежели в отсутствие «кушингоида» – 17,5% ( $p = 0,044$ ).

8. Интеркуррентные заболевания (острые инфекции, пневмонии) были выявлены у 28 больных (13,2%), а очаги хронической инфекции – у 69 больных (32,5%).

9. С возрастом индекс коморбидности ( $m-ИКФ \geq 2$ ) существенно нарастает: при  $H_1$  – 4,7%; при  $H_3$  (средний период наблюдения 6,4 года) – 13,2%; при  $H_6$  (13,4 года) – 27,8%; различия между  $H_1$  и  $H_3$ , а также между  $H_1$  и  $H_6$ , статистически значимы –  $p = 0,016$  и  $p < 0,001$  соответственно.

10. При использовании комплексной оценки тяжести состояния больных СКВ по трем параметрам

(степень Mex-SLEDAI + степень  $m-ИКФ$  + степень ИСФР) можно более адекватно оценивать эффективность проводимой терапии и решать вопросы врачебно-трудовой экспертизы.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Feinstein, A.R. Pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease / A.R. Feinstein // J. Chronic Disease. – 1970. – Vol.23, No.7. – P.455-468.
2. Нургазизова, А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» / А.К.Нургазизова // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т.95, №2. – С.292-296.
3. Фесенко, Э.В. Полиморбидность в пожилом возрасте и проблемы приверженности к фармакотерапии / Э.В.Фесенко [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. – 2012. – Вып.18/1, №10 (129). – С.12-16.
4. Сорока, Н.Ф. Количественная клиническая ревматология / Н.Ф.Сорока, В.Е.Ягур. – Минск: Ризола-Принт, 2011. – 96с.
5. Piccirillo, J.F. Inclusion of comorbidity in a staging system for head and neck cancer / J.F.Piccirillo // Oncology. – 1995. – Vol.9. – P.831-836.
6. Fries, J.F. The Compression of Morbidity / J.F.Fries // The Milbank Memorial Fund Quarterly. – 1983. – Vol.1, No.3. – P.397-419.
7. Ягур, В.Е. Количественная оценка функциональных резервов организма у больных ревматоидным артритом / В.Е.Ягур // Український ревматологічний журнал. – 2009. – №3. – С.45-46.
8. Халафян, А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных / А.А.Халафян. – М.: Бином-Пресс, 2008. – 512с.

**COMORBIDITY IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACCORDING TO CLINICAL EXAMINATION**

**Yagur V.E.<sup>1</sup>, Dostanko N.Yu.<sup>1</sup>, Chizh K.A.<sup>1</sup>, Dosin Yu.M.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> M.Tank Belorussian State Pedagogical University, Minsk, Republic of Belarus

The retrospective study of co-morbidity in system lupus erythematosus (SLE) was conducted on the database of Republican Rheumatologic Center (212 patients, 709 visits). The integrated assessment of patient severity including SLE severity (Mex-SLEDAI), modified Caplan-Feinstein co-morbidity index ( $m-ИКФ$ ) and index of functional reserve decline (IFRD) on five organ systems was proposed. The prognostic value of co-morbidity biomarkers was investigated.

Keywords: systemic lupus erythematosus, comorbidity, coronary artery disease, hypertension, gastrointestinal disorders, infections.