

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

## ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГАСТРОПАТИИ, ИНДУЦИРУЕМОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ СРЕДСТВАМИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е.А. ДИКЕРЕВА, Е.В. МАКАРЕНКО, С.И. ПИМАНОВ

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2015. – Том 14, №5. – С. 46-56.

## THE PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT OF GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

E.A. DIKAREVA, E.V. MAKARENKO, S.I. PIMANOV

Educational Establishment «Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University», Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2015;14(5):46-56.

---

### Резюме.

Цель исследования – провести оценку риска развития эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки (СО) гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка у пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Оценка прогнозирования риска развития гастропатии, индуцированной приёмом НПВС (НПВС-гастропатии), с применением методов дискриминантного анализа и множественной логистической регрессии проведена у 360 пациентов (298 женщин и 62 мужчин) с РА с использованием следующих клинических характеристик: возраст, наличие в анамнезе осложнённой или неосложнённой гастродуоденальной язвы, приём глюкокортикостероидов, антиагрегантов, длительность заболевания РА, пол, наличие сопутствующих заболеваний, применение ингибиторов протонной помпы, продолжительность употребления НПВС, одновременный приём сразу двух лекарственных средств из группы НПВС, курение, употребление алкоголя в дозах больше безопасных, а также присутствие симптомов диспепсии. Оценка риска возникновения НПВС-гастропатии, на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка (атрофия, воспаление, активность СО, количество лимфоидных фолликулов и степень обсемененности микроорганизмом *Helicobacter pylori* в фундальном и антральном отделах желудка), выполнена у 179 пациентов (145 женщин и 34 мужчины) с РА.

Результаты. Применяя методы дискриминантного и логистического регрессионного анализов, проводили оценку риска развития НПВС-гастропатии, на основе только клинических характеристик, а также используя одновременно клинические характеристики и морфологические показатели СО желудка.

Заключение. Наиболее высокие диагностические возможности в оценке риска развития НПВС-гастропатии продемонстрировали методы дискриминантного и логистического регрессионного анализа с использованием клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка.

*Ключевые слова:* нестероидные противовоспалительные средства, факторы риска.

### Abstract.

Objectives. To make an evaluation of the risk of the development of erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane (MM) of the gastroduodenal zone induced by the intake of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on the basis of clinical and morphological parameters of the gastric mucosa in patients with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. The evaluation of predicting the risk of gastropathy development induced by the intake

of NSAIDs (NSAID-gastropathy) with the application of discriminant analysis and multiple logistic regression was made in 360 patients (298 women and 62 men) with RA using the following clinical characteristics: age, the presence of complicated or uncomplicated gastroduodenal ulcer in their anamnesis, the intake of glucocorticoids, antiplatelet agents, duration of RA disease, gender, the presence of co-morbidities, the use of proton pump inhibitors, the duration of NSAIDs administration, simultaneous intake of two drugs from the group of NSAIDs, smoking, drinking alcohol in doses greater than the safe ones as well as the presence of dyspepsia symptoms.

The assessment of the risk of NSAID-gastropathy development, based on clinical features and morphological parameters of MM of the stomach (atrophy, inflammation, the activity of MM, the amount of lymphoid follicles and the degree of the microorganism *Helicobacter pylori* contamination in the fundal and antral parts of the stomach) was made in 179 patients (145 women and 34 men) with RA.

Results. The assessment of the risk of NSAID-gastropathy development, based only on clinical characteristics, as well as using both clinical features and morphological parameters of the gastric MM was made using the methods of discriminant and logistic regression analyses.

Conclusions. The methods of discriminant and logistic regression analyses with the use of both clinical features and morphological parameters of the gastric MM have demonstrated the highest diagnostic possibilities in assessing the risk of NSAID-gastropathy development.

*Key words: nonsteroid anti-inflammatory drugs, risk factors.*

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются одними из наиболее часто назначаемых лекарственных средств во всём мире. Однако их использование связано с появлением ряда побочных эффектов [1]. Одним из наиболее часто встречающихся негативных проявлений, связанных с употреблением этой группы лекарственных средств, является гастропатия, индуцированная приёмом НПВС (НПВС-гастропатия), которая характеризуется возникновением эрозий и язв слизистой оболочки (СО) желудка и двенадцатиперстной кишки [2]. Несмотря на большое количество работ, посвящённых проблеме диагностики и профилактики НПВС-гастропатии, частота формирования эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны и опасных для жизни осложнений остается высокой [3-5].

Предотвращение развития НПВС-гастропатии основано на своевременном её прогнозировании. Важной задачей в диагностике и профилактике НПВС-гастропатии является определение индивидуального прогноза её развития. Установлено влияние следующих факторов на риск возникновения эрозий и язв, связанных с приемом НПВС: наличие в анамнезе осложнённой и неосложнённой язвенной болезни; пожилой возраст; использование высокой дозы НПВС; одновременное употребление двух или более лекарственных средств из группы НПВС; совместный приём НПВС с антиагрегантами, глюкокортикостероидами (ГКС) или антикоагулянтами. Существующие

международные согласительные документы рекомендуют стратифицировать пациентов, принимающих НПВС, в группы риска в соответствии с имеющимися у них факторами риска, что позволяет определить тактику лечения и профилактики НПВС-гастропатии [6-9].

В то же время в Республике Беларусь отсутствуют исследования по оценке значимости факторов риска, которые были определены международными рекомендациями у пациентов с ревматоидным артритом (РА), длительно принимающих НПВС.

В проведенном нами ранее исследовании установлены отличия морфологических показателей СО желудка у пациентов с РА, имеющих НПВС-гастропатию и без таковой [11, 12]. Полученные данные позволили предположить, что морфологические характеристики СО желудка также могут иметь прогностическое значение в развитии гастродуоденальных эрозивно-язвенных изменений при длительном приеме НПВС.

Доказательный отбор факторов риска формирования НПВС-гастропатии представляет собой отдельную сложную задачу. Для прогнозирования вероятности развития события по имеющимся независимым признакам и построения математической модели используются методы дискриминантного и логистического регрессионного анализов [13]. Эти методы широко используются в различных областях медицины для оценки риска развития предполагаемого события [14-22]. В то же время отсутствует сравнительный анализ различных математических моделей прогно-

зирования формирования НПВС-гастропатии с учетом приводящих к ней различных стандартных и модифицированных (расширенных) факторов риска.

Цель исследования – провести оценку риска развития эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом НПВС, на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка у пациентов с РА.

### Материал и методы

В исследование по прогнозированию риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик было включено 360 пациентов (298 женщин и 62 мужчины) с РА, которые в течение длительного времени принимали НПВС. Диагноз РА устанавливался в соответствии с классификационными критериями Американской коллегии ревматологов для РА (1987 г.) [23]. Возраст обследованных составил 54 (48; 61) года (здесь и далее данные представлены в виде: Ме (25; 75), где Ме – медиана, (25; 75) – 25-й и 75-й процентиля). Продолжительность заболевания суставов была 7 (3; 13) лет, а длительность приёма НПВС равнялась 6 (3; 10) лет. Пациенты принимали один из следующих НПВС: нимесулид, диклофенак, мелоксикам, индометацин, ибупрофен или ацеклофенак в стандартной дозе.

В качестве факторов, которые способны оказать влияние на развитие НПВС-гастропатии, были выбраны следующие клинические данные: возраст, наличие в анамнезе осложнённой или неосложнённой гастродуоденальной язвы, приём ГКС, использование антиагрегантов, длительность заболевания РА, пол, наличие сопутствующих заболеваний, применение ингибиторов протонной помпы (ИПП), продолжительность употребления НПВС, одновременный приём сразу двух лекарственных средств из группы НПВС, курение, употребление алкоголя в дозах больше безопасных, а также присутствие симптомов диспепсии.

Группирующим признаком явилось наличие или отсутствие НПВС-гастропатии по результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС). НПВС-гастропатию диагностировали при обнаружении эрозивно-язвенных повреждений СО желудка и/или двенадцатиперстной кишки.

Оценка возможности прогнозирования возникновения НПВС-гастропатии, основанная на анализе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка, выполнена у 179 пациентов (145 женщин и 34 мужчины) с РА в возрасте 54 (48; 60) года с длительностью приёма НПВС равной 5 (3; 10) годам. Продолжительность заболевания суставов была равна 6 (3; 12) годам.

Для морфологического исследования во время проведения ЭГДС получали по два биоптата из антрального и фундального отделов желудка. Описание гистологических препаратов осуществлялось в соответствии с Хьюстонской модификацией Сиднейской системы [24]. Последующий анализ базировался на среднем значении таких морфологических показателей как атрофия, воспаление (моноклеточная инфильтрация), активность воспаления (нейтрофильная инфильтрация) СО, количество лимфоидных фолликулов и степень обсемененности микроорганизмом *Helicobacter pylori* в фундальном и антральном отделах СО желудка.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 23. Оценка соответствия нормальному распределению осуществлялась при помощи теста Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для математического моделирования риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических данных и морфологических показателей СО желудка использовался дискриминантный и логистический регрессионный анализы. Пошаговый дискриминантный анализ выполнялся при F-включении в модель равном 0,05 и при F-исключении равняющимся 0,1. Используя генератор случайных чисел, перед проведением дискриминантного и логистического регрессионного анализов, выделяли 50 субъектов из анализируемой группы, которые представляли собой экзаменационную выборку (по 25 человек с наличием или отсутствием НПВС-гастропатии). Оставшиеся пациенты составляли обучающую выборку.

Принадлежность каждого участника исследования к группе с НПВС-гастропатией или без таковой определялась на основе расчёта линейной дискриминантной функции по формуле 1:

$$Y=C+A_1 \times X_1 + A_2 \times X_2 + \dots + A_n \times X_n, \quad (1)$$

где  $C$  – константа;

$A$  – коэффициент, рассчитанный в ходе проведения дискриминантного анализа;

$X$  – наиболее информативный из анализируемых признаков.

Вероятность развития НПВС-гастропатии с использованием множественного регрессионного анализа рассчитывалась по формулам 2 и 3:

$$Y = \frac{f}{1+f}, \quad (2)$$

$$f = \exp(b_0 + b_1 \times X_1 + b_2 \times X_2 + \dots + b_n \times X_n), \quad (3)$$

где  $b_0$  – константа;

$b_1, b_2, b_n$  – регрессионные коэффициенты параметров;

$X_1, X_2, X_n$  – значения параметров.

Критерием вероятности развития НПВС-гастропатии при проведении логистического регрессионного анализа являлось пороговое значение  $Y \geq 0,5$ , которое было рассчитано с использованием логистической функции.

При оценке методов выявления риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических данных и морфологических показателей СО желудка вычислялись следующие показатели (формула 4, 5, 6):

$$T = \frac{\text{ИП} + \text{ИО}}{\text{ИП} + \text{ЛП} + \text{ЛО} + \text{ИО}} \times 100\% \quad (4)$$

$$Ч = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП} + \text{ЛО}} \times 100\% \quad (5)$$

$$С = \frac{\text{ИО}}{\text{ЛП} + \text{ИО}} \times 100\%, \quad (6)$$

где  $T$  – точность;

$С$  – специфичность;

$Ч$  – чувствительность;

ИП – истинноположительные результаты;

ИО – истинноотрицательные результаты;

ЛП – ложноположительные результаты;

ЛО – ложноотрицательные результаты.

## Результаты и обсуждение

Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик с использованием дискриминантного анализа

Пошаговым дискриминантным анализом были выделены следующие наиболее значимые клинические характеристики, которые способны оказать влияние на вероятность развития НПВС-гастропатии: одновременный приём двух НПВС, наличие язвенного анамнеза, курение, пол (табл. 1).

Для определения принадлежности пациента к группе с наличием или отсутствием НПВС-гастропатии были рассчитаны коэффициенты регрессии для линейной дискриминантной функции (формула 7):

$$Y = -0,417 + 6,260 \times X_1 + 1,117 \times X_2 + 2,106 \times X_3 - 1,335 \times X_4, \quad (7)$$

где  $X_1$  – одновременный приём двух НПВС;

$X_2$  – наличие язвенного анамнеза;

$X_3$  – курение;

$X_4$  – пол.

Модель линейной дискриминантной функции для прогнозирования риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических данных имела высокую статистическую значимость ( $p < 0,001$ ).

В обучающей выборке в группе из 238 пациентов без НПВС-гастропатии по данным ЭГДС корректное прогнозирование наблюдалось в 171 случае (71,8%). Правильная диагностика НПВС-гастропатии была выполнена у 39 (54,2%) из 72 человек. При этом точность диагностики составила 67,7%, чувствительность – 54,2% и специфичность – 71,8%.

Таблица 1 – Переменные, включённые в модель дискриминантного анализа, основанного на клинических характеристиках

Переменные	$\lambda$ -Уилкса	F	p
Одновременный приём двух НПВС*	0,946	17,647	< 0,001
Наличие язвенного анамнеза*	0,916	14,056	< 0,001
Курение*	0,905	10,750	< 0,001
Пол**	0,890	9,392	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость;  $\lambda$ -Уилкса – отношение меры внутригрупповой изменчивости к мере общей изменчивости; F – статистическая значимость при дискриминации между совокупностями; \* – дихотомические переменные: 0 – нет, 1 – да; \*\* – дихотомическая переменная пола: 0 – женский пол, 1 – мужской пол.

Проверка работоспособности модели проводилась на экзаменационной выборке. Из 25 пациентов экзаменационной выборки с НПВС-гастропатией корректное прогнозирование было у 12 человек (48,0%). В экзаменационной выборке без эрозивно-язвенных повреждений СО гастродуоденальной зоны, индуцированных приёмом НПВС, правильный прогноз был выполнен у двадцати пациентов (80,0%). Диагностическая точность модели дискриминантного анализа, основанного только на клинических данных, составила 64,0%, чувствительность – 48,0% и специфичность – 80,0%.

**Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик с использованием логистического регрессионного анализа**

Выбранные путем дискриминантного анализа наиболее значимые прогностические факторы развития НПВС-гастропатии (одновременный приём двух НПВС, наличие язвенного анамнеза, курение и пол) были включены в логистический регрессионный анализ. В ходе выполнения стандартной процедуры логистического регрессионного анализа установлено, что статистическая значимость независимой переменной, характеризующей одновременный приём двух НПВС, равна 0,999. По этой причине она была исключена из модели логистической регрессии. Результаты проведенного анализа с использованием трёх оставшихся независимых переменных, представленных в таблице 2.

Полученные коэффициенты были включены в формулу 2. В итоге формула логистической регрессии приобрела следующий вид (формула 8):

$$Y = \exp(-1,462 + 1,601 \times X_1 - 1,221 \times X_2 + 0,792 \times X_3) / (1 + \exp(-1,462 + 1,601 \times X_1 - 1,221 \times X_2 + 0,792 \times X_3)), \quad (8)$$

где  $X_1$  – курение;

$X_2$  – пол;

$X_3$  – наличие язвенного анамнеза.

Параметры логистической модели:  $\chi^2=15,439$ ,  $p=0,001$ .

При использовании логистического регрессионного анализа, в обучающей выборке из 238 обследованных без НПВС-гастропатии правильно были оценены 236 пациентов (99,2%). В группе с НПВС-гастропатией корректное определение этой патологии было выполнено только в 3 (4,2%) из 72 случаев. Диагностическая точность логистической модели в обучающей выборке равнялась 77,1%, чувствительность – 4,2% и специфичность – 99,2%.

При проверке работоспособности данной модели на экзаменационной выборке установлено, что в группе пациентов без НПВС-гастропатии правильный диагноз был установлен у всех 25 обследованных (100,0%). В то же время выявление НПВС-гастропатии было только в 1 случае (4,0%). Диагностическая точность модели в экзаменационной выборке составила 52,0%, чувствительность – 4,0% и специфичность – 100,0%.

Таким образом, модель логистического регрессионного анализа, основанная на клинических показателях, имеет низкую чувствительность и не позволяет достаточно надежно прогнозировать вероятность развития НПВС-гастропатии.

**Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей**

Таблица 2 – Коэффициенты логистической регрессии и их значимость для оценки развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	$\chi^2$ Вальда	p
Курение*	1,601	0,635	6,347	0,012
Пол**	-1,221	0,629	3,770	0,042
Наличие язвенного анамнеза*	0,792	0,292	7,369	0,007
$B_0$	-1,462	0,179	66,806	$\leq 0,001$

Примечание:  $B_0$  – константа; B – регрессионный коэффициент; p – статистическая значимость;  $\chi^2$  Вальда – вклад отдельных предикторов; \* – дихотомические переменные: 0 – нет, 1 – да; \*\* – дихотомическая переменная пола: 0 – женский пол, 1 – мужской пол.

**слизистой оболочки желудка с использованием дискриминантного анализа**

Пошаговым дискриминантным анализом были выделены наиболее значимые из клинических и морфологических показателей, которые могут определять вероятность развития НПВС-гастропатии: одновременный приём двух НПВС, длительность приёма НПВС, возраст пациентов и атрофия СО фундального отдела желудка (табл. 3).

Для разделения пациентов на группы с НПВС-гастропатией и без таковой были вычислены коэффициенты регрессии в линейной дискриминантной функции (формула 9):

$$Y = -0,045 + 0,987 \times X_1 - 2,731 \times X_2 - 0,34 \times X_3 + 0,229 \times X_4, \quad (9)$$

где  $X_1$  – атрофия СО фундального отдела желудка;

$X_2$  – одновременный приём двух НПВС;

$X_3$  – возраст;

$X_4$  – длительность использования НПВС.

Модель линейной дискриминантной функции для прогнозирования риска развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка имела высокую статистическую значимость ( $p < 0,001$ ).

В обучающей выборке в группе из 85 пациентов без НПВС-гастропатии корректное прогнозирование наблюдалось в 65 случаях (76,5%). В группе обследованных с НПВС-гастропатией, включавшей 44 участника исследования, правильный прогноз был сделан у 35 пациентов (79,5%). Диагностическая точность составила 77,5%, чувствительность – 79,5% и специфичность – 76,5%.

При проверке работоспособности модели на экзаменационной выборке, корректное прогнозирование было выполнено у 20 (80,0%) из

25 пациентов с НПВС-гастропатией и 19 человек (76,0%) без эрозивно-язвенных изменений гастродуоденальной зоны. Диагностическая точность модели дискриминантного анализа, основанного на клинических данных и морфологических показателях СО желудка, на экзаменационной выборке составила 78,0%, чувствительность – 80,0% и специфичность – 76,0%.

**Прогнозирование риска возникновения НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей слизистой оболочки желудка, с использованием логистического регрессионного анализа**

В логистический регрессионный анализ были включены клинические характеристики и морфологические показатели, выбранные путем дискриминантного анализа (одновременный приём двух НПВС, длительность использования НПВС, возраст и атрофия СО фундального отдела желудка). В связи с тем, что статистическая значимость независимой переменной, характеризующей одновременный приём двух НПВС составила 0,999, а независимой переменной, определяющей длительность использования НПВС – 0,062, эти переменные были исключены. Дальнейшая процедура логистического регрессионного анализа осуществлялась с использованием двух независимых переменных, представленных в таблице 4.

Полученные коэффициенты были включены в формулу 2. В итоге формула логистической регрессии приобрела следующий вид (формула 10):

$$Y = \exp(-2,453 - 1,390 \times X_1 + 0,053 \times X_2) / (1 + \exp(-2,453 - 1,390 \times X_1 + 0,053 \times X_2)), \quad (10)$$

где  $X_1$  – атрофия СО фундального отдела;

$X_2$  – возраст;

Таблица 3 – Переменные, включённые в модель дискриминантного анализа, основанного на клинических характеристиках и морфологических показателях слизистой оболочки желудка

Переменные	$\lambda$ -Уилкса	F	p
Атрофия слизистой оболочки фундального отдела желудка	0,799	31,258	< 0,001
Одновременный приём двух НПВС*	0,715	24,518	< 0,001
Длительность использования НПВС	0,687	18,493	< 0,001
Возраст	0,665	15,252	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость;  $\lambda$ -Уилкса – отношение меры внутригрупповой изменчивости к мере общей изменчивости; F - статистическая значимость при дискриминации между совокупностями; \* – дихотомическая переменная: 0 – нет, 1 – да.

Таблица 4 – Коэффициенты логистической регрессии и их значимость для оценки развития НПВС-гастропатии на основе клинических характеристик и морфологических показателей слизистой оболочки желудка

Показатель	B	Среднеквадратичная ошибка	$\chi^2$ Вальда	p
Атрофия слизистой оболочки фундального отдела	-1,390	0,305	20,750	< 0,0001
Возраст	0,053	0,023	5,486	0,019
$B_0$	-2,453	1,247	3,871	0,049

Примечание:  $B_0$  – константа, B – регрессионный коэффициент, p – статистическая значимость;  $\chi^2$  Вальда – относительный вклад отдельных предикторов.

Параметры логистической модели:  $\chi^2=34,504$ ,  $p<0,001$ .

Используя логистический регрессионный анализ, в обучающей выборке из 85 обследованных без НПВС-гастропатии правильно были определены диагнозы 69 пациентов (81,2%), а корректное прогнозирование НПВС-гастропатии было выполнено в 24 (54,5%) из 44 случаев. Диагностическая точность логистической модели в обучающей выборке равнялась 72,1%, чувствительность – 54,5% и специфичность – 81,2%.

В ходе проверки работоспособности полученной модели на экзаменационной группе правильный прогноз был сделан у 20 (80,0%) из 25 обследованных без НПВС-гастропатии и у 16 (64,0%) из 25 пациентов с НПВС-гастропатией. Диагностическая точность логистической модели, основанной на клинических характеристиках и морфологических показателях СО желудка, в экзаменационной выборке составила 72,0%, чувствительность – 64,0% и специфичность – 80,0%.

Методы логистической регрессии и дискриминантного анализа применяются в клинической практике в различных странах мира для создания математических моделей прогнозирования различных состояний, в том числе у пациентов с патологией суставов, использующих различные НПВС.

В фундаментальном многоцентровом проспективном исследовании, выполненном J.F. Fries и др., оценивались факторы риска серьезных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, приводящих к госпитализации или смерти пациентов, принимающих НПВС. В исследование было включено 2747 пациентов с РА и 1091 – с остеоартрозом. Выполненный пошаговый логистический регрес-

сионный анализ позволил выделить наиболее значимые факторы риска: возраст, использование преднизолона, наличие предыдущих гастроинтестинальных побочных эффектов, связанных с приемом НПВС, степень инвалидности и доза НПВС. На основе перечисленных факторов была предложена шкала для расчета риска госпитализации в связи с возникновением осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта или смерти в течение ближайших 12 месяцев. Авторы исследования полагают, что знание факторов риска НПВС-гастропатии позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском и своевременно назначать необходимое лечение [15].

A. Lanas и др. оценивали риск возникновения кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, индуцированных использованием селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, традиционных НПВС, аспирина или их комбинации. Анализ факторов риска был выполнен в исследовании с дизайном случай-контроль с участием 2777 пациентов с гастроинтестинальными кровотечениями и 5532 человек контрольной группы. В модель логистического регрессионного анализа были включены следующие переменные: возраст, пол, время года, язва в анамнезе, прием нитратов, антикоагулянтов, оральных антиагрегантов, антисекреторных лекарственных средства, НПВС, коксибов и аспирина. Проведенный анализ позволил установить, что использование селективных НПВС представляет меньший риск для развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта в сравнении с неселективными НПВС. Однако, сочетание селективных НПВС с низкими дозами аспирина нивелирует эти различия. Кроме того, в исследовании установлено, что

наличие желудочной язвы в анамнезе было главным независимым фактором риска гастродуоденальных кровотечений у пациентов, использующих НПВС [18].

В рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном F.E. Silverstein и др. использовали логистический регрессионный анализ для выявления факторов риска развития серьезных желудочно-кишечных осложнений у пациентов с РА и установили, что наиболее значимыми показателями были возраст, осложненная или неосложненная язвенная болезнь в анамнезе и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [21].

Таким образом, применение логистического регрессионного анализа позволяет выбирать из большого числа клинических признаков наиболее значимые факторы риска, прогнозирующие неблагоприятные желудочно-кишечные осложнения, связанные с приемом НПВС. Результаты нашего исследования по прогнозированию развития НПВС-гастропатии согласуются с теми данными, которые получены исследователями в других странах. В то же время, включенные нами в регрессионный анализ морфологические показатели СО желудка, позволили усовершенствовать прогнозирование развития гастропатии у пациентов с РА, длительно использующих НПВС.

Модели дискриминантного и логистического регрессионного анализа основанные на клинических данных и морфологических показателях СО желудка позволяют точнее предсказывать риск развития НПВС-гастропатии, чем аналогичные модели, построенные только на клинических характеристиках.

Проведенное нами исследование показало, что лучший результат по оценке риска развития НПВС-гастропатии был получен при анализе одновременно клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка.

## Заключение

1. При использовании в качестве независимых переменных клинических характеристик (одновременный приём двух НПВС, наличие язвенного анамнеза, курение и пол) диагностическая точность модели дискриминантного анализа составила 64,0%, чувствительность – 48,0% и специфичность – 80,0%.

2. Модель логистического регрессионного анализа, включающая в качестве независимых переменных только клинические характеристики, имела низкую чувствительность (4,0%) и не позволяла достаточно надежно выявлять пациентов с НПВС-гастропатией и без таковой.

3. Метод оценки риска развития НПВС-гастропатии, основанный на дискриминантном анализе с использованием клинических характеристик (применение одновременно двух НПВС, длительность их приёма, возраст) и морфологического показателя СО желудка (атрофия фундального отдела), имел диагностическую точность 78,0%, чувствительность – 80,0% и специфичность – 76,0%.

4. Диагностическая точность модели логистической регрессии, базирующейся на клинических характеристиках и морфологических показателях, составила 72,0%, чувствительность – 64,0%, специфичность – 80,0%.

5. Наиболее высокие диагностические возможности в оценке риска развития НПВС-гастропатии продемонстрировали методы дискриминантного и логистического регрессионного анализа с использованием клинических характеристик и морфологических показателей СО желудка.

## Литература

1. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine / W. Marlicz [et al.] // Mayo. Clin. Proc. – 2014 Dec. – Vol. 89, N 12. – P. 1699–1709.
2. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А. Е. Каратеев [и др.] // Современ. ревматология. – 2015. – № 1. – С. 4–23.
3. Roth, S. H. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy / S. H. Roth // Drugs. – 2012 May. – Vol. 72, N 7. – P. 873–879.
4. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis / J. F. Fries [et al.] // Arthritis. Rheum. – 2004 Aug. – Vol. 50, N 8. – P. 2433–2440.
5. Факторы риска, влияющие на развитие гастродуоденальных кровотечений / Ю. А. Оробей [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2010. – № 12. – С. 31–36.
6. Chan, F. K. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications-

- review and recommendations based on risk assessment / F. K. Chan, D. Y. Graham // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004 May. – Vol. 19, N 10. – P. 1051–1061.
7. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents / D. L. Bhatt [et al.] // *Circulation.* – 2008 Oct. – Vol. 118, N 18. – P. 1894–1909.
  8. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Antiplatelet Agents / F. K. Chan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008 Nov. – Vol. 103, N 11. – P. 2908–2918.
  9. Lanza, F. L. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications / F. L. Lanza, F. K. Chan, E. M. Quigley // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009 Mar. – Vol. 104, N 3. – P. 728–738.
  10. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks / A. Rostom [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009 Mar. – Vol. 29, N 5. – P. 481–496.
  11. Дикарева, Е. А. Влияние морфологических показателей слизистой оболочки желудка на развитие гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева, А. В. Кухарев // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск, 23-24 апр. 2015 г. – Витебск, 2015. – С. 449–452.*
  12. Дикарева, Е. А. Морфологические факторы риска развития гастропатии, индуцированной приёмом нестероидных противовоспалительных средств на фоне приёма ингибиторов протонной помпы / Е. А. Дикарева // *Актуальные вопросы современной медицины и фармации : материалы 67-й итоговой науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных, Витебск, 23-24 апр. 2015 г. – Витебск, 2015. – С. 452–455.*
  13. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – 3-е изд. – Москва : Медиасфера, 2006. – 312 с.
  14. Шевченко, Ю. Л. Прогнозирование в кардиохирургии / Ю. Л. Шевченко, Н. Н. Шихверзиев, А. В. Оточкин. – Санкт-Петербург : Питер Пабблишинг, 1998. – 208 с.
  15. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models / J. F. Fries [et al.] // *Am. J. Med.* – 1991 Sep. – Vol. 91, N 3. – P. 213–222.
  16. Fries, J. F. Assessing and understanding patient risk / J. F. Fries // *Scand. J. Rheumatol. Suppl.* – 1992. – Vol. 92. – P. 21–24.
  17. Hippisley-Cox, J. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis / J. Hippisley-Cox, C. Coupland, R. Logan // *BMJ.* – 2005 Dec. – Vol. 331, N 7528. – P. 1310–1316.
  18. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations / A. Lanas [et al.] // *Gut.* – 2006 Dec. – Vol. 55, N 12. – P. 1731–1738.
  19. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding / A. Lanas [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000 Sep. – Vol. 343, N 12. – P. 834–839.
  20. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs / J. M. Piper [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1991 May. – Vol. 114, N 9. – P. 735–740.
  21. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial / F. E. Silverstein [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 1995 Aug. – Vol. 123, N 4. – P. 214–219.
  22. Interactions between Helicobacter pylori and other risk factors for peptic ulcer bleeding / W. A. Stack [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002 Mar. – Vol. 16, N 3. – P. 497–506.
  23. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis / F. C. Arnett [et al.] // *Arthritis. Rheum.* – 1988 Mar. – Vol. 31, N 3. – P. 315–324.
  24. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994 / M. F. Dixon [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1996 Oct. – Vol. 20, N 10. – P. 1161–1181.

*Поступила 21.09.2015 г.*

*Принята в печать 08.10.2015 г.*

## References

1. Marlicz W, Loniewski I, Grimes DS, Quigley EM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, proton pump inhibitors, and gastrointestinal injury: contrasting interactions in the stomach and small intestine. *Mayo Clin Proc.* 2014 Dec;89(12):1699-709.
2. Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, Ivashkin VT, Chichasova NV, Alekseeva LI, Karpov YuA, Evseev MA, Kukushkin ML, Danilov AB, Vorobyova OV, Amelin AV, Novikova DS, Drapkina OM, Kopenkin SS, Abuzarova GR.

- Klinicheskie rekomendatsii «Ratsional'noe primenenie nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike» [Clinical references "Rational application of nonsteroid antiinflammatory preparations (NPVP) in clinical practice"]. *Sovrem. revmatologiya*. 2015;(1):4–23.
3. Roth SH. Coming to terms with nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Drugs*. 2012 May;72(7):873-9.
  4. Fries JF, Murtagh KN, Bennett M, Zatarain E, Lingala B, Bruce B. The rise and decline of nonsteroidal antiinflammatory drug-associated gastropathy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004 Aug;50(8):2433-40.
  5. Orobei YuA, Lazebnik LB, Nikolaeva EI, Selivanova GB. Faktory riska, vliiaushchie na razvitie gastroduodenal'nykh krvotochenii [The risk factors influencing development of gastroduodenal bleedings]. *Eksp. i klin. gastroenterologiya*. 2010;(12):31–6.
  6. Chan FK, Graham DY. Review article: prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug gastrointestinal complications--review and recommendations based on risk assessment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 May;19(10):1051-61.
  7. Bhatt DL, Scheiman J, Abraham NS, Antman EM, Chan FK, Furberg CD, Johnson DA, Mahaffey KW, Quigley EM. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2008 Oct;118(18):1894-909.
  8. Chan FK, Abraham NS, Scheiman JM, Laine L. Management of patients on nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a clinical practice recommendation from the First International Working Party on Gastrointestinal and Cardiovascular Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Anti-platelet Agents. *Am J Gastroenterol*. 2008 Nov;103(11):2908-18.
  9. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):728-38.
  10. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Mar;29(5):481-96.
  11. Dikareva EA, Kukharev AV. Vliianie morfologicheskikh pokazatelei slizistoi obolochki zheludka na razvitie gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv [Influence of morphological indicators of a mucosa of a stomach on development of the gastropathy induced by reception of nonsteroid resolvents]. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i itogovoi nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk, 23-24 apr. 2015 g. Vitebsk, RB; 2015. P. 449–52.
  12. Dikareva EA. Morfologicheskie faktory riska razvitiia gastropatii, indutsirovannoi priemom nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv na fone priema inhibitorov protonnoi pompy [Morphological risk factors of development of the gastropathy induced by reception of nonsteroid resolvents against reception of inhibitors of a proton pump]. V: Aktual'nye voprosy sovremennoi meditsiny i farmatsii: materialy 67-i itogovoi nauch.-prakt. konf. studentov i molodykh uchenykh, Vitebsk, 23-24 apr. 2015 g. Vitebsk, RB; 2015. P. 452–5.
  13. Rebrova OYu. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of a package of the applied STATISTICA programs]. 3-e izd. Moscow, RF: Mediasfera; 2006. 312 p.
  14. Shevchenko YuL, Shikhverziev NN, Otochkin AV. Prognozirovanie v kardiokhirurgii [Forecasting in a heart surgery]. Saint-Petersburg, RF: Piter Publishing; 1998. 208 p.
  15. Fries JF, Williams CA, Bloch DA, Michel BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastropathy: incidence and risk factor models. *Am J Med*. 1991 Sep;91(3):213-22.
  16. Fries JF. Assessing and understanding patient risk. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1992;92:21-4.
  17. Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R. Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. *BMJ*. 2005 Dec;331(7528):1310-6.
  18. Lanás A, García-Rodríguez LA, Arroyo MT, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, Zapata E, Bástida G, Rodrigo L, Santolaria S, Güell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Piqué JM. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006 Dec;55(12):1731-8.
  19. Lanás AI, Bajador E, Serrano P, Fuentes J, Carreño S, Guardia J, Sanz M, Montoro M, Sáinz R. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med*. 2000 Sep;343(12):834-9.
  20. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*. 1991 May;114(9):735-40.
  21. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, Davies HW, Struthers BJ, Bittman RM, Geis GS. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995 Aug;123(4):241-9.
  22. Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, Logan RF, Hawkey CJ. Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Mar;16(3):497-506.
  23. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification

- of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988 Mar;31(3):315-24.
24. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996 Oct;20(10):1161-81.

*Received 21.09.2015*

*Accept 08.10.2015*

**Сведения об авторах:**

Дикарева Е.А. – аспирант кафедры терапии № 2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Макаренко Е.В. – д.м.н, профессор кафедры терапии №2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;

Пиманов С.И. – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии №2 ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра терапии №2 ФПК и ПК. E-mail: ruselikelena@mail.ru – Дикарева Елена Александровна.