

УДК 616.853-056.7:615.355-08

Танцура Л.Н., Коляда А.К., Пилипец Е.Ю., Третьяков Д.В., Танцура Е.А.

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В ПРЕОДОЛЕНИИ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭПИЛЕПСИЙ

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», отдел детской психоневрологии и пароксизмальных состояний, г. Харьков

Институт геронтологии имени Д.Ф.Чеботарёва НАМН Украины, г. Киев

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Проведено фармакогенетическое тестирование пациентов с истинно фармакорезистентными эпилепсиями, принимающими от 2-х до 4-х антиэпилептических препаратов (АЭП). Длительность заболевания и его лечения с использованием АЭП составила от 4 до 16 лет. Все обследованные были европеоидной расы и проживают в Харьковской области. Только в одном случае приступы носили первично-генерализованный характер, у остальных 13 отмечались фокальные и фокальные с вторичной генерализацией припадки. Среди обследованных пациентов, у 50% выявлены мутации генов, которые кодируют изоферменты цитохрома P-450 - CYP2C9 и CYP2C19, участвующие в биотрансформации большинства АЭП. Несмотря на тот факт, что по данным большинства исследователей изоформа цитохрома P-450 CYP3A4 метаболизирует большинство лекарственных препаратов (47%), в обследованной группе пациентов, изменений в гене, который кодирует этот фермент, мы не выявили. Анализ лечения показал, что во всех тех случаях, когда генотипирование выявило мутации генов, пациенты в течение многих лет принимали лечение в виде политерапии, которое подбиралось без учета индивидуальных особенностей и было неэффективным. На клиническом примере проанализирована причина возникновения фармакорезистентной эпилепсии, разработаны пути ее преодоления. Показаны преимущества персонализированной медицины при лечении эпилепсий, в частности – возможности прогнозирования ответа на терапию, ее эффективности и, соответственно, уменьшение экономических затрат при ее использовании.

Ключевые слова: эпилепсии, фармакорезистентность, генетическое тестирование, изоферменты цитохрома P-450, оптимизация лечения.

Статья выполнена в рамках НДР «Визначити значення поліморфізму генів системи цитохромів P-450 в механізмах виникнення фармакорезистентних форм епілепсій у дітей, оптимізувати підходи до діагностики та лікування».

По данным Европейской комиссии по эпилепсии, около 50 миллионов человек в мире страдают эпилепсиями [1]. Большинство авторов подтверждают факт, что около 70% пациентов хорошо поддаются медикаментозной коррекции, у них удается добиться полного исчезновения или существенного снижения частоты приступов. Оставшиеся 30% – это большая группа больных с труднокурабельными или так называемыми фармакорезистентными эпилепсиями, которые требуют особого внимания и подхода, как в терапевтическом, так и диагностическом плане [2,3].

Кроме непосредственного влияния на здоровье, частые, стойкие к лечению эпилептические приступы имеют психосоциальные, поведенческие и познавательные последствия, приводящие к социальной изоляции пациентов [4].

В течение длительного периода большинство исследований эпилепсий, изучение эпилептогенеза, были сосредоточены на изучении дисфункции нейронов головного мозга. Только в последние десятилетия появились исследования, доказывающие вклад генетических факторов в течение заболеваний [5]. Серьезный прорыв в изучении и описании генного аппарата человека связан с выполнением программы «Геном человека», которая стартовала в 1998 году. В рамках этого исследования появились данные, свидетельствующие о неадекватной реакции отдельных групп пациентов на лекарст-

венные средства из-за их генетических особенностей [6].

По данным управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов - FDA (Food and Drug Administration) регистрируется 2 миллиона нежелательных лекарственных реакций (НЛР) ежегодно, 100-200 тысяч из них заканчиваются смертью. Около 10-16% госпитализаций связаны с НЛР, а 10-20% расходов, идущих на здравоохранение, тратится на лечение пациентов с НЛР [7].

Изучение генетических особенностей людей легло в основу развития фармакогенетики и персонализированной медицины, позволяющей еще в начале лечения прогнозировать индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам, в том числе и антиэпилептического действия, и таким образом повысить эффективность и безопасность терапии.

Доказано, что немаловажную роль в биотрансформации антиэпилептических препаратов играют изоферменты семейства цитохрома P-450, именно CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6 [8,9,10,11].

До настоящего времени фармакогенетические аспекты формирования фармакорезистентных эпилепсий остаются одними из наименее изученных, требуют проведения дальнейших исследований, что может рассматриваться как один из путей преодоления резистентности к терапии.

Цель исследования

Уточнить частоту, с которой встречается полиморфизм генов системы цитохрома P-450, определить их аллельный состав у пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями.

Материалы и методы исследования

Для диагностики эпилепсий применялись общепринятые современные методы обследования, рекомендованные Международной противоэпилептической лигой (ILAE), позволяющие не только установить диагноз, причины возникновения, но и форму эпилепсии, характер припадков, подтвердить их рефрактерность к терапии. С целью выявления возможной причины рефрактерности было проведено генетическое исследование полиморфизма генов системы цитохрома P-450, которые участвуют в метаболизме антиэпилептических препаратов, и их аллельный состав. Так как обследованные пациенты в плановом порядке не получали препараты группы бензодиазепинов, генотипирование гена, кодирующего изофермент CYP2D6, отвечающий за метаболизм препаратов бензодиазепинового ряда, не проводилось.

Было обследовано 14 пациентов в возрасте от 4 до 22 лет, (мужского пола – 8, женского – 6) с тяжелыми, резистентными к медикаментозному лечению эпилепсиями. Все пациенты были европеоидной расы, проживают на территории Харьковской области Украины. Длительность заболевания и лечения с использованием АЭП составила от 4 до 16 лет. Только в одном случае приступы носили первично-генерализованный характер, в остальных 13 отмечались фокальные и фокальные с вторичной генерализацией припадки. Пациенты с прогрессирующими заболеваниями ЦНС в данное исследование не включались. Значимых нарушений со стороны внутренних органов (а особенно желудочно-

кишечного тракта) у исследуемых пациентов не было.

Пациенты принимали в возрастных терапевтических дозах (с постепенным титрованием) и различных комбинациях, следующие антиэпилептические препараты: леветирацетам, ламотриджин, карбамазепин, препараты вальпроевой кислоты, топирамат, окскарбазепин, фенобарбитал. Количество лекарственных средств, которые принимали обследуемые пациенты, колебалось от 2-х до 4-х.

Результаты генетических исследований и их обсуждение

Полученные результаты генетических исследований показали, что у половины обследованных пациентов (у 7 из 14) с фармакорезистентными эпилепсиями наблюдались мутации в генах, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме АЭП.

Основой наследственного различия между людьми, выявляемого при фармакогенетических исследованиях, является однонуклеотидный полиморфизм (Single nucleotide polymorphism SNP) – отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид (А, Т, G или С) в геноме или между гомологичными участками гомологичных хромосом. Нуклеотидные полиморфизмы возникают в результате точечных мутаций.

Несмотря на тот факт, что, по данным большинства исследователей, изоформа цитохрома P-450 CYP3A4 метаболизирует большинство лекарственных препаратов (47%), в обследованной группе пациентов, изменений в гене, который кодирует этот фермент, мы не выявили [10,11].

В таблице представлены АЭП, подвергающиеся биотрансформации изоферментами CYP2C9 и CYP2C19 системы цитохрома P-450 [12,13].

*Таблица
Антиэпилептические препараты, метаболизирующиеся изоферментами CYP2C9 и CYP2C19*

Фермент	АЭП
CYP2C9	Фенобарбитал, фенитоин, вальпроаты
CYP2C19.	Фелбамат, карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, вальпроаты, барбитураты, диазепам

Как видно из таблицы, изофермент CYP2C19 более значим для биотрансформации АЭП, с его помощью метаболизируются большинство из них.

У обследованных нами пациентов наиболее часто встречался полиморфизм генов CYP2C19 и CYP2C9: в гене CYP2C19 – у 4-х (28,6%) пациентов, CYP2C9 – у 3-х (21,4%) пациентов. Многочисленные популяционные исследования показали, что генные вариации с различной частотой встречаются у представителей различной расовой принадлежности: африканцев, азиатов, европейцев. Так, популяционные исследования, проведенные в Санкт-Петербурге, показали, что

ген, кодирующий CYP2C19 без мутаций, наблюдался у 90%, а с мутацией по 1-й аллели - у 10% европейцев, дикая аллель гена, кодирующего CYP2C9 – у 75% представителей европеоидной расы, а мутации во 2-й и 3-й аллели – у 25%.

Частота мутаций по первой аллели гена CYP2C19, выявленная в нашем исследовании, значительно превышала (28,6% против 10%) такие же показатели в общей популяции. Полиморфизм гена CYP2C9 по 2-й и 3-й аллели в общей популяции и у обследованных пациентов практически не отличались (25% против 21,4% соответственно) [14,15].

Наличие мутаций в гене CYP2C9 в нашем

исследовании заключалось в аминокислотной замене аргинина на цистеин в 144 положении и нуклеотидной замене цитидилового нуклеотида на тимидиловый в 430-м положении (вариант СУР2С9*2). Замена изолейцина на лейцин в 359-м положении и замена аденилового нуклеотида на цитидиловый в 1075-м положении характеризовало вариант СУР2С9*3. Наличие подобных мутаций у пациентов ведет к снижению каталитической активности ферментов, которые участвуют в метаболизме АЭП. По данным исследований, наличие генной мутации СУР2С9*2 снижают метаболизм до 15%, а СУР2С9*3 - до 5% от нормальной активности.

Среди обследованных пациентов носителей аллели СУР2С9*3 было 3, а у одного пациента наблюдались мутации по двум аллелям – СУР2С9*2 и СУР2С9*3.

В результате генотипирования у пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями выявлена мутация гена СУР2С19 в виде СУР2С19*2 аллели, для которой характерной является замена гуанилового нуклеотида на адениловый в 681 положении.

У 4-х обследованных пациентов нами выявлена аллель СУР2С19*2 гена СУР2С19. Результатом такой мутации является снижение активности ферментов, которые участвуют в метаболизме АЭП, и является значимым генетическим фактором в формировании фармакорезистентных эпилепсий.

Клинический пример.

Ребенок И., 5 лет. Диагноз: Криптогенная фокальная (лобная) фармакорезистентная эпилепсия, частые припадки.

Жалобы родителей на то, что у ребенка наблюдаются частые эпилептические приступы – от 3-4 до 30-35 ежедневно, чаще в ночное время, со склонностью к серийности. Отмечается несколько видов приступов: 1) псевдоабсансы – замирание до 1-й минуты, с отведение глаз и головы вправо, иногда без поворота головы, а с расширением зрачков; 2) миоклонии – в виде подергиваний конечностей, чаще при засыпании; 3) серии ночных билатерально-тонических, с напряжением преимущественно верхних конечностей, судорог с поворотом головы и глаз вправо. Если приступы происходят в дневное время, после приступа жалуются на головную боль, просится в туалет.

По данным анамнеза: родился от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания, беременность сохранялась. Роды в срок, после стимуляции. Ребенок выписан из роддома на 3-и сутки. Этапы раннего развития без отставания. Перенесенные заболевания: экссудативно-катаральный диатез, частые респираторные инфекции, на фоне которых на губах появляются герпетические высыпания. В связи с наличи-

ем эпилептических припадков, пациент был обследован в медико-генетическом центре, была рекомендована диета с низким содержанием белка.

Болеет с возраста 1-го года, когда на фоне фебрильной (39,8° С) температуры, развился первый генерализованный тонический приступ, все последующие приступы возникали без видимой причины. Обследовался и лечился во многих медицинских учреждениях Украины, России.

В неврологическом статусе: рассеянная симптоматика, без признаков очагового поражения, нарушения тонкой моторики. Мальчик отличается повышенной возбудимостью, нарушением внимания, страхами, капризностью.

Проведенные исследования: МРТ (множественно), последние – в январе и июне 2016г. – без клинически значимых патологических нарушений.

ЭЭГ (множественно) – рутинные, с нагрузками (фотостимуляция, гипервентиляция); ЭЭГ - видеомониторинг, ЭЭГ ночного сна. По данным ЭЭГ-мониторинга бодрствования и ночного сна: в бодрствовании зарегистрирована диффузная эпилептиформная активность с амплитудным акцентом в лобных отделах полушарий, S>D, с распространением на соседние структуры полушарий. Во сне зарегистрировано увеличение индекса представленности и амплитуды диффузной эпилептиформной активности, появление региональной эпилептиформной активности в правой или левой лобной областях, периодически с вторичной билатеральной синхронизацией. В ходе исследования во время сна зарегистрированы миоклонические эпилептические приступы, всего 7 приступов. Данных о региональном начале приступов в ЭЭГ не получено.

При проведении генотипирования выявлена мутация гена СУР2С9 в виде наличия его аллелей СУР2С9*2 и СУР2С9*3.

Терапия: препараты вальпроевой кислоты (депакин в виде сиропа) барбитураты, леветирацетам, ламотриджин, зонизамид в возрастных дозировках – без эффекта. Для купирования серийных приступов применяются раствор сернокислой магнезии и раствор бензодиазепина внутримышечно в возрастных дозировках. С момента начала лечения базовым препаратом был депакин, в связи с отсутствием эффекта, добавлялись другие АЭП, проводилась их замена.

В настоящее время получает комбинацию АЭП: леветирацетам 35 мг/кг в сутки; ламотриджин 6 мг/кг в сутки; вальпроевая кислота 20 мг/кг в сутки.

Согласно литературным данным, СУР2С9 влияет на метаболизм АЭП: фенитоина, фенобарбитала, препаратов вальпроевой кислоты. В

то же время, сами по себе препараты вальпроевой кислоты дополнительно ингибируют систему цитохрома P-450, таким образом, еще более замедляя его. Отметим, что препараты вальпроевой кислоты считаются препаратами первой линии выбора при большинстве типов эпилептических припадков, не вызывают их аггравации, имеют широкий спектр противосудорожного действия. Назначение депакина в данном клиническом случае и его прием в течение нескольких лет в качестве базового было оправданным (учитывая клиническую картину заболевания, результаты параклинических исследований). Однако, в связи с индивидуальными особенностями, организм ребенка не мог полноценно усваивать данный лекарственный препарат и, соответственно, эффективным он быть не мог. Описанный пример в полной мере позволяет оценить значимость учета индивидуальных, генетически детерминированных особенностей метаболизма АЭП в клинической практике. В настоящее время принято решение о замене препарата вальпроевой кислоты на топирамат.

Заключение и перспективы дальнейших исследований

Знания о генетически детерминированных, индивидуальных особенностях организма, которые обуславливают фармакокинетические и фармакодинамические процессы, позволят персонализировать лечение, избежать возникновения непредвиденных лекарственных реакций и формирование фармакорезистентности, уменьшить экономические затраты на неэффективное лечение, в частности, при эпилепсиях.

Фармакогенетическое тестирование в Украине все более широко внедряется в повседневную клиническую практику. Особенно фармакогенетические исследования актуальны в лечении эпилепсий, так как его продолжительность составляет, как правило, годы, многие АЭП

имеют широкий спектр нежелательных лекарственных реакций и узкий терапевтический диапазон.

Литература

1. Brodie M.J. Fast Facts: Epilepsy / M.J. Brodie, S.C. Schachter, P. Kwan // Heals Press Oxford. – 2005. – 127 с.
2. Айвазян С.О. Современные методы лечения пациентов с фармакорезистентной эпилепсией, доступные в РФ / С.О. Айвазян, Ю.С. Ширяев // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 22-28.
3. Wiebe S. Epilepsy. Outcome patterns in epilepsy surgery – the long-term view / S. Wiebe // Nat. Rev. Neurol. – 2012. – Vol. 8 (3). – P. 123-124.
4. Лебедева А.В. Фармакорезистентные эпилепсии : дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / Лебедева А.В. – Москва, 2007. – 298 с.
5. Авдеев Р.М. Генетический полиморфизм и этнические аспекты фармакогенетики / Р.М. Авдеев, А.Л. Пирузян, М.К. Саркисова // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 5, № 6. – С. 11-15.
6. Обжерина А.Ю. Полиморфизм CYP2C9: новый фактор риска развития желудочно-кишечных осложнений при применении нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Ю. Обжерина, Ю.В. Сычев, Ю.В. Муравьев [и др.] // Клиническая фармакология и фармакоэкономика. – 2009. – Т. 2, № 5. – С. 20-25.
7. FDA Changing the Future of Drug Safety: FDA Initiatives to Strengthen and Transform the Drug Safety System // Report to congress. – July 2009. – 85 с.
8. Биотрансформация лекарственных препаратов / Под редакцией академика РМН, проф. В.Г. Кукеса. – М.: Палей-М, 2001. – 133 с.
9. Лисица А.В. База знаний о цитохроме P-450: разработка и применение: автореф. дис. на соискание ученой степени доктора биол. наук : спец. 03.00.28 «Биоинформатика» / А.В. Лисица. – М., 2007. – 44 с.
10. Hannemann F. Cytochrome P450 systems—biological variations of electron transport chains / F. Hannemann [et al.] // Biochim. et Biophys. Acta. – 2007. – Vol. 1770. – P. 330-344.
11. Sadeghi Sheila J. Breakthrough in P450 bioelectrochemistry and future perspectives / Sheila J. Sadeghi // Biochimica et Biophysica Acta. – 2011. – Vol. 1814. – С. 237-248.
12. Герасимова К.В. Клиническая фармакогенетика: фармакоэкономические аспекты / К.В. Герасимова, Д.А. Сычев, М.В. Авксентьева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. – 2009. – № 4. – С. 87-89.
13. Жердев В.П. Фармакокинетические взаимодействия лекарственных веществ, метаболизируемых изоферментом цитохрома P-450 CYP2C9 / В.П. Жердев, Г.В. Литвин, А.А. Колыванов // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2016. – № 1. – 467 с.
14. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей) / Д.А. Сычев. – Москва, 2011. – 89 с.
15. Сироткина О.В. Аллельные варианты CYP2C9*2 и CYP2C9*3 гена CYP2C9 в популяции Санкт-Петербурга и их клиническое значение при антикоагулянтной терапии варфарином / О.В. Сироткина, А.С. Улитина, А.Е. Тараскина [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2004. – № 6. – С. 47-51.

Реферат

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ В ПОДОЛАННІ ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕПІЛЕПСІЙ

Танцура Л.М., Коляда О.К., Пилипець О.Ю., Третьяков Д.В., Танцура Є.О.

Ключові слова: епілепсія, фармакорезистентність, генетичне тестування, ізоферменти цитохрому P-450, оптимізація лікування.

Проведено фармакогенетичне тестування пацієнтів з істинно фармакорезистентними епілепсіями, які приймали від 2-х до 4-х антиепілептичних препаратів (АЕП). Тривалість захворювання та його лікування із застосуванням АЕП склала від 4 до 16 років. Всі обстежені були європеоїдної раси та проживають в Харківській області. В одному випадку епілептичні приступи мали первинно-генералізований характер, у решти 13 відмічалися фокальні і фокальні з вторинною генералізацією напади. Серед обстежених пацієнтів у 50% випадків були виявлені мутації генів, що кодують ізоферменти цитохрому P-450 CYP2C9 і CYP2C19 та беруть участь в біотрансформації більшості АЕП. Незважаючи на факт, що, за даними більшості дослідників, ізоформа цитохрому P-450 CYP3A4 метаболізує більшість лікарських засобів (47%), в групі обстежених пацієнтів змін в гені, який кодує цей фермент, ми не виявили. Аналіз лікування показав, що у всіх тих випадках, коли генотипування виявило мутації генів, пацієнти упродовж багатьох років приймали лікування у вигляді політерапію, яка підбиралася без урахування індивідуальних особливостей і була неефективною. На клінічному прикладі проаналізована причина виникнення фармакорезистентної епілепсії, розроблені шляхи її подолання. Показані переваги персоналізованої медицини при лікуванні епілепсій, зокрема – можливості прогнозування відповіді на терапію, її ефективності та, відповідно, зменшення економічних витрат при її застосуванні.

Summary

PHARMACOGENETIC TESTING IN OVERCOMING EPILEPSY PHARMACORESISTANCE

Tantsura L.M., Koliada O. K., Pylypets O.Yu., Tretyakov D.V., Tantsura Ye.O.

Key words: epilepsy, pharmacoresistance, genetic testing, isoenzymes of cytochrome P-450, therapy.

We carried out a pharmacogenetic testing of patients with drug-resistant epilepsy, who took from 2 to 4 antiepileptic drugs (AEDs). The duration of the disease and its treatment with AEDs ranged from 4 to 16 years. All surveyed individuals are Caucasians and live in Kharkiv region. In one case, epileptic seizures were of primary generalized character, and 13 of them were recorded as focal seizures and focal seizures with secondary generalization. Among the patients studied in 50% of cases we found mutations in the genes encoding isoenzymes of cytochrome P-450 CYP2C9 and CYP2S19, which involved in the biotransformation of most AEDs. Despite the fact that, according to most researchers, isoform of cytochrome P-450 CYP3A4 metabolize drugs majority (47%), we have found no changes in the gene that codes for this enzyme in the group of the patients under the observation. Analysis of the treatment outcomes showed that in all cases where the genotyping revealed gene mutations, the patients were receiving polytherapy for many years, which was selected without regard to individual characteristics and, thus, was ineffective. We demonstrated a clinical case of drug-resistant epilepsy, its development and ways to overcome it. We also demonstrated the advantages of patient-centered approach in the treatment of epilepsy, and in particular, the possibility of predicting response to the therapy, its efficiency, that can save costs.

УДК 616.12–008.331.1–009.72–056.5

Тесленко Ю. В.

МУЛЬТИМОРБІДНІСТЬ ЯК ІНТЕГРАЛЬНИЙ ФАКТОР РИЗИКУ ТА ПРОГРЕСУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ ЗІ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ НАПРУГИ, ПОЄДНАНОЮ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Враховуючи розповсюдженість, спільні механізми патогенезу, а також взаємообтяжуючий перебіг ішемічної хвороби серця, ОА та ожиріння вивчення впливу даного мультиморбідного стану на розвиток та прогресування артеріальної гіпертензії є актуальною проблемою внутрішньої медицини. Метою проведеного дослідження було визначення основних закономірностей розвитку та прогресування АГ у хворих з ССН, поєднаною з ОА та ожирінням. Окрім загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів, дослідження хворих включало проведення ДМАТ та визначення індексу маси тіла. Результати проведеного дослідження засвідчили достовірний вплив поєднаної супутньої патології на рівень АТ. Поєднання ССН, ОА та ожиріння у осіб з підвищеним АТ обумовлює прогресивне зростання ступеня та несприятливо впливає на клінічний перебіг АГ. Погіршення показників ДМАТ у хворих на ССН, поєднану з ОА та ожирінням у хворих з супутньою АГ пропорційне збільшенню індексу маси тіла, що свідчить про важливу роль ожиріння у перебігу та прогресуванні АГ у хворих з мультиморбідною патологією.

Ключові слова: мультиморбідність, артеріальна гіпертензія, стабільна стенокардія напруги, остеоартроз, ожиріння.

Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини з доглядом за хворими «Роль запалення в патогенезі коронарних і некоронарних захворювань серця та розробка методів патогенетичної терапії» № держреєстрації 0107U004808

Вступ

У сучасних наукових публікаціях досить широко обговорюються питання поєднаного перебігу захворювань, коморбідності та мультиморбідності [1,2]. Мультиморбідність (multimorbidity), як поєднання трьох і більшої кількості захворювань є проблемою як вітчизняної, так і світової медицини [3–6]. Вивчення особливостей перебігу та прогресування мультиморбідної патології, оцінка впливу супутньої патології на перебіг основного захворювання, а також розробка ефективної діагностичної та лікувальної тактики є актуальним питанням сучасної медицини.

Рівень захворюваності та смертності в Україні від серцево-судинних захворювань займає провідні позиції в Європі [7]. Згідно даних Державної служби статистики, у 2013 році близько

66% смертей було обумовлено ССЗ. Розповсюдженість артеріальної гіпертензії серед дорослого населення в Україні сягає 35%. У хворих на АГ у 3-4 рази частіше розвивається ІХС [8-12].

Захворювання серцево-судинної системи, зокрема ішемічна хвороба серця (ІХС) та одна з її основних форм – стабільна стенокардія напруги (ССН) - досить часто поєднується з іншими захворюваннями, наприклад, ураженнями опорно-рухового апарату. Найбільш поширеним вік-асоційованим захворюванням суглобів є остеоартроз (ОА), на який страждає приблизно 15-20% населення світу, серед яких близько 65 % – люди віком від 60 років [13,14]. Разом із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) ОА є головною причиною функціональної недостатності суглобів і втрати працездатності дорослого насе-