

Сетевой научный журнал

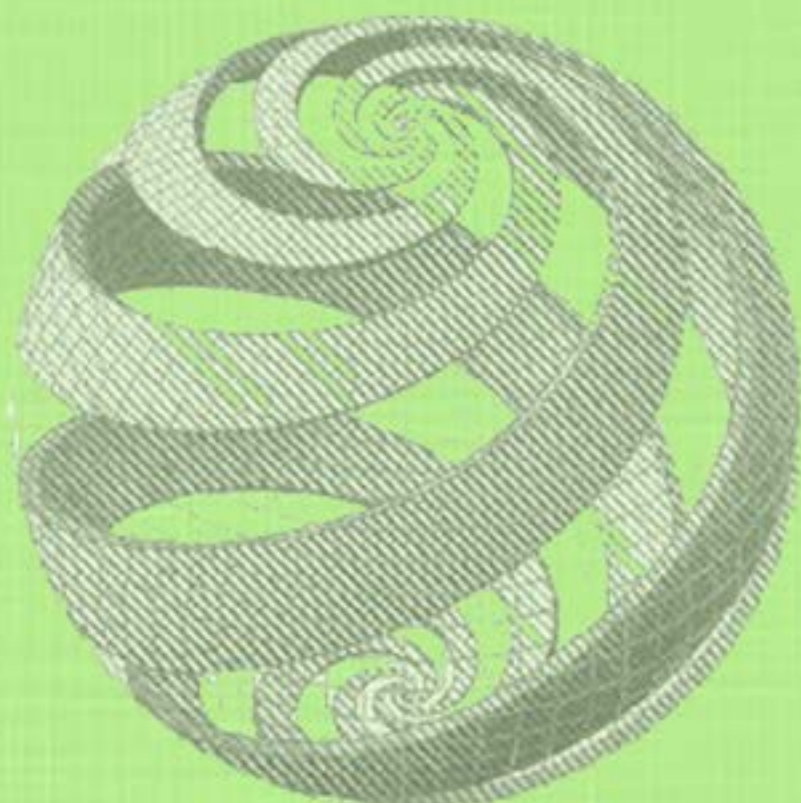
# Научный результат

№1 2014

Research result

Сетевой научный рецензируемый журнал  
Online scholarly peer-reviewed journal

*Медицина и  
Фармация*



ISSN 2313-8955



Сайт журнала:  
<http://belsu-research-result.ru/>

9 772313 895000

# НАУЧНЫЙ РЕЗУЛЬТАТ

СЕРИЯ  
«МЕДИЦИНА. ФАРМАЦИЯ»

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
Эл. № ФС77-55674 от 28 октября 2013 г.

Включен в библиографическую базу данных  
научных публикаций российских ученых РИНЦ

СЕТЕВОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Издается с 2013 г., ежеквартально  
ISSN 2313-8955



## № 1(1), 2014

Учредитель:

ФГБОУ ВПО «Белгородский  
государственный национальный  
исследовательский университет»

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР СЕРИИ:

**Ефремова О.А.**, доктор медицинских наук, профессор

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА СЕРИИ:

**Камышникова Л.А.**, кандидат медицинских наук

### РЕДАКТОР АНГЛИЙСКИХ ТЕКСТОВ СЕРИИ:

**Ляшенко И.В.**, кандидат филологических наук, доцент

### ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ:

**Чурносов М.И.**, доктор медицинских наук, профессор

**Новиков О.О.**, доктор фармацевтических наук, профессор

**Цимбалистов А.В.**, доктор медицинских наук, профессор

**Журавлев Ю.И.**, кандидат медицинских наук, профессор

**Должиков А.А.**, доктор медицинских наук, профессор

**Ярош А.Л.**, кандидат медицинских наук, доцент

**Олейник Н.В.**, доктор медицинских наук, профессор

### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

**Куликовский В.Ф.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия

**Жернакова Н.И.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия

**Пахомов С.П.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия

**Спичак И.В.**, доктор фармацевтических наук, профессор, Россия

**Олейник Е.А.**, доктор медицинских наук, профессор, Россия

**Кубешова Г.**, доктор медицинских наук, профессор, Чехия  
**Лесовой В.Н.**, доктор медицинских наук, профессор, Украина

**Каменов Б.**, кандидат наук, профессор, Сербия

**Павлов Ч.С.**, доктор медицинских наук профессор, Россия

# RESEARCH RESULT

MEDICINE AND PHARMACY  
SERIES

Mass media registration certificate  
El. № FS 77-55674 of October 28, 2013

Included into bibliographic database of scientific publications of  
Russian scientists registered in the Russian Science Citation Index

ONLINE SCHOLARLY PEER-REVIEWED JOURNAL

First published online: 2013.  
Frequency of publications: quarterly  
ISSN 2313-8955



## Volume 1(1), 2014

**Founded by:** Federal State Autonomous  
Educational Institution of Higher Professional  
Education "Belgorod State National  
Research University"  
(Belgorod State University)

### EDITOR-IN-CHIEF OF A SERIES:

**Olga A. Efremova**, Doctor of Medicine sciences, Professor

### DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF A SERIES:

**Ludmila A. Kamyshnikova**, Candidate of Medicine sciences

### ENGLISH TEXT EDITOR:

**Igor V. Lyashenko**, Ph.D. in Philology, Associate Professor

### MEMBERS OF AN EDITORIAL BOARD:

**Mikhail I. Churnosov**, Doctor of of medicine sciences, Professor

**Oleg O. Novikov**, Doctor of of pharmacysciences sciences, Professor

**Aleksandr V. Tsimbalistov**, Doctor of of medicine sciences, Professor

**Yuriy I. Zhuravlev**, Candidate of of medicine sciences, Professor

**Aleksandr A. Dolzhikov**, Doctor of of medicine sciences, Professor

**Andrey L. Yarosh**, Candidate of of medicine sciences, Docent

**Natal'ya V. Oleynik**, Doctor of of medicine sciences, Professor

### EDITORIAL BOARD:

**Vladimir F. Kulikovskiy**, Doctor of medicine sciences, Professor, Russia

**Nina.I. Zhernakova**, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

**Sergey P. Pakhomov**, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

**Irina V., Spichak**, Doctor of pharmacysciences, Professor, Russia

**Elena A., Oleynik**, Doctor of of medicine sciences, Professor, Russia

**Гармаш О.И.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Украина

**Настаушева Т.Л.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Россия

**Гольцев А.Н.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Украина.

**Гришин И.Н.**, доктор медицинских наук, профессор,  
Республика Беларусь

**Гостищев В.К.**, – академик РАМН, профессор, Россия

**Ganna Kubeshova**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor, Czech Republic

**Vladimir N. Lesovo**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor, Ukraine

**Borislav Kamenov**, Candidate of medicine sciences,  
Professor, Serbia

**Chavdar S Pavlo**, Doctor of of medicine sciences, Professor,  
Russia

**Olga.I. Garmas**, Doctor of of medicine sciences, Professor,  
Ukraine

**Tat'yana L. Nastausheva**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor, Russia

**Anatoliy N. Gol'ce**, Doctor of of medicine sciences,  
Professor Russia

**Igor' N. Grishin**, Doctor of of medicine sciences, Professor,  
Republic of Belarus

**Viktor K. Gostishchev**, Academician of R.A.M.S.,  
Professor, Russia

- МАЛЬ Г.С.** СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ ОМАКОРОМ И СИМВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИБС С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА..... 5
- OSIROVA O.A., SUYAZOVA S.B., NAGIBINA A.I.** CHOICE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CRITICAL CORONARY ARTERY STENOSIS..... 12
- МАРИНИНА О.С., ЕФРЕМОВА О.А., КАМЫШНИКОВА Л.А., ЛОГВИНЕНКО С.И., ПРИДАТЧИНА Л.С.** ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА..... 20
- КЛЕТКИНА А. С., ЕФРЕМОВА О.А.** АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ..... 24
- КАМЫШНИКОВА Л.А., ВЛАСЮК А.Ю., ВЛАСЮК В.Ю.** ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ..... 31
- КАЛМЫКОВА Г. В., ЧЕФРАНОВА Ж. Ю.** ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ФАКТОРОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЭПИЛЕПСИЕЙ У ДЕТЕЙ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ..... 37
- ЕФРЕМОВА О.А., КАМЫШНИКОВА Л.А., НИКИТИН В.М., ЛИПУНОВА Е.А.** ПАРАЛЛЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ИБС И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ.....48
- ZHURAVLYOVA L.V., FILONENKO M.V., LOPINA N.I.** A CLINICAL CASE OF IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENT WITH COMORBID ISCHEMIC HEART DISEASE: THE KEY STAGES OF DIAGNOSIS..... 53
- ZHURAVLEV Y.I., TKHORIKOVA V.N.** THE NEW APPROACHES TO PROBLEM OF POLYMORBIDITY.....61
- MAL G.S.** COMPARATIVE ANALYSIS OF OMACOR AND SIMVASTATIN CLINICAL EFFECTIVENESS IN CORRECTION OF HYPERLIPIDEMIA IN CHD PATIENTS WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS AND DISORDERS OF RHYTHM..... 5
- OSIROVA O.A., SUYAZOVA S.B., NAGIBINA A.I.** CHOICE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CRITICAL CORONARY ARTERY STENOSIS..... 12
- MARININA O.S., EFREMOVA O.A., KAMYSHNIKOVA L.A., LOGVINENKO S.I., PRIDATCHINA L.S.** DIASTOLIC DYSFUNCTION OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY OF DIFFERENT GENESIS..... 20
- KLETKINA A.S., EFREMOVA O.A.** ANTITHROMBOTIC THERAPY OF ATRIAL FIBRILLATION..... 24
- KAMYSHNIKOVA L.A., VLASYUK A.YU., VLASYUK V.YU.** PECULIARITY OF DIAGNOSIS AND EPIDEMIOLOGY OF GASTRIC AND DUODENAL ULCER IN HOSPITALIZED PATIENTS..... 31
- KALMYKOVA G.V., CHEFRANOVA J. YU.** THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS ON THE INCIDENCE OF BRAIN TUMOURS AND EPILEPSY IN CHILDREN IN BELGOROD REGION..... 37
- EFREMOVA O.A., KAMYSHNIKOVA L.A., NIKITIN V.M., LIPUNOVA E.A.** PARALLELS OF LIPID METABOLISM AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND METABOLIC SYNDROME..... 48
- ZHURAVLYOVA L.V., FILONENKO M.V., LOPINA N.I.** A CLINICAL CASE OF IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENT WITH COMORBID ISCHEMIC HEART DISEASE: THE KEY STAGES OF DIAGNOSIS..... 53
- ZHURAVLEV Y.I., TKHORIKOVA V.N.** THE NEW APPROACHES TO PROBLEM OF POLYMORBIDITY..... 61

УДК 615.03, 616.1

**Маль Г.С.**

Mal G.S.

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ГИПЕРЛИПИДЕМИИ  
ОМАКОРОМ И СИМВАСТАТИНОМ У БОЛЬНЫХ ИБС  
С ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ В СОЧЕТАНИИ  
С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА**

**COMPARATIVE ANALYSIS OF OMACOR AND SIMVASTATIN CLINICAL  
EFFECTIVENESS IN CORRECTION OF HYPERLIPIDEMIA IN CHD PATIENTS  
WITH POSTINFARCTION CARDIOSCLEROSIS AND DISORDERS OF RHYTHM**

**Аннотация**

Представляет интерес исследование препаратов, которые обладают как антиаритмическим действием, так и нормализуют липидный обмен, осуществляя профилактику развития атеросклероза как причины ишемической болезни сердца. Одними из таких препаратов являются  $\omega$ 3 полиненасыщенные жирные кислоты (омакор). В результате проведенного исследования при коррекции IIБ и IV типов гиперлипидемии симвастатином и омакором установлена прогностически значимая степень выраженности гипотриглицеридемического эффекта препаратов, что согласуется с ранее проведенными исследованиями. Фармакотерапия  $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами в течение 24 недель больных ишемической болезнью сердца с различными типами экстрасистолии, способствовала снижению количества желудочковых и наджелудочковых экстрасистол, что обусловило возможность использования  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот у больных ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом на фоне клинически значимой экстрасистолией. Наличие у омакора значимого гипотриглицеридемического эффекта при

**Abstract**

The article is dedicated to the study of drugs which possess antiarrhythmic effects and normalize lipid exchange in prevention of atherosclerosis as the cause of coronary heart disease. Some of these drugs are  $\omega$ 3 polyunsaturated fatty acids (omacor). As a result of conducted researches, in the correction of IIB and IV types of hyperlipidemia with simvastatin and omacor, the author discovers a significant degree of manifestation of hypotriglyceridemic effects of drugs, which is consistent with the previous studies. The 24 weeks pharmacotherapy with  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary heart disease and different types of arrhythmia resulted in the decrease in the number of ventricular and supraventricular extrasystols, thus, proving the possibility of using  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in patients with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis associated with clinically significant arrhythmia. The ability of omacor to demonstrate a significant hypotriglyceridemic effect, as well as its ability to exercise antiarrhythmic effect on the severity of ventricular and supraventricular premature beats make its use sensible and pharmacoeconomically justified.

коррекции IIБ и IV типа гиперлипидемии в сочетании с антиаритмическим воздействием на выраженность желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии делают его использование целесообразным и фармакоэкономически обоснованным.

**Ключевые слова:** омакор; антиаритмический эффект; омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) – лидирующая причина смертности во всем мире. По прогнозам экспертов, количество смертей от ССЗ в мире возрастет за счет увеличения смертности среди мужского населения планеты до 24,2 млн к 2030 году [3]. Среди заболеваний системы кровообращения максимальное распространение имеют атеросклероз и связанные с ним осложнения.

Разработка и внедрение в клиническую практику в конце 80-х годов прошлого века ингибиторов синтеза общего холестерина (ХС) – статинов, позволили существенно повлиять на негативные показатели, связанные с высокой смертностью от ССЗ [1].

Представляет интерес исследование препаратов, которые обладают как антиаритмическим действием, так и нормализуют липидный обмен, осуществляя профилактику развития атеросклероза как причины ишемической болезни сердца (ИБС). Одними из таких препаратов являются  $\omega$ 3 полиненасыщенные жирные кислоты.

Омакор – единственный из зарегистрированных в России рецептурный препарат омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК).

Результаты эпидемиологических, клинических исследований и опыты на животных указывают, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), особенно  $\omega$ -3 класса, способны уменьшать риск возникновения сердечно-сосудистых заболева-

**Keywords:** omacor; antiarrhythmic effect;  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids.

ний [2,12]. Это обусловлено снижением уровня холестерина, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП и ЛОНП) и увеличением содержания липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), благоприятным влиянием на реологические свойства крови, модуляцией спектра эйкозаноидов. Встраиваясь в клеточные мембраны,  $\omega$ -3 ПНЖК изменяют их свойства, повышая деформируемость, влияя на функционирование ферментов, рецепторов, ионных каналов [6,7]. Омега-3 ПНЖК изменяют экспрессию генов, обладают иммуномодулирующими и противовоспалительными свойствами. В последние годы обнаружено еще одно свойство  $\omega$ -3 ПНЖК, которое играет важную роль в их кардиопротекторном действии. В опытах на животных продемонстрировано, что рыбий жир (основной источник  $\omega$ -3 ПНЖК) препятствует возникновению аритмий, и это может объяснить снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в популяциях, где морская рыба является основным поставщиком жиров в рационе [9,10]. Кроме того препарат воздействует на гемостаз, вмешиваясь в процесс синтеза тромбксана А<sub>2</sub> и других эйкозаноидов, вызывает модификацию жирнокислотного состава в фосфолипидах клеточных мембран. Есть данные о влиянии омега-3 ПНЖК на инозитол-липидный цикл, что ведет к повышению порогового потенциала и увеличению рефрактерного периода в кардиомиоцитах. Возможно, именно этими ме-

ханизмами действия омега-3 ПНЖК можно объяснить результаты по снижению частоты фибрилляции желудочков и внезапной сердечной смерти, полученные в итальянском исследовании GISSI PREVENZIONE (1999г.) [11].

Последние работы указывают на возможность предупреждения фатальных аритмий при употреблении ПНЖК за счет торможения быстрых натриевых каналов и кальциевых каналов L-типа [12]. Более того, докозогексаеновая кислота (ДГК) ингибирует калиевые каналы, которые отвечают за фазу деполяризации желудочкового и предсердного потенциалов. Несмотря на то, что относительный вклад каждой из рассматриваемых здесь жирных кислот до конца не определен, эффект ДГК на процесс реполяризации, обнаруженный в эксперименте, нашел подтверждение в упоминавшемся выше GISSI-Prevenzione, где сравнивали обе кислоты по способности предупреждать аритмии [11]. Надо отметить, что в испытании JELIS, где использовали только высокие дозы эйкозапентаеновой кислоты (ЭПК), антиаритмического эффекта не получено [14]. С другой стороны,  $\omega$ -3 ПНЖК при применении в 3-х исследованиях с применением имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов вовсе не проявили антиаритмической активности [4,5].

Возможные механизмы антиаритмического действия  $\omega$ -3 ПНЖК, по данным различных авторов, можно сгруппировать так: 1) модификация синтеза эйкозаноидов; 2) модификация состава жирных кислот фосфолипидов мембран; 3) прямой эффект незэстерифицированных жирных кислот (НЖК) на миокард; 4) влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на инозитный липидный цикл и сигнальную систему клеток; 5) влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на  $Ca^{2+}$  каналы; 6) влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на ферменты и рецепторы [13].

Наиболее изучено влияние  $\omega$ -3 ПНЖК на синтез эйкозаноидов, хотя нельзя

исключить важность других механизмов, значение и последовательность которых нуждаются в уточнении. Полагают, что  $\omega$ -3 ПНЖК влияют на множество факторов, поэтому трудно выделить благоприятное действие одного из них.

**Цель работы:** провести сравнительный анализ клинической эффективности коррекции гиперлипидемии омакором и симвастатином у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом в сочетании с нарушениями.

**Материалы и методы исследования.** Под наблюдением находилось 90 мужчин в возрасте от 51 до 59 лет (55,1 $\pm$ 4,8) с ИБС постинфарктным кардиосклерозом и первичной гиперлипидемией (ГЛП) на фоне нарушений ритма.

Критерии включения: первичная изолированная (IV тип ГЛП) или сочетанная (IIБ тип ГЛП) гиперлипидемия, ИБС (постинфарктный кардиосклероз, стенокардия II-III функциональный класс), нарушения ритма (желудочковая, наджелудочковая экстрасистолия).

Критерии исключения: пороки сердца, недостаточность кровообращения выше IIА стадии, стенокардия напряжения IV функциональный класс, атриовентрикулярная блокада II-III степени, нарушение мозгового кровообращения, алкоголизм, болезни обмена (подагра, заболевания щитовидной железы, сахарный диабет), симптоматическая артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, постоянная форма фибрилляции предсердий.

Методы: общеклинический (первичный осмотр больного, верификация диагноза ИБС, офисное измерение артериального давления, исследование антропометрических данных), лабораторные (общестандартные лабораторные методы, изучение липид-транспортной системы (определение ОХС и ХС ЛПВП («Олвекс-диагностикум», г. С-Петербург, Россия), ТГ («Vital-

diagnostics», г. С-Петербург, Россия)), инструментальные (регистрация ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское мониторирование ЭКГ), статистические методы.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы, формирование которых осуществлялось путем рандомизации: одна группа получала симвостатин в дозе 20 мг, другая – омакор с суточной дозой 4 г.

В процессе проведения шестимесячного наблюдения оценивалась эффективность гиполипидемической терапии через 8, 16, 24 недели терапии. В группе омакора антиаритмический эффект оценивался через 4, 8, 12, 24 недели терапии. В группе симвостатина антиаритмический эффект оценивался после 14 недельного курса терапии.

Анализ исходных показателей системы липопротеидов (ЛП) показал, что средние уровни ХС и ТГ сыворотки крови, которые служили критериями отбора, были сопоставимы во всех рандомизированных группах с учетом фенотипа гиперлипидемии.

Уровень ХС колебался от  $4,98 \pm 0,31$  до  $7,53 \pm 0,59$  ммоль/л, а уровень ТГ варьировал от  $3,36 \pm 0,9$  до  $\pm 1,64$  ммоль/л. Во всех группах содержание ХС ЛПВП варьировало от  $0,76 \pm 0,23$  до  $1 \pm 0,2$  мг/дл.

**Результаты проведенных исследований и их обсуждение.** В результате проведенного исследования при коррекции IIБ и IV типов ГЛП симвостатином и омакором установлена прогностически значимая степень выраженности гипотриглицеридемического эффекта препаратов, что согласуется с ранее проведенными исследованиями. Так при коррекции симвостатином IV типа ГЛП на протяжении 8 недель выявлено снижение уровня ТГ на 32,7% ( $p < 0,05$ ), при удлинении терапии до 16 и 24 недель достигнуто уменьшение уровня ТГ на 33,4% ( $p < 0,05$ ) и 35,8% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Результа-

ты гипотриглицеридемической коррекции IIБ типа ГЛП симвостатином следующие: после 8 недель терапии снижение уровня ТГ составило 23,2% ( $p < 0,05$ ), 16 и 24 недельная терапия позволила увеличить гипотриглицеридемический эффект до 28,2% ( $p < 0,05$ ) и 34,4% ( $p < 0,05$ ).

При терапии больных с IV типом ГЛП омакором на протяжении 8, 16 и 24 недель установлено снижение уровня ТГ на 38,4% ( $p < 0,05$ ), 39,2% ( $p < 0,05$ ), 42% ( $p < 0,05$ ) соответственно. Фармакологическая коррекция IIБ типа ГЛП омакором характеризовалась следующим гипотриглицеридемическим эффектом – после 8 недельной терапии отмечалось снижение уровня ТГ на 35,5% ( $p < 0,05$ ), при увеличении продолжительности курса лечения до 16 и 24 недель установлено снижение уровня ТГ на 35,6% ( $p < 0,05$ ) и 36,4% ( $p < 0,05$ ), что позволило достичь целевого значения ТГ у 35,3% больных.

Полученные изменения при монотерапии симвостатином реализуется за счет ингибирующего влияния на синтез ХС в печени, а также путем ускорения утилизации ХС ЛНП, циркулирующих в крови через специфические ЛПНП-рецепторы гепатоцитов. При этом может возрастать содержание антиатерогенной фракции ХС ЛВП [12].

Эффективность ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы связывают не только с уменьшением атероматозных отложений в сосудах. Статины способны стабилизировать атероматозные бляшки и уменьшать вероятность их разрыва с образованием интрамуральных геморрагии и тромбообразований с последующей окклюзией сосудов и развитием инфарктов миокарда и других сосудистых осложнений [8].

Реализация эффекта омакора происходит за счет того, что он уменьшает уровень ТГ, ХС ЛПНП и повышает ХС ЛВП. Иначе говоря, омакор обладает воздействием на липидный обмен. В этом смы-



сле он является уникальным препаратом, отличающим его от всех других гиполипидемических препаратов, в том что он действует как на липидный обмен так и на нарушения ритма, что и было показано в результате исследования.

При фармакотерапии симвастатином у больных ИБС с IV типом ГЛП прогнозировался гипотриглицеридемический эффект не менее 22,5% у 18,2% больных, а более 25,9% - у 22,7% больных.

Прогнозирование гипотриглицеридемического эффекта  $\omega$ -3 ПНЖК у больных ИБС с ГЛП IV типа, показало, что снижение не менее 26,2% достигалось у 18,7% больных, а не менее 37,5% – у 24,7% больных.

Анализ изменений количества эпизодов наджелудочковых нарушений ритма выявил следующее: после 8 недельного курса терапии  $\omega$ -3 ПНЖК удалось снизить количество наджелудочковых экстрасистол на 43,9% ( $p < 0,05$ ), эпизодов бигеминии на 63,5% ( $p < 0,05$ ), тригеминии на 83,7% ( $p < 0,05$ ).

Динамика выраженности эпизодов желудочковых нарушений ритма на фоне приема  $\omega$ -3 ПНЖК характеризовалась тем, что после 8 недельного курса терапии удалось снизить количество желудочковых экстрасистол на 63,7% ( $p < 0,05$ ), эпизодов бигеминии – на 80,3% ( $p < 0,05$ ), тригеминии – на 99,1% ( $p < 0,05$ ).

Во время проведения сравнительного анализа эффективности выявлено, что антиаритмический эффект более выражен при воздействии на желудочковую экстрасистолию.

Титрация дозы  $\omega$ -3 ПНЖК до 4г. в сутки не способствовала усилению антиаритмической активности при 8-недельной фармакотерапии больных ИБС.

Удлинение курса лечения больных ИБС  $\omega$ -3 ПНЖК до 12-и и 24-х недель привело к усилению антиаритмического влияния как на желудочковую, так и наджелудочковую экстрасистолию. Количество наджелудочковых экстрасистол умень-

шилось на 49,9% ( $p < 0,05$ ), желудочковых экстрасистол на 66,4% ( $p < 0,05$ ).

Дальнейшее изучение воздействия  $\omega$ -3 ПНЖК на выраженность как желудочковой, так и наджелудочковой бигеминии после 12-и недельной и 24 недельной терапии показало усиление антиаритмического влияния. Количество наджелудочковых бигеминий уменьшилось – на 80,7% ( $p < 0,05$ ), желудочковых бигеминий – на 80,3% ( $p < 0,05$ ).

Явления тригеминии были полностью купированы уже к 12 неделе фармакотерапии больных ИБС, в случае как желудочковых, так и наджелудочковых.

Таким образом наличие у омакора значимого гипотриглицеридемического эффекта при коррекции IIB и IV типа ГЛП в сочетании с антиаритмическим воздействием на выраженность желудочковой и наджелудочковой экстрасистолии делают его использование целесообразным и фармакоэкономически обоснованным.

### **Заключение**

Фармакотерапия  $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами в течение 24 недель больных ИБС с различными типами экстрасистолии, способствовала снижению количества желудочковых экстрасистол на 49,9%, а наджелудочковых – на 66,4% (по результатам Холтеровского мониторирования), что обусловило возможность использования  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот у больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом на фоне клинически значимой экстрасистолией.

Проведение фармакоэкономического анализа позволило рекомендовать в лечении больных ИБС с постинфарктным кардиосклерозом на фоне IV типа ГЛП  $\omega$ -3 ПНЖК (4г/сутки) в тех случаях, когда нарушения липидного обмена у больных ИБС сочетаются с клинически значимой экстрасистолией, а также при невозможности назначения статинов или необходимости усиления гипотриглицеридемического эффекта.

**Литература:**

1. Бибикина, М.В. Перспективы и применение статинов / М.В. Бибикина // Фарм. вестн., 2003. №4. С.30.

2. Васильева А.Д. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в профилактике и лечении атеросклероза // Русский Медицинский Журнал, 2007. №9. С. 752-757.

3. Всероссийское научное общество кардиологов. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. М., 2004. 17 с.

4. Иевлева, А.Я. Превентивная фармакотерапия коронарной болезни сердца / А.Я. Иевлева. - М.: Медицина, 1998. С. 15-18.

5. Калашников, В.Ю. Проведение клинико-экономических исследований: необходимость или дань моде / В.Ю. Калашников // Качествен.клинич. практика, 2004. №1. С. 34-38.

6. Мартынов А.И. Новые доказательства возможности применения омега-3 кислот с целью вторичной профилактики инфаркта миокарда / А.И. Мартынов, В.Л. Хоменко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии, 2006. №3. С 28-31.

7. Нифонтов Е.М., Шихалиев Д.Р., Богачев М.И., Красичков А.С., Шляхто Е.В. Антиаритмическая эффективность омега-3 полиненасыщенных жирных кислот у больных стабильной ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма // Кардиология, 2010. №12. С.4-9.

8. Полонский, В.М. Новые данные о статинах / В.М.Полонский // Фарматека, 2001. №1. С. 40-41.

9. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M et al. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*, 2006. 189(1) P. 19-30.

10. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, et al. Omega-3 augmentation of sertraline in treatment of depression in patients with coronary heart disease; a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009. 302:1651-7.

11. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infartomiocardico. *Lancet*, 1999. 354: 447-455.

12. Siscovic D.S., Lemaitre R.N., Mozaffarian D. The fish story: a diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability, and sudden death. *Circulation*, 2003. Vol. 107. P. 2632-2634.

13. Skeaff C.M., Miller J. Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomized controlled trials // *Ann Nutr Metab*, 2009. Vol. 55. P. 177-201

14. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet*, 2007. 369: 1090-1098.

**References:**

1. Bibikova, M.V. Perspektivy i primeneniye statinov / Bibikova M.V. // *Farm. vest.* [Perspectives and Use of Statins / Bibikova M.V. // *Pharm. Bulletin*], 2003. №4. 30 p.

2. Vasil'eva A.D. Omega-3 polinenasyshchennye zhirnye kisloty v profilaktike i lechenii ateroskleroza // *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal* [Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prophylaxis and Treatment of Atherosclerosis // *Russian Medical Journal*], 2007. №9. pp. 752-757.

3. Vserossiyskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov. Diagnostika i korrektsiya narusheniy lipidnogo obmena s tsel'yu profilaktiki i lecheniya ateroskleroza [Society of Cardiology of the Russian Federation. Diagnostics and Correction of Lipid Exchange Disorders in Prevention and Treatment of Atherosclerosis]. М., 2004. 17 p.

4. Ievleva, A.Ya. Preventivnaya farmakoterapiya koronarnoy bolezni serdtsa [Preventive Pharmacotherapy of Coronary Heart Disease]. - M.: Meditsina, 1998. pp. 15-18.

5. Kalashnikov, V.Yu. Provedenie kliniko-ekonomicheskikh issledovaniy: neobkhodimost' ili dan' mode // Kachestven. klinich. praktika [Clinico-Economic Studies: Necessity or Tribute to Fashion // Quality Clinical Practice], 2004. №1. pp. 34-38.

6. Martynov A.I. Novye dokazatel'stva vozmozhnosti primeneniya omega-3 kislot s tsel'yu vtorichnoy profilaktiki infarkta miokarda / A.I. Martynov, V.L. Khomenko // Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii [New Evidence of the Use of Omega-3 Acids in secondary Prophylaxis of Myocardial Infarction // Rational Pharmacotherapy in Cardiology], 2006. №3.

7. Nifontov E.M., Shikhaliev D.R., Bogachev M.I., Krasichkov A.S., Shlyakhto E.V. Antiaritmicheskaya effektivnost' omega-3 polinenasyshchennykh zhirnykh kislot u bol'nykh stabil'noy ishemicheskoy boleznyu serdtsa s zheludochkovymi narusheniyami ritma // Kardiologiya [Antiarrhythmic Efficiency of Omega-3 Fatty Acids in Patients with Stable Coronary Heart disease and Ventricular Arrhythmia // Cardiology], 2010. №12. pp.4-9.

8. Polonskiy, V.M. Novye dannye o statinakh / V.M. Polonskiy // Farmateka [New Information about Statins // Pharmateka]. 2001. №1. pp. 40-41.

9. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M et al. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Serum Markers of Cardiovascular Disease Risk: A Systematic Review. *Atherosclerosis*, 2006. 189 (1):19-30.

10. Carney RM, Freedland KE, Rubin EH, et al. Omega-3 Augmentation of Sertraline in Treatment of Depression in Patients with Coronary Heart Disease; a Randomized Controlled Trial. URL: *JAMA*, 2009; 302:1651-7.

11. Dietary Supplementation with n-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Vitamin E after Myocardial Infarction: Results of the GISSI-

Prevenzione Trial: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infartomiocardico. *Lancet*, 1999. 354: 447-455.

12. Siscovic D.S., Lemaitre R.N., Mozaffarian D. The Fish Story: a Diet-Heart Hypothesis with Clinical Implications: n-3 Polyunsaturated Fatty Acids, Myocardial Vulnerability, and Sudden Death. *Circulation*, 2003. Vol. 107. pp. 2632-2634.

13. Skeaff C.M., Miller J. Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of Evidence from Prospective Cohort and Randomized Controlled Trials // *Ann Nutr Metab*, 2009. Vol. 55. pp. 177-201

14. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K. Effects of Eicosapentaenoic Acid on Major Coronary Events in Hypercholesterolaemic Patients (JELIS): a Randomised Open-label, Blinded Endpoint Analysis. *Lancet*, 2007; 369: 1090-1098.

### **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Маль Галина Сергеевна,**

заведующая кафедрой фармакологии,  
доктор медицинских наук, профессор  
Курский государственный медицинский  
университет ул. К. Маркса,  
3, г. Курск, 305 041, Россия  
<http://www.kurskmed.com>

### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Mal Galina Sergeevna**

Doctor of Medicine, Professor  
Head of Department of Pharmacology  
Kursk State Medical University  
3 K. Marx St., Kursk, 305041, Russia  
[www.kurskmed.com](http://www.kurskmed.com)

**Рецензент: Яцун С.М.,**

заведующая кафедрой  
медико-биологических дисциплин,  
доктор медицинских наук, профессор  
ФБГОУ ВПО Курский государственный  
университет

УДК 616.12-008.331 – 616.13-089

Osipova O.A., Suyazova S.B., Nagibina A.I.  
О.А. Осипова, А.И. Нагибина, С.Б. Суязова

## CHOICE OF ANTIHYPERTENSIVE THERAPY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH CRITICAL CORONARY ARTERY STENOSIS

### ВЫБОР ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ КРИТИЧЕСКОГО СТЕНОЗА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

#### Abstract

Sixty patients with stages II-III AH were studied. ABPM was performed in all the patients. DBPP was assessed by the degree of nocturnal BP lowering. Patients were randomized into groups receiving perindopril or losartan potassium. Perindopril was prescribed at a dose of 4 mg/day with subsequent rising up to 8 mg/day during 7 days. The initial dose of losartan potassium was 25 mg with subsequent rising up to 50 mg 2 times a day. The duration of observation was 8 weeks. Thus, perindopril therapy in hypertensive patients in the preoperative CABG period increased the number of people with normal BP profile.

**Key words:** arterial hypertension; blood pressure; ambulatory blood pressure monitoring; perindopril; losartan potassium; coronary artery bypass grafting.

**Introduction.** Arterial hypertension (AH) remains one of the most significant non-communicable pandemics in human history, determining the structure of cardiovascular (CV) disease and mortality. Moreover, prolonged

#### Аннотация

Проведено исследование 60 больных 3 стадии АГ. Пациентам проведено суточное мониторирование артериального давления с оценкой суточного профиля АД по степени снижения ночного АД. Обследованные больные были рандомизированы в группы получавшие периндоприл и лозартан калия. Периндоприл назначали в дозе 4 мг/сут с последующей титрацией дозы до 8 мг/сут в течение 7 дней. Стартовая доза лозартана калия составила 50 мг/сут с последующей титрацией до 100 мг/сут в два приема. Длительность исследования составила 8 недель. В нашем исследовании установлено, что у больных гипертонической болезнью в предоперационном периоде АКШ назначение периндоприла приводит к увеличению количества пациентов с нормальным профилем АД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, артериальное давление, амбулаторное мониторирование артериального давления, периндоприл, лозартан калия, аортокоронарное шунтирование.

elevation of arterial blood pressure (BP) causes myocardial remodeling with worsening perfusion, accelerating of atherosclerotic processes in the arteries. Thus, the latter leads to the development of ischemic heart

disease (IHD), atherosclerosis and heart failure [1]. Target organ damage including the heart and blood vessels in hypertensive disease is determined by the presence of AH. But in its turn it correlates more closely with ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) parameters, such as high absolute values, variability during the day as well as blood pressure load [2]. Additionally, the target organ damage is associated with circadian rhythm of BP.

Based on these reasons, the goal of therapeutic effects should be in achieving the target BP less than 140/90 mm Hg as well as desensitization of resistive type arteries to pressure effects. Taking this into consideration, among antihypertensive drugs the preference should be given to the use of inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin II receptor antagonists (ARA) which have great opportunities to correct BP level [3].

Unlike thiazide derivatives and beta-blockers with negative effect on the development of atherosclerosis and diabetes, ACE inhibitors and ARA represent a class of antihypertensive drugs with metabolically neutral effect [4, 5], improving endothelial function [6], as well as restoring the balance between vasopressor and vasodilator systems [7]. In fact, the use of these antihypertensive drugs for effective control of BP as monotherapy is another important aspect of these groups of drugs. The use of monotherapy for reaching target BP has many advantages, especially in terms of adherence to therapy as well as achieving the optimum control over treatment. These drugs are also recommended for reduction in CV mortality, nonfatal myocardial infarction, and stroke, as well as the need for coronary angioplasty or coronary artery bypass grafting (CABG) [8].

IHD and cerebral stroke are most frequent among CV diseases occurring in patients with AH. AH and concomitant ischemic heart disease increase the risk of morbidity and mortality twofold and fall under a very high risk category by Framingham criteria (USA) and SCORE (European Society of Cardiology)

regardless of BP. Cerebral vascular events in patients who underwent CABG as well as higher incidence of neurological disorders (0.4% to 80%, depending on the diagnostic method) present a significant problem in cardiology, as hypertension is considered to be one of the major causes of postoperative stroke and encephalopathy after CABG [9].

ABPM gives the opportunity to reveal and identify changes of diurnal BP profile (DBPP) of both in terms of detection of high absolute values and variability of degree of nocturnal BP lowering and pressure load. Direct evidence of pathological morning BP raise results in increasing mortality from CV causes. Today the problem of choice of antihypertensive medications affecting DBPP is still challenging.

**Objective.** A comparative analysis of perindopril and losartan potassium effect in patients with III stage hypertensive disease on ABPM parameters in order to evaluate antihypertensive effect of these drugs in patients before CABG.

**Materials and Methods.** Sixty patients with III stage hypertensive disease after myocardial infarction (in more than 6 months before CABG) with stenotic coronary atherosclerosis (confirmed by coronary angiography) were reviewed. The present study was approved by the Ethical Committee and all patients gave informed consent. The exclusion criteria of the study were: rhythm disturbances in the form of frequent ventricular and supraventricular extra systoles (more than 6/min), permanent atrial fibrillation; concomitant severe liver diseases, kidney, respiratory organs with respiratory failure, as well as cancer. All patients underwent routine clinical, laboratory and instrumental examination including physical examination, biochemical blood tests, urinalysis, electrocardiography, and ABPM.

Ambulatory BP monitoring was performed by means of AVRМ-04 Recorder («Meditech», Hungary). Average levels of systolic BP (SBP), diastolic BP (DBP) and heart rate were measured during 24 hours. The time index was defined as the percentage of

BP measurements, during which BP level exceeded its threshold (140/90 mm Hg for wake hours and 120/80 mm Hg for night time). BP variability was calculated as standard deviation of 24 h SBP and DBP, daytime and nighttime separately. The diurnal profile was assessed by the degree of nocturnal BP lowering, and is defined as the ratio of the difference between the average values of BP during awake and sleep hours to the average daytime BP values expressed in percentage. Values more than 10% and less than 20% were taken as normal BP dipping. Concomitant therapy included antianginal (nitro agents) and antiplatelet agents (acetylsalicylic acid, 100 mg / day).

Thus, for routine antihypertensive therapy after ABPM all the patients were randomized into groups receiving perindopril (Perineva, KRKA) or losartan potassium (Losap, Zentiva). Perindopril was administered at a dose of 4 mg/day with subsequent rising up to 8 mg/day for 7 days. The initial dosage of losartan potassium was 25 mg with subsequent increasing up to 50 mg 2 times a day (after 7 days of therapy). The duration of observation was 8 weeks. Inefficacy in therapy was a reason for the exclusion of

patients from the study and appointment of a combined therapy. Thus, the frequency of achieving target BP (< 140/90 mm Hg) was 61%.

Statistical analysis of the results was performed using the statistical package Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). The data are given as Medians [25%; 75%] (Me [Me (n)-Me (b)]). In comparison of the non-normally distributed variables, the Mann-Whitney test was used to test the differences between two groups. For all normally distributed variables, the t-test was used for comparison between two groups. For correlation analysis, Pearson correlation coefficient and Spearman rank correlation coefficient were calculated. Scheffe method of linear contrasts was applied to detect all possible contrasts in individual groups as well as Fisher exact test – while comparing the frequency of adverse changes in the CV system [10].

Results of the study.

The average age of the patients was 56 (50; 60). Distribution of the patients according to the stage of hypertension and the presence of comorbidities and complications are presented in Table 1.

Table 1

**Clinical characteristics of patients with AH**

Indicator	Perindopril	Losartan potassium
	n=35	n=25
Age, years Me [25%; 75%]	54 (50; 60)	58 (51; 60)
AH duration, years	8.0 (5.0; 16.0)	12.0 (8.0; 16.0)
AH stage:		
Stage II Hypertension	23 (65.7%)	15 (60.0%)
Stage III Hypertension	12 (34.0%)	10 (40%)
I FC CHF	12 (34.3%)	13 (52.0%)
II FC	15 (42.8%)	7 (28.0%)
III FC	8 (22.9%)	5 (20.0%)

A comparative analysis of the ambulatory monitoring of BP parameters in patients treated with perindopril and losartan potassium showed the following results (Tab. 2, 3). Perindopril

treatment reduced 24-hour and daytime SBP by 17.2% ( $p < 0.0001$ ) as compared to baseline, as well as nighttime BP – by 22.5% ( $p < 0.0001$ ). At the same time 24-hour and daytime DBP

reduced by 18.3% and 17.6% ( $p < 0.0001$ ), respectively, whereas night DBP decreased by 27.2% ( $p < 0.0001$ ) as compared to baseline.

Thus, the pulse pressure and BP variability (VBP) of both systolic and diastolic were more significant at night, a decrease for SBP was 26.7% ( $p = 0.004$ ) and 20.0% ( $p = 0.045$ ) – for DBP. This was accompanied by decrease in

the number of non-dippers by 24.3% and night-peakers by 5.4%, as well as increase in number of dippers by 27.0% and over-dippers by 2.7%. Diurnal diastolic pressure also increased due to the group of dippers by 18.9% ( $p < 0.01$ ) and decreased due to non-dippers by 13.5%, night-peakers – by 2.7% as well as over-dippers – by 2.7%.

Table 2

**ABPM parameters in the treatment with perindopril and losartan potassium  
( $Me [Me (n) - Me(b)]$ )**

Parameters	Group 1 (n = 35) Perindopril		Group 2 (n = 25) Losartan potassium	
	baseline	after 8 weeks	baseline	after 8 weeks
24-hour SBP	148.0 (139.0; 159.0)	122.5* (118.0; 125.0)	161.5 (144.0; 168.0)	120.0* (120.0; 127.0)°
Daytime SBP	152.0 (143.0; 166.0)	126.0* (122.0; 132.0)	165.0 (150.0; 179.0)	126.0* (115.0; 131.0)
Nighttime SBP	142.5 (132.0; 148.0)	110.5* (107.0; 116.0)	149.0 (134.0; 150.0)	111.0* (108.0; 123.0)
24-hour DBP	90.0 (83.0; 93.0)	73.5* (65.0; 76.0)	99.0 (87.0; 96.0)	69.0* (62.0; 74.0)°
Daytime DBP	94.0 (85.0; 99.0)	77.5* (72.0; 83.0)	95.0 (92.0; 106.0)	73.0* (70.0; 78.0)°
Nighttime DBP	81.0 (73.0; 84.0)	59.0* (57.0; 67.0)	81.0 (77.0; 89.0)	66.0* (52.0; 71.0)
24-hour PBP	63.5 (58.5; 68.5)	48.0* (45.0; 53.0)	69.0 (64.0; 71.0)	52.0* (48.5; 56.0)
Daytime PBP	61.0 (56.0; 65.0)	48.0* (45.0; 52.0)	68.0 (64.0; 73.0)	52.5* (47.5; 54.0)
Nighttime PBP	64.0 (57.0; 71.0)	49.0* (44.0; 53.0)	19.0 (62.0; 68.0)	51.5* (46.0; 57.5)
24-hour SBPV	16.0 (14.0; 19.0)	14.0 (12.0; 16.0)	67.0 (16.0; 25.0)	13.0* (12.5; 16.0)°
Daytime SBPV	15.0 (13.0; 20.0)	12.0 (11.0; 14.0)	13.5 (15.0; 24.0)	13.0 (11.5; 13.5)
Nighttime SBPV	15.0 (13.0; 18.0)	11.0 (9.0; 14.0)	16.5 (12.0; 16.0)	12.0 (10.5; 16.0)°
24-hour DBPV	14.0 (12.0; 16.0)	13.0 (11.0; 14.0)	13.5 (10.0; 18.0)	12.5 (11.5; 13.0)
Daytime DBPV	13.0 (10.0; 15.0)	11.0 (10.0; 13.0)	9.0 (10.0; 15.0)	10.5 (9.0; 11.5)
Nighttime DBPV	10.0 (8.0; 14.0)	8.0 (7.0; 11.0)	12.5 (8.0; 11.0)	10.0 (9.0; 11.0)°

Notes: °  $p < 0.04$  difference between drugs effect; \*  $p$  2-3, 4-5  $< 0.0001$

Table 3

**Diurnal profile of SBP and DBP under the influence of treatment with perindopril and losartan potassium**

Diurnal profile	Group 1 (n =35) Perindopril		Group 2 (n =25) Losartan potassium		P (after the atment)
	baseline	after 8 weeks	baseline	after 8 weeks	
1. 24-hour SBP					
Non-dipper	20 (54.1%)	11 (29.7%)*	11 (50.0%)	10 (45.5%)	P=0.027
Dipper	13 (35.1%)	23 (62.2%)*	9 (40.9%)	8 (36.4%)	P=0.002
Night-peaker	3 (8.1%)	1 (2.7%)*	2 (9.1%)	4 (18.2%)*	P=0.011
Over-dipper	1 (2.7%)	2 (5.4%)*	0 (0)	0 (0)	P=0.030
2. 24-hour DBP					
Non-dipper	17 (45.9%)	12 (32.4%)*	10 (45.5%)	9 (40.9%)	P=0.043
Dipper	14 (37.8%)	21 (56.8%)*	8 (36.4%)	10 (45.5%)	P=0.014
Night-peaker	2 (5.4%)	1 (2.7%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	P=0.001
Over-dipper	4 (10.8%)	3 (8.1%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)	P=0.032

Note: \*  $p < 0.05$  compared with the periods before and after the treatment

Thus, the effect of perindopril treatment on diurnal rhythm of BP resulted primarily in a decrease in diastolic and pulse BP mostly at night and to a lesser extent in systolic BP, which in its turn led to an increase in the number of patients of dipper type. These changes indicate an improvement in the functioning of vasodilator mechanisms of vascular tone regulation.

The assessment of losartan potassium effect on ambulatory BP monitoring after 8 weeks of therapy showed that 24-hour SBP reduced as compared to baseline by 25.7% ( $p < 0.0001$ ), while daytime – by 23.6% ( $p < 0.0001$ ), nighttime – by 25.5% ( $p < 0.0001$ ). 24-hour DBP reduced by 27.4%, daytime – by 26.3%, night time - by 18.5% ( $p = 0.003$ ); whereas 24-hour pulse BP significantly reduced by 24.6% ( $p = 0.0006$ ), daytime – by 22.8% ( $p = 0.0004$ ) and nighttime – by 23.1% ( $p = 0.003$ ). The positive dynamics of losartan potassium effect on BP during the day is evidenced by reduction in the values of 24-hour SBPV (up to 31.6%) and daytime DADV (by 16.0%).

A comparative analysis of the hypotensive effect of perindopril and losartan potassium therapy showed significantly much greater changes in VBP in group treated with losartan

potassium. Moreover, the number of patients with SBP corresponding to non-dippers maintained at the range of 45.5% in the group treated with losartan potassium that significantly ( $p = 0.027$ ) differed from the group treated with perindopril. Additionally, a number of dippers for both systolic and DBP significantly increased up to 62.2% and 56.8%, respectively in group treated with perindopril in comparison with losartan therapy.

Thus, a comparative evaluation of the hypotensive effect of perindopril and losartan potassium therapy suggests that reduced DBPP is more preferable in the treatment with perindopril with reduction of VBP during the day. Antihypertensive effect of losartan potassium therapy is more significant in the daytime and nighttime, but it is accompanied by lower 24-hour VBP, although the number of patients corresponding to dippers was significantly less as compared to perindopril therapy.

**Discussion of the results.** The main goal in the treatment of AH is to minimize the risk of CV complications and death from them [11, 12]. The changes in the circadian rhythm of BP can lead to pathological hypertensive reactions of night peaker, which result in fatal events [13].



Taking this into consideration, BP level lowering as well as an increase in the number of dippers are significant tasks of modern cardiology, which can affect the reduction of cerebral fatal and nonfatal CV events. This applies primarily to ACE inhibitors, such as perindopril [14].

According to some researches, the data of additional cardioprotective properties of ACE inhibitors in IHD patients with AH cannot be explained only by the reduction in BP level. It is estimated that ACE inhibitors affect the basic pathological processes underlying coronary heart disease, such as vasoconstriction, structural changes in the vascular wall as well as left ventricular remodeling. The protective effect of ACE inhibitors on the development of atherosclerosis is possible due to their mechanisms of action. They lead to reducing angiotensin II and increasing the production of nitric oxide and bradykinin as well as improving vascular endothelium functions. One of the mechanisms of anti-ischemic action of ACE inhibitors is peripheral vasodilatation, eliminating the hemodynamic overload of the heart (by both filling and resistance), as well as the reduction of pressure in the ventricles [15]. In our study, we revealed the ability of perindopril to affect the transformation of pathogenic mechanisms of AH (restore circadian BP rhythm violations) by affecting the activity of the renin-angiotensin and related sympathetic nervous systems as well as by improving the vasoregulating endothelial function.

**Conclusion.** In patients with stage III AH, a significant increase in the average 24-hour, daytime and nighttime BP values, time index, pressure load as well as reduction of nocturnal BP lowering were identified. A high liability of DBPP with high variability was detected, that might be a predictor of acute CV and cerebral events. Thus perindopril therapy in hypertensive patients in the preoperative CABG period increased the number of people with normal BP profile. It is necessary to go on investigating the vascular and neurohormonal mechanisms of pathological remodeling and their relation with the efficacy and safety of antihypertensive therapy with drugs which normalize circadian rhythm of BP that in its turn allows to conduct adequate target correction in time.

## References:

1. Díez J. Arterial Hypertension in Patients with Heart Failure // Heart Fail. Clin. 2014. N 10 (2). pp. 233-242.
2. Zelveyan P.A., Oshepkova E.V., Buniatyan M.S. Circadian Rhythm of Blood Pressure and the State of Target Organs in Patients with Mild and Moderate forms of Essential Hypertension // Ter. Architect. 2001. N 2. P. 33-38.
3. Comparative Analysis of the Ambulatory Blood Pressure Monitoring Parameters in Patients with Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure / Osipova O.A., Suiazova S.B., Vlasenko M.A., Godlevska O.M. // Fundamental Research. 2012. N. 7. pp. 146-150.
4. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a Randomized Trial Against Atenolol // The Lancet. 2002. N 359. pp. 995-1003.
5. The Goal of Blood Pressure in the Hypertensive Patient with Diabetes is Defined: now the Challenge is to go from Recommendations to Practice / Lopez-Jaramillo P., Lopez-Lopez J., Lopez-Lopez C., Rodriguez-Alvarez M.I. // Diabetol. Metab. Syndr. 2014. N 4. 6 (1). pp. 31.
6. Prestance for Correction of Endothelial Dysfunction in Patients with Acute Ischemic Stroke / Pribylova N.N., Bezzubtseva M.V., Sotnikova S.Yu., Semidotskaya I.Yu., Pribylov S.A. // Medical Business / № 3 2013/ pp. 32-35.
7. Alhenc-Gelas F., Tsai S., Callahan K.S. Stimulation of Prostaglandin Formation by Vasoactive Mediators in Cultured Human Endothelial cells // Basic Res. Cardiol. 1982. N 24. pp. 723-742.
8. Stroke in Coronary Artery Bypass Graft Surgery: an Analysis of the CASS Experience. The Participants in the Coronary Artery Surgery Study / Frye R.L., Kronmal R., Schaff H.V., Myers W.O. Int. J. Cardiol. 1992. N. 36. pp. 213-221.
9. Lupanov V.P. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors in the Treatment and

Prognosis of CHF Patients with Ischemic Heart Disease. Focus on Ramipril // Hypertension. 2010. N. 1 (9). pp. 45-50.

10. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical Methods in Biomedical Research Using Excel. 2 Ed.: MORION. 2001. 408 p.

11. Fagard R.H., Celis H. Prognostic Significance of Various Characteristics of Out-of-the-Office Blood Pressure // J. Hypertens. 2004. Vol. 22. pp. 1663-1666.

12. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. HOPE Study Investigators. // N. Engl. J. Med. 2000. 342. pp. 145-153.

13. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007 // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. pp. 1101-1187.

14. Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension. Russian Recommendations (third revision). Formulated by the Committee of Experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and All-Russian Society of Cardiologists. Moscow, 2008.

15. Bulkina O.S., Talitskiĭ K.A., Karpov Iu.A. // Hypertrophy Of Left Ventricular Myocardium As Modifiable Risk Factor: New Possibilities Of Correction. Kardiologiya. 2006. N. 46 (3). pp. 68-72.

### Литература:

1. Díez J. Arterial Hypertension in Patients with Heart Failure // Heart Fail. Clin. 2014. N 10 (2). pp. 233-242.

2. Zelveyan P.A., Oshepkova E.V., Buniatyan M.S. Circadian Rhythm of Blood Pressure and the State of Target Organs in Patients with Mild and Moderate forms of Essential Hypertension // Ter. Architect. 2001. N 2. P. 33-38.

3. Comparative Analysis of the Ambulatory Blood Pressure Monitoring Parameters in Patients with Arterial Hypertension and Chronic Heart Failure / Osipova O.A., Suiazova S.B., Vlasenko M.A., Godlevska O.M. // Fundamental Research. 2012. N. 7. pp. 146-150. 4. Dahlof B., Devereux R.B.,

Kjeldsen S.E. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a Randomized Trial Against Atenolol // The Lancet. 2002. N 359. pp. 995-1003.

5. The Goal of Blood Pressure in the Hypertensive Patient with Diabetes is Defined: now the Challenge is to go from Recommendations to Practice / Lopez-Jaramillo P., Lopez-Lopez J., Lopez-Lopez C., Rodriguez-Alvarez M.I. // Diabetol. Metab. Syndr. 2014. N 4. 6 (1). pp. 31.

6. Prestance for Correction of Endothelial Dysfunction in Patients with Acute Ischemic Stroke / Pribylova N.N., Bezzubtseva M.V., Sotnikova S.Yu., Semidotskaya I.Yu., Pribylov S.A. // Medical Business / № 3 2013/ pp. 32-35.

7. Alhenc-Gelas F., Tsai S., Callahan K.S. Stimulation of Prostaglandin Formation by Vasoactive Mediators in Cultured Human Endothelial cells // Basic Res. Cardiol. 1982. N 24. pp. 723-742.

8. Stroke in Coronary Artery Bypass Graft Surgery: an Analysis of the CASS Experience. The Participants in the Coronary Artery Surgery Study / Frye R.L., Kronmal R., Schaff H.V., Myers W.O. Int. J. Cardiol. 1992. N. 36. pp. 213-221.

9. Lupanov V.P. Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors in the Treatment and Prognosis of CHF Patients with Ischemic Heart Disease. Focus on Ramipril // Hypertension. 2010. N. 1 (9). pp. 45-50.

10. Lapach S.N., Chubenko A.V., Babich P.N. Statistical Methods in Biomedical Research Using Excel. 2 Ed.: MORION. 2001. 408 p.

11. Fagard R.H., Celis H. Prognostic Significance of Various Characteristics of Out-of-the-Office Blood Pressure // J. Hypertens. 2004. Vol. 22. pp. 1663-1666.

12. Effects of an Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor on Cardiovascular Events in High-Risk Patients. HOPE Study Investigators. // N. Engl. J. Med. 2000. 342. pp. 145-153.

13. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the Management of Arterial Hypertension 2007 // J. Hypertens. 2007. Vol. 25. pp. 1101-1187.

14. Diagnosis and Treatment of Arterial Hypertension. Russian Recommendations (third revision). Formulated by the Committee of Experts of the Russian Medical Society on Arterial Hypertension and All-Russian Society of Cardiologists. Moscow, 2008.

15. Bulkina O.S., Talitskiĭ K.A., Karpov Iu.A. // Hypertrophy Of Left Ventricular Myocardium As Modifiable Risk Factor: New Possibilities Of Correction. *Kardiologiya*. 2006. N. 46 (3). pp. 68-72.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Осипова Ольга Александровна,**

*д.м.н., доцент*

Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Кафедра госпитальной терапии Медицинского института ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

e-mail: osipova\_75@inbox.ru  
osipova@bsu.edu.ru

**Суязова Светлана Борисовна,**

*к.м.н., доцент*

Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Кафедра госпитальной терапии Медицинского института ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

e-mail: pol8bel@yandex.ru

**Нагибина Анна Игоревна,**

*клинический ординатор*

Белгородский государственный национальный исследовательский университет. Кафедра госпитальной терапии Медицинского института ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

e-mail: inscreen@mail.ru

**DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Osipova Ol'ga Aleksandrovna**

*Candidate of medicine sciences, Docent*

Belgorod State National Research University,  
Department of Hospital Therapy,  
Institute of Medicine,  
85 Pobeda St, Belgorod, 308025 Russia  
e-mail: osipova\_75@inbox.ru  
osipova@bsu.edu.ru

**Suyazova Svetlana Borisovna**

*Candidate of medicine sciences, Docent*

Belgorod State National Research University,  
Department of Hospital Therapy,  
Institute of Medicine,  
85 Pobeda St, Belgorod, 308025 Russia  
e-mail: pol8bel@yandex.ru

**Nagibina Anna Igorevna,**

*clinical intern*

Belgorod State National Research University,  
Department of Hospital Therapy,  
Institute of Medicine,  
85 Pobeda St, Belgorod, 308025 Russia  
e-mail: inscreen@mail.ru

УДК: 616. 127-005.8

Маринина О.С., Ефремова О.А., Камышникова Л.А.,  
Логвиненко С.И., Придатчина Л.С.

Marinina O.S., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A.,  
Logvinenko S.I., Pridatchina L.S.

## ДИАСТОЛИЧЕСКАЯ ДИСФУНКЦИЯ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА

DIASTOLIC DYSFUNCTION OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH  
CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY OF DIFFERENT GENESIS

### Аннотация

В статье представлены результаты исследования особенностей диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных хронической сердечной недостаточностью 1-2 функционального класса (ФК) различного генеза на основании клинической характеристики пациентов. Проведен сравнительный анализ полученных данных с исследованием MISCHF.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, эхокардиография.

В последние годы предметом исследований клиницистов и физиологов стали механизмы развития диастолической дисфункции (ДД) миокарда, ее роль в возникновении хронической сердечной недостаточности (ХСН). В многочисленных работах приводятся данные, что до 40% больных с сердечной недостаточностью имеют изолированную диастолическую дисфункцию, которая и является непосредственной причиной прогрессирования патологии. В современной медицинской литературе имеются сведения о том, что признаки диастолической дисфункции миокарда выявляются практически при любом заболевании сердца [1, 2, 4].

### Abstract

The article covers the results of studies of the diastolic dysfunction of the left ventricular myocardium in patients with chronic heart failure of 1-2 functional class (FC) of different genesis on the grounds of clinical characteristics of patients. The authors conducted a comparative analysis of the data obtained from the MISCHF study.

**Key words:** chronic heart insufficiency; diastolic dysfunction; echocardiography.

Нередко диастолическая дисфункция миокарда отмечается у пациентов с ХСН. Как известно, наиболее частой причиной диастолической дисфункции миокарда у больных ХСН являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертензия (АГ). Это обусловлено в большей степени процессами ремоделирования сердца, т.е. изменением структуры, размеров и (или) формы его камер, вызванным миокардиальным повреждением, перегрузкой давлением или объемом [3, 5].

**Цель исследования:** Изучить особенности диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у больных ХСН 1-2 ФК

различного генеза на основании клинической характеристики пациентов. Сравнить полученные результаты с данными литературных источников.

**Материалы и методы.** Было обследовано 48 человек. Критерием включения больных в исследование явилось наличие ХСН I-II ФК тяжести по классификации NYHA атеросклеротического или гипертонического генеза. Диагноз устанавливался на основании клинической картины и результатов ЭхоКГ (обычные нагрузки не провоцировали возникновения слабости, сердцебиения, одышки): наличия нормальной или незначительно сниженной сократительной способности миокарда (фракция выброса [ФВ] составляла  $\geq 45\%$  и  $\leq 60\%$  по Tescholtz); данных о нарушении расслабления или заполнения левого желудочка (у всех больных наблюдалась диастолическая дисфункция с замедлением скоростных показателей пика E и ускорением параметров пика A, т.е. «гипертрофический» тип трансмитрального кровотока). Для оценки диастолической функции определяли: скорости кровотока через митральный клапан ( $V_e$ ,  $V_a$ ); отношение пиков скоростей ( $V_e/V_a$ ); интегралы линейных скоростей потока ( $VT_e$ ,  $VT_a$ ); время ускорения потока ( $AT_e$ ); время замедления потока ( $DT_e$ ); время изоволюмическо-

го расслабления (ВИР). Ввиду ряда ограничений метода импульсной доплер ЭхоКГ при оценке диастолической функции левого желудочка во избежание искажения характеристик трансмитрального кровотока исключались больные с митральной регургитацией более I степени, аортальной регургитацией выше I степени, тахикардией с ЧСС более 100 ударов в мин. Из исследования также исключались лица со сложным нарушением ритма, хроническими заболеваниями легких, артериальной гипертензией III степени, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей. Всем больным были выполнены ЭхоКГ, ЭКГ. Качество жизни (КЖ) оценивалось с помощью Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHF) [6, 7].

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием пакетов программ «Microsoft Excel Access». Рассчитывались средние величины, их средние стандартные ошибки, доверительный 95%-й интервал и t-парный критерий Стьюдента. Статистические различия выборок устанавливались при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Проведен сравнительный анализ полученных данных с исследованием MISCHF. Данные приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Сравнительный анализ полученных данных с исследованием MISCHF**

Показатель	Диастолическая дисфункция (по данным MISCHF)	Диастолическая дисфункция (по нашим данным)	p
Женщины	65%	52%	0,0001
Возраст (лет)	74,9	61,1	0,01
Мерцательная аритмия	30%	33,35%	0,22
Диабет	33%	27%	0,69
Гипертрофия миокарда ЛЖ	78%	91,7%	0,1
ФВ ЛЖ	51%	60,4%	0,0001
Тяжесть ХСН (ФК I-II по NYHA)	72%	82,3%	0,23
Этиология ХСН:			
ИБС	32%	16,6%	0,0001
Артериальная гипертензия (АГ)	18%	18,8%	0,01
ИБС и АГ	50%	64,6%	

В результате проведенного нами исследования установлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ встречается примерно одинаково у мужчин и женщин 48% и 52% соответственно, средний возраст которых составляет 61,1 года. По данным National Heart Failure Project (2003), в США ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ встречается более чем у 50% женщин старше 65 лет и у трети мужчин того же возраста.

В 64,6% случаев диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ встречалась у больных с сочетанной патологией (ИБС и АГ). В чистом виде АГ стала причиной ХСН в 18,8% случаев, ИБС в 16,6%. По данным некоторых литературных источников ХСН с диастолической дисфункцией ЛЖ чаще встречается среди женщин и у больных АГ.

В настоящее время не вызывает сомнения, что именно диастолические расстройства ответственны за тяжесть декомпенсации сердечной деятельности и выраженность клинических проявлений ХСН. Диастолические маркеры точнее систолических отражают функциональное состояние миокарда и его резерв (способность к выполнению нагрузки), а также надежнее других гемодинамических параметров могут быть использованы для оценки качества жизни и эффективности лечебных мероприятий. Кроме того, существуют все предпосылки к использованию диастолических индексов в качестве предикторов прогноза при сердечной недостаточности. Настоящее исследование доказывает необходимость дальнейшего изучения диастолической дисфункции миокарда у больных ХСН различного генеза для совершенствования диагностики и поиска новых подходов к лечению данной категории пациентов.

#### Литература:

1. Пристром М.С., Сушинский В.Э. Диастолическая дисфункция миокарда: диагностика и подходы к лечению // Медицинские новости. 2008. №12. С. 17-19.

2. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при хронической сердечной недостаточности // Кардиология. 1998. №3. С.56 – 61.

3. Напалков Д.А., Сулимов В.А., Сеидов Н.М. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. // Лечащий врач. 2008. №4. С.122-128.

4. Отрохова Е.В. Новый подход к оценке диастолической функции левого желудочка // журнал Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2006. – №4. – С.81-95.

5. Власова А.В., Лямина Н.П. Качество жизни и факторы его определяющие у больных с хронической сердечной недостаточностью, развившейся после перенесенного инфаркта миокарда // Журнал Сердечная недостаточность. 2002. № 5. С. 226-228.

6. Алеева Г.Н., Гурылева М.Э., Журавлева М.В. Критерии качества жизни в медицине и кардиологии // Журнал Русский Медицинский журнал 2006. Т.14. № 10. С.761-763.

7. Гельцер Б.И., Фрисман М.В. Современные подходы к оценке качества жизни кардиологических больных. // Кардиология. 2002. № 9. С. 4-9.

#### References:

1. Pristrom M.S., Sushinskiy V.E. Diastolicheskaya disfunktsiya miokarda: diagnostika i podhody k lecheniyu / Meditsinskie novosti [Diastolic Myocardial Dysfunction: Diagnosis and Treatment Approaches // Medical News. 2008. №12. pp. 17-19.

2. Nikitin N.P., Alavi A.L. Osobennosti diastolicheskoy disfunktsii v protsesse remodelirovaniya levogo zheludochka serdtsa pro khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti// Kardiologiya [Features of diastolic dysfunction in the process of left ventricular remodeling in chronic heart failure // Cardiology. 1998. № 3. pp. 56-61.

3. Napalkov D.A., Sulimov V.A., Seidov N.M. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost: smeshchenie fokusa na nachalnie stadii zabolevaniya / Lechashchii vrach [Chronic Heart Failure: a Shift of Focus on the Initial Stage of the Disease // Attending Physician]. 2008. № 4. pp. 122-128.

4. Otrohova E.V. Novy podkhod k otsenke diastolicheskoy funktsii levogo zheludochka // Zhurnal "Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika [A new approach to the assessment of left ventricular diastolic function // Journal of Ultrasound and functional diagnostics. 2006. № 4. pp. 81-95.

5. Vlasov A.V., Lyamina N.P. Kachestvo zhizni i faktory ego opredelyayushchie u bolnyh s khronicheskoy serdechnoy nedostatochnostyu, razvivsheisya posle perebesennogo infarkta miokarda/ Zhurnal "Serdechnaya nedostatochnost" [Quality of Life and its Determining Factors in Patients with Chronic Heart Failure Developed after Myocardial Infarction // Journal of Heart Failure. 2002. № 5. pp. 226-228.

6. Aleeva G.N. Guryleva M.E., Zhuravlev M.V. Kriterii kachestva zhizni v meditsine i kardiologii // Russkiy meditsinskiy zhurnal [Criteria for Quality of Life in Medicine and Cardiology // Russian Medical Journal]. 2006. Vol. 14. №10. pp. 761-763.

7. Geltser B.I., Frisman M.V. Sovremennye podkhody k otsenke kachestva zhizni kardiologicheskikh bolnyh / Kardiologiya [Current Approaches to Assessing the Quality of life of Cardiac Patients]. // Cardiology. 2002. № 9. pp. 4-9.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

##### **Маринина Оксана Сергеевна**

клинический ординатор Медицинского института НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

##### **Ефремова Ольга Алексеевна**

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Медицинского

института, НИУ «БелГУ»,

e-mail: efremova@bsu.edu.ru

##### **Камышникова Людмила Александровна**

к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии. Медицинского института, НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru.

##### **Логвиненко Светлана Ивановна**

к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии Медицинского института, НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия

e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

##### **Придатчина Любовь Семеновна**

Заведующая отделением ревматологии МГКБ№2

ул Губкина 46, Белгород, 308015, Россия

#### DATA ABOUT THE AUTHORS

##### **Marinina Oksana Sergeevna**

clinical intern Institute of Medicine

Belgorod State National Research University

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia

##### **Efremova Olga Alekseevna**

Doctor of Medicine, Professor

Head of the Department of Faculty Medicine

Institute of Medicine

Belgorod State National Research University

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: efremova@bsu.edu.ru

##### **Kamyshnikova Lyudmila Aleksandrovna**

PhD in Medicine, senior Lecturer

Department of Faculty Medicine

Institute of Medicine

Belgorod State National Research University

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia

e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

##### **Logvinenko Svetlana Ivanovna**

PhD in Medicine, docent

Department of Hospital Therapy, Institute of Medicine

Belgorod State National Research University,

85 Pobeda St, Belgorod, 308025 Russia

e-mail: logvinenko@bsu.edu.ru

##### **Pridatchina Lyubov' Semenovna**

Head of the Department of Rheumatology City Clinical Hospital № 2

46 Gubkin St., Belgorod, 308015, Russia

УДК: 616. 127-005.8

Клеткина А. С., Ефремова О.А.

Kletkina A.S., Efremova O.A.

**АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ  
ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ****ANTITHROMBOTIC THERAPY OF ATRIAL FIBRILLATION****Аннотация**

В данной работе рассматриваются результаты анализа 30 историй болезни пациентов, проходивших стационарное лечение по поводу фибрилляции предсердий. Выявлены факторы риска тромбоземболических осложнений фибрилляции предсердий, с целью профилактики исследуемым назначены антитромбоцитарные препараты, доказавшие свою эффективность, однако, согласно рекомендациям, препаратами выбора являются антагонисты витамина К, применение которых ограничено возможностью определения МНО.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, тромбоземболические осложнения, коагулограмма, международное нормализованное соотношение, антитромботическая терапия.

Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречаемых в клинической практике тахикардий, ее распространенность в общей популяции колеблется от 0,3 до 0,4%. Выявляемость ФП увеличивается с возрастом. Так, среди людей до 60 лет она составляет приблизительно 1% случаев, а в возрастной группе старше 80 лет – более 6%. Около 50% пациентов с фибрилляцией предсердий в США – лица старше 70 лет, и более 30% госпитализированных в

**Abstract**

The article covers the results of analysis of 30 case histories of patients undergoing inpatient treatment of atrial fibrillation. The author reveals the risk factors of thromboembolic complications of atrial fibrillation and gives guidelines on prescribing antiplatelet drugs that have proved their efficiency in preventive practices. However, according to common recommendations, the drugs of choice are antagonists vitamin K, the use of which is limited by the possibility of the INR determination.

**Key words:** atrial fibrillation; thromboembolic events; coagulogram; international normalized ratio; antithrombotic therapy.

связи с нарушениями ритма сердца составляют больные с этой аритмией. Пожилые люди, страдающие заболеваниями сердца и сосудов, переносят пароксизмы ФП в 4,1% случаев; у людей такого же возраста, не страдающих сердечнососудистыми заболеваниями, ФП выявляется только в 1,6% случаев. Согласно рекомендациям ВНОК и ВНОА 2011г. целями лечения ФП являются уменьшение симптомов и профилактика тяжёлых осложнений. Методы профилакти-



ки осложнений, включают: антитромботическую терапию, контроль частоты желудочковых сокращений и адекватное лечение сопутствующих заболеваний сердца. Многочисленные клинические исследования убедительно подтвердили эффективность антитромботической терапии у больных с ФП. Например, варфарин блокирует в печени синтез витамин К зависимых факторов свёртывания крови, а именно, фактора II, VII, IX и X. Концентрация этих компонентов в крови снижается, процесс свёртываемости замедляется. Оптимальное противосвёртывающее действие наблюдается на 3-ий- 5-ый день от начала применения препарата.

Антагонисты витамина К. Согласно принципам доказательной медицины,

препаратами выбора для профилактики инсульта при ФП являются антагонисты витамина К. Мета-анализ контролируемых исследований показал, что применение препаратов этой группы у больных с клапанной ФП снижает общий риск (ОР) развития всех инсультов на 64%, что соответствует абсолютному снижению риска на 2,7% в год. Приём антагонистов витамина К снижал ОР ишемического инсульта на 67%.

Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снижалась (на 26%) по сравнению с контролем. Риск внутрисердечных кровотечений был низким. Из антагонистов витамина К предпочтение следует отдать производным кумарина (варфарин, аценокумарол), которые по сравнению с производными индандиона имеют преимущества в фармакокинетике (меньше выражен кумулятивный эффект), обеспечивая предсказуемый и более стабильный антикоагуляционный эффект при длительном приеме. Поэтому производные индандиона (фениндион) рассматривают лишь как альтернативный препарат при непереносимости или недоступности препаратов кумаринового ряда. Назначение любого антагониста витамина К требует обязательного контроля МНО. Вар-

фарин является препаратом, клиническая эффективность которого у больных с ФП наиболее хорошо установлена в крупных рандомизированных исследованиях. Целесообразность использования антагонистов витамина К следует рассматривать у больных с ФП при наличии, по меньшей мере, одного фактора риска тромбоэмболических осложнений. При принятии решения о назначении антагонистов витамина К следует осуществить тщательный поиск возможных противопоказаний и учесть предпочтения больного. Напрямую антагонисты витамина К сравнивали с ацетилсалициловой кислотой в 9 исследованиях. Антагонисты витамина К по эффективности достоверно превосходили ацетилсалициловую кислоту, снижая ОР инсульта на 39%. В исследовании ВАФТА антагонисты витамина К (целевое значение МНО 2-3) имели преимущество перед ацетилсалициловой кислотой в суточной дозе 75 мг в отношении профилактики суммы случаев смертельного или инвалидизирующего инсульта, клинически значимых системных тромбоэмболий и внутрисердечных кровотечений (снижение ОР составило 52%). При этом достоверной разницы в частоте крупных кровотечений между группами выявлено не было. Эти результаты согласуются с данными небольшого исследования WASPO, в котором в группе ацетилсалициловой кислоты по сравнению с группой варфарина было существенно больше нежелательных событий, включая серьезные кровотечения (33% и 6%, соответственно;  $p=0,002$ ). Тем не менее, при анализе исследований, проведенных до исследования ВАФТА, риск внутрисердечных кровотечений в группах варфарина, применяемого под контролем МНО, был в два раза выше, чем в группах ацетилсалициловой кислоты, хотя абсолютное увеличение риска было небольшим (0,2% в год). Новые пероральные антикоагулянты для профилактики инсульта при ФП делятся на два класса: пероральные прямые ингибиторы тромбина (такие как дабигатран) и пе-

пероральные прямые ингибиторы фактора Ха (такие как ривароксабан, апиксабан и др.). В отличие от антагонистов витамина К, которые блокируют образование нескольких активных витамин К-зависимых факторов свертывания крови (факторы II, VII, IX и X), эти препараты блокируют активность одного этапа коагуляции. Другой пероральный прямой ингибитор фактора Ха, который изучается в продолжающемся крупном клиническом исследовании III фазы — эдоксабан.

Во всех трех исследованиях новых пероральных антикоагулянтов продемонстрирована как минимум сравнимая с варфарином эффективность в отношении профилактики инсульта и артериальных тромбоэмболий, преимущество: безопасность в виде снижения риска геморрагического инсульта, а также тенденции к снижению смертности. Тем не менее, в результатах каждого исследования имеются особенности, которые помогут врачу выбрать оптимальный антикоагулянт для конкретного пациента с ФП.

Например, мета-анализ 7-ми исследований дабигатрана (при ФП, венозных тромбоэмболиях и т.д.), в которых участвовали 30 000 пациентов, выявил повышение риска развития инфаркта миокарда на 33% и снижение общей смертности на 11% при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином. Результаты исследований ROCKET-AF и ARISTOTLE указывают, что эффективность ривароксабана и апиксабана, принимаемого 1 раз/сут в фиксированной дозе (20 мг для пациентов с нормальной функцией почек и 15 мг для больных с клиренсом креатинина 30-49 мл/мин), не хуже варфарина в отношении профилактики инсульта и артериальной тромбоэмболии при сопоставимой частоте крупных кровотечений. Анализ структуры кровотечений показал преимущество ривароксабана и апиксабана в отношении внутричерепных и смертельных кровотечений. Однако в группе ривароксабана и апиксабана отмечалось больше крупных кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Для дабигатрана це-

лесообразно использовать тесты, непосредственно отражающие ингибирование тромбина (экариновое время свертывания и тромбиновое время свертывания); также можно измерять активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), особенно в случае экстренной необходимости, хотя корреляция здесь не является линейной, особенно при высоких концентрациях. Ривароксабан удлиняет протромбиновое время, поэтому данный показатель можно применять для приблизительной оценки антикоагулянтного эффекта этого препарата. Эффективность пероральных ингибиторов фактора свертывания крови Ха лучше всего оценивать с помощью теста для определения анти-Ха активности. Новые пероральные антикоагулянты не имеют специфических антидотов, поэтому лечение кровотечений является в основном симптоматическим, особенно с учетом относительно короткого периода полувыведения этих лекарственных средств.

**Цель исследования** – проанализировать методы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и пороками сердца и оценить выполнение стандартов и эффективность ведения больных в рутинной врачебной практике.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ 30 историй болезни пациентов, находившихся на лечении в МБУЗ городская больница №2 г. Белгорода.

**Полученные результаты.** Таким образом, всего проанализировано 30 историй болезни пациентов с клапанной формой ФП: 8 (26,7 %) мужчин и 22 (73,3 %) женщин в возрасте от 47 до 83 лет. Среди обследованных у 7 (23,3 %) была пароксизмальная форма ФП, у 23 (76,7 %) – перманентная форма заболевания. В зависимости от частоты сердечных сокращений и тахисистолическая форма встречалась у 14 больных (46,7%), нормосистолическая форма у 14 (46,7%), а брадисистолическая у 2 (6,6%)

пациентов. Детальный анализ отдельных факторов риска свидетельствует, что наиболее часто встречается сердечная недостаточность – у 96,7% всех обследованных пациентов. артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца отмечали у 76,7 % больных, атеросклеротическая болезнь сердца- 56,7%, хроническая ревматическая болезнь сердца у 33,3% пациентов, легочную гипертензию диагностировали у 30% обследованных, сахарный диабет – у 26,7%, перенесенный ранее инсульт – у 13,3 %, поражение сосудов головного мозга – у 66,7% обследованных, стенокардия напряжения и хроническая почечная недостаточность у 10%, дыхательная недостаточность 16,7%, возраст более 65 лет – у 56,7 %. Среди жалоб наиболее часто отмечается слабость – 70%, одышка 76,7%, перебои в работе сердца 36,7%, боли за грудиной 30%, сердцебиение, кашель и отеки нижних конечностей по 26,7%. По данным анамнеза длительность ФП составляет от 2 недель-3% до многих лет (более 9 лет). По данным объективного исследования пульс обследуемых находился в пределах от 60 до 140 в мин, в среднем 91 уд/мин. Дефицит пульса наблюдался у 1го больного и составил 10 уд/мин. Систолическое давление на обеих руках колеблется от 100 до 200 мм.рт.ст, в среднем 133 мм.рт.ст. Диастолическое давление в пределах от 60 до 120 среднее составило 74 мм.рт.ст. По данным инструментальных методов исследования: ЭхоКГ (предоставлена у 25 больных): фракция выброса снижена (в пределах 29-55%) у 32% обследуемых, конечный диастолический объем определен у 17 пациентов: у 88% из них он увеличен(60-304) и составляет в среднем 139 мл. объем левого желудочка в диастолу определялся у 22 больных: у 22,7% увеличен и составляет 69 мм; в систолу определен у 17 больных: увеличен у 17,6%(в среднем 58 мм). толщина межжелудочковой перегородки определена у 23 больных, у 22 из них утолщена и составляет 13мм. Кроме того у 40% обследованных

обнаружена легочная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, а у 4% протез митрального клапана, пристеночные тромбы левого предсердия, выпот в полость перикарда и диссекция межпредсердной перегородки. По данным ЭКГ ЧСС в среднем составляет 83 уд/мин. Фибрилляция предсердий обнаружена у 63,3%, отклонение электрической оси сердца влево 48%, горизонтальная 3%, вправо 3%; блокада левой ножки пучка Гиса: неполная 10%, полная 3%, блокада правой ножки пучка Гиса 16,6%-неполная, 3% полная. Неспецифические нарушения процессов реполяризации у 40%, единичная желудочковая экстрасистола 23,3%, инфаркт миокарда острая стадия 6,7%, работа ЭКС в норме 3%. По данным коагулограммы: фибриноген определялся у 11 больных: у 9% снижен, тромбиновое время (12 исследуемых): у 16,6% снижен, у 25% ( в пределах 19-20) повышен, АЧТВ (13 исследуемых) повышен у 69% и составляет в среднем 52с, ПТИ определен у 15 больных у 73,3% увеличен и составляет в среднем 74%; протромбиновое время(15 больных) повышено у 86,7% и составляет в среднем 19сек. Международное нормализованное соотношение определялось у 6 больных: повышено у 50% ( 1,3- 2,0). За время лечения в стационаре исследуемые получали следующую анти тромботическую терапию: антикоагулянты непрямого действия(производные индандиона)-6,7%, гепарин-6,7%; антиагреганты 23,3%; кардиомагнил 73,3%, На фоне проводимой терапии состояние больных улучшилось 97%, осталось неизменным 3%. Пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии 80%, состояние средней тяжести 20% исследуемых.

**Обсуждение результатов.** В результате исследования было выявлено, что фибрилляцией предсердий страдают чаще женщины в возрасте старше 60 лет. Наиболее часто встречается перманентная тахи-и нормосистолическая формы ФП. Среди факторов риска чаще встречается сердечная недо-

статочность, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца. Для пациентов данной группы характерны: жалобы на одышку, слабость и перебои в работе сердца, тахикардия и повышение АД, на ЭхоКГ выражена гипертрофия и дилатация сердца, снижение фракции сердечного выброса, по данным ЭКГ также подтверждается гипертрофия миокарда (преимущественно левых отделов), встречаются блокады ножек пучка Гиса, единичные желудочковые экстрасистолы. По данным коагулограммы высокий риск тромбообразования. Таким образом, результаты проведенного анализа свидетельствуют, что больше половины пациентов с ФП с высоким риском развития тромбоэмболических осложнений имеют абсолютные показания к применению антикоагулянтной терапии. С целью медикаментозного лечения исследуемым назначены: антитромбоцитарные препараты (большая часть больных), ограниченное число пациентов получало антагонисты витамина К, в частности варфарин, что вероятно связано с ограничением контроля МНО. Состояние пациентов улучшилось, большинство пациентов выписано в удовлетворительном состоянии.

**Выводы.** В результате исследования было выявлено, что факторами риска тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий являются; женский пол, возраст - старше 65 лет, пороки митрального клапана, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в анамнезе. В целом терапия оказалась эффективной, однако согласно рекомендациям препаратами выбора являются антагонисты витамина К, применяемые только у 6,7% больных. Безусловно, ограниченные возможности определения МНО (определено лишь у 20% исследуемых) при приеме варфарина обуславливают сложности в подборе дозы препарата, и решить эту проблему можно только при условии доступности метода определения

МНО, расширения возможностей применения новых антикоагулянтов, которые доказали свою эффективность при ФП и не требуют лабораторного контроля.

### Литература:

1. Бокерия Л.А. Интервенционное лечение тахикардий у пациентов после гемодинамической коррекции врождённых пороков сердца. / Л.А. Бокерия, А.Ш. Ревшвили, В.П. Подзолков, Е.А. Артюхина // Вестник Аритмологии. 2010. №60. С.29-36.
2. Верес А.А.. Самопроизвольное восстановление ритма после 46 лет фибрилляции предсердий у 77-летней больной с ревматическим пороком сердца / А.А. Верес, Л.М. Джатдоева, В.В. Тамбиева // Кисловодск: Вестник аритмологии. 2007. №49. С.65-66.
3. Жиров И.В. Нефармакологические способы профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / Жиров И.В., Черкавская О.В., Руденко Б.А., Осмоловская Ю.Ф., Герасимов А.М., Савченко А.П., Терещенко С.Н. // Журнал Кардиология. 2012. №9. С. 64 – 68.
4. Лебедев Д.С. Случай успешной катетерной аблации трепетания предсердий у пациентки с протезом митрального клапана / Д.С. Лебедев, Р.Б. Татарский, В.К. Лебедева, С.В. Гуреев // СПб: вестник аритмологии. 2007. №49. С.51-53.
5. Лебедева В.К. Выбор тактики лечения пароксизмальной фибрилляции предсердий, проведением по дополнительному пути у беременной с аномалией Эбштейна. / Лебедева В.К., Лебедев Д.С., Гуреев С.В, Вандер М.А., Яковлев А.В. // СПб: ФБГУ Вестник Аритмологии. 2012. №70. С. 75-79.
6. Омельченко М.Ю. Нарушения ритма у больных с митральной недостаточностью до и после хирургического лечения / М.Ю. Омельченко, В.А. Барт, Б.Б. Бондаренко // СПб: Вестник аритмологии. 2008. №52. С.27-31.
7. Ревшвили А.Ш. Клинический случай устранения инцизионной предсердных

тахикардии после операции Мастарда с использованием системы CARTO / А.Ш. Ревишвили, Е.А.Артюхина // Вестник Аритмологии. 2008. №51. С.68-71.

8. Ревишвили А.Ш. Интервенционное лечение инцизионных предсердных тахикардий после коррекции врождённых пороков сердца с использованием трехкамерной навигационной системы картирования CARTO / А.Ш. Ревишвили, Ф.Г. Рзаев, С.К.Джетыбаева // Вестник Аритмологии. 2004. №36. С.42-47.

9. Рычков, А. Ю. Антикоагулянты при фибрилляции предсердий / Рычков, А. Ю. // Вестник аритмологии. 2008. №50. С. 46-49.

10. Сулимов В.А. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий Рекомендации ВНОК и ВНОА, 2011г. [Электронный ресурс] / 2011. № 3. Режим доступа: <http://medprofaltay.ru> – загл.с экрана.

11. Целуйко В.И. Профилактика тромбоемболического инсульта при фибрилляции предсердий: стандарты и реальность / В.И. Целуйко, Т.В. Мотылевская, И.М. Марцовенко, Н.А. Ополонская // Украинский кардиологический журнал. 2011. №1. С.7-12.

12. Шипулин В. М. Хирургическая профилактика тромбоемболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий / Шипулин, В. М., Евтушенко, А. В., Князев, М. Б., Кривов, М. В., Князева, Е. К., Попов, С. В., Антонченко, И. В. // Томск: Вестник Аритмологии. 2001. №23. С.20-23.

### References:

1. Boqueria L.A., Revishvili A.Sh., Podzolkov V.P., Artyuhina E.A. Interventsionnoe lechenie takhikardiy u patsientov posle gemodinamicheskoy korrektsii vrozhdennykh porokov serdtsa // Vestnik Aritmologii [Interventional Treatment of Tachycardias in Patients after Hemodynamic Correction of Congenital Heart Disease // Arrhythmology Journal]. 2010. № 60. pp. 29-36.

2. Veres A. Dzhatdоеva L.M., Tambieva V.V. Samoproizvolnoe vosstanovlenie ritma

posle 46 let fibrillyatsii predserdiy u77-letney bol'noy s revmaticheskim porokom serdtsa // Kislovodsk: vestnik aritmologii [Spontaneous Recovery Rate after 46 Years of Atrial Fibrillation in a 77 -year-old Patient with Rheumatic Heart Disease // Kislovodsk: Arrhythmology Journal]. 2007. № 49. pp. 65-66.

3. Zhiron I.V., Cherkavskaya O.V., Rudenko B.A., Osmolovskaya Y.F., Gerasimov A.M., Savchenko A.P., Tereshchenko C.N. Nefarmakologicheskie sposoby profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhneniy u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy // Zhurnal "Kardiologiya" [Non-pharmacological Prevention of Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation // Cardiology Journal]. 2012. № 9. pp. 64-68.

4. Lebedev D.S., Tatarsky R.B., Lebedeva V.K., Gureev S.V. Sluchai uspešnoy kateternoy ablyatsii trepetaniya predserdiy u patsientki s protezom mitralnogo klapana // S-Pb: Vestnik aritmologii [The Case of Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in a Patient with Mitral Valve Prosthesis // S-Pb: Arrhythmology Journal]. 2007. № 49. pp. 51-53.

5. Lebedev V.K., Lebedev D.S., Gureev S.V., Vander M.A., Yakovlev A.V. Vybor taktiki lecheniya paroksizmalnoy fibrillyatsii predserdiy provedeniem po dopolnitelnomu puti u beremennoy s anomaliey Ebshteina // S-Pb: Vestnik aritmologii [The Choice of Treatment of Paroxysmal Atrial Fibrillation by Carrying on through Additional Ways in a Pregnant Woman with Ebstein's Anomaly // S-Pb: FSI Arrhythmology Journal]. 2012. № 70. pp. 75-79.

6. Omelchenko M.Yu., Bart V.A., Bondarenko B.B. Narusheniya ritma u bolnykh s mitralnoy nedostatochnostyu do i posle khirurgicheskogo lecheniya // S-Pb: Vestnik aritmologii [Rhythm Abnormalities in Patients with Mitral Regurgitation before and after Surgical Treatment // S-Pb: FSI Arrhythmology Journal]. 2008. № 52. pp. 27-31.

7. Revishvili A.Sh., Artyuhina E.A. Klinicheskiy sluchai ustraneniya intsizionnoy predserdnoy takhikardii posle operatsii Mastarda

s ispolzovaniem sistemy CARTO // S-Pb: Vestnik aritmologii [Clinical Case of Eliminating Incisional Atrial Tachycardia after Mustard Surgery Using CARTO System. // S-Pb: FSI Arrhythmology Journal]. 2008. № 51. pp. 68-71.

8. Revishvili A.Sh., Rzaev F.G., Dzhetybaeva S.K. Interventsionnoe lechenie intsizionnyh predserdnyh takhikardiy posle korrektsii vrozhdennih porokov serdtsa s ispolzovaniem trekhkamernoy navigatsionnoy sistemy kartirovaniya CARTO // Vestnik aritmologii [Intervention Treatment of Incisional Atrial Tachycardias after Correction of Congenital Heart Disease Using a Three-Chamber Navigation Mapping System CARTO // Arrhythmology Journal]. 2004. № 36. pp. 42-47,

9. Rychkov A.Yu. Antikoagulyanty pri fibrillyatsii predserdiy // Vestnik aritmologii [Anticoagulants in Atrial Fibrillation // Arrhythmology Journal]. 2008. № 50. pp. 46-49.

10. Sulimov V.A. Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdiy. Rekomendatsii VNOK i VNOA [Diagnostics and Treatment of Atrial Fibrillation. GFCF and VNOA Guidelines]. 2011. № 3. URL: <http://medprofaltay.ru-zagl.s.screen>.

11. Tseluyko V.I., Motylevskaya T.V., Martsovenko I.M., Opolonskaya N.A. Profilaktika tromboembolicheskogo insulta pri fibrillyatsii predserdiy: standarty i realnost // Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal [Thromboembolic Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Standards and Reality // Ukrainian Journal of Cardiology]. 2011. № 1. pp. 7-12.

12. Shipulin V.M., Yevtushenko A.V., Knyazev M.B., Krivov M.B., Knyazeva V.K., Popov S.V., Antonchenko I.V. Khirurgicheskaya profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u patsientov s fibrilyatsiei predserdiy // Tomsk: Vestnik aritmologii [Surgical Prophylaxis of Thromboembolic Complications in Patients with Atrial Fibrillation // Tomsk: Arrhythmology Journal]. 2001. №23. pp.20-23.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ефремова Ольга Алексеевна,**

*д.м.н., профессор,  
заведующая кафедрой факультетской  
терапии Медицинского института,  
НИУ «БелГУ»,  
ул. Победы, 85, г. Белгород,  
308015, Россия  
e-mail: efremova@bsu.edu.ru*

**Клеткина Алина Сергеевна**

*студент 6 курса  
Медицинского института  
НИУ «БелГУ»*

*ул. Победы, 85, г. Белгород,  
308015, Россия*

## DATA

### ABOUT THE AUTHORS

**Efremova Olga Alekseevna**

*Doctor of Medicine, Professor  
Head of the Department of Faculty  
Medicine Institute of Medicine  
Belgorod State National Research  
University*

*85 Pobeda St., Belgorod, 308015,  
Russia*

*e-mail: efremova@bsu.edu.ru*

**Kletkina Alina Sergeevna**

*6th course student Institute  
of Medicine Belgorod State  
National Research University  
85 Pobeda St., Belgorod, 308015,  
Russia*

УДК 616.33/616.34

**Камышникова Л.А., Власюк А.Ю., Власюк В.Ю.**

Kamyshnikova L.A., Vlasyuk A.Yu., Vlasyuk V.Yu.

**ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ  
ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ  
КИШКИ У СТАЦИОНАРНЫХ БОЛЬНЫХ****PECULIARITY OF DIAGNOSIS AND EPIDEMIOLOGY OF GASTRIC  
AND DUODENAL ULCER IN HOSPITALIZED PATIENTS****Аннотация**

Язвенная болезнь остаётся одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Представляет интерес оценка клинических проявлений и диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов разных возрастных групп находящиеся на лечении в гастроэнтерологическом отделении стационара. В результате проведенного ретроспективного анализа 205 историй болезней пациентов за 2013 г., было выявлено, что у подавляющего большинства пациентов не проводилась диагностика *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни и вследствие этого имеется большая возможность ошибочного выбора тактики лечения. Для устранения этой причины необходимо целенаправленное усовершенствование врачей в гастроэнтерологическом аспекте. Кроме того, чтобы исключить повторные госпитализации и повысить эффективность лечения необходимо повышение комплаенса пациентов (нужно тщательно объяснить и инструктировать пациентов о соблюдении рекомендаций данных им при выписке и приеме лекарственных средств).

**Ключевые слова:** язвенная болезнь, диагностика, лечение, стационар, эпидемиология.

**Abstract**

Peptic ulcer disease remains one of the most common diseases of the gastrointestinal tract. The article covers the clinical manifestations and diagnosis of gastric and duodenal ulcers in patients of different age groups treated in the gastroenterology department. The retrospective analysis of 205 case histories of patients treated in 2013 demonstrates the fact that the majority of patients were not tested on *H. pylori*-associated peptic ulcer disease and therefore there was a large possibility of a wrong choice of treatment. To solve the problem, there should be arranged the courses of advanced training in gastroenterology for all doctors involved. Besides, to avoid repeated hospitalizations and improve the effectiveness of treatment it is necessary to increase the patients' compliance (the patients should be carefully instructed on compliance with recommendations given by doctors at discharge and taking medicines).

**Keywords:** ulcer; diagnosis; treatment; hospital epidemiology.

Язвенная болезнь, несмотря на совершенствование профилактических и лечебно-диагностических методов, остаётся одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта болезни [6, 8 9]. Значимость данной проблемы в основном обусловлена широкой распространённостью и встречается у 5-10% лиц среди населения. В частности, ЯБ ДПК выявляется у 6-10 % населения мира. В США, у 10 % взрослого населения выявляются случаи язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки [3].

Заболевание значительно чаще встречается у мужчин: среди мужчин и женщин в соотношении 2:1 при язвенной болезни желудка и в соотношении 4:1 при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Выраженный половой диморфизм язвенной болезни с высокой частотой встречаемости у мужчин в возрасте после 20 лет и заметным снижением к 40 годам при параллельном нарастании в этом же возрастном периоде уровня заболеваемости у женщин может указывать на несомненное участие в ее генезе гормонального звена репродуктивной системы [12]. В возрастных группах язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречается чаще от 25 до 50 лет, а язвенная болезнь желудка - от 40 до 60 лет [4, 16]. Вследствие этого возможны некоторые особенности в диагностике язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов разных возрастных групп обусловленные клиническим течением самой язвенной болезни.

По последнему IV Маастрихтскому соглашению стратегия «test-and-treat» считается оптимальной для необследованных пациентов с жалобами с учетом диспепсии в регионах с высокой распространенностью *H. pylori* ( $\geq 20\%$ , вся Российская Федерация). Этот подход рекомендуют регулировать с учетом соотношения затрат и пользы на местах и не применяется у больных с настораживающими симптомами (анемия, потеря массы тела, рвота и т. д.) и у пациентов пожилого возраста (возраст определяется на основании риска рака желудка в данном регионе). Основными неинвазивными методами, которые рекомендуются для данной стратегии, признаны уреазный дыхательный тест и определение

антигена *H. pylori* в кале с помощью моноклональных антител (фекальный антигенный тест). Могут также применяться утвержденные в данном регионе серологические методы обнаружения антител к *H. pylori* [3].

Рекомендованные методы исследования верификации *H. pylori* и инструментальные исследования для уточнения локализации и размеров язвенного дефекта, однако в клинической практике используются не все рекомендованные методы. Таким образом, представляет интерес оценка клинических проявлений и методов диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов разных возрастных групп.

Целью исследования является оценка эпидемиологии и диагностики язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов разных возрастных групп находящиеся на лечении в гастроэнтерологическом отделении стационара в г. Белгороде.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 205 историй болезней за 2013 г. пациентов старше 20 лет, проходивших стационарное лечение в гастроэнтерологическом отделении терапевтического корпуса МБУЗ «Городская больница №2» г. Белгорода по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: мужчин - 130 (63,4%) и женщин - 75 (36,6%) разных возрастных групп. Средний возраст пациентов составлял  $53,5 \pm 2,9$  года (у мужчин средний возраст -  $51,4 \pm 3,8$  года, а у женщин -  $57,2 \pm 4,7$  года).

Пациентам, помимо сбора анамнеза, проводилось общеклиническое обследование, проведение фиброгастроскопии (ФГДС), контрастная рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки, а так же диагностика инфекции *H. pylori* с помощью метода быстрого уреазного теста. При выявлении сопутствующих заболеваний были проведены дополнительные клинические, инструментальные методы исследования и даны консультации специалистов по данному заболеванию.

Результаты исследования и их обсуждение. При сборе анамнеза было выявлено, что у 30 (14,6%) пациентов язвенная болезнь диагностирована впервые: у 20 (15,4%) мужчин и 10 (13,3%) женщин. В литературе описано,



что в молодом возрасте мужчины страдают язвенной болезнью в 2-5 раз чаще, чем женщины, после 40 лет возрастные отличия стираются [1, 2].

Повторно, в течение года, с рецидивом язвенной болезни желудка и/или двенадцатиперстной кишки находились на лечении 5 (2,4%) больных (все 5 больных были женщинами – 33,3%), 4 из них не соблюдали рекомендации данные им при выписке, что свидетельствует о низкой приверженности (комплаенса) пациентов к соблюдению рекомендаций данные им при выписке.

Диагностика *H. pylori* с помощью метода быстрого уреазного теста была проведена у 20 (9,8%) пациентов (10 (7,7%) мужчин и 10 (13,3%) женщин). Отсутствие *H. pylori*-инвазии выявлено в 2,4% (5 больных, все были мужчинами).

Результаты данной диагностики показали, что из 20 пациентов положительные результаты были получены у 15 (7,3%) больных. Соответственно, эти результаты не могут объективно отражать уровень инфицированности инфекцией *H. pylori* среди населения, так как диагностику проводили у небольшого числа больных. Проведенная диагностика соответствует стандартом, поскольку точность амбулаторных экспресс-тестов ограничена. [10,11, 14]. Что касается уреазного дыхательного теста, в одном исследовании утверждается, что прием кислого пробного завтрака может устранить проблему ложноотрицательных результатов [15]. Применение блокаторов H<sub>2</sub>-рецепторов значительно реже приводит к ложноотрицательным результатам, поэтому при использовании лимонной кислоты необязательно прекращать их прием перед проведением теста.

Из анамнеза известно, что всего у 9 (4,5%) человек ранее проводилась диагностика *H. pylori*, что крайне низко в соответствии с современной стратегией диагностики и лечения ЯБ. Возможно, это связано с тем, что данный вид обследования не входит в бесплатный перечень обследований в поликлинике, кроме того необходимо усовершенствование врачей первичного звена в гастроэнтерологическом аспекте.

Эндоскопическое исследование (ФГДС) проводилось 195 пациентам (95,1%). Данное

исследование относится к обязательным методам обследования и подтверждает наличие язвенного дефекта, уточняет его локализацию, глубину, форму, размеры, позволяет оценить состояние дна и краев язвы, выявить сопутствующие изменения слизистой оболочки, нарушения гастродуоденальной моторики.

Контрастная рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки проводилась у 125 (61,0%) пациентов. Рентгенологическое исследование: обнаруживается прямой признак ЯБ – «ниша» на контуре или на рельефе слизистой оболочки и косвенные признаки заболевания (местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка, конвергенция складок слизистой оболочки к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки, нарушения гастродуоденальной моторики). Выявлено, что значительно чаще проводили ФГДС, чем контрастную рентгенографию желудка и двенадцатиперстной кишки. Это объясняется тем, что ФГДС имеет ряд преимуществ перед контрастной рентгенографией желудка и двенадцатиперстной кишки (непосредственной визуализацией патологического процесса, возможностью взятия биопсии из поражённого участка и т.д.). Хотя контрастная рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки не потеряла актуальности сегодня – простота в использовании, нет психологического барьера со стороны пациентов связанных с процессом проведения ФГДС.

По результатам проведённых инструментальных исследований (ФЭГДС и контрастная рентгенография желудка и двенадцатиперстной кишки) была определена локализация патологического процесса в желудке и двенадцатиперстной кишки. Язвы чаще локализуются у больных в луковицы двенадцатиперстной кишки (у 135 (65,8%) больных), реже в желудке (у 60 (29,3%) больных) и крайне редко в желудке и в двенадцатиперстной кишке (у 10 (4,9%) больных), что согласуется со многими исследованиями [5]. Соотношение локализации язв в желудке, луковице двенадцатиперстной кишки, а так же в желудке и двенадцатиперстной кишке составляет 1:2,25:0,17.

Язвенная болезнь желудка чаще встречается у мужчин 40 (30,8%) в сравнении с 20 (26,7%) женщин. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречалась у 135 (65,8%) больных: из них у 85 (65,4%) мужчин и 50 (66,7%) женщин). В 4,9% (10 больных) (5 (3,8%) мужчин и 5 (6,6%) женщин) – язва локализовалась в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Осложнения язвенной болезни были выявлены у 170 (82,9%) больных (95 мужчин (73,0%) и 75 женщин (100,0%)). У пациентов имелось от 2 до 3 осложнений основного заболевания, из которых чаще всего встречались: рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки - 170 (82,9%) больных, недостаточность кардии - 45 (22,0%) больных и желудочно-кишечное кровотечение – 35 (17,1%) больных. Все это диктует необходимость более эффективного лечения и профилактики ЯБ.

Сопутствующими заболеваниями страдали 145 (70,7%) пациентов (85 (65,4%) мужчин и 60 (80,0%) женщин). Пациенты имели в среднем от 4 до 6 сопутствующих заболеваний. Среди сопутствующих заболеваний чаще всего встречались: хронический гастрит - 85 (41,5%) больных и артериальная гипертензия – 65 (31,7%), в равных соотношениях по гендерному признаку. Ишемическая болезнь сердца выявлена у 40 (19,5%) больных, дисциркуляторная энцефалопатией у 30 (14,6%) больных, встречалась чаще среди женского пола. В среднем пациенты имели от 4 до 6 сопутствующих заболеваний, что согласуется с данными исследования Л.Б. Лазебника и В.Н. Дроздовой в котором выявлено, что у больных диагностируют от 5 до 8 нозологических форм одновременно [5].

**Заключение.** Таким образом, было выявлено, что у подавляющего большинства пациентов не проводилась диагностика *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезни и вследствие этого имеется большая возможность ошибочного выбора тактики лечения. Для устранения этой причины необходимо целенаправленное усовершенствование врачей в гастроэнтерологическом аспекте. Наиболее частым осложнением ЯБ стала рубцово-язвенная деформация луковицы двенадцати-

перстной кишки у 82,9% больных, недостаточность кардии выявлена у 22,0% больных и желудочно-кишечное кровотечение у 17,1% больных.

Кроме этого, для исключения повторных госпитализаций и повышения эффективности лечения необходимо повышение комплаенса пациентов (необходимо тщательно объяснить и инструктировать пациентов о соблюдении рекомендаций данных им при выписке и приеме лекарственных средств), поскольку 4 из 5 вновь госпитализированных пациентов не соблюдали рекомендации данные им при выписке.

### Литература:

1. Вахрушев Я.М. Язвенная болезнь: особенности течения на современном этапе и прогноз на ближайшие годы / Вахрушев Я.М., Ефремова Л.И., Ефремова В.А. // Тер.архив. 2008. №8. С.26-29.
2. Возрастные аспекты клинико-морфологической характеристики и лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / Исламова Е.А., Громов М.С., Осадчук М.А., Липатова Т.Е. // Военно-медицинский журнал. 2008. № 11. С.43-49.
3. Исаков В.А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение / Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H.pylori* – Маастрихт IV (Флоренция). Best Clinical Practice // Русское издание. 2012. Вып.2. С.4-23.
4. Лазебник Л.Б. Хронические язвы у лиц пожилого возраста / Лазебник Л.Б., Соколова Г.Н., Черняев А.Я. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002. №1. С.3-7.
5. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Клинические проявления болезни и пожилой возраст // Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003. С. 25-34.
6. Маев И.В. Язвенная болезнь / Маев И.В., Самсонов А.А.. М.: Миклош, 2009. 428 с.
7. Особенности течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у людей пожилого и старческого возраста / Горшенин Т.Л., Оболенская Т.И., Сидоренко В.А., Смирнов

А.А., Русакевич К.И., Колосков В.В. // Фундаментальные исследования. 2012. № 2. С. 192-197;

8. Эпидемиология язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (анализ статистических материалов) / Лазебник Л.Б., Гусейнзаде М.Г.о., Ли И.А., Ефремов Л.И. // Терапевтический архив. 2007. № 2. С. 12-16.

9. Admission rates for peptic ulcer in the trend region, UK, 1972—2000, changing pattern, a changing disease? / Bardhan K.D., Williamson M., Royston C., Lyon C. // Dig Liver Dis. 2004. Vol.36. N9. P.577-588.

10. Calvet X. Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of Helicobacter pylori infection after treatment / Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ // Helicobacter. 2010. 15. 201e5.

11. Correa P. Natural history of Helicobacter pylori infection / Correa P., Piazuelo M.B. // Dig Liver Dis. 2008. Vol.40. N7. P.490-496.

12. Konturek S.J. Helicobacter pylori and its involvement in gastritis and peptic ulcer formation / Konturek S.J., Konturek P.C. // J. Physiol Pharmacol. 2006. Vol. 57. № 3. P. 29-50.

13. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and Helicobacter pylori infection / H.C. Wu, B.G. Tuo, W.M. Wu et al. // Dig Dis Sci. 2008. Vol.53. N10. P.2650-2656.

14. Schwarzer A. Evaluation of a novel rapid one-step monoclonal chromatographic immunoassay for detection of Helicobacter pylori in stool from children / Schwarzer A, Lottspeich C, Russmann H // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007. 26. 475e80.

15. Shirin H. Eradication of Helicobacter pylori can be accurately confirmed 14 days after termination of triple therapy using a high-dose citric acid-based <sup>13</sup>C urea breath test / Shirin H, Levine A, Shevab O, et al. // Digestion 2005;71: 208e12.

16. Vogt, W. Gastroenterology in the elderly // Praxis (Bern 1994). 2005. Vol.94(48). P.1913-1918.

## References:

1. Vakhrouchev Y.M. Efremov L.I., Ephraim V.A. Yazvennaya bolezni': osobennosti techeniya na sovremennom etape i prognoz na blizhayshie gody / Terapevticheskiy arkhiv [Peptic Ulcer Disease: Characteristics of the Course at the Present Stage and the Forecast for the Next Few Years // Archives of Therapy]. 2008. № 8. pp.26-29.

2. Islamova E.A., Gromov M.S., Osadchuk M.A., Lipatov T.E. Vozrastnye aspekty kliniko-morfologicheskoy kharakteristiki i lecheniya yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki // Voenno-meditsinskiy zhurnal [Age Aspects of Clinical and Morphological Characteristics and Treatment of Duodenal Ulcer // Military Medical Journal]. 2008. № 11. pp.43-49.

3. Isakov V.A. Diagnostika i lechenie infektsii, vyzvannoy Helicobacter pylori: IV Maastrikhtskoe soglashenie/Novyerekomendatsii podiagnostike i lecheniyu infektsii H.pylori – Maastrikht IV (Florentsiya). Best Clinical Practice / Russkoe izdanie [Diagnostics and Treatment of Infections Caused by Helicobacter pylori: IV Maastricht Treaty / New guidelines for the Diagnosis and Treatment of H.pylori Infection – Maastricht IV (Florence)]. Best Clinical Practice // Russian Edition]. 2012. Issue 2. pp.4 -23.

4. Lazebnik L.B., Sokolov G.N., Chernyaev A.Ya. Khronicheskie yazvy u lits pozhilogo vozrasta / Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Chronic Ulcers in the Elderly // Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2002. № 1. pp.3-7.

5. Lazebnik L.B., Drozdov V.N. Klinicheskie proyavleniya bolezni i pozhiyoy vozrast // Zabolevaniya organov pishchevareniya u pozhiykh [Clinical Manifestations of the Disease and the Old Age // Diseases of the Digestive System in the Elderly]. M.: Anacharsis. 2003. pp. 25-34.

6. Maev I.V., Samsonov A.A. Yazvennaya bolezni' [Peptic Ulcer]. M. Miklos, 2009. 428 p.

7. Gorshenin T.L., Obolensky T.I., Sidorenko V.A., Smirnov A.A., Rusakievich K.I., Koloskov V.V. Osobennosti techeniya yazvennoy bolezni dvenadtsatiperstnoy kishki u lyudey pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Fundamental'nye

issledovaniya [Peculiarities of Duodenal Ulcer Disease in the Elderly and Senile // Fundamental Research]. 2012. № 2. pp. 192-197.

8. Lazebnik L.B., Huseynzadeh M.G.o., Lee I.A., Efremov L.I. Epidemiologiya yazvennoy bolezni zheludka i dvenadtsatiperstnoy kishki (analiz statisticheskikh materialov) / Terapevticheskiy arkhiv [Epidemiology of Gastric Ulcer and Duodenal Ulcer (Statistical Analysis of Materials) // Therapeutic Archives. 2007. № 2. P. 12-16.

9. Admission Rates for Peptic Ulcer in the Trend Region, UK, 1972-2000, Changing Pattern, a Changing Disease? / Bardhan K.D., Williamson M., Royston C., Lyon C. // Dig Liver Dis. 2004. Vol.36. N9. pp. 577-588.

10. Calvet X. Accuracy of Monoclonal Stool Tests for Determining Cure of Helicobacter Pylori Infection after Treatment / Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ // Helicobacter. 2010. 15. 201e5.

11. Correa P. Natural History of Helicobacter pylori Infection / Correa P., Piazuolo M.B. // Dig Liver Dis. 2008. Vol.40. N7. pp. 490-496.

12. Konturek S.J. Helicobacter pylori and its Involvement in Gastritis and Peptic Ulcer Formation / Konturek S.J., Konturek P.C. // J. Physiol Pharmacol. 2006. Vol. 57. № 3. pp. 29-50.

13. Prevalence of Peptic Ulcer in Dyspeptic Patients and the Influence of Age, Sex, and Helicobacter Pylori Infection / H.C. Wu, B.G. Tuo, W.M. Wu et al. // Dig Dis Sci. 2008. Vol.53. N10. pp. 2650-2656.

14. Schwarzer A. Evaluation of a Novel Rapid One-step Monoclonal Chromatographic Immunoassay for Detection of Helicobacter pylori in Stool From Children / Schwarzer A, Lottspeich C, Russmann H // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007. 26. 475e80.

15. Shirin H. Eradication of Helicobacter Pylori can be Accurately Confirmed 14 Days after Termination of Triple Therapy Using a High-dose Citric Acid-based 13C Urea Breath Test / Shirin H, Levine A, Shevab O, et al. // Digestion 2005;71: 208e12.

16. Vogt, W. Gastroenterology in the Elderly // Praxis (Bern 1994). 2005. Vol. 94(48). pp. 1913-1918.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Камышникова**

**Людмила Александровна**

к.м.н., старший преподаватель  
кафедры факультетской терапии  
Медицинского института,  
НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

**Власюк Александр Юрьевич**

студент 6 курса Медицинского  
института НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
e-mail: doc-vlas@yandex.ru

**Власюк Вячеслав Юрьевич**

студент 6 курса Медицинского  
института НИУ «БелГУ»

ул. Победы, 85, г. Белгород, 308015, Россия  
e-mail: doc-vlas@yandex.ru

## DATA ABOUT THE AUTHORS

**Kamyshnikova Lyudmila  
Aleksandrovna**

PhD in Medicine, senior Lecturer  
Department of Faculty Medicine  
Institute of Medicine

Belgorod State National Research University  
85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

**Vlasyuk Aleksandr Yur'evich**

6th course student Institute of Medicine  
Belgorod State National Research  
University

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
e-mail: doc-vlas@yandex.ru

**Vlasyuk Vyacheslav Yur'evich**

6th course student Institute of Medicine  
Belgorod State National Research University  
85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
e-mail: doc-vlas@yandex.ru

УДК 616

**Калмыкова Г. В., Чефранова Ж. Ю.**

Kamyshnikova L.A., Vlasyuk A.Yu., Vlasyuk V.Yu.

**ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ФАКТОРОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ  
ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЭПИЛЕПСИЕЙ У ДЕТЕЙ  
В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ****THE INFLUENCE OF ENVIRONMENTAL FACTORS  
ON THE INCIDENCE OF BRAIN TUMOURS AND EPILEPSY  
IN CHILDREN IN BELGOROD REGION****Аннотация**

В статье изложены данные о заболеваемости опухолями головного мозга, начинающимися с эпилептических приступов в зависимости от экологических факторов в районах и городах Белгородской области. Наблюдались 92 ребенка с опухолями головного мозга из различных районов Белгородской области. У 61 ребенка первым симптомом опухоли головного мозга были эпилептические приступы. Проанализированы возможные причины высокой заболеваемости в отдельных районах области и предложены методы раннего выявления больных с данной патологией.

**Ключевые слова:** эпилепсия, опухоли головного мозга, Белгородская область, экологические факторы, дети.

**Целью** данной работы является изучение заболеваемости опухолями головного мозга у детей и подростков, начинающимися с эпилептических приступов в зависимости от экологических факторов в районах и городах Белгородской области.

Сведения о точном количестве опухолей головного мозга и распределение их по возрасту и району проживания в Белгородской области необходимы для плани-

**Abstract**

The article contains data concerning the incidence of brain tumours beginning with epileptic seizures depending on environmental factors in towns and districts of Belgorod Region. The brain tumors were observed in 92 children from different districts of Belgorod Region. 61 children had epileptic seizures as the first symptom of the brain tumour development. The author analyzes possible causes of high incidence of the disease in different districts of the region and gives some guidelines on early detection.

**Keywords:** epilepsy; brain tumor; Belgorod Region; ecological factor; children.

рования обеспечения лечебных учреждений врачевными кадрами, медицинским оборудованием и медикаментами.

Вариации по возрасту, полу, времени, месту развития, особенностям клинического течения могут быть ключом для определения этиологических факторов в зависимости от района проживания больного. Это важно, так как по литературным данным частота встречаемости и смерт-

ных случаев от первичных опухолей головного мозга возросла во многих странах.

У детей опухоли головного мозга, несмотря на возможность проведения НСГ, КТ и МРТ, диспансерное наблюдение врачами неврологами, встречаются достаточно часто в запущенной стадии, когда риск оперативного вмешательства достаточно высок.

В нашей работе проведен анализ данных отчетов детского нейрохирурга, онколога и заведующего неврологическим отделением ГУЗ «Белгородская детская областная больница».

За последние 2 года в детскую областную больницу поступили 8 детей с опухолями ЦНС в возрасте до 3 лет, из них 5 – в возрасте до 1 года. У всех этих детей злокачественные опухоли больших размеров. Двое детей умерли до операции. Из них 3 – жители г. Белгород; 2 – г. Губкин; 1 – г. Старый Оскол; 2 – из Вейделевского района.

Актуальность темы для Белгородской области объясняется заболеваемостью у детей и подростков области эпилепсией – 5,1 на 1000 населения в возрасте от 0 до 17 лет; опухолями ЦНС – 0,23 на 1000 населения в возрасте от 0 до 17 лет.

Этиология опухолей неизвестна. В 1926 году американские нейрохирурги Бейли и Кушинг сопоставив морфологические и клинические данные своего материала, обнаружили зависимость клинического течения от гистологического типа опухоли. Они дали первое развернутое описание многообразия опухолей нервной системы и систематическую их классификацию. Существует также гипотеза Л.И.Смирнова, Б.С.Хоминского (1954): не только детерминированность, но и экзогенная малигнизация (пример-озлокачествления глиом после операции).

Большинство авторов говорят о факторах риска развития опухолей центральной нервной системы, в частности, головного мозга.

Заболеваемость опухолями головного мозга имеет статистические различия в зависимости от возраста, половой принадлежности, географических особенностей места проживания, социального класса и уровня жизни исследуемой группы населения и целого ряда других внешних факторов [1, 9].

Так, чаще всего опухоли головного мозга встречаются у лиц европейской расы [2, 15].

Опухоли головного мозга могут возникать в любом возрасте. Например, такая опухоль, как медуллобластома, встречается очень часто именно в детском возрасте [5, 17].

Единственным установленным фактором риска окружающей среды является радиация. В прежние годы детям, страдавшим дерматомикозом волосистой части головы, вызванным грибковой инфекцией, применялась лучевая терапия в низких дозах. Впоследствии это привело к повышенному риску возникновения опухолей головного мозга. В настоящее время большинство опухолей головного мозга вызывается облучением головы по поводу других видов злокачественных опухолей [9, 16].

Нарушения иммунной системы могут быть врожденными, в результате лечения других опухолей, профилактики отторжения пересаженных органов или СПИДа (синдром приобретенного иммунодефицита).

У людей с измененной иммунной системой имеется повышенный риск возникновения лимфом головного и спинного мозга.

Иногда отмечаются множественные случаи опухолей головного и спинного мозга у членов одной семьи [12]. Обычно у больных с семейным раковым синдромом возникают множественные опухоли в молодом возрасте.

У левшей заболеваемость опухолями головного мозга снижена, что может быть обусловлено генетическими факторами [10].

Нейрофиброматоз 2 типа является наследуемым заболеванием и ассоциируется с развитием шванном слухового нерва, множественными менингеомами или эпендимоммами спинного мозга.

У больных туберозным склерозом могут развиваться гигантоклеточные астроцитомы наряду с доброкачественными опухолями кожи, сердца и почек.

Была проанализирована связь новообразований с генетическими синдромами и пороками развития у детей и доказано, что определенные генетические синдромы сопряжены с более высоким риском возникновения онкозаболеваний, а опухолевой процесс, развившийся на фоне генетической патологии, имеет худший прогноз [4].

Среди причин возникновения опухолей головного мозга у детей, наряду с генетическим фактором, необходимо учитывать экологические факторы, к которому относятся чистота атмосферного воздуха, источников воды, ионизирующая радиация (в том числе природные источники), электромагнитные поля [3,6,7,8].

Не менее значимыми являются антенатальные, интранатальные и постнатальные повреждающие факторы, вирусы, другие инфекционные агенты, перенесенная черепно-мозговая травма и прочие причины [10,13].

Возможно, именно то, что все предположения авторов говорят о факторах риска, а не этиологии как таковой, объясняет множество предположений и их разнообразие, а в ряде случаев (факторы окружающей среды), некоторое несоответствие.

Вероятно, именно работы генетиков, могут определить истинную причину развития опухолей головного мозга, так в настоящее время выделены гены ко многим опухолям: медуллобластома – 61; PNET – 3; глиома – 147; астроцитомы – 61.

Как показали многочисленные наблюдения, изменения вследствие наследственно обусловленных или приобретенных при воздействии экзогенных и эндогенных фак-

торов в генетических мутациях могут быть ассоциированы с онкогенезом астроцитом. Так, обнаруженные мутации в 17(17p) хромосоме и, реже, в хромосоме 22(22q)

обнаруживаются во многих клетках астроцитом независимо о степени их озлокачествления [12].

При астроцитарных опухолях переход в глиобластому связывают с нарушением в гене фактора роста эпидермы (EGFR), находящегося в хромосоме 7. В связи с этим было высказано предположение, что мутация в хромосоме 10q может быть причиной стимуляции в гене EGFR в связи с нарушением его регуляции. Также отмечено, что делеция локуса 17p обуславливает повышенную продукцию фосфопротеина, закодированного в гене p53. Рядом авторов [12], показана высокая вероятность повреждения гена p53 при злокачественных глиомах головного мозга.

#### **Экологические особенности области:**

##### *Состояние атмосферного воздуха:*

Основной вклад в загрязнение атмосферы области вносят: автотранспорт – 58,9–75,8%, предприятия горнорудной и металлургической промышленности – 24,4% и производства строительных материалов – 8,4%. Среди городов 58,9% от общих выбросов всех стационарных источников приходится на Старый Оскол, 19,2% – на Губкин и 11,2% – на Белгород, и лишь 1% – на Шебекино, доля остальных населенных пунктов в сумме не превышает 9,7%.

##### *Состояние использования водных ресурсов:*

Уровень загрязненности воды в пограничных с Украиной створах на реках Северский Донец, Ворскла, Ворсклица, Оскол и в межобластных створах на реках Потудань и Оскол характеризуется как умеренно загрязненный, относится к 3-му классу чистоты и является неизменным уже на протяжении многих лет.

##### *Обращение с отходами и радиационная обстановка:*

Из общего количества образовавшихся отходов 97,9%, или 127,9 млн. т, приходится на горно-металлургический комплекс, а именно: Лебединский Горнообогатительный комплекс (ГОК), Стойленский ГОК и Оскольский электрометаллургический комбинат.

По-прежнему наибольший вклад в дозу облучения населения области внесли природные источники ионизирующего излучения (80,9%) и медицинские рентгенодиагностические процедуры (19%). На долю всех остальных источников, в том числе последствий аварии на Чернобыльской атомной электростанции (ЧАЭС), приходится менее 0,1% годовой дозы.

Содержание цезия-137, стронция-90 в продуктах питания, включая продукты, произведенные на территории области, подвергшейся радиоактивному загрязнению вследствие аварии на ЧАЭС, не превышают требований СанПиН 2.3.2.1087-01 («Областная программа финансирования природоохранных мероприятий на 2008-2010 годы», губернатор области Е. Савченко, программа утверждена постановлением правительства Белгородской области от 3 сентября 2007 года №198-пп).

Согласно проведенному анализу экологической ситуации в Белгородской области сотрудниками Госсанэпиднадзора совместно с институтом Эрисмана, среди городов области более 50% общих выбросов всех стационарных источников приходится на Старый Оскол, 17,5% – на Губкин и 7,6% – на областной центр. Доля остальных населённых пунктов в сумме не превышает 11 %. Основной загрязнитель атмосферы по-прежнему автотранспорт, предприятия горнорудной и металлургической промышленности.

Среди городов области самыми загрязненными являются г. Старый Оскол (52%) и Губкин (24% всех выбросов). В районах, примыкающих к карьерам, отвалам, хвостохранилищам, обнаружено загрязнение подземных вод, истощены их запасы на территории

более 200 кв. км, а уровень понизился до 200 – 250 мм. Сформировалась зона аномального запыления почв – более 4000 кг/га в год пыли. Концентрация большого количества предприятий на территории, которая характеризуется непосредственной близостью к аномальной геомагнитной зоне, быстрым изменением природного ландшафта и гидрогеологических условий вследствие горных разработок, интенсивным промышленным и гражданским строительством, своеобразием демографической структуры приводит к резкому увеличению техногенной нагрузки на население в радиусе 30-40 км.

В общей структуре смертности за последние годы преобладают причины по болезням системы кровообращения (61.5-62.4%) и по новообразованиям (12-14.5%).

Популяционный канцерогенный риск составляет 2,8 дополнительных случая возникновения новообразований от влияния диоксида хрома и формальдегида.

В частности, динамика индекса здоровья детского населения свидетельствует о снижении уровня общественного здоровья в 2 раза.

В ходе настоящей работы выявлена зависимость сроков постановки диагноза и течения опухолей головного мозга у детей в Белгородской области от семиологии и возраста начала эпилептических приступов, эффективности АЭТ, сопутствующей патологии, наследственности и факторов перинатального риска, а так же в зависимости от зоны проживания в области.

Согласно полученным данным большинство детей с эпилепсией и опухолями проживают в г. Белгород и Белгородском районе – 26,4%; Старооскольском районе – 26,4%; г. Губкин и Губкинском районе – 10%; Алексеевском районе – 8,2 % и Яковлевском районе – 8,2 %.

В нашей работе были выделены две группы детей N1- с опухолями головного мозга, первым симптомом которых были эпилептические приступы и N2 – в клинике опухоли головного мозга у которых сим-



птоматические эпилептические приступы отсутствовали. В исследование вошли 92 пациента в возрасте от 5 месяцев до 18 лет 51(55%) мальчик и 41(45%) девочка с опухольями головного мозга.

В группе N1 28 (46%) больных были в возрасте с 7 до 15 лет; 18 (29,5%) – дети в возрасте с 3 до 7 лет; 8 (13%) – дети до 1 года.

В группе N2 12 (38,7 %) больных были в возрасте с 7 до 15 лет; 11(35,5%) – дети в возрасте с 3 до 7 лет; поровну по 4 (12,9 %) ребенка дети до 1 года и с 1 года до 3 лет.

В первой группе время постановки диагноза опухоль головного мозга от времени начала приступов различно и колеблется от нескольких месяцев до 14 лет. У 24(39,3%) детей диагноз поставлен более чем через 1 год (что не расходится с литературными данными), после появления симптоматики гипертензионного ликворного синдрома и появления изменений на глазном дне. У 8 пациентов впервые приступы возникли в младенческом возрасте, до 1 года. Только у троих детей опухоль головного мозга диагностирована была в течение 1 года, один из них умер от продолженного роста опухоли на фоне проводимого лечения, двое – до операции. У остальных детей проявления

опухоли в неврологическом статусе, изменениях глазного дна появились через 7, 10 и более лет.

У 37 (60,7%) пациентов диагноз опухоли был поставлен в течение 1 года.

В группе сравнения (N2) время от первого обращения к неврологу или педиатру до постановки диагноза опухоль головного мозга более 1 года только у 4 детей (12,9%). Среди этих детей: 1 ребенок из социально неблагополучной семьи наблюдался с микроцефалией и врожденной патологией зрения; 1 ребенок с экзофтальмом наблюдался офтальмологом с патологией зрения; 1 – наблюдался у эндокринолога и педиатра с подозрением на несахарный диабет, а так же по поводу прибавки веса, приступов аритмии; 1 наблюдался у педиатра и невролога в районной поликлинике по поводу дисфункции вегетативной нервной системы и получал медикаментозное и физиотерапевтическое лечение в течение 2 лет.

Среди детей с опухолями без эпилепсии 22,6% детей из г. Белгорода и Белгородского района – 22,6%; Шебекинского района – 16%; Старооскольского района – 13%; Яковлевского, Вейделевского и Губкинского районов – по 10% (рис. 1).

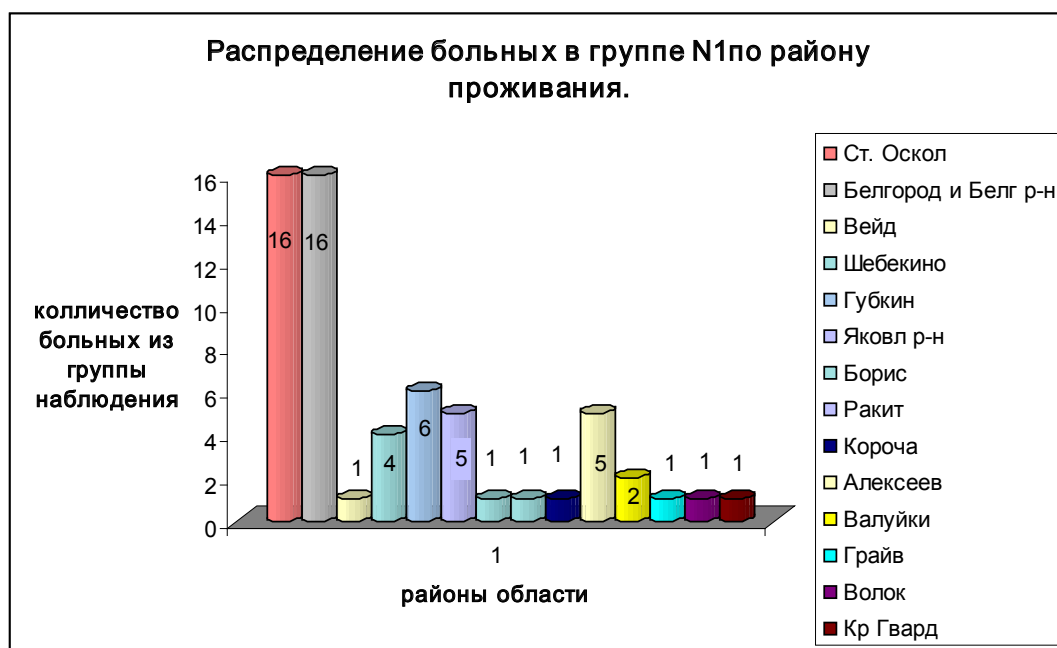


Рис. 1. Количество больных с опухолями головного мозга и эпилепсией (основная группа – N1) в отдельных районах Белгородской области

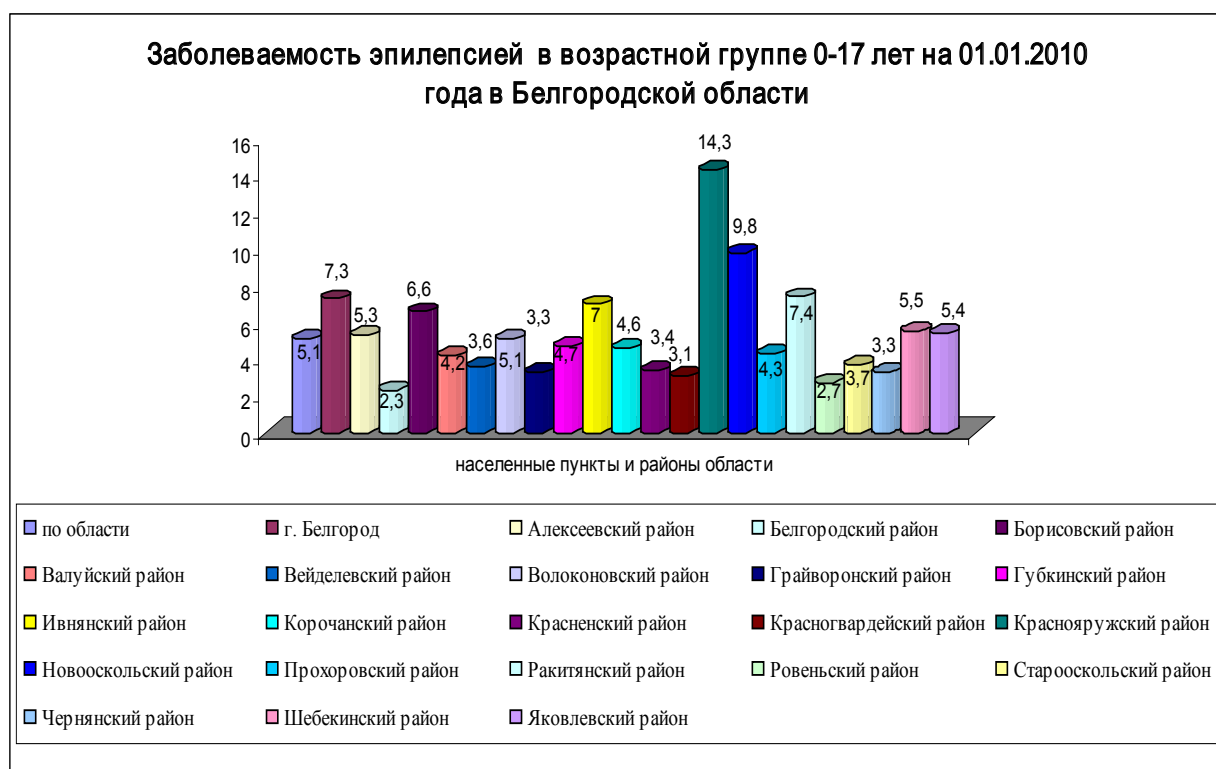
Как видно из рисунка, максимальное количество больных с этой патологией проживает в Белгородском и Старооскольском районах ( $p \leq 0,05$ ). Интересно распределе-

ние в области заболеваемости детей и подростков с данной патологией выглядит на карте (рис. 2).



**Рис. 2. На рисунке обозначены районы с максимальной заболеваемостью у детей опухолями и эпилепсией в Белгородской области**

Эти данные соответствуют ежегодному анализу заболеваемости эпилепсией и опухолями ЦНС среди детей Белгородской области (рис. 3).



**Рис. 3. Заболеваемость эпилепсией (из расчета на 1000 населения от 0 до 17 лет)**

**ВЛИЯНИЕ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ФАКТОРОВ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЭПИЛЕПСИЕЙ У ДЕТЕЙ В БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ**

Видно преобладание данной патологии в Вейделевском, Краснояружском, Красногвардейском, Губкинском, Ивнянском, Яковлевском, Старооскольском, Белгородском районах и г. Белгород.

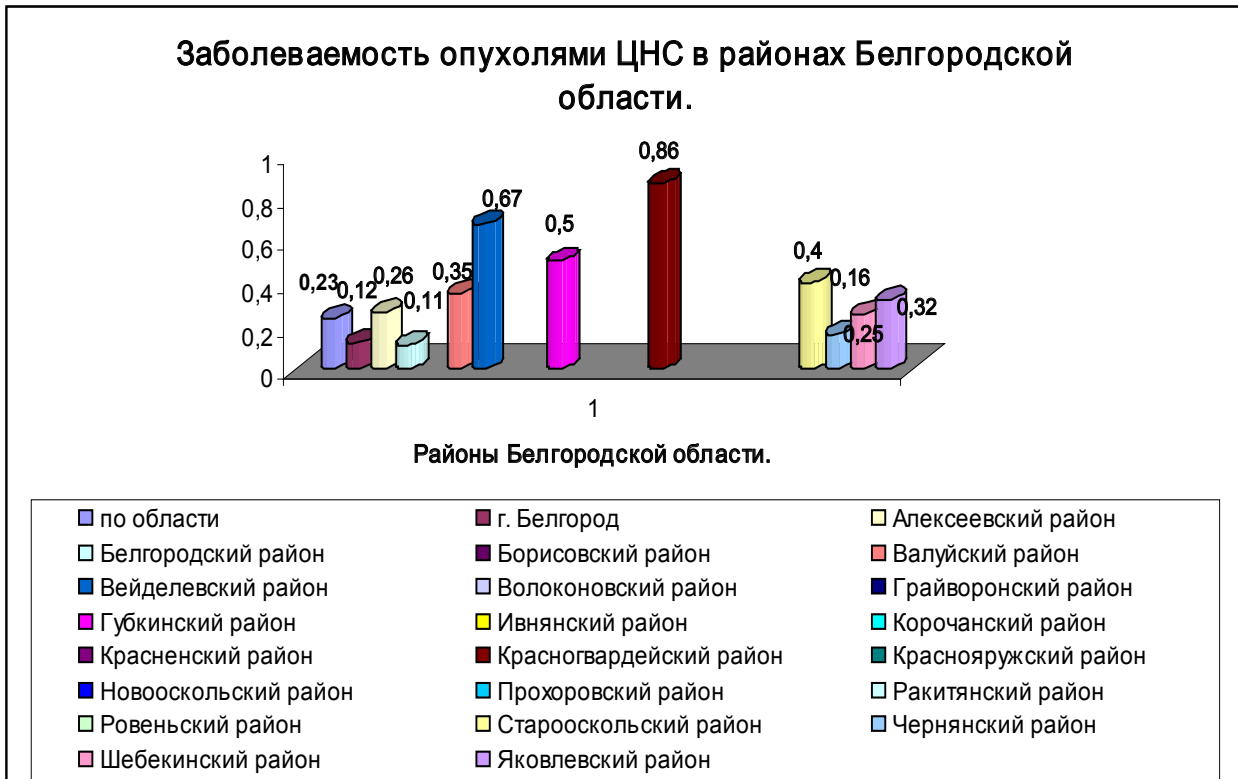


Рис. 4. Заболеваемость опухолями ЦНС (из расчета на 1000 населения от 0 до 17 лет)

Видно четкое преобладание данной патологии в Старооскольском (и городе Старый Оскол), Белгородском (и городе Белгород), Губкинском и Шебекинском районах.

Более наглядно выглядят полученные данные на карте области (рис. 5; рис. 6).



Рис. 5. Преобладание заболеваемости эпилепсией в районах Белгородской области

На рисунке отмечены районы, в которых заболеваемость эпилепсией выше 3,5 на 1000 населения.



*Рис. 6. Преобладание заболеваемости опухолями ЦНС в районах Белгородской области*

На рис. 6 отмечены районы, в которых выявлены опухоли ЦНС у детей и подростков (возраст 0-17 лет).

Сопоставляя карты, мы видим, что районы максимальной заболеваемости эпилепсией и опухолями ЦНС и территории распределения больных в нашем исследовании пересекаются.

Анализируя приведенные выше диаграммы можно предположить, что вероятность опухоли у ребенка с эпилепсией выше в Валуйском, Белгородском, Алексеевском, Яковлевском, Губкинском, Старооскольском и Вейделевском районах.

Причиной такого распределения патологии нервной системы могут быть экологические особенности районов Белгородской области, о чем было сказано в анализе литературы.

Таким образом, нами установлено, что зонами высокого риска заболевания опухолями головного мозга у детей являются Валуйский, Белгородский, Алексеевский, Яковлевский, Губкинский и Старооскольский районы Белгородской области. Дети с эпилептическими приступами из этих

районов должны профилактически осматриваться неврологом не реже 1 раза в 6 месяцев с обязательным проведением инструментальных обследований: ЭЭГ видеомониторирования с включением сна и, при необходимости нейровизуализацию, даже без клинических проявлений опухоли головного мозга.

#### Литература:

1. Артарян А.А. Опухоли мозжечка. М 1979.
2. Белоглазов Т. А., Берснев В. П. Значимость ЭЭГ при супратенториальных опухолях у детей. Материалы III съезда нейрохирургов России, 2002. С. 549-550.
3. Евдокимов В.И., Поляков А.Д. Динамика формирования техногенной нагрузки и гигиенический прогноз развития железорудного региона // Материалы научно-практических конгрессов 4 Всероссийского форума «Здоровье нации – основа процветания России; Том.1, раздел «Санитарно-эпидемиологическое благополучие Российской Федерации». - М.,2008. С. 51-52.

4. Луныкова М. А., Безнощенко А. Г., Дронова С. Н. Сочетание злокачественных новообразований и генетических синдромов и пороков развития у детей. Настоящее и будущее детской онкологии. Москва, 2008. С. 114-115.

5. Материалы 4-го съезда детских онкологов России с международным участием «Настоящее и будущее детской онкологии». Москва, 2008.

6. Поляков А.Д. Санитарное состояние почвы территорий с развитым горнодобывающим комплексом // Санитарный врач, 2008. №11.- С. 28-29.

7. Поляков А.Д., Катаева Е.В. Решение проблемы утилизации промышленных отходов на Оскольском электрометаллургическом комбинате // Региональные проблемы сохранения здоровья населения / Сб. науч. тр. – Л., 2007. С.80-83.

8. Поляков А.Д., Оглезнева Е.Е. Организация социально-гигиенического мониторинга в Старооскольском промышленном районе // ЗНиСО. 2008. №2. С.36-39.

9. Розуменко В.Д. Эпидемиология опухолей головного мозга и факторы риска их развития, Киев, 2009.

10. Скоромец Т.А. Применение кортексина в остром периоде черепно-мозговой травмы. // Тез. докл. XI конгресса «Человек и лекарство». М., 2004. С. 342.

11. Суворова Е. Г. Исследование мутаций в пятом-восьмом экзонах гена р53 при новообразованиях головного мозга у детей. Настоящее и будущее детской онкологии. Москва, 2008.С. 152-153.

12. Тарасова Е. М., Холодов Б. В., Белохвостов А. С., Суворова Е. Г., Притыко А. Г. Клиническое значение определенных мутаций некоторых генов у детей с глиальными опухолями головного мозга. Настоящее и будущее детской онкологии. Москва, 2008.С. 154-155.

13. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Шумилина А.П. и др. Ноотропные и нейропро-

текторные препараты в детской неврологической практике // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2001. № 1(5). С. 24-29.

14. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. Cambridge: University Press 1998; 1-100.

15. Cohen B. H., Packer R. J., Siegel K. R., Rorke L. B., et al. Brain tumors in children under 2 years: treatment, survival and long-term prognosis. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19: 171-179.

16. Edward C. Halperin. M.D., Louis S. Conctine, M. D., Nancy J. Tarbell, M. D., Larry E. Kun, M. D. *Pediatric Radioation Oncology*, 1999.

17. Fitz C., Rao K. Primary tumors in children. *Cranial computed tomography*. Eds. S. Lee, K. Rao. New York 1882; 295-343.

18. Menkes J. *Textbook of Child Neurology* 1997; 827.

19. Plowman P. N., Pinkerton C. R. *Paediatric Oncology. Clinical practice and controversies*. Chapman & Hall Medical. 1992.

20. Riccardo Riccardi, Общие принципы диагностики и лечения солидных опухолей у детей. Европейская школа детской онкологии. Москва, 2006. С 181-207.

## References

1. Artaryan A.A. *Opukholi mozzhechka [Cerebellar Tumours]*. M. 1979.

2. Beloglazov T.A., Bersnev V.P. *Znachimost EEG pri supratentorialnih opukholyah u detei / Materialy II s'ezda neirokhirurgov Rossii [EEG Significance in Children with Supratentorial Tumours. Proceedings of III Russia Neurosurgeon Congress]*. 2002. pp. 549-550.

3. Evdokimov V.I., Polyakov A.D. *Dinamika formirovaniya tekhnogennoy nagruzki i gigienichesky prognoz razvitiya zhelezorudnogo regiona [Dynamics of*

Formation of Man-induced Impact and Hygienic Project of the Iron-Ore Region Growth//Materials of Research and Practice Conferences of the 4th All-Russian Forum «Health of the Nation – Basis Prosperity of RUSSIA; Part.1, title “RF sanitary and Epidemiological Welfare”]. M. 2008. p. 51-52.

4. Lunyakova M. A., Beznoschenko A. G., Dronova S. N. Sochetanie zlokachestvennyh novoobrazovaniy i gineticheskikh sindromov i porokov razvitiya u detei. Nastoyashchee i budushchee detskoi onkologii [Malignant neoplasms and genetic syndrome and malformation combination in children. Present and future in pediatric oncology. Moscow, 2008. p. 114-115.

5. Proceedings of the 4th Meeting of Russian Pediatric Oncologiss with International Participation. «Present and Future of Pediatric Oncology». Moscow, 2008.

6. Polyakov A.D. Sanitarnoe sostoyanie pochviterritoriyrazvitymgornodobyvayushchim kompleksom [Sanitary State of Soil of Territories with Developed Mining Complex// Sanitation Physician].2008.№11. p. 28-29.

7. Polyakov A.D., Kataeva E.V. Reshenie problem utilizatsii promyshlennyh otkhodov na Oskolskom elektrometallurgicheskom kombinatе [Solving the Problem of Industrial Waste Utilization at Oskolsky Electrometallurgical Plant // Regional Problems of Public Health Preservation / Collection of Scientific Works]. L., 2007. p.80-83.

8. Polyakov A.D., Oglezneva E.E. Organizatsiya sotsialno-gigienicheskogo monitoring v Starooskolskom promishlennom raione [Organization of Social and Hygienic Monitoring in Starooskolsky Industrial Area // ZNiSO. 2008. №2. p.36-39 .

9. Rozumenko V.D. EEpidemiologiya opukholei golovnogogo mozga i factory riska ih razvitiya [Epidemiology of Brain Tumours and Risk Factors of their Development]. Kiev, 2009.

10. Skorometz T.A. Primenenie korteksina v ostrom periode cherepno-mozgovoy travmi [Cortexin Treatment in Acute Craniocerebral Injury. // Thesis report of XI Conference “Man and Medicine”. M., 2004. 342 p.

11. Suvorova E. G. Issledovanie mutatsiy v pyatom-vosmom ekzonah gena p53 pri novoobrazovaniyah golovnogogo mozga u detei. Nastoyashchee i budushchee detskoy onkologii [Research of Mutations in 5-8 Exons of p53 Gene in Children with Brain Neoplasms. Present and Future of Pediatric Oncology. Moscow, 2008. pp. 152-153.

12. Tarasova E. M., Holodov B. V., Belohvostov A. S., Suvorova E. G., Pritiko A. G. Klinicheskoe znachenie opredelennyh mutatsiy nekotorih genov u detei s glialnimi opukholyami golovnogogo mozga. Nastoyashchee i budushchee detskoy onkologii [Clinical Values of Several Genes Specified Mutations in Children with Glial Brain Tumours. Present and Future of Pediatric Oncology]. Moscow, 2008.p. 154-155.

13. Shabalov N.P., Skorometz A.A., Shumilina A.P. etc. Nootropnye i neuroprotektornie preparati v detskoy nevrologicheskoy praktike [Nootropic and neuroprotective medicine in children neurologic practice // Russian Military Medical Academy Reporter]. 2001. № 1(5). pp. 24-29.

14. Aicardi J. Diseases of the Nervous System in Childhood. Cambridge: University Press 1998; 1-100.

15. Cohen B. H., Packer R.J., Siegel K.R., Rorke L.B., et al. Brain tumors in children under 2 years: treatment, survival and long-term prognosis. *Pediatr Neurosurg* 1993; 19: 171-179.

16. Edward C. Halperin. M.D., Louis S. Conctine, M. D., Nancy J. Tarbell, M. D., Larry E. Kun, M. D. *Pediatric Radioation Oncology*, 1999.

17. Fitz C., Rao K. Primary Tumors in Children. *Cranial Computed Tomography*. Eds. S. Lee, K. Rao. New York 1882; 295-343.

18. Menkes J. Textbook of Child Neurology 1997; 827.

19. Plowman P. N., Pinkerton C. R. Paediatric Oncology. Clinical Practice and Controversies. Chapman & Hall Medical. 1992.

20. Riccardo Riccardi Obshchie printsipy diagnostiki i lecheniya solidnyh opukholei u

detei. Evropeiskaya shkola detskoy onkologii [General Principles of Diagnostics and Treatment of Children with solid tumours. European School of Children's Oncology]. Moscow, 2006. pp. 181-207.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ****Калмыкова****Галина Владимировна**

к.м.н., доцент кафедры  
нервных болезней и восстановительной  
медицины Медицинского института  
НИУ «БелГУ»,  
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015,  
Россия  
врач-невролог ОГБУЗ «Детская  
областная клиническая больница»  
г. Белгород  
e-mail: galar61@mail.ru

**Чефранова****Жанна Юрьевна,**

д.м.н., проф. кафедры нервных болезней  
и восстановительной медицины Меди-  
цинского института НИУ «БелГУ»,  
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015,  
Россия,  
заведующая неврологическим  
отделением Областной клинической  
больницы г. Белгород

**DATA ABOUT THE AUTHORS****Kalmykova****Galina Vladimirovna**

Candidate of Medical Science, associate  
professor at diseases of nervous system  
chair and restorative medicine Institute  
of Medicine Belgorod State National  
Research University  
85 Pobeda St., Belgorod, 308015,  
Russia  
neurologist in «Regional Children's  
Hospital» Belgorod  
e-mail: galar61@mail.ru

**Chefranova****Zhanna Yurievna,**

M.D., professor at diseases of nervous  
system chair and restorative medicine  
Institute of Medicine Belgorod State  
National Research University  
85 Pobeda St., Belgorod, 308015,  
Russia  
Head of neurology unit in  
«Regional Children's Hospital»  
Belgorod

УДК 616.12-07

**Ефремова О.А., Камышникова Л.А., Никитин В.М., Липунова Е.А.**  
Efremova O.A., Kamyshnikova L.A., Nikitin V.M., Lipunova E.A.

**ПАРАЛЛЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА  
И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИИ У БОЛЬНЫХ С ИБС  
И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

**PARALLELS OF LIPID METABOLISM AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA  
IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND METABOLIC  
SYNDROME**

**Аннотация**

Проанализированы показатели холестерина спектра, уровни гомоцистеина, показатели ригидности сосудистой стенки у 120 пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении. Выявлены характерные нарушения липидного спектра сыворотки крови, выражающиеся в гипертриглицеридемии, повышении липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), снижении липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Показана клиничко-патогенетическая взаимосвязь показателей липидного спектра с гипергомоцистеинемией с метаболическим синдромом (МС) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и ХС ЛПНП. Поскольку прогрессирование МС и ИБС связано с развитием эндотелиоза, то не исключено, что повышение факторов системного воспаления провоцирует и развитие гипергомоцистеинемии, т.е., влияние на воспалительный процесс, возможно, окажет корректирующее воздействие и на ГГЦ. Таким образом, в нашем исследовании был дополнительно подтвержден факт, что при МС выявляются маркеры хронического воспаления на фоне других, так называемых, традиционных, факторов риска сердечно-сосуди-

**Abstract**

The article provides the analysis of cholesterol spectrum indices, homocysteine levels, and vascular wall rigidity in 120 patients of the cardiology department. The authors have revealed abnormalities of lipid spectrum of blood serum leading to hypertriglyceridemia, the increase in low density lipoprotein (LDLP) cholesterol, and decrease in high density lipoproteins (HDLP). The article demonstrates the clinical and pathogenic relationship of lipid profile with pro-inflammatory factors in patients with metabolic syndrome (MS) and coronary artery disease (CAD), as well as the interrelation of hyperhomocysteinemia (HHC) and LDL cholesterol. Since the progression of MS and CAD is associated with the development of endotheliosis, it is possible that the increase in systemic inflammation factors and development provokes HHC, i.e., effects on the inflammatory process are likely to have a corrective impact on HHC. Therefore, the study once again confirms the fact that MS identifies markers of chronic inflammation compared to the other so-called traditional risk factors of cardiovascular disease. The increased non-HDLP cholesterol level, as well as the activity of nonspecific inflammation



стных заболеваний. Повышение уровня ХС не-ЛВП, так же как и активность неспецифического воспаления при МС, может послужить прогностически неблагоприятным маркером кардиоваскулярных нарушений.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, метаболический синдром, диагностика, липидный спектр, гомоцистеин.

**Введение.** Болезни сердечно-сосудистой системы (ССС) являются ведущей причиной смерти в Российской Федерации, обуславливая 56,7% всех смертей. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с метаболическим синдромом (МС) существенно выше по сравнению с лицами без него. Нет сомнений, что МС не только ухудшает течение ишемической болезни сердца (ИБС), но и увеличивает число осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы вообще [1, 2].

Наличие МС в 3-6 раз повышает риск развития, как СД типа 2, так и артериальной гипертензии. МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно-важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, утолщении стенки сонной артерии. Доказана взаимосвязь между МС и ранним развитием ИБС, однако клинико-патогенетические механизмы этой взаимосвязи изучены недостаточно.

The National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (ATP III) определяет метаболический синдром, как состояние высокого риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) вне зависимости от уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) [3]. В определении четко указаны следующие критерии диагностики метаболического синдрома: окружность талии, повышение артериального давления (АД), триглицеридов (ТГ), глюкозы натощак и снижение липопротеинов высокой

плотности (ЛПВП). Для постановки диагноза необходимо наличие >3-х критериев.

**Keywords:** coronary heart disease; metabolic syndrome; diagnosis; lipid profile; homocysteine.

плотности (ЛПВП). Для постановки диагноза необходимо наличие >3-х критериев.

Проведенные исследования показали важную роль дислипидемии как связующего звена между риском развития ИБС и ожирением. Роль ЛПНП доказана в развитии ИБС, при этом результаты в прогностической значимости отрицательной корреляции между холестерином липопротеидов высокой плотности и индексом массы тела (ИМТ) в развитии ИБС неоднозначны. Доказательства того, что повышение холестерина липопротеинов высокой плотности снизит сердечно-сосудистые неблагоприятные исходы остаются спорными.

Также не изучена взаимосвязь уже доказанных факторов риска ИБС, таких как гипергомоцистеинемия (ГГЦ) с повышенным уровнем ХС ЛПВП при МС и ИБС.

В связи с вышеизложенным, была поставлена цель работы – изучить клинико-патогенетическую взаимосвязь показателей холестерина спектра с гомоцистеинемией у больных с МС и ИБС.

**Материалы и методы.** Проанализированы показатели холестерина спектра, гипергомоцистеинемии у 120 пациентов, проходивших лечение в кардиологическом отделении МГКБ №2, г. Белгород. Сформированы 2 основные группы: группа А – это больные с имеющимися сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС) – 68 человек (56,6%); группа В – пациенты с МС, у которых не было проявлений ИБС – 52 человека (43,3%). Диагнозы основных нозологических форм устанавливались на основании общепринятых критериев, изложенных в

соответствующих рекомендациях по диагностике и лечению ишемической болезни сердца (ВНОК, 2009), метаболическому синдрому (Проект рекомендаций по МС, третий пересмотр, 2013).

Группы были рандомизированы по полу и возрасту. Возраст пациентов составил от 43 до 69 лет (средний возраст  $60,1 \pm 2,3$  года), из них 64 женщины (53%) и 56 мужчины (47%).

В исследование не включались больные ХСН на фоне активного воспалительного процесса в сердце (миокардит, ревмокардит, инфекционный эндокардит, перикардит), с тяжёлыми нарушениями ритма и проводимости сердца, инфарктом миокарда или инсультом, развившихся в течение последних 6 мес., больные с гемодинамически значимым первичным клапанным поражением, а также с сопутствующей патологией внутренних органов, которая могла существенным образом повлиять на прогноз пациентов: онкологические заболевания, тяжелая почечная недостаточность, бронхиальная астма, декомпенсированный сахарный диабет и др.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, которое включало в себя осмотр пациентов с измерением массы тела, расчётом индекса массы тела (ИМТ), подсчётом частоты сердечных сокращений, измерением артериального давления. На втором этапе работы для изучения факторов риска развития кардиоваскулярной патологии всем 120 пациентам было проведено дополнительное обследование, включающее:

1) определение общего холестерина (ОХС) (ммоль/л), ХС ЛПНП (ммоль/л), ХС ЛПВП (ммоль/л), ТГ (ммоль/л), ХС не-ЛВП (ммоль/л), гомоцистеина (ммоль/л).

2) проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ);

Все биохимические исследования выполнялись в клинической лаборатории. В исследовании использовались автоматический биохимический анализатор AU680

(Beckman Coulter) и анализатор критических состояний i-STAT300 (Abbot Point-of-Care) с соответствующими реактивами.

Для оценки типа нарушений липидного обмена рассчитывали ХС не-ЛВП по формуле:

$$\text{ХС не-ЛВП} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛПНП}$$

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета программ «Statistica 6.0». При создании базы данных использовался редактор электронных таблиц Microsoft Excel, 2007. Результаты выражены как среднее (М) и его стандартное отклонение ( $\sigma$ ) для непрерывных величин, коэффициент достоверности ( $p$ ) и как доля (процентное отношение) для категориальных переменных (т.е. переменных, описывающих качественные признаки). Отличия считали достоверными при  $p < 0,05$ . Сравнительный статистический анализ проводили параметрическими (множественное сравнение по Стьюденту с использованием поправки Бонферони, обычный корреляционный анализ, регрессионный анализ).

**Результаты и обсуждение.** У обследуемых пациентов выявлены характерные нарушения липидного спектра сыворотки крови, выражающиеся в гипертриглицеридемии, повышении ХС ЛПНП, снижении ХС ЛПВП. Так, в группе А уровень ХС не-ЛВП составил  $4,6 \pm 1,2$  ммоль/л, в группе В –  $4,9 \pm 0,8$  ммоль/л,  $p > 0,05$ , показав что достоверного различия по ХС не-ЛВП в группах не выявлено, что свидетельствует о необходимости учета при сердечно-сосудистых заболеваниях (ИБС), даже при отсутствии МС, не только ХС ЛПНП, но и ХС не-ЛВП.

В группе А уровень ТГ составил  $1,1 \pm 0,7$  ммоль/л, в группе В –  $1,9 \pm 1,1$  ммоль/л  $p < 0,05$ , что говорит о превалировании триглицеридемии в группе больных с метаболическим синдромом и согласуется с литературными данными [4]. Метаболический синдром характеризуется повышением ТГ и увеличением ИМТ. В нашем исследо-

вании средний ИМТ в группе А составил  $29,1 \pm 3,4$ ; в группе В –  $34,6 \pm 5,2$ ,  $p < 0,05$ . В группе пациентов с МС, у которых не было проявлений ИБС была выявлена прямая корреляционная связь между ТГ и ИМТ ( $r=0,46$ ,  $p < 0,05$ ), что согласуется с данными исследования Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II), в котором выявлена ассоциация между увеличением ИМТ и повышением ТГ на 35–48%, снижением ЛПВП на 5–9% у женщин. Наиболее высокий показатель общего холестерина/ЛПВП наблюдался у женщин в постменопаузе, страдающих ожирением. Увеличение ИМТ у мужчин (NHANES II) ассоциировалось с увеличением ТГ на 62–118% и снижением ЛПВП на 7–15% [4].

У 59% больных ИБС и у 71% больных при МС выявлено повышение уровня плазменного гомоцистеина, Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии и показателей липидного спектра.

В ходе решения поставленной цели было исследована корреляция между показателями липидного спектра и уровнями гомоцистеина.

При оценке результатов обследования группы А, была выявлена прямая корреляционная связь между сывороточной концентрацией ХС ЛПНП и ГГЦ ( $r=0,4$ ,  $p < 0,05$ ). Между показателями липидного спектра и ПГТТ корреляционная связь слабая.

Аналогичные данные были получены при оценке результатов группы В. Прямая корреляционная связь выявлена между ХС ЛПНП и ГГЦ ( $r=0,47$ ,  $p < 0,05$ ), ХС не-ЛВП и ИМТ ( $r=0,46$ ,  $p < 0,05$ ), между, ХС не-ЛВП и ГГЦ ( $r=0,52$ ,  $p < 0,05$ ).

Как видно из приведённых данных, в обеих группах показатели липидного спектра коррелировали с показателями гомоцистеинемии. Выявлено, что уровень ХС не-ЛВП является более чувствительным маркером сосудистого повреждения как при ИБС, так и при МС. При этом показано, что при метаболическом синдроме корреляция ХС не-ЛВП более сильная и

с большим количеством показателей, что говорит о большей значимости уровня ХС не-ЛВП для этих больных.

Выявленные корреляционные связи свидетельствуют о патогенетической роли провоспалительных факторов в прогрессировании нарушений липидного обмена, что в свою очередь ускоряет развитие сердечно-сосудистой патологии и усугубляет её в случае метаболического синдрома. Поскольку прогрессирование МС и ИБС связано с развитием эндотелиоза, то не исключено, что повышение факторов системного воспаления провоцирует и развитие ГГЦ, т.е., влияние на воспалительный процесс, возможно, окажет корректирующее воздействие и на ГГЦ.

Таким образом, в нашем исследовании был дополнительно подтверждён факт, что при МС выявляются маркеры хронического воспаления на фоне других, так называемых, традиционных, факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение уровня ХС не-ЛВП, так же как и активность неспецифического воспаления при МС, может послужить прогностически неблагоприятным маркером кардиоваскулярных нарушений.

**Выводы.** Показана клинико-патогенетическая взаимосвязь показателей липидного спектра с провоспалительными факторами (гомоцистеинемией) у больных с МС и ИБС. Выявлено, что уровень ХС не-ЛВП является более чувствительным маркером сосудистого повреждения как при ИБС, так и при МС.

У 59% больных ИБС и у 71% больных при МС выявлено повышение уровня плазменного гомоцистеина, Установлена взаимосвязь гипергомоцистеинемии и ХС ЛПНП, показано, что при МС эта связь сильнее.

При метаболическом синдроме выявлены более сильные корреляционные связи ХС не-ЛВП, что говорит о прогностической значимости уровня ХС не-ЛВП для этих больных.

**Литература:**

1. Reaven G.M. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*. 2002. № 106. P. 286-288.

2. Efremova, O.A., Nikitin V.M., Lipunova E.A., Anohin D.A., Kamyshnikova L.A. Estimate or the Effectiveness of Intelligent Information System of Early Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease // *World Applied Sciences Journal*. 2013. № 26 (9). P 1204-1208.

3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C. N.B., Brewer H.B., Jr; Clark L.T., Hunninghake D.B., et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report // *Circulation*. 2004. №110. P. 227-239.

4. Grundy MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women // *Arch. Intern. Med*. 1994. 154. P. 401-410.

**References:**

1. Reaven G.M. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease // *Circulation*. 2002. № 106. P. 286-288.

2. Efremova, O.A., Nikitin V.M., Lipunova E.A., Anohin D.A., Kamyshnikova L.A. Estimate or the Effectiveness of Intelligent Information System of Early Diagnosis and Prognosis of Cardiovascular Disease // *World Applied Sciences Journal*. 2013. № 26 (9). P 1204-1208.

3. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C. N.B., Brewer H.B., Jr; Clark L.T., Hunninghake D.B., et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. NCEP Report // *Circulation*. 2004. №110. P. 227-239.

4. Grundy MA, Sempos CT, Grundy SM. Excess body weight. An under-recognized contributor to dyslipidemia in white American women // *Arch. Intern. Med*. 1994. 154. P. 401-410.

**ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ****Ефремова Ольга Алексеевна**

*д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Медицинского института, НИУ «БелГУ»,*

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
e-mail: efremova@bsu.edu.ru

**Камышникова Людмила Александровна**

*к.м.н., старший преподаватель кафедры факультетской терапии.*

*Медицинского института, НИУ «БелГУ»*

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

**Никитин Валерий Михайлович**

*д.т.н., профессор кафедры информационного менеджмента НИУ «БелГУ».*

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
e-mail: nikitin@bsu.edu.ru

**Липунова Елена Андреевна**

*д.б.н., профессор кафедры анатомии и физиологии живых организмов НИУ «БелГУ»*

ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия  
e-mail: lipunova@bsu.edu.ru

**DATA ABOUT THE AUTHORS****Efremova Olga Alekseevna**

*Doctor of Medicine, Professor Head of the Department of Faculty Medicine Institute of Medicine Belgorod State National Research University*

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
e-mail: efremova@bsu.edu.ru

**Kamyshnikova Lyudmila Aleksandrovna**

*PhD in Medicine, senior Lecturer Department of Faculty Medicine Institute of Medicine*

*Belgorod State National Research University*

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

**Nikitin Valeriy Mikhailovich**

*Doctor of Medicine, Professor Department of Information Management Belgorod State National Research University*

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
e-mail: nikitin@bsu.edu.ru

**Lipunova Elena Andreevna**

*Doctor of Biology, Professor Department of Anatomy and Physiology of Living Organisms*

85 Pobeda St., Belgorod, 308015, Russia  
e-mail: lipunova@bsu.edu.ru

УДК: 616.24-008.331.1-079.4

**Zhuravlyova L.V., Filonenko M.V., Lopina N.I.**

Журавлёва Л.В., Филоненко М.В., Лопина Н.И.

**A CLINICAL CASE OF IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL  
HYPERTENSION IN PATIENT WITH COMORBID ISCHEMIC HEART  
DISEASE: THE KEY STAGES OF DIAGNOSIS****КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЁГОЧНОЙ  
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТА С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ИШЕ-  
МИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА: КЛЮЧЕВЫЕ ЭТАПЫ ДИАГНОСТИКИ****Abstract**

Despite the progress achieved in the development of new directions in the diagnosis and treatment of idiopathic pulmonary arterial hypertension, it remains one of the most severe and prognostically unfavorable diseases. The article presents a clinical case and an algorithm for diagnosis of this rare disease, in respect to the decision-making in clinical practice. The present case underscores the need to consider a broad differential diagnosis for marked dyspnea in mature patients, especially when the intensity of dyspnea is out of proportion to the severity of underlying heart or lung diseases, or when symptoms fail to subside as expected in response to conventional therapy. Early diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension is vitally important for initiating modern therapy in order to improve the quality and duration of life in such patients.

**Keywords:** pulmonary hypertension; right ventricle failure; right heart catheterization; calcium channel blockers; modern targeted therapy.

**Аннотация**

Несмотря на прогресс, достигнутый в развитии новых направлений в диагностике и лечении, идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия остаётся одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных заболеваний. В статье представлен клинический случай и описан алгоритм диагностики этого редкого заболевания соответственно процессу принятия решений в клинической практике. В данном наблюдении подчеркивается необходимость широкого проведения дифференциальной диагностики в случае выраженной одышки у возрастных пациентов, особенно когда интенсивность одышки непропорциональна тяжести основного заболевания сердца или легких, и если обычная терапия не проявляет ожидаемого эффекта. Ранняя диагностика идиопатической легочной артериальной гипертензии является жизненно важной для начала современной терапии с целью улучшения качества и продолжительности жизни таких пациентов.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия; недостаточность правого желудочка; катетеризация правых отделов сердца; блокаторы кальциевых каналов; современная целевая терапия.

**Introduction.** The term “idiopathic pulmonary arterial hypertension” (IPAH) was used for the first time in 1951 by Dresdale. This clinical condition is characterized by the presence of pre-capillary PH, in the absence of other causes of pre-capillary PH such as PH due to lung diseases, chronic thromboembolic PH, or other rare diseases [1]. IPAH corresponds to sporadic disease; the lowest estimates of its prevalence are 5.9 cases/million in the adult population. IPAH affects women two times more often than men. The mean age of diagnosis making is 35 years. The disease has no family history of PH or known triggering factor [2]. However, specific gene mutations have been identified in such patients, including the bone morphogenetic protein receptor 2 gene, the activin receptor-like kinase type-1 gene and the endoglin gene [3, 4]. It is a severe chronic disease with an unfavorable prognosis. The symptoms of IPAH are caused by developing RV hypertrophy and failure. They are usually non-specific and include breathlessness, fatigue, weakness, angina, syncope, and abdominal distension. In advanced cases symptoms such as jugular vein distension, hepatomegaly, peripheral oedema, and ascites might occur [5, 6]. In untreated patients with IPAH or heritable PAH, historical data showed a median survival of 6 months for WHO-FC (World Health Organization – Functional Class) IV, 2.5 years for WHO-FC III, and 6 years for WHO-FC I and II. The most common causes of death are terminal right ventricle failure and cardiac arrest [7].

**Case report.** The case patient, a 47-year-old man checked into Kharkiv Regional Hospital with marked dyspnea during minimal physical activity (walking up to 70 m, climbing half flight of stairs), paroxysms of nocturnal dyspnea, tachycardia, chest pain, fatigue, and episodic increases of blood pressure. Symptoms were typically absent at rest.

The described above symptoms of disease are nonspecific and may correspond to multiple clinical conditions, capable of provoking

significant dyspnea, including heart diseases (systolic dysfunction, diastolic dysfunction, and valvular disease), lung diseases (chronic obstructive pulmonary disease, interstitial lung disease, sleep-disordered breathing, etc), systemic disorders, tumoral obstruction, connective tissue diseases and many others. Differential diagnosis is difficult.

In 1988 the patient noticed increased blood pressure (BP) up to 160/100 mm Hg for the first time. His general condition was satisfactory, and therefore the man didn't seek any medical advice. Beginning in 2000 he began to experience undue dyspnea, chest pain and fatigue during ordinary physical activity. At this point, he started to take antihypertensive drugs episodically, only during significant increases of BP. In 2009 he suffered from myocardial infarction and was treated properly at a specialized regional center. Since the beginning of 2011 the patient has been experiencing significant deterioration of his general condition: marked limitation of physical activity due to progressive dyspnea, fatigue, angina as well as episodes of tachycardia, and unstable BP. The patient is comfortable at rest, but sometimes has paroxysmal nocturnal dyspnea. Due to the severity of his condition, the patient was admitted to a local hospital with the diagnosis of coronary artery disease and arterial hypertension; however, there was no improvement as a result of treatment. In the beginning of 2012 the patient had a few episodes near syncope in addition to the previously mentioned complaints. He was hospitalized in a specialized regional center for additional diagnostic procedures and amendments of treatment.

As we know, the most common known causes for dyspnea are left side heart disease and lung diseases. At a first glance, the patient's medical history suggests a diagnosis of left side heart failure due to ischemic heart disease and arterial hypertension (especially when taking into consideration myocardial infarction

in 2009). However, the first manifestation of undue dyspnea refers to 2000, when the patient was quite young and didn't have any symptoms other than rare moderate elevations of blood pressure. Besides, the ineffectiveness of in-hospital treatment for coronary artery disease in 2011 is a sufficient reason to re-check the patient's physical status.

The physical examination revealed left parasternal lift, an accentuated pulmonary component of second heart sound, a pansystolic murmur of tricuspid regurgitation, a diastolic murmur of pulmonary insufficiency, and a right ventricle third sound. His blood pressure was 120/80 mm Hg, and his heartbeat rate was 102 beats per minute. The patient's lung sounds were normal, and his respiratory rate was 20 breaths per minute. Hepatomegaly was found, with no signs of ascites. A slight oedema of ankles and legs was revealed. His extremities were cool, especially wrists. His skin and mucosa were normal color. His BMI was 26,2 kg/m<sup>2</sup>.

According to the physical examination the patient has typical signs of pulmonary hypertension (PH), including signs of right ventricle overload, relative insufficiency of the tricuspid valve and increased blood pressure in the pulmonary artery. There is slight tachycardia and breathlessness. Hepatic congestion suggests further examinations to check the condition of his kidneys. Normal lung sounds assume the absence of chronic obstructive pulmonary disease, however further examinations should be performed to confirm this statement.

An electrocardiogram upon admission showed sinus rhythm, a heart rate of 96 beats per minute, right bundle-branch block, left posterior hemiblock, right ventricle hypertrophy and strain, and right atrial dilatation. The findings of the chest radiograph included central pulmonary arterial dilatation in contrast to the 'pruning' of the peripheral blood vessels, an enlarged right atrium and right ventricle. Transthoracic echocardiography confirmed the presence of marked dilatation of the right

heart chambers (end-systolic dimension of right atrium 78 mm, lateromedial measurement; end-diastolic dimension of right ventricle 55 mm, short axis parasternal view) as well as dilation of pulmonary artery trunk (40 mm). The systolic pulmonary artery pressure was 101 mm Hg. There was fourth grade tricuspid regurgitation, and the gradient of regurgitation was 86 mmHg. Concerning the left heart chambers, a moderate enlargement of the left atrium (end-systolic dimension 56 mm, anteroposterior measurement), and normal sizes of the left ventricle were revealed; the ejection fraction was 66% and systolic output was 52 ml. The thickness of the interventricular septum was 18 mm. Hypokinetic motion of the posterobasal segment of the left ventricle was detected. There were no signs of systolic dysfunction. No remarkable changes of the mitral and aortic valves were found, and there were no signs of pericardial effusion.

The results of the coronarography show initial signs of atherosclerosis in both the left and right coronary arteries without significant derangements of haemodynamics. As confirmed by clinical findings, the patient has pronounced PH, complicated by right heart dilatation and right bundle-branch block. A few factors favoring a diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the presence of PH can be found in this patient: hypertension, coronary artery disease, left atrial enlargement, and left ventricle hypertrophy (mainly the interventricular septum). However, the ejection fraction and systolic output are normal. Coronary arteries are almost intact. The PH seems to be out of proportion to the severity of left side heart disease in this particular patient. The other causes for PH, starting with lung diseases, should be looked for. As chest X-ray didn't show any remarkable changes in the lungs, other noninvasive methods should be applied to assess lung structure and function.

Pulmonary function tests showed moderate reduction of FEV and FVC<sub>1</sub>. High-resolution computed tomography showed pronounced dilatation of the pulmonary artery

trunk as well as main, lobar and segmental arteries, and tortuosity of the arteries (Figure 1). The structure of the lungs and airways was normal; no signs of interstitial lung disease and emphysema were found. No signs of pulmonary embolism were detected.

The mild to moderate reduction of lung volume is typical for PH. It can also be seen in patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive patterns. As the patient didn't have symptoms, signs or history of chronic lung diseases and no pathognomonic findings were revealed by additional assessment, the diagnosis of lung disease as a possible cause for PH was rejected.

Laboratory studies revealed a red blood cell count of  $5.3 \cdot 10^{12}$  per cubic liter (normal range, 4.0 to 5.1), hemoglobin 168 grams per liter (normal range, 130 to 160), hematocrit 50.1%, and the erythrocyte sedimentation rate 29 mm per hour. Serum chemical profiles were notable for a blood urea level of 11.6 mmol per liter (normal range, 3.3 to 6.6), and serum uric acid 428 mmol per liter (normal range, 208 to 420).

It is not surprising to observe a secondary erythrocytosis in patients with pronounced PH. A compensatory mechanism of increased red cell production is being launched by hypoxia in case of heart failure. Increased levels of blood urea and uric acid in the presence of unremarkable urine analysis suggest the presence of kidney congestion as the aftermath of congestive heart failure. Serum uric acid is also a marker of an impaired oxidative metabolism in the ischaemic peripheral tissue. High uric acid levels are known to relate to poor survival in patients with PH.

We performed a ventilation/perfusion lung scan in order to look for segmental perfusion defects as markers of less common diseases capable of provoking PH development.

The normal results of this scan helped us to exclude chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary veno-occlusive disease,

and pulmonary capillary haemangiomatosis as possible causes for the PH.

Next, we considered the possibility of other uncommon causes of PH, starting with pulmonary artery hypertension, and a decision to perform right heart catheterization (RHC) was made.

The data obtained by the RHC included: systolic pulmonary artery pressure = 92 mm Hg, diastolic pulmonary artery pressure = 35 mm Hg, mean pulmonary artery pressure (mPAP) = 52 mmHg, pulmonary wedge pressure (PWP) = 13 mm Hg, right atrial pressure = 18 mm, and cardiac output = 5.2 liters per minute. Pulmonary vascular resistance = 4.1 Wood Units. A vasoreactivity test with adenosine revealed a drop in mPAP of 16 mm Hg to the level of 36 mm Hg.

According to the findings of the RHC, the patient has pre-capillary PH. This statement fully denies the probability of PH as the result of left side heart disease. The good news is that the patient is a positive acute responder due to the results of the vasoreactivity test, so he may benefit from long-term therapy with calcium channel blockers (CCBs). A positive test is more often observed in patients with pulmonary artery hypertension (PAH): idiopathic or anorexigen associated. Nevertheless, other rare reasons for PAH should be considered.

When looking at connective tissue disease as a possible cause of PAH we were mainly concerned with systemic sclerosis, as it is the most common systemic disease PAH is associated with. As the patient was complaining of cold wrists, especially when exposed to a cold environment, and physical examination also revealed that they were pale and cold as a result of palpation, we suspected the presence of Raynaud's phenomenon, which can be one of the symptoms of systemic sclerosis.

An antinuclear antibody test and an anti-centromere antibody test were both negative. A nailfold capillaroscopy test was normal. Thermography with cold challenge showed a slight lowering of all indexes.



Limited cutaneous systemic sclerosis (LCSS) may have slow onset and symptoms may be relatively unnoticed until internal complications occur. An anti-centromere antibody test seen almost only in patients with LCSS was essential for our patient, because it is associated with increased risk of PH. As the patient didn't have any other clinical signs of systemic sclerosis, autoantibody tests were negative, and the nailfold capillaroscopy test was normal, we diagnosed primary Raynaud's phenomenon. However, the origin of PAH still needed to be specified.

The patient reported no history suggestive of HIV or hepatitis. The history was supported by the negative results of serological testing. There were no physical signs or echocardiographic confirmation of congenital heart disease. History, physical examination and laboratory data revealed no signs of chronic hemolysis and shistosomiasis. Thyroid function test showed normal levels of thyroid hormones.

History of the patient's exposure to drugs and toxins known to induce PAH was carefully collected. The patient had never take anorexigens, selective serotonin reuptake inhibitors, phenylpropanolamine, cocaine, pergolide or amphetamines.

As the result of our investigation, the differential diagnosis had narrowed to two possible causes for PAH: idiopathic or heritable PAH. The patient reported no family history of PAH. Therefore, the only remaining diagnosis in this case was idiopathic PAH.

IPAH remains a chronic disease without a cure. However, modern drug therapy leads to a significant improvement in patients' symptoms and a slower rate of clinical deterioration [8, 9]. The management of IPAH in patients with comorbid coronary artery disease (CAD) is even more difficult. We followed the guidelines of the European Society of Cardiology and American Heart Association concerning the treatment of PH in our case patient [10, 11, 12].

As we know, only approximately 10% of patients with IPAH can be defined as positive acute responders by the results of RHC. Such patients are most likely to show a sustained response to long-term treatment with high doses of CCBs and they are the only patients that can safely be treated with this type of therapy [13]. Our patient was lucky to be one of them. The presence of relative tachycardia (100-110 beats per minute) favored the prescription of diltiazem (480 mg daily) for our patient. The heartbeat rate reduced to 90 beats per minute after 1 week of treatment and didn't show further dynamics. Adding 7.5 mg of ivabradine twice daily decreased the heart rate to 68-74 beats per minute. Also, a modern targeted IPAH treatment was started: 2.5 mcg of iloprost inhaled 6 times daily. In few days jaw pain developed as a side effect, but it didn't require the termination of therapy. Other components of therapy were: 2,5 mg of warfarin once daily under the control of the international normalized ratio to prevent thrombotic events, and 12,5 mg of captopril three times daily to enhance blood pressure control. The follow-up done in 3 months showed an increase in exercise capacity according to a 6-minute walking test (300m in comparison to 120m at the beginning of therapy) and improvement in clinical symptoms. The B-type natriuretic peptide level was still moderately elevated, but lower than at the beginning of therapy. As the result of treatment the severity of pulmonary hypertension in our patient changed from the III to the II functional class according to WHO (1998) [14].

**Conclusion.** The present case underscores the need to consider a broad differential diagnosis for marked dyspnea in mature patients, especially when the intensity of dyspnea is out of proportion to the severity of underlying heart or lung diseases, or when symptoms fail to subside as expected in response to conventional therapy. Early diagnosis of IPAH is vitally important for initiating modern therapy in order to improve the quality and duration

of life in such patients. As a result of the treatment, the significant clinical improvement was achieved in the patient, including reduced severity of symptoms, enhanced tolerance to physical exercise according to the 6-minute walk test, reduced functional class of heart failure and improved prognosis.

#### References:

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119:2250-2294.

2. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 Suppl 1:2-8.

3. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:737-744.

4. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37:741-745.

5. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:55-66.

6. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137:376-387.

7. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36:549-555.

8. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:78-84.

9. Heresi GA, Heresi RA, Dweik A. 2007. Pulmonary hypertension: evaluation and management. *Compr Ther* 33(3):150-161.

10. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537.

11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219-1263.

12. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417-1431.

13. Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104:481-496.

14. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France. World Health Organization 1998.

#### Литература:

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119:2250-2294.

2. Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med* 2003; 70 Suppl 1:2-8.

3. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67:737-744.

4. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37:741-745.

5. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:55-66.

6. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137:376-387.

7. Humbert M, Sitbon O, Yaici A, et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36:549-555.

8. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:78-84.

9. Heresi GA, Heresi RA, Dweik A. 2007. Pulmonary hypertension: evaluation and management. *Compr Ther* 33(3):150-161.

10. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537.

11. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 34:1219-1263.

12. McLaughlin VV, McGoan MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2006; 114:1417-1431.

13. Tonelli AR, Alnuaimat H, Mubarak K. Pulmonary vasodilator testing and use of calcium channel blockers in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2010; 104:481-496.

14. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France. World Health Organization 1998.

#### **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Журавлёва Лариса Владимировна,**

*заведующая кафедрой внутренней медицины №3, доктор медицинских наук, профессор  
Харьковский национальный медицинский университет, 4, пр. Ленина, Харьков, 61000, Украина.  
e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*

**Филоненко Марина Вячеславовна,**

*ассистент кафедры внутренней медицины №3, кандидат медицинских наук  
Харьковский национальный медицинский университет, 4, пр. Ленина, Харьков, 61000, Украина.  
e-mail: filmarina@rambler.ru*

**Лопина Наталия Андреевна,**

*врач, кардиологическое отделение  
Харьковской областной больницы,  
13, пр. Правды, Харьков, 61023, Украина  
e-mail: alamajor@yandex.ua*

#### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

**Zhuravlyova Larisa Vladimirovna,**

*Chief of the Department of Internal Medicine N3,  
Doctor of Medical Science, Professor.  
Kharkov National Medical University, 4,  
Lenina ave, Kharkov, 61000, Ukraine  
e-mail: l.zhuravlyova@mail.ru*

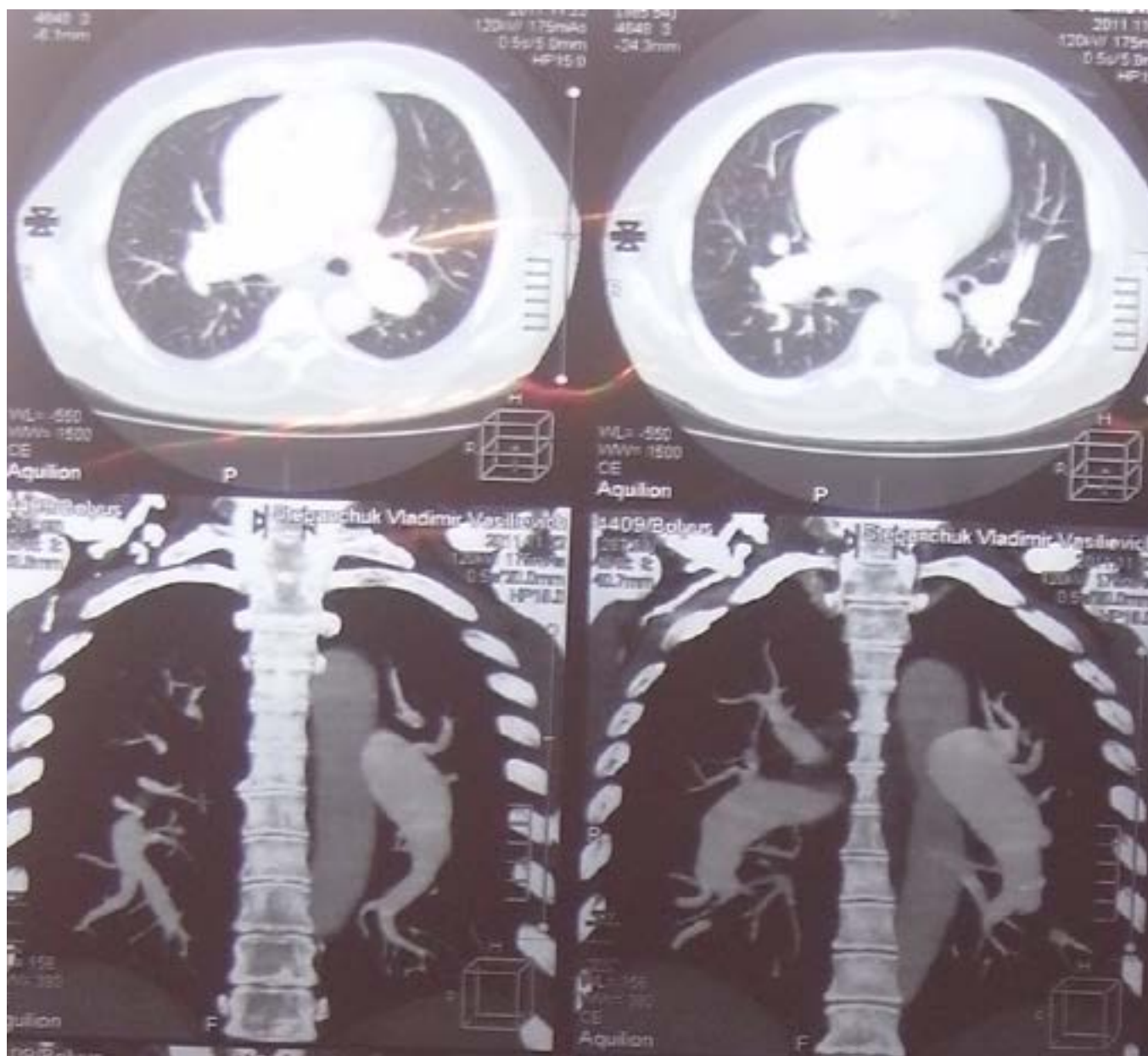
**Filonenko Maryna Vyacheslavovna,**

*Assistant of the Department of Internal Medicine  
N3, Candidate of Medical Science.  
Kharkov National Medical University, 4,  
Lenina ave, Kharkov, 61000, Ukraine  
e-mail: filmarina@rambler.ru*

**Lopina Natalia,**

*doctor, Cardiological Department of Kharkiv  
Regional Hospital, 13, Pravdy ave,  
Kharkov, 61023, Ukraine  
e-mail: alamajor@yandex.ua*

**Figure 1. High-resolution computed tomography showing pronounced dilatation of the pulmonary artery trunk as well as main, lobar and segmental arteries, and tortuosity of the arteries**



УДК: 615

**Zhuravlev Y.I., Tkhorikova V.N.**

Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н.

**THE NEW APPROACHES  
TO PROBLEM OF POLYMORBIDITY****СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОБЛЕМЕ ПОЛИМОРБИДНОСТИ****Abstract**

High prevalence of polymorbidity in outpatient therapeutic practice calls for improvement of diagnostic approaches, in particular, the development of methods for its measurement and using the results for optimization the number of medical, rehabilitation, expert and prevention processes.

The analysis of previously proposed methods of evaluation polymorbidity allowed to reveal the factors that hinder their using in domestic therapeutic outpatient practice.

Original methodology of integrated evaluation of polymorbidity adapted to the operating conditions of the district general practitioner and implemented its clinical testing.

The methodology of integrated evaluation of polymorbidity based on the principles of polyparametric analysis allows to stratify degree polymorbidity and significantly optimize the program of clinical supervision, treatment (including - assessing pharmacological load), prevention, rehabilitation, sanatorium selection, predicting the course and outcome of diseases, perform express-analysis of the degree of disability, cardiovascular risk in complex diagnostic and treatment interventions.

**Keywords:** polymorbidity, the methodology of integrated evaluation of polymorbidity, stratification, polymorbidity index, primary health care.

**Аннотация**

Высокая распространенность полиморбидности (П) в амбулаторной терапевтической практике требует совершенствования диагностических подходов, в частности – разработки методик ее измерения и использования результатов для оптимизации ряда лечебных, реабилитационных, экспертных и профилактических процессов.

Проведенный анализ ранее предложенных методик оценки П позволил раскрыть факторы, затрудняющие их применение в отечественной терапевтической амбулаторной практике.

Разработана оригинальная методика комплексной оценки П (МКОП), адаптированная к условиям работы участкового врача-терапевта и осуществлена ее клиническая апробация.

МКОП, основанная на принципах полипараметрического анализа, позволяет стратифицировать степень П и существенно оптимизировать программы диспансерного наблюдения, лечения (в т.ч. – оценки фармакологической нагрузки), профилактики, реабилитации, санаторно-курортного отбора, прогнозирования течения и исхода заболеваний, выполнять экспресс-анализ степени утраты трудоспособности, сердечно-сосудистого риска (ССР) при сложных лечебно-диагностических вмешательствах,

**Ключевые слова:** полиморбидность, методика комплексной оценки, стратификация, индекс полиморбидности, первичная медико-санитарная помощь.

**Introduction.** Polymorbidity (P) is a common phenomenon of outpatient practice. Most of the patients seeking primary health care (PHC) have multiple concomitant diseases [1, 2, 3]. At present in the conditions of development of evidence based medicine (EBM) measurement of P acquires increasing urgency. There are a number methods of its quantitative evaluation (CIRS, CIRS-G, indexes Kaplan-Feinstein, Charlson, ICED, GIC, FCI, TIBI, CDS, ACG, DUSOI) [4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11], which were developed by foreign researchers. Meanwhile, a comparative analysis of the most common valuation methodologies P, revealed their common features such as narrow specialization, omni directional objectives and results, a limited number of indicators, often, low sensitivity [1, 4, 5]. They also do not contain recommendations for P stratification in the practice of doctor.

In this regard, at the moment, despite the existing methods, the practitioner meets with difficulties in conducting the complex evaluation of P, in particular, because of the lack of a unified, accepted, adapted for the practical application methodology [12].

The high prevalence of P in the practice outpatient care requires further improvement of working with patients of this group, in particular – development of a methodology to measure it, with subsequent using the results of developing in treatment programs, prevention, rehabilitation, working capacity expertise, sanatorium selection, forecasting risk assessments for surgical interventions and sophisticated diagnostic manipulations, etc.

The purpose of the study. Development of the methodology of integrated evaluation of P (MIEP) adapted for use in outpatient therapeutic practice and its clinical testing.

**Materials and Methods.** The basis of the MIEP are polyparametric analysis and EBM. Its implementation was simultaneous registration indicators, which were medical history, clinical, laboratory, instrumental, functional, psychological and social

parameters of health. Individual elements of MIEP were constructed with using the above described foreign methods. Particular attention was paid to the account of risk factors of cardiovascular diseases (CVD RF), the number of nosologic units and the degree of functional violations of the organs and systems. Later the obtained data were entered to the database and expressed in points assigned depending on the quantity or qualitative indicator value in this patient. The final result of the study was calculated using mathematical methods, considered as an index of P (PI) and was expressed in arbitrary units. The histograms were constructed for representing a complex visual image of health and facilitating the analysis of P. This gives an opportunity for physician to assess a number and severity of chronic diseases and its contribution into polymorbidity status of the patient, as well as, the practical use of PI in algorithms of short-term and long-term outpatient work.

Clinical testing was conducted in Polyclinic 7 of City Hospital 2 in Belgorod and have been intended for clinical evaluate of MIEP.

The work meets ethical principles and requirements defined current legislation RF, ICH-GCP Guidelines for conducting clinical trials from 01.05.1996 and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (version October 2000, as amended). All patients gave written consent to participate in the study, moreover, an opinion to the ethics committee was obtained.

In developing the methodology, data collection and processing materials used information technology applications the Microsoft Corporation Windows 7 OS.

**Results and discussion.** For the purpose of practical use and satisfy commonly accepted terminology in the methodology were integrated classification, medical and economic standards and current recommendations for diagnosis and treatment of cardiovascular diseases (CVD). Patient health indicators are divided into

clusters. The first cluster included non-modifiable indicators, the second - modifiable indicators, the third - the most common cardiovascular syndromes and nosological forms, the fourth - other diseases and the fifth - functional status. For convenience of practical use and interpretation results of the method depending on the cluster membership and order of numbers each indicator was assigned an identification code (IC). Evaluation of the data was carried out in the points assigned depending on the quantity or quality indicator values in the patient. Indicator values ranged from 0 to 6 points, and its increase in direct proportion to the pathological impact of individual indicator on health status and the patient's prognosis. The final result of the study was calculated using the formula 1 and considered as PI.

$$PI = \frac{100 - \sum_{i=1}^{55} x_i}{100} \quad (1)$$

PI can take values ranging from 0 to 1.0 cu. A value of 0 cu corresponded to P, incompatible with life; 1.0 cu - the absence of P. The values in the range 1,0-0,80 cu corresponded the low level of P, 0,79-0,50 cu – the average level of P and 0,49-0 cu – high level of P.

Subsequently, based on the obtained value of PI was performed express-analysis of the degree and duration of incapacity for work, the assessment of cardiovascular risk (CVR) in planned operational and sophisticated diagnostic interventions, the sanatorium selection, prediction of the disease course and outcome. Comparative analysis MIEP to previously proposed methods revealed a number of its advantages (Table 1).

Most demonstratively advantages of MKOP can be traced to clinical examples.

Clinical Example 1. Patient A., 53 years old. Patient card number 23615. In accordance with the main known to date techniques, P in a given patient is tentatively estimated as low. Thus, the total score calculated by the system CIRS was 10 of 56

possible points, Kaplan-Feinstein index was 8 points out of a possible 36. In accordance with the main known to date techniques, P in a given patient is tentatively estimated as low. Thus, the total score calculated by the system CIRS was 10 of 56 possible points, Kaplan-Feinstein index was 8 points out of a possible 36. Charlson index allowed, In addition to evaluating P (2 points out of 40 possible in this patient that tentatively corresponded to the low level of P), to predict mortality was 26%. These methods did not provide further practical interpretation of the results. Meanwhile, obtained using MIEP PI was 0.86 cu, which corresponded to the low level of P. Analysis of histogram revealed pathological conditions, which have made the greatest contribution to the patient's A. polymorbidity status., and determined the presence of non-modifiable risk factors and changes in functional status.

Thus, the level of of the patient A. P determined by methods CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson, and MIEP MIEP, evaluated as low. At the same time MIEP provided the physician more detailed information of the structure polymorbid status of the patient. The main contribution to this having made diseases of the nervous and digestive systems, diseases of the eyes and adnexa, musculoskeletal and urogenital system, there were moderate impairments in functional status due to dysfunction of the joints, there were no cardiovascular disease. Revealed violations in the cluster of modifiable health indicators were subsequently incorporated into the construction of treatment and prevention programs. There is reason to consider that the therapeutic and prophylactic medicamental and nonmedicamental measures holding in relation modifiable risk factors is definitely will reduce the level of polymorbidity, CVD RF, mortality and will improve prognosis of the patient.

Table 1

**The comparative characteristic of most widespread methods of evaluation polymorbidity and the methodology of integrated evaluation of polymorbidity**

Accounted parametres	CIRS	CIRS-G	Kaplan-Feinstein	Charlson	ICED	MIEP
Age	–	+	–	+	–	+
Gender	–	–	–	–	–	+
CVD RF	–	–	–	–	–	+
Malignant neoplasms	–	+	+	–	+	+
Severity of nosological forms	+	+	+	–	+	+
Functional status	–	–	–	–	+	+
Prognosis	–	–	–	+	+	+
Stratification of degree patients P and efficiency of the measures in the dynamics	–	–	–	–	–	+
Adapting to the needs of PHC in the Russian Federation (planning of clinical supervision, examination of disability, risk assessment for complex diagnostic and treatment interventions, the sanatorium selection, etc.)	–	–	–	–	–	+
Total number of indicators	14	15	12	21	30	55

Legend: "+" – the account parameter is provided; "–" – not provided.

Clinical Example 2. Patient M., 61 years old. Patient card number 3381. In this case the use of previously proposed methods give controversially result. Using the system CIRS P of this patient evaluated in 15 of the possible 56 points, Charlson index is 4 of 40 possible points, which tentatively corresponds to the low level of P. At the same time, Kaplan-Feinstein index was 13 of a possible 36 points, which tentatively corresponds to the average level of P. Mortality, according to an index Charlson, was 52%. PI calculated using MIEP was 0.73 cu, which corresponded to the average level of P. Histogram analysis showed that the patient's M. polymorbid status caused by mainly diseases of the peripheral vascula, nervous, musculoskeletal and endocrine systems, essential hypertension and also by age. Mainly due to chronic heart failure, disorders statodynamic function and functional capacity of the patient had significant violations of the functional status. Thus, this

clinical examples show differences in the degree of P defined by methods CIRS, Kaplan-Feinstein, Charlson. Understatement of the patient P. M. defined using the system CIRS, compared with MIEP, due to lack of registration age in the first method, and using the index Charlson - limited set of nosology.

Clinical Example 3. Patient B., 74 years old. Patient card number 1754. According to the system CIRS P in this patient was 25 out of 56 possible points, while the index of Kaplan-Feinstein - 18 out of a possible 36 points, which tentatively corresponds to the average level. Charlson index was 11 of 40 possible points, which tentatively corresponds to the low level of P. At the same time PI equaled to 0.40 cu, which corresponded to a high level of P. Histogram analysis allowed to determine the structure polymorbid status of the patient. This clinical case most clearly demonstrates the diversity of evaluation P using several different methods



and possible underestimation of its degree, compared with MIEP, using methods CIRS, Kaplan-Feinstein and, in particular, – Charleson.

An example of the practical application of MIEP in PHC can be a assessment of CVR for planned surgery and sophisticated diagnostic manipulations. According MIEP the assessment of CVR carried out depending on SP. Were identified as follows ranges for the stratification degree of CVR: 0-0,80 cu – the risk of low-degree, 0,79-0,50 cu – average degree, 0,49-0,30 cu – high degree and  $\leq 0,29$  cu – extremely high degree. Accordingly, the patient's A. CVR was assessed as low, the patient M. - medium and patient B. – high. To predict the frequency of cardiac complications at surgery is currently the most widely used LeelIndex. Its value in the patient A. was 0 points (projected frequency of development of cardiac complications 0.4%) patient V. – 1 point (0.9%) and the patient B. – 2 points (7%). Clinical examples demonstrate conformity assessment results of CVR using MIEP and LeelIndex.

Thus, MIEP allows the stratification of degree P and use its results in the optimization of many both short-and long-term, clinical processes undertaken primarily in outpatient settings.

Conclusion. was developed in the basis of the polyparametric analysis -and EBM, order to quantitatively evaluate P and optimization of various diagnostic and treatment processes, especially in terms PHC. The practical value of the method is the possibility of using its results for both short and long-term observation of patients: clinical examination, constructing treatment programs, prevention, rehabilitation, followed by an assessment of their efficiency over time, the rapid analysis of the degree of loss of disability evaluation CVR during planned surgery and sophisticated diagnostic manipulations, sanatorium selection. MIEP advantages is keeping the patient's age, sex, presence of malignant neoplasms, functional status. Development MIEP, made with regard to the principles of DM allowed, to a significant extent, to avoid a number of inconsistencies inherent in previously proposed methods. It is particularly characterized by unification, a wide range of tasks, higher sensitivity and the possibility of stratification degree of P. MKOP recommended for practical use in a wide network of outpatient medical organizations.

#### References:

1. Huntley A.L., Johnson R., Purdy S. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide // *Ann Fam Med*. 2012. 10(2). P. 134–141.
2. Fortin M., Lapointe L., Hudon C. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? // *Can Fam Physician*. 2005. 51. P. 244–245.
3. Vertkin A.L., Zayratyants O.V., Vovk Y.I. Okonchatelnyy diagnoz [The final diagnosis]. Moscow.GEOTAR-Media; 2008; 576c.
4. Zekry D., Loures Valle B.H., Lardi C. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores // *J Clin Epidemiol*. 2010. 63 (9). P.1036-1044.
5. Vertkin A.L., Rummyantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost [Comorbidity]. // *Consilium Medicum Heart and blood vessels diseases*. 2011. №2. C.37–41.
6. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // *J Chron Dis*. 1987. 40. P. 373–383.
7. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // *J Am Geriatr Soc*. 1968. 16. P. 622–626.
8. Miller M.D., Towers A. Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G).Pittsburg, Pa : University of Pittsburgh; 1991; 31 p.
9. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // *Psych Res*. 1992. 41. P. 237–248.
10. Kaplan M.H., Feinstein A.R. A critique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus // *Diabetes*. 1973. 22(3). P.160–174.
11. Greenfield S., Apolone G. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement // *Med Care*. 1993. 31. P. 141–154.

12. Vertkin A.L., Vovk Y.I., Zaratyants O.V. Vozrozhdeniye kliniko-morfologicheskikh sopostavleny kak neobkhodimoye usloviye podgotovki klinitsista [Revival clinicopathologic comparisons as a prerequisite for training of the clinician] // Russian Journal of Medicine. 9 (3). С. 14–17.

a. Rekomendatsii ekspertov Vserossyskogo nauchnogoobshchestvakardiologovpodiagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma, vtoroy peresmotr [Experts recommendations of the Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the second revision], Moscow: Russian Scientific Society of Cardiology; 2009; 32 с.,

b. Diagnostika i lecheniye arterialnoy gipertenzii (Rekomendatsii Rossyskogo meditsinskogo obshchestva po arterialnoy gipertonii i Vserossyskogo nauchnogo obshchestva kardiologov) [Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendation Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Society of Cardiology)] // Systemic hypertension. Cardiology. 2010; 3: P. 5-26.

13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // Eur. Heart J. Jun. 14.

### Литература:

1. Huntley A.L., Johnson R., Purdy S. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide // Ann Fam Med. 2012. 10(2). P. 134–141.

2. Fortin M., Lapointe L., Hudon C. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? // Can Fam Physician. 2005. 51. P. 244–245.

3. Vertkin A.L., Zayratyants O.V., Vovk Y.I. Okonchatelnyy diagnoz [The final diagnosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008; 576с.

4. Zekry D., Loures Valle B.H., Lardi C. Geriatrics index of comorbidity was the most accurate predictor of death in geriatric hospital among six comorbidity scores // J Clin Epidemiol. 2010. 63 (9). P.1036-1044.

5. Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost [Comorbidity]. // Consilium Medicum Heart and blood vessels diseases. 2011. №2. С.37–41.

6. Charlson M.E., Pompei P., Ales H.L. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation // J Chron Dis. 1987. 40. P. 373–383.

7. Linn B.S., Linn M.W., Gurel L. Cumulative illness rating scale // J Am Geriatr Soc. 1968. 16. P. 622–626.

8. Miller M.D., Towers A. Manual of Guidelines for Scoring the Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G).Pittsburg, Pa : University of Pittsburgh; 1991; 31 p.

9. Miller M.D., Paradis C.F., Houck P.R. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale // Psych Res. 1992. 41. P. 237–248.

10. Kaplan M.H., Feinstein A.R. Acritique of methods in reported studies of long-term vascular complications in patients with diabetes mellitus // Diabetes. 1973. 22(3). P.160–174.

11. Greenfield S., Apolone G. The importance of coexistent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement: Comorbidity and outcomes after hip replacement // Med Care. 1993. 31. P. 141–154.

12. Vertkin A.L., Vovk Y.I., Zaratyants O.V. Vozrozhdeniye kliniko-morfologicheskikh sopostavleny kak neobkhodimoye usloviye podgotovki klinitsista [Revival clinicopathologic comparisons as a prerequisite for training of the clinician] // Russian Journal of Medicine. 9 (3). С. 14–17.

a. Rekomendatsii ekspertov Vserossyskogo nauchnogoobshchestvakardiologovpodiagnostike i lecheniyu metabolicheskogo sindroma, vtoroy peresmotr [Experts recommendations of the Russian Scientific Society of Cardiology for the diagnosis and treatment of metabolic syndrome, the second revision], Moscow: Russian Scientific Society of Cardiology; 2009; 32 с.,

b. Diagnostika i lecheniye arterialnoy gipertenzii (Rekomendatsii Rossyskogo meditsinskogo obshchestva po arterialnoy gipertonii i Vserossyskogo nauchnogo

obshchestva kardiologov) [Diagnosis and treatment of hypertension (Recommendation Russian Medical Society of hypertension and the All-Russian Society of Cardiology)] // Systemic hypertension. Cardiology. 2010; 3: P. 5-26.

13. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). // Eur. Heart J. Jun. 14.

### **СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

#### **Журавлев Юрий Иванович**

*к.м.н, профессор кафедры госпитальной  
терапии медицинского института  
НИУ «Белгородский государственный  
университет»*  
ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015,  
Россия  
zhuravlev@bsu.edu.ru

#### **Тхорикова Валерия Николаевна**

*врач-терапевт*  
ОГБУЗ «Городская больница №2»  
ул. Губкина, д.46, 308036, г. Белгород,  
Россия  
v.tkhorikova@yandex.ru

### **DATA ABOUT THE AUTHORS**

#### **Zhuravlev Yuriy Ivanovich**

*Professor*  
*Belgorod State University*  
85 Pobedy Str., Belgorod, 308015, Russia  
zhuravlev@bsu.edu.ru

#### **Thorikova Valeria Nikolaevna**

*therapist*  
*City Hospital № 2*  
46. Gubkin St., , Belgorod, 308036 Russia  
v.tkhorikova @ yandex.ru