

*Медико-технологическое  
предприятие  
НЬЮДИАМЕД*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

*Научно-практический  
рецензируемый журнал.  
Основан в 1995 г., Москва*

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий (2015 г.), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание ученой степени доктора и кандидата наук  
Импакт-фактор РИНЦ на 2014 г. 0,213

*Издательство НЬЮДИАМЕД*

Директор издательства:  
Буланова В.А.

*Адрес редакции:  
115446, Москва, а/я 2  
МТП Ньюдиамед  
Тел./факс 8-495-225-83-74*

**E-mail: [mtpndm@newdiamed.ru](mailto:mtpndm@newdiamed.ru)**

**Internet: [www.newdiamed.ru](http://www.newdiamed.ru)**

*Оригинал-макет изготовлен  
издательством НЬЮДИАМЕД*

Зав. редакцией: Буланова В.А.

Компьютерная верстка:

ИП Прохоров О. В.

Установочный тираж 7000 экз.

**Индекс журнала 72767**

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ*

*«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 22**

**5-6-2016**

**(Май-Июнь)**

*При перепечатке ссылка  
на журнал обязательна*

© Издательство НЬЮДИАМЕД

*При оформлении обложки  
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x90/8

Печ. листов 9. Заказ № КС05-0616

Отпечатано в ООО «Авансед солнцез»

*Главный редактор П.А. Воробьев  
Первый зам. главного редактора М.Г. Глезер*

## *Редакционная коллегия:*

**В.Н. Анисимов** зам. главного редактора  
(фундаментальная геронтология),  
**Е.И. Асташкин**,  
**З.А. Габбасов**,  
**И.Н. Денисов**,  
**А.А. Зайцев**,  
**Е.В. Исакова**,  
**Ю.В. Конев**,  
**Л.С. Краснова**,  
**Л.Б. Лазебник**,  
**А.И. Мартынов**,  
**Е.Л. Насонов**,  
**Н.И. Некрасова**,  
**В.А. Парфенов**,  
**О.Н. Ткачева**,  
**Т.А. Федорова**,  
**Н. А. Хитров**,  
**В.В. Цурко**,  
**Н.П. Чернусь**

## *Редакционный совет:*

**Б.А. Айнабекова** (Казахстан),  
**Р.Ш. Бахтияров** (С.-Петербург),  
**А.И. Воробьев** (Москва),  
**Л.М. Белозерова** (Пермь),  
**В.С. Гасилин** (Москва),  
**В.Г. Герасимов** (Ярославль),  
**Ф.И. Комаров** (Москва),  
**Г.П. Котельников** (Самара),  
**Х.Дж. Коэн** (Дурэм, США),  
**В.Х. Хавинсон** (С.-Петербург),  
**В.В. Чельцов** (Москва),  
**А.И. Яковлев** (Москва),  
**О.Г. Яковлев** (Самара)

**Издательство НЬЮДИАМЕД, Москва, 2016**

## ДОГОВОР

1. Автор ... направляет для публикации в журнале «Клиническая геронтология» статью, освещающую фундаментальные вопросы биологии и патофизиологии старения, особенности течения и терапии различных заболеваний в позднем возрасте, современные методы диагностики, лечения, реабилитации, ухода, деонтологические, медико-социальные аспекты гериатрии.
2. Статья построена по традиционному для мировой научной периодики плану. Описание оригинальных исследований структурировано по разделам: материал и методы, результаты, обсуждение, выводы.
3. Статья представлена в редакцию в распечатанном виде с подписью авторов и на электронном носителе (дискете или CD). Статьи, направленные по электронной почте, должны быть продублированы письмом.
4. Текст набран в текстовом редакторе Word в системе Windows. Переноса слов нет.
5. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не превышает 10 страниц, набранных шрифтом Times New Roman, 14 кеглем через полтора интервала.
6. В статье на русском и английском языке указаны следующие данные:
  - фамилия, имя, отчество авторов (полностью),
  - место работы каждого автора в именительном падеже, должность автора, звание,
  - контактная информация для публикации (почтовый адрес, телефон, e-mail).
  - название статьи,
  - аннотация,
  - ключевые слова.
7. Автор указывает на наличие (отсутствие) конфликта интересов (наличие или отсутствие личных интересов, которые могут повлиять на объективность публикации). Декларация конфликта интересов авторов в кратком виде публикуется после статьи.
8. Автор предоставляет информацию об источниках финансирования работ, описанных в статье.
9. Материал статьи тщательно выверен автором, редакция корректуру не высылает.
10. Статистическая обработка проведена со ссылкой на рассчитываемые параметры.
11. Математические и химические формулы написаны с указанием на полях букв алфавита (строчных, прописных, греческих, латинских), показателей степени, индексов надстрочных и подстрочных.
12. Рисунки представлены в электронном виде в графическом редакторе и в распечатанном виде, доступны для редактирования. К статье приложено минимальное количество рисунков. В связи с тем, что журнал публикуется в черно-белом варианте, диаграммы и графики оформлены так, чтобы различия между столбиками, секторами, линиями и пр. были ясны при печати без использования дополнительных цветов. Рисунки не содержат текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте есть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть хорошего качества.
13. К статье приложен (не приложен) список цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте даны в квадратных скобках цифрами в соответствии с приставленным списком литературы. Список литературы выполнен согласно требованиям ГОСТа Р 7.0.5 – 2008. Например: Иванов И.И. Лечение артериальной гипертензии [Электронный ресурс] // Клиническая геронтология. 1995. № 6. С. 56–59 или Петров А.А. Актуальная пульмонология. М.: НЬЮДИАМЕД, 2007. С. 241–246. Возможны ссылки на электронные ресурсы. Например: Вадосанидзе С.Л., Шикина И.Б. Управление качеством и стандартизация медицинской помощи – основа обеспечения безопасности пациентов в стационарных лечебно-профилактических учреждениях [Электронный ресурс] // Пробл. стандарта в здравоохранении. 2006. № 6. С. 3–18. URL.: <http://www.zdrav.net/publisher/magazine/prinzdrav/archive/2006/12/>.
14. Направленная в редакцию работа не послана в другие редакции и не напечатана.
15. Все статьи редакцией направляются на рецензию. Отрицательные рецензии и отзывы, содержащие замечания, требующие коренной или частичной переработки рукописи, пересылаются автору. Исправленная рукопись пересылается в редакцию с комментариями авторов о выполнении рекомендованных исправлений и (или) аргументированными возражениями по поводу замечаний рецензента.
16. Редакция журнала вносит стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения, сокращает статьи, а также осуществляет литературное редактирование текста.
17. Публикация статей в журнале бесплатная.
18. Высылая в адрес редакции журнала статью, автор подтверждает свое согласие с настоящими правилами, тем, что статья будет опубликована в журнале «Клиническая геронтология» и ее полнотекстовый вариант будет размещен в сети Интернет.
19. Статьи следует направлять по адресу: 115446, Москва, Коломенский проезд, а/я 2, МТП Ньюдиамед, редакция журн. «Клиническая геронтология». E-mail: [mtpdnm@newdiamed.ru](mailto:mtpdnm@newdiamed.ru)

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616-002.78:612.67

**ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ  
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ  
(Методические рекомендации. Часть 2)**

П.А. Воробьев<sup>1</sup>, В.В. Цурко<sup>1</sup>, М.С. Елисеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ ВПО Первый московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова, Россия

<sup>2</sup> ГБУ ПВТ № 1, Москва, Россия

Подробно представлено применение лекарственных препаратов при подагре и сопутствующей патологии с учетом их влияния на содержание мочевой кислоты в крови. Немедикаментозные методы лечения – здоровый образ жизни, диетические ограничения, регулярная физическая активность, нормализация массы тела. Клинико-экономический аспект ведения пациента: затраты на основное и сопутствующие заболевания, поликлиническую и стационарную помощь.

*Ключевые слова:* подагра, лечение, профилактика, пожилой возраст, фармакоэкономика

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

**FEATURES OF THE TREATMENT OF GOUT IN THE ELDERLY**

P.A. Vorobiev<sup>1</sup>, V.V. Tsurko<sup>1</sup>, M.E. Eliseeva<sup>2</sup>,

<sup>1</sup> First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia

<sup>2</sup> GBU PVT № 1, Moscow, Russia

Details of the use of drugs for gout and comorbidity with regard to their influence on the content of uric acid in the blood are presented. Non-drug treatments are healthy lifestyle, dietary restrictions, regular physical activity, normalization of body weight. Clinical and economic aspects of the patient: the cost of basic and accompanying diseases, outpatient and inpatient care.

*Keywords:* gout, etiology, treatment, diagnosis, aged

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Общеизвестно, что важной составляющей оптимального лечения подагры являются немедикаментозные методы: поддержание здорового образа жизни, включая снижение избыточной массы тела, регулярная физическая активность, отказ от излишнего приема алкоголя, пива.

Доказана связь повышенного уровня мочевой кислоты (МК) с употреблением свинины, говя-

дины, баранины, сахаросодержащих напитков и отвергнуто гиперурикемическое действие продуктов растительного происхождения с высоким содержанием пуринов, кофе и молока: кофе, ранее исключавшееся ввиду высокого содержания пуринов, снижает уровень МК, блокируя абсорбцию глюкозы в кишечнике. В целом диетические рекомендации при подагре направлены

на снижение сопутствующих метаболических расстройств, нормализацию массы тела и уровня гликемии.

Действенной мерой также является отказ от излишнего употребления алкоголя. Наибольшее повышение уровня МК вызывает употребление пива, даже безалкогольного из-за высокого содержания пуринов, крепких напитков (водка, виски, джин и др.), крепленых вин, затрудняющих выведение мочевой кислоты из организма. Кроме того, употребление алкоголя совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами противопоказано в связи с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения и повреждения печени. Алкоголь снижает также метаболизм аллопуринола.

Снижение массы тела на фоне диетотерапии у пациентов с подагрой позволяет уменьшить выраженность гиперурикемии (ГУ) на 11%. Ожирение связано со значительным количеством коморбидных подагре болезней: СД типа 2, АГ, ИБС и ХСН, отягощающих ее течение.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии при лечении подагрической атаки. Учитывая пожилую возраст пациентов, лечение следует проводить, используя формы и способы введения препаратов, оказывающих минимальное ulcerогенное действие, а также под прикрытием гастропротекторов и контролем артериального давления.

Назначение уратснижающей терапии является необходимой мерой в случае рецидивирования приступов и хронизации артрита, формирования тофусов, а также при приеме препаратов, способствующих повышению уровня МК в крови

(например, низкие дозы аспирина). Целью лечения является сывороточный уровень МК, равный 0,36 ммоль/л или ниже, отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов. Доза должна быть скорректирована у пациентов с почечной недостаточностью.

Препаратом 1-й линии для устранения ГУ при подагре является аллопуринол: начинают с низкой дозы (100 мг в день) и при необходимости увеличивают дозу на 100 мг каждые 2–4 недели до достижения необходимого результата. Аллопуринол назначается только после купирования суставного синдрома.

Эффективность терапии оценивают по динамике урикемии, частоты приступов артрита и размера тофусов. В большинстве случаев может потребоваться коррекция дозы аллопуринола, иногда – смена уратснижающей терапии. Пожизненный контроль содержания мочевой кислоты обеспечивает предупреждение новых подагрических атак, перехода заболевания в хроническую форму и возникновения тофусов. Аллопуринол является единственным зарегистрированным в РФ антигиперурикемическим препаратом, хотя спектр новых препаратов достаточно разнообразен (табл. 1).

У страдающих подагрой высокий уровень МК непосредственно коррелирует с частотой сопутствующей патологии: при высоком уровне МК количество сопутствующих заболеваний в несколько раз выше, чем у пациентов с низким уровнем МК.

Значительное количество сопутствующих заболеваний, особенно у пожилых пациентов, обуславливает назначение препаратов, отрицательно влияющих на уровень ГУ. По возможности необходимо исключать прием диуретиков, обладающих доказанным гиперурикемическим свойством: петлевых, тиазидных и тиазидоподобных.

Лечение диуретиками назначается на длительный период времени или постоянно, что увеличивает риск побочных эффектов. Поскольку диуретики часто являются препаратами выбора и исключить их прием невозможно, необходимо соизмерять риск декомпенсации сердечной функции и возможность роста гиперурикемии. Есть данные об отсутствии риска подагры при лечении калийсберегающими диуретиками, однако они требуют подтверждения в дальнейших исследованиях. Низкий риск ГУ у активного петлевого

Таблица 1

**Лекарственные препараты с антигиперурикемическим эффектом**

Препараты	Наименование
Урикоостатические	Аллопуринол* Оксипуринол Фебукостат
Урикозурические	Пробенецид Сульфинпиразон Бензбромарон
Уриколитические	Уриказа Пегуриказа Расбуриказа

Примечание. \* Зарегистрирован в России

диуретика торасемида. Он мало влияет и на содержание калия в плазме крови. Гипоурикемическим свойством обладает лозартан, снижающий уровень МК на 20–25%. Он напрямую ингибирует URAT-1-транспортёр в восходящих канальцах нефронов, но является единственным представителем антагонистов рецептора I ангиотензина II, оказывающим подобное действие.

У страдающих подагрой и дислипидемией можно использовать фенофибрат, гипоурикемически действующий за счёт увеличения клиренса МК. Наиболее предпочтительна комбинация лозартана и фенофибрата – аддитивный гипоурикемический эффект.

Физиотерапия неэффективна и даже противопоказана, поскольку может спровоцировать обострение артрита.

#### *Особенности лечения подагры у пожилого больного*

- Атипичная клиническая картина, затрудняющая оценку эффективности.
- Коморбидная патология, обуславливающая полипрогмазию.
- Изменение метаболизма лекарственных препаратов в пожилом возрасте.
- Трудность соблюдения диетических рекомендаций.
- Низкий уровень мобильности.
- Низкий социально-экономический уровень и низкая приверженность к лечению.

Представленные выше факторы напрямую или опосредованно значительно ухудшают ведение пожилого больного подагрой. Лечение подагры проводится поэтапно (табл. 2).

Международные рекомендации по лечению и диагностике подагры представлены в табл. 3.

#### *Профилактика*

Своевременное выявление и контроль ГУ. Компенсация сопутствующих подагре заболеваний.

#### *Особенности лечения пациента с подагрой в терапевтической практике*

Во многих случаях пациент с подагрой обращается за амбулаторной помощью или находится на лечении в терапевтическом отделении по поводу обострения сопутствующих заболеваний, главным образом – сердечно-сосудистой системы.

Терапевтам наиболее часто приходится сталкиваться с лечением ГБ. Раннее развитие АГ

способствует более раннему развитию подагры. Средняя продолжительность наличия АГ, предшествующая дебюту подагры, значительно меньше популяционного, что свидетельствует о необходимости включения молодых пациентов с АГ в группу риска подагры. Повышение АД у лиц с ГУ может свидетельствовать и о раннем подагрическом поражении почек с формированием симптоматической гипертензии задолго до манифестации суставного синдрома.

Часто предшествует дебюту подагры ожирение, и более раннее его развитие приводит к снижению возраста пациента с началом подагры.

У молодых пациентов с подагрой чаще наблюдаются заболевания, характерные для пожилого возраста – АГ, мочекаменная болезнь (МКБ), СД типа 2, хроническая болезнь почек (ХБП). Их недостаточный контроль способствует нарастанию тяжести течения подагры.

У представителей старшей группы применение малых доз ацетилсалициловой кислоты в качестве антиагреганта является одним из наиболее частых факторов риска подагры, учитывая массовость приема данных препаратов в пожилом возрасте.

Как показало проведенное на кафедре гематологии и гериатрии ИПО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова исследование, лечение и рекомендации, полученные пожилыми пациентами в терапевтических отделениях, во многих случаях не соответствуют общепризнанным рекомендациям по лечению подагры. Недостаточное внимание уделяется немедикаментозным методам коррекции недуга: рекомендациям по диете, поддержанию здорового образа жизни и снижению массы тела, необходимости контроля уровня МК на амбулаторном этапе. Титрование дозы аллопуринола с целью достижения оптимального уровня мочевой кислоты сыворотки не проводится и не рекомендуется на амбулаторном этапе лечения. Последнее приводит к низкой приверженности к лечению, быстрой хронизации подагры, присоединению и утяжелению сопутствующей патологии.

Многим пациентам с подагрой, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями, необоснованно назначаются и диуретические препараты. Согласно национальным рекомендациям по лечению ХСН, абсолютным показанием для назначения диуретиков является ХСН II–IV ФК, с фракцией выброса левого желудочка менее 40%

и признаками застоя для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций. По данным нашего исследования, это состояние было у 29% пациентов с подагрой, а диуретики назначены 45% пациентов и во многих случаях как гипотензивные препараты, а не для лечения отеочного синдрома. Необходимо помнить, что иногда мочегонные препараты пациенты принимают самостоятельно, например женщины с целью снижения массы тела.

Практически отсутствуют рекомендации бо-леющим подагрой с дислипидемией и заболева-ниями сердечно-сосудистой системы принимать препараты с доказанным гипоурикемическим действием – лозартана и фенофибрата, несмот-ря на наличие показаний для них у данных па-циентов.

Широко используются и физиотерапевти-ческие процедуры, не показанные больным по-дагрой, они приводят к обострению суставного синдрома.

Таблица 2

Лечение подагры

I этап Немедикаментозный:	Воздействие на + (диета, ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, артериальная гипертензия, алкоголь)
II этап Купирование острого артрита	<i>НПВП</i> Нимесулид 100–200 мг в сутки Целекоксиб 100–200 мг в сутки Диклофенак 100–150 мг в сутки Эторикоксиб 60–120 мг в сутки Напроксен 500 мг 2 раза в день 5 дней Индометацин 50 мг 3 раза в день 2 дня, затем 25 мг 3 раза в день 3 дня Мелоксикам 7,5–15 мг в сутки <i>Колхицин</i> : 0,5–1 мг 1–2 раза в сутки, противопоказан при скорости клубочковой фильтрации менее 10 мл/мин, у больных на гемодиализе, у больных с гепатоби-лиарной дисфункцией и клинически значимой почечной недостаточностью <i>ГК</i> (стартовая доза преднизолона 30–35 мг/сут. в течение 3–5 дней, далее в течение 1 недели препарат полностью отменяется) <i>Ингибиторы интерлейкина-1β</i> (ИЛ-1β) (при непереносимости предыдущих препаратов)
III этап Уратснижающая терапия	<i>Аллопуринол</i> : через 2 недели после купирования приступа артрита в стартовой дозе 100 мг/сут, постепенно увеличивая дозу до минимально эффективной (на 100 мг каждые 2–4 недели, максимально – 900 мг/сут) <i>Фебуксостат</i> : стартовая доза 40 мг/день, может быть увеличена до 80–120 мг/день до достижения минимально эффективной дозы. Противопоказан при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин <i>Пробенецид</i> : стартовая доза 250 мг в день, увеличивать на 500 мг в день до достижения максимальной дозы 2–3 г в день (в 2 приема) при нормальной функции почек
<i>Абсолютно показана</i> – 4 приступа артрита в год и более – хронический артрит – наличие тофусов – подагрическая нефропатия и уратный нефролитиаз – гиперпродукция МК (например, при дефектах энзимов пуринового метабо-лизма) – прием препаратов, приводящих к ГУ и урикозурии (диуретики, низкие дозы салицилатов и др.)	
IV этап Профилактика приступов артрита в пер-вые месяцы уратснижающей терапии	НПВП в низких дозах либо колхицин в суточной дозе 0,5–1 мг (длительность 6 мес)
V этап – лечение уратной нефропатии	Лечение хронических форм подагрической нефропатии должно предусматривать: коррекцию нарушений пуринового обмена; коррекцию метаболического ацидоза и рН мочи; нормализацию АД; лечение осложнений: хронического пиелонефрита, преходящей парциальной и острой почечной недостаточности и ХБП Лечение уратного нефролитиаза: цитратные смеси: уралит, магурлит, лемарен При хроническом тубулоинтерстициальном нефрите дозу аллопуринола умень-шают по мере снижения клубочковой фильтрации, а при выраженной ХПН (креатинин сыворотки > 500 мкмоль/л) он противопоказан

*Клинико-экономический аспект ведения пациента с подагрой.* В последние десятилетия увеличивается интерес к экономической оценке различных медицинских технологий. Как сказано выше, подагра — заболевание с высоким коморбидным фоном. На примере подагры разработана методика определения затрат на оказание амбулаторной и стационарной помощи пациентам с учетом сопутствующей патологии и показано влияние последней на объем прямых медицинских затрат.

В исследовании участвовали 200 больных подагрой (средний возраст:  $61,7 \pm 12$  (M  $\pm$  SD) лет (от 29,9 до 85,9 года), медиана возраста дебюта: 49,2 [36,9; 59,9] года, медиана длительности заболевания: 11,2 [8,02; 16,3] года), разделенных на группы по возрасту: группу А составили больные подагрой в возрасте до 60 лет (71 человек), группу В — больные старше 60 лет (129 человек). Определяли затраты на лечение больных с подагрой с учетом сопутствующих заболеваний за один календарный год. Оценивали ресурсы для оказа-

Таблица 3

Международные рекомендации по подагре

Рекомендация	Уровень доказательности	Уровень согласия
1. Идентификация кристаллов должна быть выполнена для установления определенного диагноза подагры; если это невозможно, диагноз подагры может быть подтвержден наличием классических клинических признаков [острый артрит I плюснефалангового сустава (ПлФС), тофусы, быстрый ответ на колхицин] или характерных признаков при томографии	2b*	8,8** (СД***1,6)
2. У пациентов с подагрой или гиперурикемией должны быть определены почечная функция и факторы кардиоваскулярного риска	2c	8,4 (СД 2,1)
3. При остром приступе подагры следует назначать низкие дозы колхицина (до 2 мг в день), НПВП или ГК (внутрисуставно, перорально или внутримышечно в зависимости от сопутствующих заболеваний и риска неблагоприятных реакций)	1b	8,9 (СД 2,1)
4. Пациентам следует рекомендовать здоровый образ жизни: снижение избыточной массы тела, регулярная гимнастика, отказ от курения, алкоголя и подслащенных сахаром напитков	5	8,5 (СД 1,7)
5. Аллопуринол должен быть препаратом первой линии уратснижающей терапии; в качестве альтернативы — урикозурические средства (бензбромарон, пробенецид) или фебуксостат; уриказа в качестве монотерапии — только у больных с тяжелой подагрой, у которых все другие формы терапии не эффективны или противопоказаны	2b	9,1 (СД 1,3)
6. Когда назначается уратснижающая терапия, пациент должен быть проинструктирован о возможном риске обострений артрита и его терапии. Профилактика проводится колхицином (до 1,2 мг/сут), а при наличии противопоказаний для его назначения или плохой его переносимости — НПВП или низкие дозы ГК. Продолжительность профилактики зависит от индивидуальных особенностей пациента	5	8,1 (СД 2,1)
7. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью аллопуринол может быть использован при тщательном мониторинге неблагоприятных реакций, с назначения низкой начальной дозы (50–100 мг) и титрованием до достижения целевого сывороточного уровня МК. Фебуксостат и бензбромарон — альтернативные препараты, которые могут быть использованы без регулирования дозы	4	8,5 (СД 1,7)
8. Цель лечения — сывороточный уровень МК ниже 0,36 ммоль/л (6 мг/дл) и в конечном счете отсутствие атак подагрического артрита и рассасывание тофусов; мониторинг должен включать контроль сывороточного уровня МК, частоты приступов артрита и размеров тофусов	2b	9,0 (СД 1,8)

Примечания:

\* — уровень доказательности:

1a — мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований,

1b — рандомизированное контролируемое исследование,

2a — контролируемое исследование без рандомизации,

2b — квази-экспериментальное исследование,

2c — описательные исследования,

3 — неэкспериментальные описательные исследования, такие, как сравнительные, корреляционные и исследования случай-контроль,

4 — сообщения или мнения экспертных комитетов или клинический опыт,

5 — мнения экспертов,

\*\* — средний уровень согласия, рассчитанный по 10-балльной шкале, где 10 баллов соответствуют полному согласию экспертов с окончательной формулировкой,

\*\*\* — стандартная девиация.

ния амбулаторной и стационарной помощи с использованием стандартов оказания медицинской помощи больным подагрой, АГ, ИБС, ХСН, МКБ, ХПБ, СД 2, действовавших на период июля 2013 г. Затраты на лекарственные средства рассчитывали с учетом суммарных доз примененных лекарств, лекарственной формы по медиане оптовых цен фирм-дистрибьюторов на 01.07.2013 г. Затраты на медицинские услуги оценивались по тарифам Московского территориального фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) за 2013 г. с поправочным коэффициентом 3, отражающим долю ОМС в общей структуре затрат медицинских организаций.

Затраты на предоставление помощи при каждом заболевании за один календарный год были рассчитаны по формуле:

$$C_{de} = C_a \cdot 12 + C_h \cdot K,$$

где  $C_{de}$  – затраты системы здравоохранения на больного с определенным заболеванием в течение года;

$C_a$  – затраты на амбулаторно-поликлиническую помощь при заболевании, согласно СМП, в течение 1 мес;

$C_h$  – затраты на стационарную помощь, согласно СМП;

$K$  – коэффициент частоты госпитализации в течение года, рассчитанный как среднее значение количества госпитализаций отдельно для каждой группы.

Расчет затрат на лечение пациента с подагрой в течение 1 календарного года с учетом каждого сопутствующего заболевания ( $C_c$ ) был проведен по формуле:

$$C_c = (C_{de-1} + C_{de-2} + \dots + C_{de-i}) \cdot K_m,$$

где  $C_c$  – затраты на лечение пациента с подагрой в течение 1 календарного года с учетом сопутствующих заболеваний;

$K_m$  – коэффициент маржинальности, поправочный коэффициент изменения затратных показателей, применяется в случае расчета условных единиц трудоемкости для сложной услуги, состоящей из простых услуг, выполняемых одновременно.

Расчет средних затрат на лечение ( $C_{cm}$ ) у представителей группы А и группы В определяли по формуле:

$$C_{cm} = (C_{c-1} \cdot C_1 + C_{c-2} \cdot C_2 + C_{c-3} \cdot C_3 + \dots + C_{c-i} \cdot C_i) / N,$$

где  $C_{cm}$  – средние затраты на лечение пациента с подагрой в течение 1 календарного года,

$C$  – число больных подагрой с определенным сочетанием заболеваний в группе,

$N$  – общее число представителей группы.

Первоначально были определены затраты на лечение подагры и каждого из сопутствующих ей заболеваний за 1 календарный год у представителей обеих групп (рисунок).

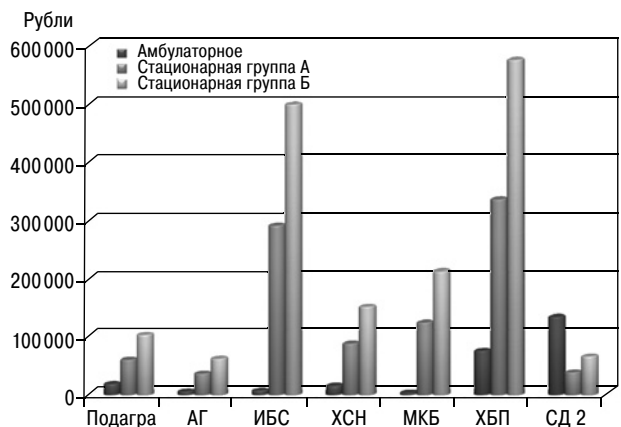
Затраты на амбулаторное лечение за год, согласно СМП, составили одинаковую сумму в обеих группах.

Необходимо отметить, что наиболее затратно амбулаторное лечение СД 2, что связано с особенностями оказания медицинской помощи при нем: сравнительно дорогостоящее, постоянно получаемое лечение.

Для сопутствующих заболеваний, исключая СД типа 2, затраты на амбулаторное и стационарное лечение в группе А соотносились как 1:7 – 13% затрат на лечение заболевания в среднем приходилось на оказание амбулаторной помощи и 87% – стационарной. В группе В затраты на стационарную помощь были несколько выше, чем в группе А, что связано с более частым стационарным лечением (в среднем, за исключением СД 2, 8% общего объема медицинской помощи приходилось на амбулаторную и 92% – на стационарную помощь).

Сравнительный анализ затрат на оказание помощи при подагре и сопутствующих заболеваниях в группах (см. рисунок).

Наиболее затратным оказалось стационарное лечение ХБП и ИБС. На величину данной



Затраты на амбулаторное и стационарное лечение подагры и сопутствующих заболеваний в группах.



Таблица 4  
Затраты на лечение больных с подагрой (руб.)

Затраты за 1 год	Группа А (n = 71)	Группа В (n = 129)
Без учета сопутствующей патологии	78 916	122 039
С учетом сопутствующей патологии	432 067	898 922

суммы оказали влияние стандарты медицинской помощи:

- значительная продолжительность стационарного лечения (30 дней),
- оказание специализированной, высокотехнологичной помощи (баллонная вазодилатация, анастомоз на коронарные сосуды при ИБС, гемодиализ, перитонеальный диализ, плазмаферез при ХБП),
- значительный объем медицинских услуг, предоставляемых по СМП.

Расчет средних затрат на лечение больных подагрой с учетом сопутствующей патологии у представителей группы А и группы В показал, что основной их объем приходится на сопутствующие заболевания и значительно увеличивается с возрастом пациентов (табл. 4).

Полученные результаты позволяют определить реальные затраты на лечение больного по-

дагрой, значительно превышающие затраты на лечение основного заболевания.

Поскольку отсутствие контроля МК приводит к увеличению тяжести подагры и накоплению коморбидной патологии, поддержание МК на нормальном уровне не только прогностически более благоприятно, но и экономически более выгодно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, успех лечения подагры зависит от умения врача контролировать симптомы болезни, адекватно применяемой терапии с учетом побочных реакций, своевременной и доступной медицинской помощи.

На сегодняшний день подагра остается одним из интереснейших объектов изучения: несмотря на свою солидную историю, она более чем современна, а сопутствующие ее течению патологии лишь заставляют с большим вниманием относиться к ее профилактике и лечению как в молодом, так и пожилом возрасте.

Поступила 04.03.2016

Принята к опубликованию 10.03.2016

Received 04.03.2016

Accepted 10.03.2016

### Сведения об авторах

Воробьев Павел Андреевич — д.м.н., профессор, зав. кафедрой гематологии и гериатрии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Цурко Владимир Викторович — д.м.н., профессор, кафедра гематологии и гериатрии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Тел.: 8(495)225-83-74. E-mail: vvtsturko@mail.ru.

Елисеева Мария Евгеньевна — зав. отделением ГБУ ПВТ № 1.

### About the authors

Vorobiev Pavel Andreevich — PhD, MD, professor, Head of Department of Hematology and Geriatrics of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov.

Tsurko Vladimir Viktorovich — PhD, MD, professor, Department of Hematology and Geriatrics of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. Tel.: 8(495)225-83-74. E-mail: vvtsturko@mail.ru.

Eliseeva Maria Evgenjevna — Head of Department of GBU PVT № 1.

УДК 616.831-005

## АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ «ОЦЕНКА РИСКА ИНСУЛЬТА» ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА

Е.А. Санду, А.С. Котов, М.А. Литвиненко, Е.К. Сорокина,  
Е.В. Исакова, С.В. Котов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт  
им. М.Ф. Владимирского», Россия

**Цель исследования.** Провести апробацию программы «Оценка риска инсульта» для стратификации риска инсульта.

**Материал и методы.** Для оценки эффективности программы «Риск инсульта» были обследованы 220 лиц. У обследуемых оценивали риск развития инсульта по выраженности ФР. В основную группу вошли 100 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Мужчин было 59, женщин – 41. Средний возраст –  $61,5 \pm 1,1$  лет. Данные о наличии и выраженности ФР получали из записей в медицинской документации (амбулаторные карты поликлиники по месту жительства), на 1–3 месяца предшествовавших развитию ОНМК. Отсутствие такой информации было критерием исключения из исследования. Контрольную группу составили 120 лиц, обратившихся к неврологу для профилактического осмотра, не имевших в анамнезе какого-либо ОНМК или другого цереброваскулярного заболевания, из них 52 мужчин и 68 женщин в возрасте  $65,2 \pm 1,1$  лет.

**Результаты.** Среди пациентов основной группы уровень риска инсульта был расценен как высокий у 77% обследованных, в то время как в контрольной – у 17,5%. Значение критерия  $\chi^2$  Пирсона, составило 78,172 ( $p < 0,001$ ), причем критерий сопряженности Пирсона  $C$  был равен 0,512. При проведении корреляционного анализа между наличием/отсутствием острого нарушения мозгового кровообращения и факторами риска инсульта наиболее сильные связи были выявлены с наличием инсульта у кровных родственников (0,62) и уровнем физической активности (–0,58), связь средней степени отмечена в отношении мерцательной аритмии (0,32) и уровня САД (0,35), а также между наличием/отсутствием ОНМК и ИМТ (0,3).

**Заключение.** В результате проведенной апробации программы «Оценка риска инсульта» на выборках, состоящих из 100 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и 120 лиц, не имевших каких-либо острых цереброваскулярных расстройств, программа показала свою высокую диагностическую чувствительность и специфичность, что позволяет использовать данную программу в скрининговом обследовании для выявления лиц с высоким риском инсульта.

**Ключевые слова:** программа, оценка риска инсульта, острое нарушение мозгового кровообращения, основная группа, контрольная группа, эффективность

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

## «RISK ASSESSMENT OF STROKE» EVALUATION TO IDENTIFY INDIVIDUALS AT RISK

E.A. Sandu, A.S. Kotov, M.A. Litvinenko, E.K. Sorokina, E.V. Isakova, E.V. Kotov

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Russia

**Objective.** To perform testing of the program «Stroke Risk Assessment» in order to stratify the risk of stroke.

**Subjects and methods.** To evaluate the effectiveness of the «Stroke Risk» program, 220 persons were examined. We assessed the risk of stroke in respondents according to the severity of risk factors. The main group included 100 patients who underwent acute cerebrovascular accident (ACA). There were 59 men and 41 women. The average age was  $61,5 \pm 1,1$ . Data on the presence and severity of risk factors was obtained from medical records (outpatient clinic cards according to the place of residence), 1–3 months prior to the development of ACA. The lack of such information was a criterion for exclusion from the study. The control group consisted of 120 persons who saw a neurologist for a routine inspection and did not have a history of ACA or another cerebrovascular disease, of which there were 52 men and 68 women aged  $65,2 \pm 1,1$ .

**Results.** Among patients of the main group, the stroke risk was assessed as high in 77% of the patients, while in the control group – in 17.5%. The value of  $\chi^2$  Pearson criterion was 78,172 ( $p < 0,001$ ), and the criterion of Pearson contingency C was equal to 0,512. During the correlation analysis between the presence/absence of acute cerebrovascular accident and stroke risk factors, the strongest links were found with the presence of stroke among blood relatives (0,62) and the level of physical activity (–0,58), the connection of the average degree was observed with ciliary arrhythmia (0,32) and SBP level (0,35), as well as between the presence/absence of ACA and overweight (0,3).

**Conclusion.** As a result of testing of the «Stroke Risk Assessment» program on samples consisting of 100 patients who had undergone ACA and 120 people who did not have any acute cerebrovascular disorders, the program demonstrated its high diagnostic sensitivity and specificity that allows using this program during screening for the identification of individuals with a high risk of stroke.

**Keywords:** program evaluation of risk of stroke, the main group, the control group

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Инсульт остается одной из острейших медико-социальных проблем, он является основной причиной экстренной госпитализации и длительной инвалидизации, занимает 3-е место среди причин смертности взрослого населения [1].

По результатам исследований ряда авторов, при инсультах отмечена высокая летальность – от 10 до 35%, а смертность от цереброваскулярных заболеваний уступает лишь смертности от болезней сердца и опухолей всех локализаций и достигает в экономически развитых странах 11–12%. Показатели смертности населения от заболеваний сосудов головного мозга в России в 4 раза выше, чем в Канаде и США [2,3,4].

По данным ВОЗ, за период с 2005 по 2015 г. потери внутреннего валового продукта Российской Федерации из-за случаев преждевременной смерти от сосудистых причин могут составить

8,2 трлн. руб. Стоимость лечения одного больного с инсультом в России, включая стационарное лечение, реабилитацию и вторичную профилактику, составляет 127 000 руб. в год. Общий объем только прямых расходов государства на лечение больных с инсультом из расчета 450 000 новых случаев в год составляет 57,2 млрд руб. в год [1].

Показатели ежегодной заболеваемости и смертности от инсульта в Российской Федерации (РФ) – одни из наиболее высоких в мире. Известно, что в нашей стране около 450–500 тыс. человек ежегодно переносят тот или иной вид инсульта, то есть каждые 1,5 мин кто-то из россиян впервые переносит инфаркт мозга или кровоизлияние в головной мозг. Около 200 тыс. россиян погибают ежегодно вследствие перенесенного инсульта. В Российской Федерации проживает

более 1 млн человек с его последствиями, из них 80% – инвалиды [7]. Изменить имеющуюся ситуацию можно путем создания адекватной системы оказания лечебно-профилактической помощи населению.

Профилактика инсульта заключается в коррекции или устранении таких факторов риска, как артериальная гипертензия, курение, избыточная масса тела и гиперлипидемия, в дозированной физической нагрузке и здоровом питании, применении лекарственных средств, а также хирургическом лечении выраженного стеноза сонных артерий [1].

Существует несколько моделей оценки суммарного сердечно-сосудистого риска. Они созданы на основании проспективных исследований и имеют название, соответствующее этим исследованиям. Фремингемская шкала – это первая модель суммарного сердечно-сосудистого риска. Она была разработана на основании самого продолжительного проспективного исследования (Framingham Heart Study, 1949–1984 гг.), проведенного в американском городе Фрэймингэм. В исследование были включены 5209 мужчин и женщин. Благодаря этому проекту были определены факторы риска ИБС, инсульта, внезапной смерти и сердечной недостаточности. Американская шкала риска позволяет прогнозировать смертельные и несмертельные случаи ИБС в ближайшие 10 лет как у мужчин, так и у женщин. Она оказалась применимой для белых американцев и афроамериканцев, а также в Новой Зеландии. Русифицированный вариант этой модели был адаптирован для России, однако в практической медицине широкого применения она не нашла, поскольку Фремингемская группа состоит в большинстве своем из американских семей. В дальнейшем европейскими экспертами были опубликованы работы, в которых анализировалась целесообразность применения Фремингемской шкалы в европейской популяции [5].

Математическая модель PROCAM в виде компьютерной программы CERCA (Coronary Events Risk Calculator) дает значительно более точные данные по определению суммарного риска. Модель разработана на основании результатов проспективного исследования PROCAM (Мюнстер, Германия) и оценивает риск осложнений ИБС (ИМ, внезапная смерть) в ближайшие 8 лет у мужчин и у женщин в постменопаузном периоде. Этой шкалой широко пользуются в научно-иссле-

довательской сфере, поскольку она более информативна, особенно у пациентов с множественными факторами риска, например метаболическим синдромом. В нескольких многоцентровых исследованиях для оценки эффективности дженериков в качестве суррогатных конечных точек определяли уровень прогнозируемого риска по модели PROCAM.

Главное ограничение для широкого применения этого метода – программа основана на исследовании немецкой популяции. Распространение результатов этого национального исследования на другие популяции нецелесообразно, поскольку каждая нация имеет свои социально-этнические особенности. В дальнейшем были разработаны модифицированные варианты компьютерной программы PROCAM с учетом всех европейских популяций, в том числе России. Однако эта модель рассчитана на прогнозирование кардиального риска, который, хотя и имеет общие точки соприкосновения с инсультом, но имеет и отличия [6].

Следующий метод оценки сердечно-сосудистого риска европейская модель SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Данная модель разработана экспертами Европейского общества кардиологов на данных проспективных исследований, проведенных в 12 странах Европы, в том числе в России (ГНИЦ ПМ), с участием более 205 тысяч больных. Исследование началось в конце 70-х гг. и продолжалось 27 лет. Оценивался 10-летний риск смертельных случаев всех заболеваний, связанных с атеросклерозом и артериальной гипертензией. Для расчета суммарного риска аналогично Фремингемской шкале учитывались: 2 немодифицируемых (пол, возраст), 3 модифицируемых фактора риска (статус курения, АД систолическое, общий холестерин). В отличие от Фремингемского исследования, в котором оценивался 10-летний риск смертельных и несмертельных коронарных событий, европейская модель SCORE определяет 10-летний фатальный риск всех событий, связанных с атеросклерозом [8].

В 2003 г. созданы два варианта таблиц: для стран с низким уровнем риска ССЗ (Бельгия, Франция, Испания, Италия, Греция, Люксембург, Швейцария, Португалия) и для стран с высоким уровнем риска (все остальные страны Европы, включая Россию).

Внедрение в систему лечебно-профилактических учреждений различных форм просветительской работы с пациентами, а также программы, позволяющей врачу первичного звена выявить и стратифицировать факторы риска инсульта, – перспективное направление в профилактике цереброваскулярных заболеваний [9-11].

Шкалы оценки величины риска позволяют оценить не только индивидуальный риск, но и провести моделирование эпидемиологической ситуации в зависимости от выбранного варианта профилактического вмешательства.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наличие и выраженность факторов риска инсульта оценивали, используя программу «Оценка риска инсульта» [12,13].

Для оценки эффективности программы «Оценка риска инсульта» были обследованы 220 лиц. У обследуемых оценивали риск инсульта по выраженности факторов риска, при этом учитывались такие показатели, как возраст, наличие артериальной гипертензии, показатели систолического и диастолического артериального давления, уровень общего холестерина и глюкозы крови, наличие или отсутствие мерцательной аритмии, уровень повседневной физической активности, индекса массы тела, наличие инсульта у кровных родственников, то есть наиболее весомые корректируемые и некорректируемые факторы риска инсульта.

При оценке выраженности факторов риска использовали следующие условия: для возраста, массы тела, роста, уровня холестерина и глюкозы крови, САД и ДАД использовали абсолютные показатели. Качественные показатели оценивали в баллах, причем во всех случаях незнание того или иного показателя расценивали какотягающий фактор. Наличие мерцательной аритмии оценивали как 1 балл, отсутствие – как 0, незнание наличия или отсутствия фактора – 0,5 балла. Наличие инсульта у кровных родственников расценивали как 1 балл, отсутствие – 0, незнание – 0,5 балла. Наличие регулярной физической активности оценивали как 1 балл, нерегулярной – 0,5 балла, отсутствие физической активности – 0, наличие среднего образования – 1 балл, среднего специального – 2 балла, высшего – 3 балла. Мужской пол кодировали как 2 балла, женский – 1 балл. Наличие курения – 1, его отсутствие – 0.

В основную группу вошли 110 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). После анализа медицинской докумен-

тации были исключены 10 пациентов, у которых ОНМК было вызвано редкими причинами (инфекционный или системный васкулит – 6, диссекция брахиоцефального ствола – 2, антифосфолипидный синдром – 2). В исследование были включены 100 пациентов, причем у 7 была транзиторная ишемическая атака (ТИА), 8 перенесли внутримозговое кровоизлияние (ВМК), 85 – ишемический инсульт, из них 9 – повторно. Мужчин было 59, женщин – 41. Возраст пациентов 39–88 лет, средний возраст –  $61,5 \pm 1,1$  года. Данные о наличии и выраженности факторов риска получали по данным амбулаторного приема, а также из записей в медицинской документации (амбулаторные карты поликлиники по месту жительства), на 1–3 мес предшествовавших развитию острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Отсутствие этой информации было критерием исключения из исследования.

Контрольную группу составили 120 лиц, обратившихся к неврологу для профилактического осмотра, не имевших в анамнезе ОНМК или другого цереброваскулярного заболевания, из них 52 мужчины и 68 женщин в возрасте от 49 до 83 лет (средний –  $59,5 \pm 0,6$  года). Таким образом, по гендерному и возрастному составу основная и контрольная группы были сопоставимы.

Статистическая обработка проводилась на персональном компьютере с помощью электронной таблицы Microsoft Excel. Достоверность различий оценивалась с помощью *t*-критерия Стьюдента. Корреляционный анализ проводился с помощью метода рангов (*r* – коэффициент корреляции Пирсона) и оценки значимости коэффициента корреляции (*p*) –  $p \leq 0,05$ ,  $p \leq 0,01$ ,  $p \leq 0,001$ .

Связь между двумя признаками определяли с помощью показателя относительного риска, вычислялись операционные характеристики теста: чувствительность и специфичность.

При оценке эффективности программы «Оценка риска инсульта» использовали расчет критерия  $\chi^2$  для непараметрических статистических критериев на основании таблиц сопряженности, критерий согласия Пирсона оценивали в соответствии с рекомендациями Rea & Parker [11].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного обследования лиц основной и контрольной групп были выявлены существенные различия частоты факторов риска инсульта.

В табл. 1 приведены средние показатели некорректируемых факторов риска инсульта в обеих группах. По возрастному показателю обе

группы достоверно не отличались. В основной группе мужчины составили 59%, в контрольной – 43,3%.

Наличие инсульта у кровных родственников (отец, мать, братья, сестры, дети обследуемого) может косвенно указывать на определенную наследственную предрасположенность к сердечно-сосудистым заболеваниям. В настоящее время определено большое число генов, увеличивающих риск инсульта, большая часть из них обладают невысокой пенетрантностью и проявляются только в ассоциациях [14]. Наличие этого фактора риска было у 45% пациентов основной группы и лишь у 6% – контрольной, как и достоверно большее число кровных родственников, перенесших инсульт, у лиц основной группы.

Известно, что риск инсульта у лиц с мерцательной аритмией значительно повышен, этим пациентам рекомендуется назначение оральных антикоагулянтов с профилактической целью [15]. Отметим, что из лиц основной и контрольной групп, имевших мерцательную аритмию, ни один не получал лекарственных средств для профилактики. Наличие мерцательной аритмии или незнание этого фактора было у 28% лиц основной группы, но только у 6% лиц контрольной. При сравнении балльной оценки данного фактора обнаружена достоверно большая частота мерцательной аритмии у лиц основной группы в период, предшествовавший острому нарушению мозгового кровообращения.

В табл. 2 приведены средние показатели корректируемых факторов риска инсульта в обеих группах.

Показатели систолического артериального давления, превышающие целевые (145–220 мм рт. ст.), отмечены у 48% лиц основной группы, в контрольной (150–180 мм рт. ст.) – у 11%. Средние показатели систолического артериального давления у пациентов основной группы были достоверно выше, чем в контрольной [16].

Превышающие целевые показатели диастолического артериального давления (100–120 мм рт. ст.) были у 44% пациентов основной группы и у 29,2% – контрольной. Полученные данные свидетельствуют о том, что как сами пациенты, так и врачи придавали контролю показателей диастолического артериального давления меньшее значение, чем систолического. Средние показатели диастолического артериального давления у пациентов основной группы были достоверно выше, чем в контрольной.

В табл. 3 приведены средние показатели средовых факторов, которые расцениваются как корректируемые факторы риска инсульта [17].

Как видим, в основной группе 22% пациентов имели высшее образование, 78% – среднее специальное. В контрольной группе высшее образование имели 41,7% обследованных, у 53,3% обследованных было среднее специальное образование, у 5% – только среднее образование. Об-

Таблица 1

Некорректируемые факторы риска инсульта в основной и контрольной группах (средние показатели)

Группа	Возраст, годы	Пол м/ж	Инсульт у кровных родственников	Мерцательная аритмия
Основная	61,5 ± 1,1	59/41	84 (1–45, 0,5–39) 0,65 ± 0,02	40 (1–28, 0,5–12) 0,34 ± 0,02
Контрольная	59,5 ± 0,6	52/68	24 (1–7, 0,5–17) 0,13 ± 0,02	16 (1–7, 0,5–9) 0,1 ± 0,02
p	> 0,05		<0,001	<0,001

Таблица 2

Корректируемые факторы риска инсульта в основной и контрольной группах (M ± m)

Группа	САД	ДАД	Холестерин, ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	ИМТ
Основная	145,1 ± 2,1	92,6 ± 0,9	5,9 ± 0,1	6,3 ± 0,3	27,1 ± 0,4
Контрольная	134,7 ± 1,2	87,8 ± 0,35	5,8 ± 0,1	5,8 ± 0,06	25,1 ± 0,2
p	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001

Индивидуально-поведенческие факторы риска инсульта в основной и контрольной группах

Группа	Образование	ИМТ	Уровень повседневной физической активности
Основная	2,22 ± 0,02 (3–22, 2–78)	27,1 ± 0,5	0,27 ± 0,02 (1–1, 0,5–52, 0–47)
Контрольная	2,37 ± 0,04 (3–50, 2–64, 1–6)	25,1 ± 0,2	0,7 ± 0,02 (1–58, 0,5–51, 0–11)
P	<0,001	<0,001	<0,001

наружен достоверно больший уровень образования у лиц контрольной группы в результате большей доли лиц с высшим образованием.

В последние годы большое внимание уделяется уровню физической активности как фактору риска ряда заболеваний, причем если в прошлом основной акцент ставился на возрастающий риск сердечно-сосудистых заболеваний при низкой физической активности, то сейчас показано, что дефицит движений приводит к прогрессированию нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера и Паркинсона [18]. При анализе этого фактора риска обнаружено высоко достоверное различие (<0,001) в уровне физической активности в группах: этот показатель у пациентов основной группы был почти втрое ниже.

В определенной степени индекс массы тела отражает поведение человека, коррелирует с пищевым поведением и уровнем физической активности. У пациентов основной группы отмечено достоверное превышение показателей по сравнению с контрольной группой, причем если в контрольной группе показатель ИМТ ≤ 25 кг/м<sup>2</sup> был у 47,5% обследованных, то в основной группе – только у 26% пациентов. В контрольной группе число лиц с ИМТ, превышающим 30 кг/м<sup>2</sup>, составило всего 2,5%, тогда как в основной – 15%. Отметим, что у этих пациентов были существенно выше средних по группе показатели САД – 151,3 мм рт. ст., ДАД – 94 мм рт. ст., уровня глюкозы – 6,8 ммоль/л, хотя уровень физической активности был чуть выше – 0,33 балла.

Вопрос о роли уровня образования как фактора риска инсульта является дискуссионным. Хотя имеются данные, указывающие на более частое наличие сердечно-сосудистых заболеваний у лиц с низким уровнем образования, четкую взаимосвязь определить сложно. Так, В. Lasey и соавт. отмечают, что низкий уровень образования ассоциируется с курением, низкой физической активностью и увеличенным потреблением

поваренной соли, что увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний. К. Shrivani и соавт. указали, что низкий уровень образования у обследованных ими лиц коррелирует с незнанием факторов риска инсульта [18,19]. У лиц контрольной группы уровень образования был выше, чем в основной – 41,7 и 22% соответственно.

При проведении корреляционного анализа между наличием/отсутствием острого нарушения мозгового кровообращения и факторами риска инсульта наиболее сильные связи были с наличием инсульта у кровных родственников (0,62) и уровнем физической активности (–0,58), в отношении мерцательной аритмии (0,32), уровня САД (0,35), между наличием/отсутствием ОНМК и ИМТ (0,3) отмечена связь средней степени. В отношении других факторов риска корреляция была слабой.

В табл. 4 приведены показатели относительного риска острого нарушения мозгового крово-

Таблица 4

Относительный риск в основной и контрольной группах при наличии или отсутствии факторов риска инсульта

№	Признак	RR	95% доверительный интервал	Se	Sp
1	САД ≥ 140	2,4	1,86–3,12	0,48	0,89
2	ДАД ≥ 90	1,4	1,05–1,86	0,44	0,71
3	ИМТ ≥ 25	1,7	1,21–2,46	0,74	0,48
4	Глюкоза ≥ 6,0	1,63	1,22–2,16	0,52	0,7
5	Холестерин ≥ 6,0	1,44	1,07–1,92	0,54	0,63
6	Мерцательная аритмия	1,95	1,5–2,53	0,4	0,87
7	Инсульт у кровных родственников	2,62	1,93–3,56	0,64	0,79
8	Физическая активность	2,48	1,92–3,19	0,47	0,91

Примечания: RR – относительный риск, Se – чувствительность, Sp – специфичность.

Таблица 5  
Показатели риска инсульта  
у лиц основной и контрольной групп

Группа	Риск		
	высокий	средний	низкий
Основная	77	23	0
Контрольная	17,5	38	61

обращения при наличии или отсутствии (мерцательная аритмия, инсульт у кровных родственников, физическая активность) и при превышении целевого значения (САД, ДАД, глюкоза крови, холестерин крови).

Как видно из приведенных в таблице данных, все 8 изученных факторов риска инсульта при их наличии увеличивали риск острого нарушения мозгового кровообращения в 1,4–2,62 раза. Отметим, что наиболее значимыми признаками были уровень САД  $\geq 140$  мм рт. ст., наличие инсульта у кровных родственников и уровень физической активности. Однако чувствительность выше 0,7 отмечена только для признака ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, в то время как специфичность больше 0,7 – для САД  $\geq 140$ , ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст., мерцательная аритмия, инсульт у кровных родственников, физическая активность.

В результате использования алгоритма программы «Оценка риска инсульта» в зависимости от наличия и выраженности факторов риска инсульта были получены величины риска у конкретных обследованных лиц (табл. 5).

Как видим, у пациентов основной группы высокий уровень риска инсульта был у 77% обследованных, в контрольной – у 17,5%. При анализе четырехпольной таблицы получено значение критерия  $\chi^2$  Пирсона, равное 78,172 ( $p < 0,001$ ), причем критерий сопряженности Пирсона С был равен 0,512, что указывало на относительно сильную связь между показателями острого нарушения мозгового кровообращения и высокого его риска в соответствии с рекомендациями Rea & Parker [11].

## ВЫВОДЫ

Таким образом, анализ распространенности некоторых факторов риска в популяции Московской области показал соответствие полученных

результатов данным ранее проведенных исследований, при этом определена большая распространенность таких факторов риска, как фибрилляция предсердий, наличие инсульта у кровных родственников, а также таких корригируемых факторов риска, как повышенный ИМТ и низкая повседневная физическая активность. Отсутствие значимых различий в уровне холестерина обусловлено, вероятно, его недостаточной диагностической ценностью по сравнению с определением уровня атерогенного холестерина липопротеидов низкой плотности.

В результате проведенной апробации программы «Оценка риска инсульта» на выборках из 100 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, и 120 лиц, не имевших каких-либо острых цереброваскулярных расстройств, получен положительный высокодоверительный результат, что позволяет использовать данную программу в скрининговом обследовании населения для выявления лиц с высоким риском инсульта.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Килюковский В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России. Журнал Consilium Medicum. Специальный выпуск «Неврология». М.: 2003: 5–7.
2. Бокерия Л.А., Сердечно-сосудистая хирургия – 2010. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2011: 192 с.
3. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические основы проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001 (прил. Инсульт); (1): 34-40.
4. Lopez A.D., Mathers C.D., Ezzati M. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. Lancet. 2006; 367: 1747-1757.
5. Anderson K.M., Wilson P.W., Odell P.M., Kannel W.B. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. Circulation 1991; 83: 356-362 Tsai C. Epidemiology of stroke and its subtypes in the Chinese against the white population. Neurology. 2013; 81: 264-272.
6. Мамедов М.Н., Чепурина Н.А. Суммарный сердечно-сосудистый риск: от теории к практике. М.; 2007.
7. Tsiskaridze A. Stroke Incidence and 30-Day Case-Fatality in a Suburb of Tbilisi: Results of the First Prospective Population-Based Study in Georgia, A. Tsiskaridze, MG. Djibuti van Melle Stroke. 2004; 35: 2523-2528.
8. Чепурина Н.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Прогностическая значимость суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний и факторов, его определяющих: 10-летнее наблюдение выборки мужчин – государственных служащих. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2009; 1: 15-20.



9. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003; (8): 4-9.
10. Гусев Е.И., Шмириг Г., Хаас А. Банк данных по ишемическому инсульту – основные результаты. Неврологический журнал. 2002; 4: 8-12.
11. Rea L.M., Parker R.A. Designing and Conducting Survey Research: A Comprehensive Guide. (Jossey Bass Public Administration Series). 2005; 283.
12. Верещагина Е.В., Горяинов А.Д., Котов С.В., Исакова Е.В., Лобанов Д.А., Пирвердиев Ч.А.Б., Смирнов В.Ю., Чепайкин А.Г. Оценка риска инсульта. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2011616564 от 23.08.2011.
13. Верещагина Е.В., Кель Н.В., Лобанов Д.А., Горяинов А.Д., Исакова Е.В., Котов С.В. Стратификация риска инсульта у лиц группы риска. Клиническая геронтология. 2012; 18 (5-6): 15-19.
14. Kopyta I., Sarecka-Hujar B., Sordyl J., Sordyl R. The role of genetic risk factors in arterial ischemic stroke in pediatric and adult patients: a critical review. Mol. Biol. Rep. 2014; 41 (7): 4241-4251. doi: 10.1007/s11033-014-3295-2.
15. Tsang T.S., Petty G.W., Barnes M.E., O'Fallon W.M., Bailey K.R., Wiebers D.O., Sicks J.D., Christianson T.J., Seward J.B., Gersh B.J. The prevalence of atrial fibrillation in incident stroke cases and matched population controls in Rochester, Minnesota: changes over three decades. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 4 (2): 93-100.
16. Чазова И.Е., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В., Ратова Л.Г. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. В кн.: Всероссийское научное общество кардиологов. Национальные клинические рекомендации. Под ред. Р.Г. Оганова. М.: МЕДИ Экспо; 2009: 7-34.
17. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L., Zhang H., Chin S.L., Rao-Melacini P., Rangarajan S., Islam S., Pais P., McQueen M.J., Mondo C., Damasceno A., Lopez-Jaramillo P., Hankey G.J., Dans A.L., Yusuf K., Truelsen T., Diener H.C., Sacco R.L., Ryglewicz D., Czlonkowska A., Weimar C., Wang X., Yusuf S. INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010; 376 (9735): 112-123.
18. Lacey B., Golledge J., Yeap B.B., Lewington S., Norman P.E., Flicker L., Almeida O.P., Hankey G.J. Physical activity and vascular disease in a prospective cohort study of older men: The Health In Men Study (HIMS). BMC Geriatr. 2015 Dec 9; 15 (1): 164. doi: 10.1186/s12877-015-0157-2.
19. Shrivani K., Parmar M.Y., Macharla R., Mateti U.V., Martha S. Risk factor assessment of stroke and its awareness among stroke survivors: A prospective study. Adv Biomed Res. 2015; 4: 187. doi: 10.4103/2277-9175.164011.

Поступила 11.04.2016

Принята к опубликованию 11.05.2016

Received 11.04.2016

Accepted 11.05.2016

**Сведения об авторах**

Санду Елена Андреевна (контактное лицо) – аспирант кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2. Тел.: +7 (929) 542-57-12. E-mail: sanduelena322@gmail.com.

Котов Алексей Сергеевич – д-р мед. наук, профессор кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Литвиненко Марина Александровна – аспирант кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Сорокина Елена Константиновна – аспирант кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Исакова Елена Валентиновна – д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры неврологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Котов Сергей Викторович – д-р мед. наук, профессор, руководитель неврологического отделения, заведующий кафедрой неврологии ФУВ ГБУЗ МО МНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

**About the authors**

Sandu Elena Andreevna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty. Correspondence to: 61/2-10 Shechepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: + 7(929)542-57-12. E-mail: sanduelena322@gmail.com.

Kotov Aleksey Sergeevich – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Deputy in Research of the Head of Department of Pediatric Neurology.

Litvinenko Marina Aleksandrovna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty.

Sorokina Elena Konstantinovna – Postgraduate Student, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty.

Isakova Elena Valentinovna – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Chief scientific officer at Department of Neurology.

Kotov Sergei Viktorovich – MD, PhD, Professor, Chair of Neurology, Postgraduate Training Faculty; Deputy in Research of the Head of Department of Neurology.

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТА И ЕГО КОМБИНАЦИИ С ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГОНАРТРОЗА И КОКСАРТРОЗА В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

О.Ю. Майко, Е.Е. Савелова

ГБОУ ВПО Оренбургский государственный медицинский университет,  
Россия

**Цель исследования.** Оценить в сравнительном аспекте клиническую эффективность курсового лечения с использованием хондроитин сульфата (структум) и его комбинации с глюкозамина гидрохлоридом (артра) у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов по клиническим показателям и параметрам УЗИ суставов в зависимости от локализации и стадии процесса.

**Материалы и методы.** Обследованы 120 амбулаторных больных с обострением остеоартроза коленных и тазобедренных суставов I–III стадии. В I группе ( $n = 60$ ) назначался хондроитин сульфат (структум), во II ( $n = 60$ ) – комбинация хондроитин сульфата с глюкозамина гидрохлоридом (артра) по 2 курса терапии длительностью 3 мес в течение года. В каждой группе выделяли две подгруппы: больных с гонартрозом ( $n = 40$ ) и коксартрозом ( $n = 20$ ). Оценивали выраженность боли, функциональный статус и качество жизни больных. Выраженность боли по ВАШ оценивали в покое и при ходьбе, определяли функциональные индексы Лекена, WOMAC и качество жизни по анкете EQ-5D, проводили рентгенологическое, ультразвуковое исследование суставов, оценивали потребность в приеме НПВП (найз).

**Результаты.** Применение курсовой терапии с использованием структума и артры у больных гонартрозом и коксартрозом способствует уменьшению болевого синдрома, улучшению функционального состояния суставов и параметров качества жизни, позволяя снизить потребность в приеме НПВП более чем на 50%. По окончании терапии нормализовались УЗ-параметры в суставах у больных гонартрозом в 40–42,5%, а у больных коксартрозом – в 30% случаев. Эффективность терапии зависела от рентгенологической стадии заболевания. Наибольшая эффективность лечения обоими препаратами была у больных гонартрозом I и II рентгенологической стадии при назначении артры.

**Заключение.** Получена сопоставимая клиническая эффективность курсовой терапии с использованием структума и артры, более выраженная у больных гонартрозом, чем коксартрозом. В ранней стадии гонартроза более выраженный и длительный эффект отмечен при применении артры.

**Ключевые слова:** гонартроз, коксартроз, хондроитин сульфат, глюкозамина гидрохлорид

# CLINICAL EFFICACY OF CHONDROITIN SULFATE AND ITS COMBINATION WITH GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE IN THE TREATMENT OF HEART ROSE AND COXARTHROSIS

O.Y. Maiko, E.E. Savelova

*Medical University Orenburg State Medical University, Russia*

**Objective.** To evaluate in a comparative perspective the clinical effectiveness of a course of treatment with chondroitin sulfate (structum) and its combination with glucosamine hydrochloride (artra) in patients with osteoarthritis of the knee and hip joints, depending on the location and stage of the process.

**Subjects and methods.** Surveyed 120 outpatients with osteoarthritis of the knee and hip joints I–III stage. In group I ( $n = 60$ ) was administered chondroitin sulfate (structum), II ( $n = 60$ ) is a combination of chondroitin sulfate with glucosamine hydrochloride (artra) according to scheme 2 treatment duration of 3 months during the year. In each group identified two subgroups of patients with gonarthrosis ( $n = 40$ ) and coxarthrosis ( $n = 20$ ). Evaluated the severity of pain, functional status and quality of life of patients. Assessed the severity of the pain in your at rest and during walking, functional indexes Le-kena, WOMAC and quality of life questionnaire EQ-5D, x-ray, ultrasound of the joints, assessed the need for taking NSAIDs (nise).

**Results.** The applying course of therapy with the use of structum and artery in patients with gonarthrosis and coxarthrosis contributes to the reduction of pain, improved of the functional condition of the joints and dimensions of life quality, which reduces the need for taking NSAIDs for more than 50%. At the end of therapy normalization of ultrasonic parameters in the joints of patients with gonarthrosis identified in 40–42,5%, and in patients coxarthrosis – in 30% of cases. The effectiveness of therapy depended on the radiographic stage of a disease. The best treatment efficacy of both drugs was obtained in patients with gonarthrosis I and II radiographic stages with the purpose of artra.

**Conclusion.** Received comparable clinical efficacy of the course of therapy with the use of structum and artery, and more pronounced in patients with gonarthrosis than coxarthrosis. In the early stages of gonarthrosis more pronounced and long-lasting effect noted was when the appointment of artra.

**Keywords:** gonarthrosis, coxarthrosis, chondroitin sulfate, glucosamine hydrochloride

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Остеоартроз (ОА) занимает лидирующие позиции в структуре ревматических болезней (60–70%) [7, 10]. По данным официальной статистики, за последние 10 лет увеличилось общее число зарегистрированных больных ОА с 1574,4 до 3302,7 на 100 тыс. населения. Поскольку ОА является заболеванием второй половины жизни человека, то по ближайшим демографическим прогнозам тенденция к интенсивному росту общей и первичной заболеваемости будет сохраняться, что приведет к двукратному увеличению числа пациентов с ОА к 2020 г. [10, 11].

Основным патогенетическим звеном ОА является дегградация хрящевой ткани сустава с потерей протеогликанов, в связи с этим широкое применение получили симптоматические препараты

медленного действия (SYSADOA), которые оказывают положительное влияние на метаболические процессы в хрящевой ткани и регенеративные возможности хондроцитов, снижают потребность в приеме НПВП, обладают хорошей переносимостью и высокой безопасностью. Наиболее изученными среди этих препаратов являются хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин, эффективность которых доказана в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях [1, 6, 9, 13–16], уровень доказательности IA–IB [12, 18]. Ряд авторов показали, что наиболее выражен эффект при использовании комбинированных препаратов, содержащих ХС и глюкозамина сульфат/гидрохлорид (ГС/ГГ), по сравнению с монокомпонентными, содержащими ХС

[17,18]. Тем не менее результаты немногочисленных исследований по клинической эффективности ГС/ГГ в лечении коксартроза (КА) неоднозначны, а данные по сравнительной оценке монокомпонентных и комбинированных препаратов, содержащих ХС и ГГ, в зависимости от локализации процесса единичны и противоречивы.

Таким образом, комплексная оценка клинической эффективности терапии с использованием препаратов, содержащих ХС и ХС в комбинации с ГГ, у больных ГА и КА является актуальной и имеет практическую значимость, особенно при использовании их в амбулаторных условиях.

**Цель исследования:** оценить в сравнительном аспекте эффективность курсового лечения с использованием хондроитин сульфата (структур) и его комбинации с глюкозамина гидрохлоридом (артра) у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов по клиническим показателям и данным ультразвукового исследования в зависимости от локализации и стадии процесса.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 120 амбулаторных больных, преимущественно женщин (91%), обратившихся в поликлинику с обострением остеоартроза коленных и тазобедренных суставов, удовлетворяющих диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (R. Altman, 1991) и имеющие I–III стадии по классификации Kellgren-Lawrence, с выраженностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 40 мм и более, необходимостью приема НПВП. Медиана возраста составила – 58 (54; 60) лет. Средняя длительность ОА – 7 (5; 12) лет. Преобладали больные во II рентгенологической стадии (55%), реже в I (27,5%) и III (17,5%) стадии. У большинства пациентов (65%) ОА осложнялся синовитом и/или тендинитом. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: ОА IV рентгенологической стадии, посттравматический ОА, артриты другой этиологии, сахарный диабет, тяжелые сопутствующие заболевания внутренних органов, онкологический анамнез.

В зависимости от проводимой терапии больные ОА были разделены на 2 равные группы, сопоставимые по возрастному-половому составу, длительности ОА, рентгенологической стадии, степени функциональной недостаточности суставов, клиническим показателям. Пациентам I группы ( $n = 60$ ) назначали курсовое лечение ХС (структур) по 1000 мг/сут в

течение 3 мес, II группы – комбинация ХС с ГГ (артра) по 2000 мг/сут в течение 3 недель, а затем по 1000 мг/сут до 3 мес. Пациентам обеих групп в начале лечения назначали НПВП (найз) по 200 мг/сут в течение 2 недель. В дальнейшем НПВП использовался по мере необходимости – в связи с выраженностью болевого синдрома в различных дозах и с различной длительностью приема.

Распределение больных по группам было случайным и зависело от финансовых возможностей пациентов, поскольку пациенты приобретали препараты за свой счет, исследование проводилось открытым методом. В зависимости от преимущественной локализации ОА в каждой группе были сформированы по две подгруппы: больные ГА ( $n = 40$ ) и КА ( $n = 20$ ).

В течение года проводили 2 курса 3-месячной терапии (структур и артра) с 3-месячным перерывом. Динамическое наблюдение осуществляли каждые 3 мес в течение 12 мес с применением основных критериев эффективности: показателей интенсивности болевого синдрома в покое и при ходьбе по ВАШ, функционального индекса Лекена, качества жизни (КЖ) по анкете EQ-5D, параметров УЗИ суставов, оценивалась суточная потребность в НПВП. Рентгенологическое исследование с использованием рентгенодиагностического комплекса Apollo (Италия, 2011 г.) и ультразвуковое исследование (УЗИ) пораженных суставов с использованием аппарата Samsung Medison EKO 7-Rus (Корея, 2007 г.) с применением линейного высокочастотного датчика базовой частотой 5–7,5 МГц проводилось до начала терапии и через 12 мес.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 6.0». Значения переменных представлены в виде медианы с указанием квартилей Me (Q25; Q75). Для сравнения групп применяли U-критерий Манна-Уитни, Вилкоксона и оценивали коэффициент корреляции Спирмена. Различия признавались статистически достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных ОА представлена в табл. 1.

До начала курсового сочетанного лечения с использованием структур или артры показатели болевого синдрома по ВАШ, альгофункционального состояния по индексу Лекена и параметры КЖ по индексу EQ-5D у всех больных были значимо хуже их нормальных значений и средних популяционных величин ( $<0,05$ ), причем, у пациентов как ГА в обеих группах, так и КА все показатели были сопоставимы ( $p < 0,05$ ). За уровень популяционных значений в России

применялись нормы КЖ, разработанные Международным центром КЖ [20].

В течение 12 мес наблюдения у больных ГА и КА обеих групп отмечалась положительная динамика изменения клинических показателей и параметров КЖ с достижением достоверно выраженного клинического эффекта по окончании 1-го и 2-го курсов 3-месячной терапии структумом и артрой и постепенным их ухудшением после окончания приема препаратов. Были отмечены различия в течение патологического процесса

в зависимости как от локализации ОА, так и от применяемого препарата.

Начиная с 1-го месяца от начала терапии уменьшалась выраженность болевого синдрома при ходьбе и в покое по ВАШ, улучшилось и функциональное состояние суставов. Параметры КЖ по индексу EQ-5D улучшились у больных ГА, а при КА сохранились на прежнем уровне.

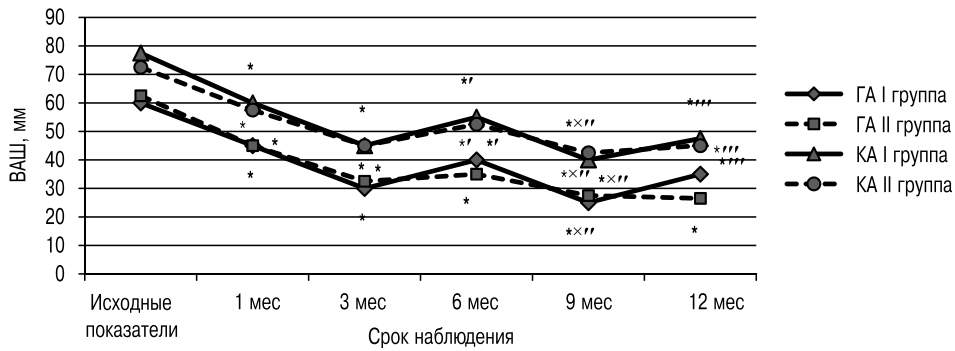
Через 3 мес от начала лечения с использованием структума и артрой был достигнут статистически значимо выраженный эффект в отношении

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных ОА

Признак	I группа (структум) n = 60			II группа (артрой) n = 60			p
	гонартроз n = 40	коккартроз n = 20	итого	гонартроз n = 40	коккартроз n = 20	итого	
	n (%)			n (%)			
Пол:							
женщины	37 (92,5)	17 (85)	<b>54 (90)</b>	37 (92,5)	19 (95)	<b>55 (92)</b>	>0,05
мужчины	3 (7,5)	3 (15)	<b>6 (10)</b>	3 (7,5)	1 (5)	<b>4 (8)</b>	>0,05
Возраст, годы:	56 (51; 59)	57 (52,5; 60)	<b>56,5 (51,8; 59,5)</b>	59 (55,5; 60)	58,5 (55; 60)	<b>58,8 (55,3; 60)</b>	>0,05
40–49	8 (20)	3 (15)	<b>11 (18)</b>	5 (12,5)	2 (10)	<b>7 (12)</b>	
50–59	26 (65)	14 (70)	<b>40 (67)</b>	20 (50)	13 (65)	<b>33 (55)</b>	
≥ 60	6 (15)	3 (15)	<b>9 (15)</b>	15 (37,5)	5 (25)	<b>20 (33)</b>	
Длительность ОА, годы:	6,5 (3; 11)	6,5 (3,5; 10)	<b>6,5 (3,2; 10,5)</b>	8 (5; 12,5)	10 (5; 12)	<b>9 (5; 12,3)</b>	>0,05
1–5	12 (30)	7 (35)	<b>19 (32)</b>	13 (32,5)	6 (30)	<b>19 (32)</b>	
6–10	15 (37,5)	9 (45)	<b>24 (40)</b>	11 (27,5)	8 (40)	<b>19 (32)</b>	
> 10	13 (32,5)	4 (20)	<b>17 (28)</b>	16 (40)	6 (30)	<b>22 (36)</b>	
Длительность обострения ОА, месяцы	2 (1; 3)	3 (2; 4)	<b>2,5 (1,5; 3,5)</b>	1,5 (1; 2,5)	3 (1; 4)	<b>2,5 (1; 3,5)</b>	>0,05
Рентгенологическая стадия:							
I	12 (30)	5 (25)	<b>17 (28)</b>	12 (30)	5 (25)	<b>17 (28)</b>	>0,05
II	20 (50)	12 (60)	<b>32 (53)</b>	20 (50)	12 (60)	<b>32 (53)</b>	>0,05
III	8 (20)	3 (15)	<b>11 (18)</b>	8 (20)	3 (15)	<b>11 (18)</b>	>0,05
Функциональная недостаточность суставов, степень:							
I	17 (42,5)	8 (40)	<b>25 (42)</b>	19 (47,5)	7 (35)	<b>26 (43)</b>	>0,05
II	20 (50)	10 (50)	<b>30 (50)</b>	19 (47,5)	11 (55)	<b>30 (50)</b>	>0,05
III	3 (7,5)	2 (10)	<b>5 (8)</b>	2 (5)	2 (10)	<b>4 (7)</b>	>0,05
УЗ-признаки:							
синовита	5 (12,5)	6 (30)	<b>11 (18)</b>	4 (10)	5 (25)	<b>9 (15)</b>	>0,05
тендинита	5 (12,5)	6 (30)	<b>11 (18)</b>	4 (10)	7 (35)	<b>11 (18)</b>	>0,05
сочетание синовита и тендинита	30 (75)	8 (40)	<b>38 (63)</b>	32 (80)	8 (40)	<b>40 (67)</b>	>0,05
Кисты Бейкера	12 (30)	–	<b>12 (20)</b>	10 (25)	–	<b>10 (17)</b>	>0,05
Оценка боли по ВАШ:							
при ходьбе	60 (55; 70)	77,5 (67,5; 80)	<b>68,8 (61,3; 75)</b>	62,5 (52,5; 70)	72,5 (60; 80)	<b>68 (56; 75)</b>	>0,05
в покое	30 (27,5; 40)	45 (30; 55)	<b>37,5 (28,8; 47)</b>	30 (20; 40)	40 (35; 50)	<b>35 (28; 45)</b>	>0,05
Индекс Лекена, баллы	15 (12; 18)	19 (13; 20,5)	<b>17 (12,5; 19,5)</b>	15 (12; 19)	19,5 (16; 20)	<b>17,3 (14; 19,5)</b>	>0,05
Индекс EQ-5D, баллы	0,35 (0,11; 0,45)	0,11 (0,04; 0,25)	<b>0,23 (0,08; 0,35)</b>	0,40 (0,23; 0,73)	0,17 (0,07; 0,3)	<b>0,29 (0,15; 0,38)</b>	>0,05

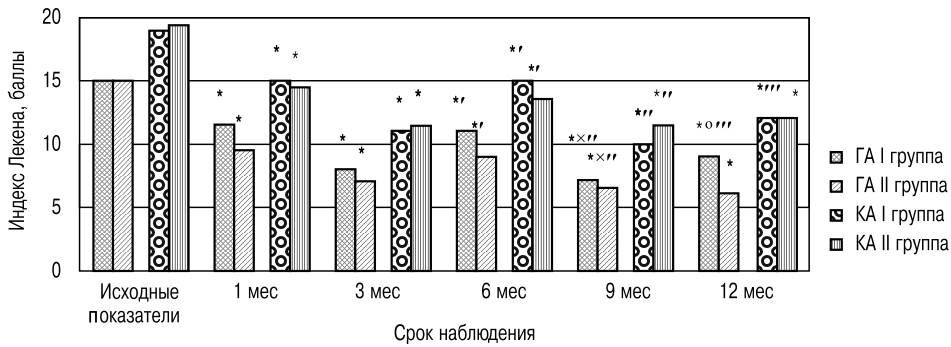
Примечание. Данные представлены в виде медианы с указанием квартилей Me (Q25; Q75). p > 0,05 при сравнения итоговых параметров у больных I и II групп (по U-критерию Манна -Уитни). При сравнении параметров у больных в подгруппах ГА и КА обеих групп достоверных различий не выявлено.



ГА I	60(55;70)	45(37,5;55)	0(25;42,5)	40(25;50)	25(20;35)	35(25;50)
КА I	77,5(67,5;80)	60(50;65)	45(35;52,5)	55(45;67,5)	40(30;50)	47,5(40;57,5)
ГА II	62,5(52,5;70)	45(35;52,5)	32,5(25;45)	35(25;52,5)	27,5(17,5;45)	26,5(16,5;45)
КА II	72,5(60;80)	57,5(50;65)	45(40;60)	52,5(45;60)	42,5(35;50)	45(40;60)

Рис. 1. Динамика выраженности боли по ВАШ при ходьбе у больных ГА и КА на фоне приема структума и артры (Ме).

Примечание. Статистически значимые различия между показателями разных сроков наблюдения внутри подгрупп ГА и КА (критерий Вилкоксона): \*  $p < 0,05$  – до лечения и 1, 3, 6, 9, 12 мес; '  $p < 0,05$  – между 3 и 6 мес; ×  $p < 0,05$  – между 3 и 9 мес; °  $p < 0,05$  – между 6 и 9 мес; °°  $p < 0,05$  – между 9 и 12 мес.



ГА I	15(12;18)	11(8;13)	7,5(5;10,5)	11(7,5;14)	6,5(5;10)	8,5(6,5;12)
КА I	19(13;20,5)	15(11;17)	11(7,5;15)	15(11;16)	10(7,5;13)	12(8;15)
ГА II	15(12;19)	9,5(7;13)	7(5;12)	9(6,5;13,5)	6,5(4;10,5)	6(4;10)
КА II	19,5(16;20)	14,5(11;17)	11,5(9;14)	13,5(12;15)	11,5(10;13)	12(10;15)

Рис. 2. Динамика индекса Лекена у больных ГА и КА на фоне приема структума и артры (Ме).

Примечание. Статистически значимые различия между показателями разных сроков наблюдения внутри подгрупп ГА и КА (критерий Вилкоксона): \*  $p < 0,05$  – до лечения и 1, 3, 6, 9, 12 мес; '  $p < 0,05$  – между 3 и 6 мес; ×  $p < 0,05$  – между 3 и 9 мес; °  $p < 0,05$  – между 6 и 9 мес; °°  $p < 0,05$  – между 9 и 12 мес; °°°  $p < 0,05$  – между больными ГА I и II группы (критерий Манна-Уитни).

всех клинических показателей по сравнению с исходными значениями, с тенденцией более выраженной положительной динамики при ГА, чем при КА. Так, показатель боли при ходьбе по ВАШ у больных ГА I группы снизился на 50% и II группы – на 48%, а при КА на 48 и 38% соответственно (рис. 1). Выраженность боли в покое по ВАШ уменьшилась при ГА на 67% в обеих группах, при КА – на 55% в I группе и 50% во II группе.

У больных ГА аналогичная положительная динамика была выявлена при оценке индекса Лекена соответственно на 50 и 45% в I и II группах. При КА отмечались менее выраженные из-

менения показателей по индексу Лекена – на 42 и 41% соответственно (рис. 2).

Наряду с клиническими показателями статистически значимо улучшились параметры КЖ по индексу EQ-5D у больных ГА (на 46 и 45%), чем при КА (39 и 23%). Причем, при ГА значения стали достоверно лучше, по сравнению с показателями у больных КА и приблизились к популяционной норме (рис. 3).

Через 3 мес после отмены I-го курса терапии – ухудшение клинических показателей. Так, у больных ГА и КА I группы значения всех клинических показателей стали статистически значимо хуже ( $p < 0,05$ ) по сравнению со значения-

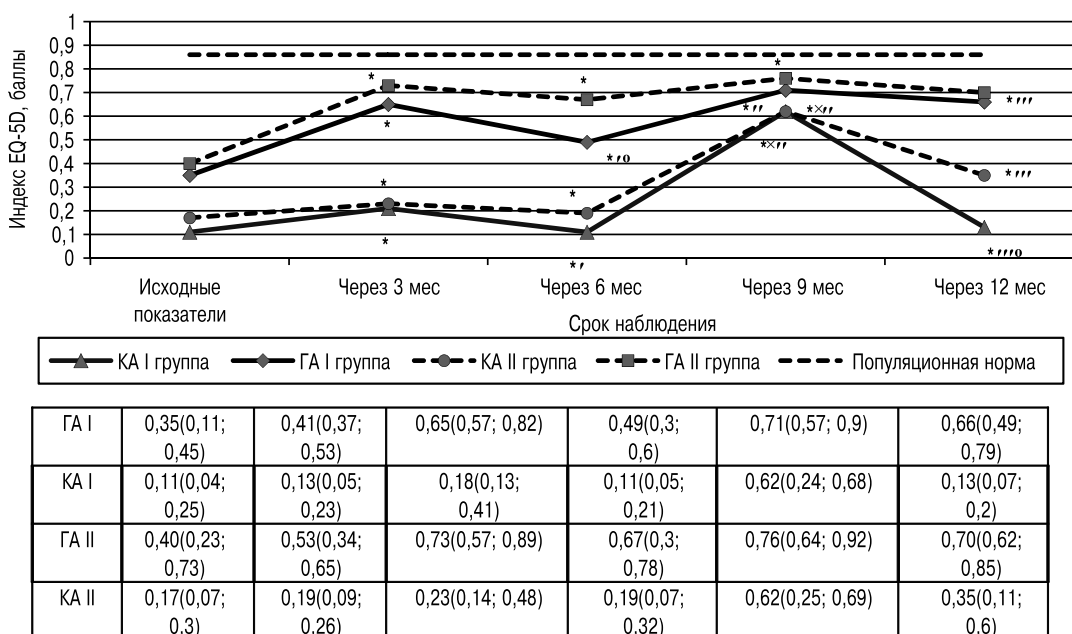


Рис. 3. Динамика значений индекса EQ-5D у больных ГА и КА на фоне лечения структумом и артрой.

Примечание. Статистически значимые различия между показателями разных сроков наблюдения внутри подгрупп ГА и КА (критерий Вилкоксона): \*  $p < 0,05$  – до лечения и 1, 3, 6, 9, 12 мес; '  $p < 0,05$  – между 3 и 6 мес; ×  $p < 0,05$  – между 3 и 9 мес; "  $p < 0,05$  – между 6 и 9 мес; ""  $p < 0,05$  – между 9 и 12 мес; °  $p < 0,05$  – между больными I и II группы (критерий Манна-Уитни).

ми сразу после окончания первого курса терапии. Отрицательная динамика показателей II группы, по сравнению с I, была менее интенсивная и зависела от локализации процесса. Так, при ГА ухудшились только значения индекса Лекена ( $p < 0,05$ ), при КА значимо ухудшились все клинические показатели. Через 3 мес после отмены 2-го курса лечения при ГА определялось статистически значимое ухудшение всех клинических показателей только у больных I группы, хотя достигнутые значения оставались достоверно лучше исходных значений и значений перед началом 2-го курса терапии. У больных ГА II группы положительные результаты, достигнутые после второго курса терапии с использованием артры, сохранились на прежнем уровне, причем отмечался более длительный и выраженный эффект последствия после применения артры. У больных КА было статистически значимое, сопоставимое по группам ухудшение всех клинических показателей, кроме индекса EQ-5D, но при этом значения оставались достоверно лучше исходных. У пациентов с КА, принимавших артру, значения показателей боли при ходьбе и в покое по ВАШ были значимо лучше, по сравнению с их значениями перед началом 2-го курса терапии ( $p < 0,05$ ).

При корреляционном анализе отмечена прямая связь эффективности терапии структумом и

артрой с рентгенологической стадией ОА, причем, наиболее чувствительным оказался индекс Лекена. Так, у больных с ГА обеих групп была сильная корреляция ( $r_I = 0,75$ ;  $p_I = 0,0000$  и  $r_{II} = 0,79$ ;  $p_{II} = 0,0000$ ), а у больных КА связь умеренной силы ( $r_I = 0,54$ ;  $p_I = 0,014$  и  $r_{II} = 0,48$ ;  $p_{II} = 0,031$ ).

Наиболее выраженная, статистически значимая положительная динамика выявлена при ГА I–II стадий, по сравнению с III стадией и при КА I стадии, по сравнению со II–III стадией ( $p < 0,05$ ). Применение в сравнительном аспекте обоих препаратов у больных ГА I стадии показало, что при курсовом лечении с использованием артры сохранялся более выраженный эффект последствия после 2 курсов терапии. Во II стадии сопоставима эффективность терапии обоими препаратами. В III стадии более выраженный положительный эффект определен при использовании структума после 1-го и 2-го курсов лечения по показателям боли в покое по ВАШ и КЖ по индексу EQ-5D, однако через 12 мес различия между показателями не отмечалось. У больных КА I–III стадии сопоставима клиническая эффективность структума и артры.

Данные оценки динамики клинических показателей на фоне терапии обоими препаратами у больных ГА и КА подтверждаются данными о

потребности в приеме НПВП (найз). В течение 12 мес наблюдения на фоне курсовой терапии с применением структума и артры потребность в НПВП при ГА и КА была сопоставима. При ГА по окончании 1-го курса терапии обоими препаратами отказались от приема НПВП по 57,5% пациентов, а при КА – по 45 и 40% соответственно. На постоянном приеме оставалось вдвое больше больных КА в обеих группах (по 20%), чем ГА – 7,5% в I группе и 10% во II.

После 2-го курса терапии не нуждались в приеме НПВП до 60 и 62,5% больных ГА, а при КА – 45 и 40% в I и II группах, причем на постоянном приеме НПВП оставались вдвое меньше больных ГА и КА в обеих группах, чем после 1-го курса.

По данным УЗИ коленных и тазобедренных суставов, у больных обеих групп была зафиксирована положительная динамика, подтверждающая клинические данные (табл. 2).

Так, по окончании двух курсов терапии больных ГА нормализация УЗ-параметров отмечена в 40–42,5% случаев, при КА – у 30% пациентов обеих групп. Признаки сочетания синовита и тендинита у больных ГА остались у 7,5 и 10% соответственно по группам. При КА воспалительные явления сохранялись у 70% пациентов, причем, количество синовитов сократилось до 10% в каждой группе и у 50% больных сохранялись признаки тендинита.

Полученные нами данные о симптоматической эффективности препарата, содержащего ХС и ГГ, у больных ГА и КА согласуются с результатами ряда работ, показавших более высокую

эффективность использования комбинированных препаратов, содержащих ХС и ГС/ГГ, по сравнению с монокомпонентными препаратами [12, 17]. Экспериментальные и клинические работы показывают целесообразность проведения длительного курсового лечения с использованием ХС и его комбинации с ГГ [1, 6, 9, 13, 14]. При использовании ХС курсами в течение 2 лет [13, 14] и его комбинации с ГГ [17] отмечалась положительная динамика не только клинических параметров (выраженность болевого синдрома, функционального состояния суставов), но и замедлялось прогрессирование сужения суставной щели. По данным Л.И. Алексеевой и соавт. (2001, 2005), на фоне терапии структумом снижалась потребность в НПВП через 3 мес в 2,8 раза, через 6 мес отказались от приема НПВП 55% больных ОА [1, 6].

В работе Л.Б. Лазебника и соавт. (2005) показано наличие связи эффективности терапии с использованием структума с клинико-рентгенологическими проявлениями ОА [4]. Так, значительное улучшение показателей индекса Лекена у больных с коксартрозом II стадии и отсутствие эффекта у больных ОА IV стадии. В нашем исследовании также отмечена прямая связь эффективности терапии структумом и артрой со стадией патологического процесса. Наиболее выраженная, статистически значимая положительная динамика клинических показателей и параметров УЗИ суставов, снижение дозы НПВП наблюдались при ГА I–II стадии по сравнению с ГА III стадии и КА I стадии по сравнению с КА II–III стадии.

Таблица 2

Динамика УЗ-признаков у больных ГА и КА до и после лечения

Сроки наблюдения	Группа	Подгруппа	УЗ-признаки			
			синовит	тендинит	синовит и тендинит	норма
			n (%)			
Исходные показатели	I группа (структум) n = 60	ГА (n = 40)	5 (12,5)	5 (12,5)	30 (75)	–
		КА (n = 20)	6 (30)	6 (30)	8 (40)	–
	II группа (артра) n = 60	ГА (n = 40)	4 (10)	4 (10)	32 (80)*	–
		КА (n = 20)	5 (25)*	7 (35)*	8 (40)	–
Через 9 мес	I группа (структум) n = 60	ГА (n = 40)	4 (10)	16 (40)	3 (7,5)	17 (42,5)
		КА (n = 20)	2 (10)	8 (40)	4 (20)	6 (30)
	II группа (артра) n = 60	ГА (n = 40)	5 (12,5)	15 (37,5)	4 (10)	16 (40)
		КА (n = 20)	2 (10)	10 (50)*	2 (10)	6 (30)

Примечание. p < 0,05 – статистически значимые различия между больными ГА и КА I группы; \* p < 0,05 – между больными ГА и КА II группы (критерий Манна – Уитни).



## ВЫВОДЫ

1. Курсовое лечение с применением хондроитин сульфата или его комбинации с глюкозамина гидрохлоридом в условиях поликлиники выявило сопоставимую эффективность обоих методов лечения по клиническим показателям, параметрам КЖ и УЗИ суставов у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов, причем, более выраженный эффект отмечен при гонартрозе, чем при коксартрозе.

2. Наиболее выраженный клинический эффект отмечался у больных гонартрозом преимущественно I–II стадии, менее выраженный при гонартрозе III стадии, а при коксартрозе преимущественно в I стадии процесса, по сравнению с коксартрозом II и III. На фоне приема хондроитин сульфата в комбинации с глюкозамина гидрохлоридом при гонартрозе сохранялся более длительный эффект последствия обоих курсов терапии, в отличие от терапии с применением хондроитин сульфата.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. РМЖ. 2005; 13 (24): 1637-1641.
- Каратеев А.Е. Гастроуденальная безопасность селективных ингибиторов циклооксигеназы-2: проверка практикой. Тер арх. 2005; 5: 69-72.
- Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Братыгина Е.А. Оценка частоты развития побочных эффектов при длительном применении нимесулида в реальной клинической практике. РМЖ. 2009; 17 (21): 1466-1472.
- Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Эффективность хондроитин сульфата при лечении гонартроза и коксартроза у больных пожилого возраста. Тер. арх. 2005; 5: 64-69.
- Насонов Е.Л. Эффективность и переносимость нестероидного противовоспалительного препарата. Нимесулид: новые данные. РМЖ. 2001; 15: 6-8.
- Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата структум в России. Тер. арх. 2001; 11: 84-87.
- Насонова В.А. Остеоартроз проблема полиморбидности. Cons Med 2009; 11 (2): 234-245. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Prevalence estimates of the arthritis and selected musculoskeletal diseases in the United States. Arthr And Rheum. 1998; 41: 587-596.
- Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни. Санкт-Петербург: Нева 2002. — 513 с. Насонова В.А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям. Тер. арх. 2001; 5: 5-7.
- Светлова М.С. Эффективность препарата «Арта» в лечении остеоартроза. Научно-практическая ревматология. 2006; 2: 109.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2007; 4: 4-9.
- Badley E.M., Ibanez D. Socioeconomic risk factors and musculoskeletal disability. J. Rheumatol. 1994; 21: 515-522.
- Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. New. Engl. J. Med. 2006; 354 (8): 795-808.
- Kahan A., Uebelhart D. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2009; 60: 524-533.
- Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18 (1): 28-31.
- Persiani S., Cancianji L., Ricci W.L. et al. Glucosamine does not inhibit or induce human cytochromes P450. Drug. Metab. Rev. 2006; 38 (2): 255.
- Rozendaal R.M., Uitterlinden E.J. et al. Glucosamine sulphate effects on joint space narrowing, pain and function in patients with hip osteoarthritis; subgroup analyses of a randomized controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 2009; 17: 427-432.
- Sawitzke A.D., Shi H., Finco M.F. et al. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. Arthritis. Rheum. 2008; 58: 3183-3191.
- Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18: 476-499.

Поступила 05.04.2016

Принята к опубликованию 13.05.2016

Received 05.04.2016

Accepted 13.05.2016

## Сведения об авторах

Майко Ольга Юрьевна (контактное лицо) — д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии ОрГМУ, 460511 Оренбургская область, Оренбургский район, пос. Подгородняя Покровка, пер. Гиацинтовый, дом 17. Тел.: тел. 89878953111. E-mail: omajko@yandex.ru.

Савелова Елена Евгеньевна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Ор ГМУ.

## About the authors

Majko O.Yu. — professor of department of polyclinic therapy of OrGMU. Tel.: 8-987-895-31-11. E-mail: omajko@yandex.ru.

Savelova E.E. — candidates of Medical Science, assistant to department of propaedeutics of internal diseases.

## БЕЗОПАСНОСТЬ ДОЛГОСРОЧНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ФОРМАХ СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

С.С. Родионова, У.Р. Хакимов

ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова», Министерство здравоохранения РФ,  
Москва, Россия

*Цель исследования.* Оценить безопасность длительного применения альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция у мужчин с первичными формами системного остеопороза (ОП).

*Материал и методы.* В исследование включены 114 мужчин с первичными формами (ювенильная и идиопатическая) системного остеопороза (18 пациентов в возрасте до 17 лет, 53 – от 17 до 40 лет и 43 – старше 40 лет). Основанием для диагноза ОП было наличие низкоэнергетических переломов тел позвонков или периферических костей скелета, включая шейку бедра и/или потери минеральной плотности кости (МПК), соответствующей  $<-2,5$  SD по T-критерию для лиц старше 40 лет.

В исследование включались пациенты, у которых маркеры резорбции и костеобразования не выходили за пределы верхней границы нормы или были на уровне, близком к нижней границе нормы; нормооборотная и низкооборотная формы остеопороза. Критериями исключения были вторичный остеопороз, остеомалация, сопутствующие соматические заболевания, которые могли быть причиной метаболических нарушений в костной ткани. Исключались также пациенты, которые в течение предшествующих 12 мес получали лечение по поводу системного остеопороза (миокальцик, бисфосфонаты, фториды).

*Результаты.* 5-летнее использование комбинации альфакальцидола с карбонатом кальция у 47 мужчин с первичными формами системного остеопороза показало, что лечение, ориентированное на индивидуальные особенности нарушения метаболизма костной ткани с мониторингом показателей кальция крови и мочи 1 раз в 3 мес до 1 года лечения и 1 раз в 6 мес в последующие годы, позволяет исключить возможность гиперкальциемии и образования камней в почках на протяжении всего периода лечения и обеспечивает не только эффективность лечения, увеличивающуюся с его продолжительностью, но и его безопасность.

*Заключение.* Длительное наблюдение за пациентами, получающими комбинацию альфакальцидола с карбонатом кальция, позволило получить доказательства не только эффективности, но и безопасности лечения, ориентированного на индивидуальные особенности нарушения метаболизма костной ткани при первичных формах системного остеопороза у мужчин. Важным аспектом, обеспечивающим эффективность используемой комбинации препаратов для лечения системного остеопороза у мужчин, является мониторинг, которое, кроме того, позволяет на этапах лечения показать его пользу и помогает пациентам соблюдать режим лечения.

*Ключевые слова:* остеопороз у мужчин, альфакальцидол, карбонат кальция, денситометрия, показатели гомеостаза кальция, мониторинг показателей гомеостаза кальция, индивидуализация лечения

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

## SECURE LONG-TERM USE OF ALFACALCIDOL IN PRIMARY FORMS OF SYSTEMIC OSTEOPOROSIS IN MEN

S.S. Rodionova, U.R. Hakimov

FSBI «CITO NN Priorov» MoH RF, Moscow, Russia

**Objectiv.** To evaluate the safety of long application alfacalcidol in combination with calcium carbonate in men with primary systemic forms of osteoporosis (OP).

**Materials and methods.** The study included 114 men with primary forms (and juvenile idiopathic) systemic osteoporosis (18 patients under the age of 17 years, 53 – 17 to 40 years and 43 more than 40 years old). The basis for the diagnosis of OP was the presence of low-energy fractures of the vertebral bodies or peripheral skeleton bones, including the femur neck and / or loss of bone mineral density (BMD), corresponding  $<-2,5$  SD on T-criteria for persons over 40 years.

The study included patients whose markers of bone resorption and bone formation did not extend beyond the upper limit of normal or have been at a level close to the lower limit of normal; norm-speed and low-speed form of osteoporosis. Exclusion criteria were secondary osteoporosis, osteomalacia, medical comorbidity, which could be the cause of metabolic disorders in the bone tissue. Also excluded were patients who, during the preceding 12 months treated for systemic osteoporosis (myo-calcium, bisphosphonates, fluorides).

**Results.** The results of 5 years of use of a combination of alfacalcidol with calcium carbonate in 47 men with primary forms of systemic osteoporosis. It showed that treatment focused on individual features of metabolic bone with monitoring of indicators of blood calcium and urine 1 time in 3 months to 1 year of treatment and 1 every 6 months in subsequent years, to eliminate the possibility of hypercalcemia and kidney stones throughout treatment period and provides not only the effectiveness of treatment, increasing its length but also its safety.

**Conclusion.** Long-term monitoring of patients receiving the combination of alfacalcidol with calcium carbonate, allowed us to obtain evidence not only efficiency but also safety of the treatment, based on individual characteristics of metabolic disorders of bone tissue in primary forms of systemic osteoporosis in men. An important aspect of ensuring the effectiveness of the combination of drugs used for the treatment of systemic osteoporosis in men is the monitoring, which, in addition, allows to show the stages of the treatment of his favor and help patients to adhere to treatment.

**Keywords:** osteoporosis in men, alfacalcidol, calcium carbonate, densitometry, calcium homeostasis indicators, monitoring indicators of calcium homeostasis, individualization of treatment

Дефицит или недостаточность D-гормона (в литературе чаще используется термин витамин D) часто встречается у пациентов с системным остеопорозом, особенно у лиц старшего и пожилого возраста [1]. Отмечена возможность снижения при системном остеопорозе синтеза D-гормона (активного метаболита витамина D-кальцитриола) в почках и костях, уменьшения плотности рецепторов D-гормона (VDR) и/или снижения аффинности этих рецепторов к D-гормону в органах-мишенях [2]. Эти дефекты, как полагают исследователи, можно преодолеть тоже только с помощью аналогов D-гормона, кото-

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

рые модулируют процессы экспрессии и активации самих VDR [3] рецепторов. Прием нативного витамина D в таких случаях не всегда приводит к увеличению активных форм D-гормона, тем более у пациентов с исходно восполненным уровнем 25(OH)D. Преимущество альфакальцидола, по мнению авторов, состоит в том, что, являясь пролекарством, D-гормон активируется в печени и других органах-мишенях, в том числе в костной ткани, поэтому дефицит D-гормона может быть эффективно восполнен в обход природной почечной системы регуляции. Однако противники использования альфакаль-

цидола для длительного лечения опасаются возможной гиперкальциемии и камнеобразования в почках [4-6]. В этой связи проведение исследования по изучению безопасности длительного приема альфакальцидола при первичном остеопорозе у мужчин представляется крайне актуальным.

**Цель исследования** – оценка безопасности длительного применения альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция у мужчин с первичными формами системного остеопороза (ОП).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 114 мужчин с первичными формами (ювенильная и идиопатическая) системного остеопороза (18 пациентов в возрасте до 17 лет, 53 – от 17 до 40 лет и 43 – старше 40 лет). Основанием для диагноза ОП было наличие низкоэнергетических переломов тел позвонков или периферических костей скелета, включая шейку бедра и/или потери минеральной плотности кости (МПК), соответствующей  $<-2,5$  SD по T-критерию для лиц старше 40 лет и  $<-2,0$  SD по Z-критерию для лиц моложе 40 лет (международное общество денситометрии и международный фонд остеопороза рекомендуют такой же подход в оценке величины потери МПК, как и для диагностики остеопороза у женщин, но с использованием нормативной базы здоровых мужчин). Кроме снижения МПК, для диагноза первичного остеопороза у мужчин, как и у женщин, имели значение низкоэнергетические переломы у родственников. У всех пациентов, не имевших переломов на фоне дефицита МПК, превышающего  $-2,5$  SD, были указания на наличие низкоэнергетических переломов у родственников первой линии. В исследование включались пациенты, у которых маркеры резорбции и костеобразования не выходили за пределы верхней границы нормы или были на уровне, близком к нижней границе нормы; нормооборотная и низкооборотная формы остеопороза. Критериями исключения были вторичный остеопороз, остеомалация, сопутствующие соматические заболевания, которые могли быть причиной метаболических нарушений в костной ткани. Исключались также пациенты, которые в течение предшествующих 12 мес получали лечение по поводу системного остеопороза (миокальцик, бисфосфонаты, фториды).

Больным при включении в исследование выполнялась двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия) (ДХА) (LUNAR Prodigy) с оценкой МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и шейке бедра (Neck). Кроме того, при первом обращении оценивались показатели гомео-

стаза кальция (общий и ионизированный кальций крови, паратиреоидный гормон, кальций суточной мочи), маркеры костеобразования (щелочная фосфатаза и остеокальцин), маркер резорбции дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи, уровень 25(OH)D. Исследование остеокальцина (электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), паратгормона (электрохемилюминесцентный иммуноанализ Cobas 601), ДПИД (хемилюминесцентный иммуноанализ на аппарате IMMULITE 2000 реактивы фирмы Simens), 25(OH)D (хемилюминесцентный иммуноанализ на микрочастицах Architect i2000) проводилось в лаборатории ИНВИТРО, щелочной фосфатазы (ЩФ), кальция, фосфора крови и кальция суточной мочи – в лаборатории ЦИТО. Кальций крови и суточной мочи в течение первого года лечения мониторировали каждые 3 мес, в последующие годы – 1 раз в 6 мес, паратгормона, ДПИД и остеокальцин – 1 раз в год. Динамика МПК оценивалась повторной ДХА (1 раз в год). Вероятность новых переломов тел позвонков контролировали ежегодной рентгенографией позвоночника (профильный снимок), другие сегменты скелета исследовались только при наличии жалоб.

УЗИ почек всем пациентам выполнялось 1 раз в год (по месту жительства и в ЦИТО предоставлялось заключение).

Все пациенты получали ежедневно 1000–1200 мг кальция (обязательно 500 мг карбоната кальция в виде препарата и 500–700 мг кальция с пищевыми продуктами). Препараты карбоната кальция рекомендовалось совмещать, с приемом пищи. Доза альфакальцидола колебалась у разных пациентов от 0,5 мкг до 1,25 мкг, зависела от исходных значений кальция крови и мочи и подбиралась для каждого пациента в течение первых 6 мес при повторных исследованиях уровня кальция крови и мочи с интервалом 1, 3 и 6 мес. В последующие годы изменение дозы альфакальцидола требовалось в тех случаях, когда при контрольном исследовании показатели гомеостаза кальция выходили за пределы колебаний нормы.

Анализ 5-летнего приема альфакальцидола в комбинации с карбонатом кальция проведен у 47 из 114 пациентов, которые не прекращали лечение весь период наблюдения и строго выполняли рекомендации (часть выбывших пациентов прервала лечение через 3 года, часть – через 4 года, часть – не закончила 5-летний прием препарата к моменту проведения анализа). Пациенты, закончившие 5-летний срок лечения, были в возрасте на начало исследования: 6 пациентов до 17 лет, 21 – от 17 до 40 лет и 20 – старше 40 лет), 75% из них к началу лечения имели один низкоэнергетический перелом или более.

Статистический анализ: для оценки результатов повторных клинических исследований использовался непараметрический дисперсионный анализ (критерий Фридмана) с дальнейшими парными сравнениями по критерию Ньюмена–Кейлса и при сравнении с результатами до лечения (контрольная группа) – критерий Даннета. В случаях, удовлетворяющих нормальному распределению (критерий Колмогорова–Смирного), применялся дисперсионный анализ повторных измерений с парными сравнениями по критерию Шеффе. Для простых парных сравнений использовали критерий Уилкоксона.

Критическое значение оценивалось при уровне значимости 0,05. Расчеты выполнены по программе SPSS-20 [7]

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За 5-летний период лечения прирост МПК в L1–L4 составил соответственно 1,19, 0,95, 2,16%. На 2-м и 4-м годах лечения прирост МПК оказался недостоверным. В шейке бедра достоверный прирост МПК отмечен после 3 лет лечения и продолжался на 4-м и 5-м годах лечения. Эффективность лечения увеличивалась с длительностью лечения, поэтому так важно было оценить безопасность проводимой терапии.

Динамика показателей гомеостаза кальция за 5-летний период представлена в таблице. Уровень общего кальция крови в целом в группе на протяжении всех лет оставался в пределах колебаний нормы. Однако относительно исходного значения (дисперсионный анализ) выявлялись достоверные различия ( $p < 0,001$ , критерий Фридмана). При парных сравнениях (рис. 1) установлено, что различия были неоднозначными: 1-й, 2-й и 3-й годы от начала лечения уровень общего кальция крови был достоверно ниже его

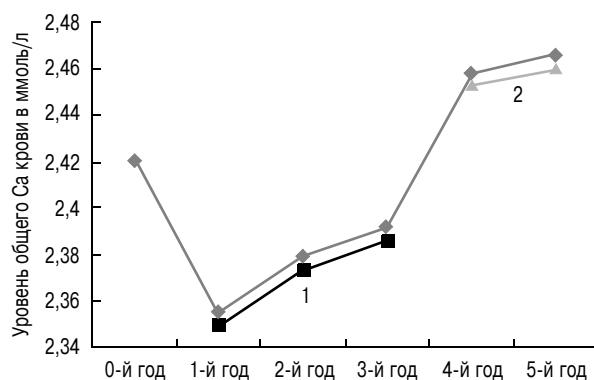


Рис. 1. Динамика уровня общего кальция крови за 5-летний период приема альфакальцидола:

1 – достоверное снижение относительно исходного 1, 2, 3-й год. 2 – достоверное повышение относительно исходного 4, 5-й год.

исходного значения, после 4-го и 5-го года лечения – достоверно выше ( $p < 0,05$ , критерий Ньюмена–Кейлса).

Индивидуальный разброс значений показателя менялся по годам (см. таблицу): самый большой разброс значений общего кальция крови имел место при включении в исследование, несколько меньше спустя 1 и 2 года от начала лечения. Следует отметить, что в эти временные промежутки у отдельных пациентов встречалась как гипокальциемия, так и гиперкальциемия. После 4-го и 5-го года лечения разброс значений стал меньше, индивидуальные значения не выходили за пределы колебания нормы. Ионизированный кальций в целом по группе на протяжении всех лет (см. таблицу) также оставался в пределах колебаний нормы. Однако парные (по годам) сравнения (рис. 2) показали, что после первого года лечения уровень ионизированного кальция, в отличие от общего кальция крови, достоверно

Динамика показателей гомеостаза кальция за 5-летний период приема альфакальцидола

Год лечения	Ca	Индивидуальный разброс Ca	Ca <sup>++</sup>	Индивидуальный разброс Ca	Ca сут. мочи	Индивидуальный разброс Ca сут. мочи
0	2,4202 ± 0,058	1,91–3,20	1,1104 ± 0,035	0,77–1,31	3,6474 ± 0,75	0,33–9,06
1	2,3550 ± 0,052	2,01–2,69	1,1676 ± 0,025	0,77–1,29	4,8600 ± 0,69	2,10–14,0
2	2,3789 ± 0,042	1,91–2,70	1,1978 ± 0,029	0,77–1,29	5,7516 ± 0,64	1,90–9,80
3	2,3917 ± 0,032	2,14–2,58	1,2100 ± 0,024	1,11–1,69	6,2358 ± 0,78	1,20–14,0
4	2,4578 ± 0,026	2,26–2,61	1,2452 ± 0,031	0,96–1,69	6,9579 ± 0,71	2,03–11,76
5	2,4654 ± 0,026	2,25–2,59	1,2372 ± 0,021	1,07–1,55	6,9784 ± 0,65	2,20–11,76

увеличился относительно исходного значения ( $p < 0,001$ , критерий Ньюмена–Кейлса). В последующем достоверное увеличение показателя имело место между 3-м и 4-м годом и недостоверное – между 2-м и 3-м и 4-м и 5-м годом лечения.

Выделение кальция с мочой на фоне лечения (см. таблицу, рис. 3) также увеличилось, причем достоверно относительно исходного уровня уже спустя год. При парных сравнениях по годам ус-

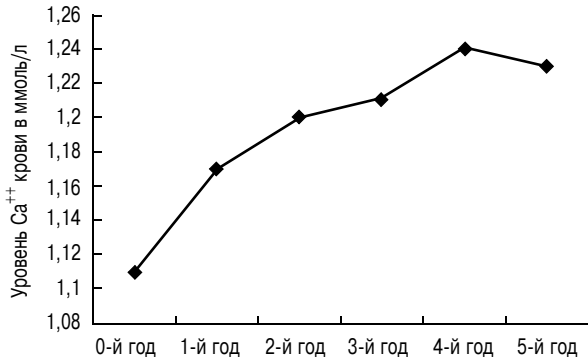


Рис. 2. Динамика уровня ионизированного кальция крови за 5-летний период приема альфакальцидола.

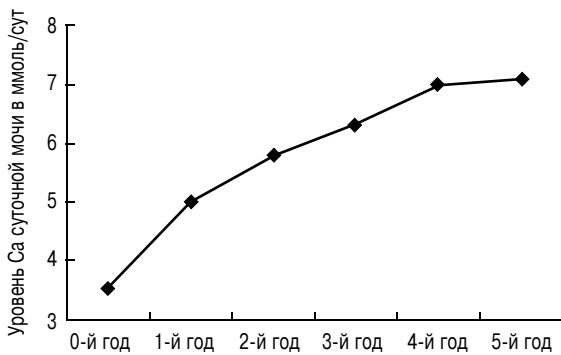


Рис. 3. Динамика выделения кальция за 5-летний период приема альфакальцидола.

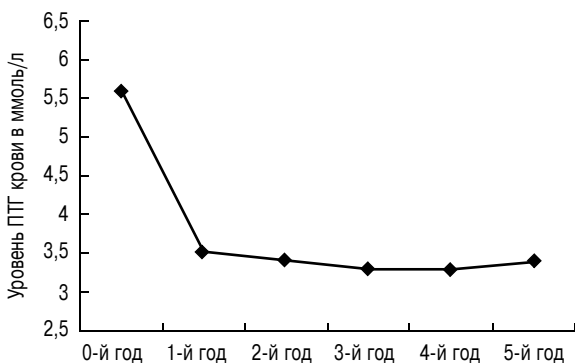


Рис. 4. Динамика паратгормона за 5-летний период приема альфакальцидола.

тановлено, что рост показателя продолжался и в последующем, причем это увеличение было достоверным между 1-м и 2-м, 3-м и 4-м годом лечения ( $p < 0,01$ , критерий Ньюмена–Кейлса) и недостоверным – между 2–3-м и 4–5-м годом. Следует отметить, что при включении в исследование у 12 пациентов из 47 была выявлена гипокальциурия, спустя год это отклонение имело место у 5 пациентов, в последующие годы оно не встречалось, но появились больные с гиперкальциурией. Их распределение по годам лечения представлено следующим образом: спустя 1 год – 5 человек, спустя 2 года – 10 пациентов, через 3 года – 12 больных, 4 года – 17 и 5 лет – 21 человек. Следует отметить, что степень гиперкальциурии была различной, соответственно по годам: 24,6, 8,6, 18,4, 17,4 и 10%.

Что касается паратгормона, то его исходный уровень (см. таблицу и рис. 4) в целом по группе до начала лечения оставался в пределах колебания нормы, хотя у отдельных пациентов был повышен, что расценивалось как проявление вторичного гиперпаратиреоза (10 человек из 47). Спустя год от начала комбинированной терапии, в целом по группе показатель достоверно снизился ( $p < 0,01$ , критерий Даннета), хотя у 2 больных оставался повышенным. Однако в последующие 4 года лечения его уровень оставался в целом по группе стабильным, и у отдельных больных не выходил за пределы колебания нормы.

Исследование уровня 25(ОН)D выполнено у 100% пациентов. Его значения выше 30 нг/мл были у 3 из 47, 20–30 нг/мл – у 21 из 47 пациентов, что расценивалось как умеренная D-недостаточность. Значения 25(ОН)D ниже 20 нг/мл имели место у 23 из 47 больных, что было расценено как D-дефицит.

По данным УЗИ, конкременты в почках обнаружены до начала лечения у 3 пациентов. На фоне лечения не выявлено новых случаев образования конкрементов в почках. В то же время у 2 из 3 пациентов, имевших это осложнение до начала лечения, к концу 3-го года лечения отмечена положительная динамика: уменьшились размер конкрементов и их количество.

Системный остеопороз относится к хронической патологии, которая требует непрерывного длительного лечения. В группу для лечения альфакальцидолом были включены пациенты с низкими значениями маркеров резорбции и костеоб-

разования, т.е. пациенты с низкооборотной или нормооборотной формой системного остеопороза. Использование альфакальцидола для лечения таких пациентов основывалось на способности препарата оказывать влияние (в зависимости от ситуации) на оба процесса ремоделирования [8]. Принималась во внимание также способность альфакальцидола влиять на миобласты и дифференцировку миоцитов [9], что снижает риск падений и тем самым переломов [10]. Проведенное исследование подтвердило эффективность проводимого лечения: за 5-летний период лечения 47 пациентов только в 2 случаях произошли переломы, причем в одном из них были указания на высокоэнергетическую травму. Эти данные дают основание считать, что число падений у больных снизилось. Эффективность лечения подтверждалась и динамикой МПК: ее достоверный прирост по Т-критерию в  $L_1-L_4$  происходил ежегодно, ( $p < 0,01 - p < 0,05$ , критерий Ньюмена–Кейлса, в абсолютных значениях МПК достоверно увеличилась на 1-м ( $p < 0,01$ ), 3-м ( $p < 0,05$ ) и 5-м ( $p < 0,01$ , критерий Ньюмена–Кейлса) годах лечения. В шейке бедра достоверные изменения МПК (Т-критерий) относительно исходных значений имели место только на 4-м и 5-м годах лечения ( $p < 0,01$ , критерий Ньюмена–Кейлса), в абсолютных значениях ( $p = 0,014$ , критерий Фридмана) – на 3-м и 5-м годах лечения ( $p < 0,05$ , критерий Даннета).

Эффективность лечения всегда соизмеряется с его безопасностью, особенно если это касается длительного применения лекарственных препаратов, тем более что альфакальцидол назначался в комбинации с карбонатом кальция. Включение карбоната кальция в комплексное лечение первичного системного остеопороза у мужчин, как и у женщин, обусловлено его биологической ролью в обеспечении нормальной деятельности органов и систем, в том числе прочности и качества костной ткани [11]. Целесообразность использования препаратов кальция в комплексном лечении и профилактике переломов у пациентов обоих полов с остеопорозом отмечена и в национальных рекомендациях ряда стран [12], хотя противники либо сомневаются в целесообразности его использования [13], либо считают, что прием препаратов кальция повышает риск сердечно-сосудистой патологии [14,15]. В нашем исследовании пациентам рекомендовался

прием 1000–1200 мг кальция в сутки, причем в виде препарата кальция только 500 мг. Карбонат кальция больные принимали во время еды, так как известно, что в этом случае карбонат кальция связывается с оксалатами, что предупреждает образование оксалатных камней в почках [16]. Опасность сердечно-сосудистых осложнений от назначенной дозы карбоната кальция, по нашему мнению, исключалась, так как угроза смерти от осложнений, связанных с потреблением кальция [17,18], возникает при приеме 1500 мг кальция в сутки или более, кроме того, в нашем исследовании проводился постоянный мониторинг показателей гомеостаза кальция. Динамика уровня общего и ионизированного кальция за 5-летний период лечения показала, что суточная доза карбоната кальция от 1000 до 1200 мг, в комбинации с альфакальцидолом способствовала нормализации уровня общего и ионизированного кальция крови с устранением случаев гиперкальциемии, которая имела место у некоторых больных до начала лечения. Нормализация показателей гомеостаза кальция отчетливо прослеживается с 3-го года лечения, для 4–5-го года – характерен минимальный разброс в пределах колебания нормы индивидуальных значений общего и ионизированного кальция, что также исключало возможность его побочных влияний. Следует отметить, что нормализация гомеостаза кальция крови мониторировалась коррекцией (уменьшением или увеличением) первоначальной дозы альфакальцидола. Чаще необходимость изменения дозы альфакальцидола возникала в течение первых 2 лет лечения, у отдельных больных это требовалось и на 3-м году. Именно мониторинг уровня кальция крови и мочи позволяет, по нашему мнению, исключить возможность негативного влияния комплекса альфакальцидола и кальция на сердечно-сосудистую систему. В то же время следует отметить, что «гарантом» достаточности дозы альфакальцидола в нашем исследовании было выделение кальция с мочой, превышающее верхнюю границу нормы на 10–15%; именно у таких пациентов оказался максимальным прирост МПК.

Отмеченное на 1-м и частично на 2-м году лечения снижение уровня паратгормона полагаем свидетельствует, что нормализуя (увеличивая) абсорбцию кальция из ЖКТ ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  участвует в синтезе Са-связывающего белка),

альфакальцидол опосредованно подавляет продукцию паратгормона, функция которого обычно нарастает в пожилом возрасте [19]. Кроме того, альфакальцидол оказывает прямое супрессивное влияние на паратгормон, тормозя пролиферацию клеток паращитовидных желез за счет индукции апоптоза, ослабления выработки паратгормона и уменьшения его высвобождения [19]. Под влиянием альфакальцидола уменьшается продукция провоспалительных цитокинов, (уровень некоторых из них начинает расти с возрастом), которые являются факторами не только активации остеокластов [20], но и провоцируют уменьшение мышечной массы, увеличивают риск переломов.

Преимущество использования альфакальцидола по сравнению с нативным витамином D [21] связывают прежде всего со снижением риска развития гиперкальциемии, так как действие препарата отсрочено из-за необходимости гидроксирования в печени. Кроме того, уровень альфакальцидола в крови не превышает критических значений, из-за его прямого связывания с рецепторами в органах-мишенях [22]. Пятилетний срок наблюдения за пациентами, включенными в настоящее исследование, подтвердил низкую вероятность развития гиперкальциемии при условии адекватного выбора дозы альфакальцидола и карбоната кальция на первом году лечения и мониторингования показателя гомеостаза кальция на протяжении всего периода лечения. Наблюдаемое в течение первых трех лет лечения достоверное снижение в целом по группе общего кальция крови и сокращения разброса его индивидуальных значений обусловлено купированием вторичного гиперпаратиреоза, имевшего место у части пациентов на фоне D-дефицита и D-недостаточности. Нормализация гомеостаза в свою очередь приводит к супрессии и апоптозу клеток околщитовидной железы [23], что исключает риск развития гиперкальциемии. Возможно, именно этим можно объяснить нормализацию уровня паратгормона спустя год от начала лечения. Индивидуальный подбор дозы альфакальцидола обеспечивается мониторингом уровня кальция на протяжении всего периода лечения с интервалом в 3 мес на 1-м году лечения и каждые 6 мес в последующем.

УЗИ, проводимое 1 раз в год, подтвердило мнение, что контролируемое лечение альфакаль-

цидолом не увеличивает риск камнеобразования в почках [24].

Таким образом, длительное наблюдение за пациентами, получающими комбинацию альфакальцидола с карбонатом кальция, позволило получить доказательства не только эффективности, но и безопасности лечения, ориентированного на индивидуальные особенности нарушения метаболизма костной ткани при первичных формах системного остеопороза у мужчин. Важным аспектом, обеспечивающим эффективность используемой комбинации препаратов для лечения системного остеопороза у мужчин, является мониторинг, которое, кроме того, позволяет на этапах лечения показать его пользу и помогает пациентам соблюдать режим лечения.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lips P., Duong T., Oleksik A., Black D., Cummings S., Cox D., Nickelsen T. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the multiple outcomes of raloxifene evaluation clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001 Mar; 86 (3): 1212-1221.
2. Nuti R., Bianchi G., Brandi M.L., Caudarella R., D'Erasmus E., Fiore C., Isaia G.C., Luisetto G., Muratore M., Oriente P., Ortolani S. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int.* 2006 Mar; 26 (5): 445-453. Epub. 2005 Nov. 10
3. Lau K.H.W., Baylink D.J. Treatment of 1,25(OH)2D3 (Dhormone) deficiency/resistance with D-hormone and analogs. *Osteologie.* 2001; 10: 28-39.
4. Рожинская Л.Я., Пигарова Е.А., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Ильин А.В. Дефицит витамина D: диагностика, лечение и профилактика, <http://endocrincentr.ru/images/material-images/>.
5. Porthouse J., Cockayne S., King C. et al. Randomised controlled trial of supplementation with calcium and cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ.* 2005; 1003-1006.
6. Avenell A.I., Mak J.C., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 14; 4: CD000227. doi: 10.1002/14651858.CD000227.pub4.
7. Стентон, Гланц. Медико-биологическая статистика. 1999: 438.
8. Shiraishi A.I., Takeda S., Masaki T., Higuchi Y., Uchiyama Y., Kubodera N., Sato K., Ikeda K., Nakamura T., Matsumoto T, Ogata E. Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct actions from estrogen. *J. Bone Miner Res.* 2000 Apr; 15 (4): 770-779.
9. Endo I.I., Inoue D., Mitsui T., Umaki Y., Akaike M., Yoshizawa T., Kato S., Matsumoto T. Deletion of vitamin D receptor gene in mice results in abnormal skeletal mus-



- cle development with deregulated expression of myoregulatory transcription factors. *Endocrinology*. 2003 Dec; 144 (12): 5138-5144. Epub 2003 Aug 13.
10. Dukas L.I., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S., Schacht E., Birkner-Binder D., Damm T.N., Thalmann B., Stähelin H.B. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004 Feb; 52 (2): 230-236.
  11. Varena M.I., Binelli L., Casari S., Zucchi F., Sinigaglia L. Effects of dietary calcium intake on body weight and prevalence of osteoporosis in early postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2007 Sep; 86 (3): 639-644.
  12. Bowring C., Cooper A., Cooper C., Davies C., Francis R., Kanis J.A., Marsh D., McCloskey E.V., Reid D.M., Selby P. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *J. Compston* | correspondence email. 2013 August; 4: 392-396.
  13. Shea B., Wells G., Cranney A., Zytaruk N., Robinson V., Griffith L., Ortiz Z., Peterson J., Adachi J., Tugwell P., Guyatt G. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. *Endocr. Rev.* 2002 Aug; 23 (4): 552-559.
  14. Michaëlsson K.I., Melhus H., Warensjö Lemming E., Wolk A., Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2013 Feb 12; 346: f228. doi: 10.1136/bmj.f228.
  15. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A., Grey A., MacLennan G.S., Gamble G.D., Reid I.R. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c3691. Published online 2010 Jul 29. doi: 10.1136/bmj.c3691.
  16. Ohgita S., Fujita T. Calcium decreases urinary oxalate Article in Japanese *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2000 Oct; 37 (10): 805-810.
  17. Xia Wang, Hongxia Chen, Yingying Ouyang, Jun Liu, Gang Zhao, Wei Bao, corresponding author and Maosheng Yan corresponding author. Dietary calcium intake and mortality risk from cardiovascular disease and all causes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Med.* 2014; 12: 158. Published online 2014 Sep 25. doi: 10.1186/s12916-014-0158-6.
  18. Xiao Q.I., Murphy R.A., Houston D.K., Harris T.B., Chow W.H., Park Y. Dietary and supplemental calcium intake and cardiovascular disease mortality: the National Institutes of Health-AARP diet and health study. *JAMA Intern. Med.* 2013 Apr 22; 173 (8): 639-46. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.3283.
  19. González M.T.I., Torregrosa J.V., Colomé E., Mendia A., Pavesi M. Efficacy of intravenous alfacalcidol in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients on hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2008; 108 (2): c141-7. doi: 10.1159/000115326. Epub 2008 Feb 6.
  20. Shiraki M.I., Fukuchi M., Kiriya T., Okamoto S., Ueno T., Sakamoto H., Nagai T. Alfacalcidol reduces accelerated bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J. Bone Miner. Metab.* 2004; 22 (4): 352-359.
  21. Richey F.I., Schacht E., Bruyere O., Ethgen O., Gourlay M., Reginster J.Y. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures: a comparative meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* 2005 Mar; 76 (3): 176-186. Epub 2005 Feb 7.
  22. Schacht E.I., Richey F., Reginster J.Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskel. Neuronal Interact.* 2005 Jul-Sep; 5 (3): 273-284.
  23. Jeffrey S., Greiwe, Bo Cheng, Deborah C. Rubin, Kevin E. Yarasheski and Clay F. Semenkovich Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor  $\alpha$  in frail elderly humans. February 2001. *The FASEB Journal* no. 2: 475-482.
  24. Khashayar Sakhaee, Naim M. Maalouf, Rajiv Kumar, Andreas Pasch, and Orson W. Moe. Nephrolithiasis-associated bone disease: pathogenesis and treatment options. *Kidney Int.* 2011 Feb; 79 (4): 393-403. Published online 2010 Dec 1. doi: 10.1038/ki.2010.473.

Поступила 07.04.2016

Принята к публикации 11.05.2016

Received 07.04.2016

Accepted 11.05. 2016

### Сведения об авторах

Родионова Светлана Семеновна — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Научно-клинического центра остеопороза ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова». 127, ул. Приорова, 10. Тел.: 8(495)601-44-07. E-mail: cito@cito-prior.ru.

Хакимов У.Р. — аспирант Научно-клинического центра остеопороза. ФГБУ «ЦИТО им. Н.Н. Приорова». 127, ул. Приорова, 10. Тел.: 8(495)601-44-07. E-mail: cito@cito-prior.ru.

### About the authors

Rodionova S.S. — d.m.n., Professor, Research and Clinical Center of osteoporosis FSBI «CITO NN Priorov» MoH RF. Tel.: 8(495)601-44-07. E-mail: cito@cito-prior.ru.

Hakimov U.R. — aspirant Clinical Research Center for osteoporosis FSBI «CITO NN Priorov» MoHRF.

## КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДИСТРОФИЕЙ

Л.Е. Теплинская<sup>1</sup>, Л.М. Балашова<sup>2</sup>, А.В. Попов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Московский научно-исследовательский институт глазных болезней имени Гельмгольца, Россия

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования.** Изучить показатели гуморального иммунитета и лечебное воздействие витаминно-минерального комплекса «Фокус» у больных ВМД.

**Материал и методы.** Обследованы 30 больных ВМД (60 глаз) с двусторонним процессом в возрасте от 55 до 85 лет ( $71,8 \pm 6,64$  года). В зависимости от стадии заболевания выделено 2 группы больных: 12 больных ВМД в ранней стадии (24 глаза) с двусторонним процессом в возрасте от 55 до 76 лет ( $68,8 \pm 6,64$  года) и 18 больных ВМД в поздней стадии (31 глаз) с двусторонним процессом в возрасте от 63 до 85 лет ( $73,8 \pm 5,84$  года). Перед обследованием у всех пациентов были собраны анамнестические данные. Стандартное офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения с коррекцией и без нее, определение времени сенсомоторной реакции (ВСМР) сетчатки, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, осмотр с трехзеркальной линзой Гольдмана, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), стереофотографирование глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

**Результаты.** Анализ анамнестических данных показал, что 28 из 30 больных имели сопутствующие соматические болезни в различных сочетаниях, чаще заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – 70% (21), болезни пищеварительной системы (ЖКТ) – 40% (12), артропатии/артрозы различного генеза – 33,3% (10), сахарный диабет (СД) типа 2 – 20% (6), заболевания почек – 16,7% (5), остеохондроз – 23,3% (7), только 2 пациента (6,7%) были практически здоровы. По 5–6 хронических соматических заболеваний имели 43,3% (13 больных), из них 69,2% (9) женщины. Пациенты, имеющие 3–4 заболевания, составили 20% (6 больных) и 2 недуга – 30% (9 больных). Среди больных с заболеванием ССС преобладали лица с гипертонической болезнью – 66,7% (20), ишемической болезнью сердца – 30% (9), атеросклерозом – 23,3% (7). Среди больных с заболеваниями ЖКТ преобладали лица с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, гастритом, холециститом, больные с патологией почек – лица с нефритом, пиелонефритом, неврифицированной нефропатией. Среди больных с артропатией – ревматоидный артрит и артрит/артроз обменного происхождения. В структуре соматической патологии в зависимости от стадии ВМД значительных различий не обнаружено.

**Заключение.** Результаты наших исследований свидетельствуют о том, что вторичная макулярная дистрофия развивается у пожилых больных с полиморбидным фоном, соответствующим естественному физиологическому старению, причем несколько чаще у лиц с хронической патологией 5–6 видов. Эта возрастная категория составляет основную часть «популяции» больных возрастной макулярной дистрофией. Определенные нами изменения системного гуморального звена иммунитета у 25,9–27,6% пациентов (гипериммуноглобулинемия, нарушение комплексо- и аутоантителобразования) находятся во взаимосвязи с установленной общесоматической патологией и соответствуют возрастной инволюции. ВМД протекает в основном на фоне нормальных показателей локального IgA. Вместе с тем дефицит IgA в слезной жидкости сопутствовал наличию на глазном дне множественных мягких сливных друз, кист сетчатки, новообразованных сосудов, отслойки пигментного и нейроэпителия, а также субретинального фиброза и неоваскулярных мембран при низких показателях времени сенсомоторной реакции, обилии скотом и низкой остроте зрения.

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дистрофия, клинический и иммунный статус, пожилые пациенты

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DYSTROPHYL. W. Teplinskaya<sup>1</sup>, L. M. Balashova<sup>2</sup>, A. V. Popov<sup>2</sup><sup>1</sup> *Moscow Research Institute of Eye Diseases named after Helmholtz, Russia*<sup>2</sup> *Medical University Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of Russian Ministry of Health, Moscow, Russia*

**Objective.** Aim of the study. To study the indices of humoral immunity and curative effects of vitamin and mineral complex «Focus» in patients with AMD.

**Material and methods.** The study included 30 patients with AMD (60 eyes) with a two-way process between the ages of 55 to 85 years ( $71,8 \pm 6,64$  years). Depending on the stage of the disease patients allocated to two groups: 12 patients in the early stages of AMD (24 eyes) with a two-way process in age from 55 to 76 years ( $68,8 \pm 6,64$  years) and 18 patients in the late stage ARMD (31 eyes) with a two-way process in age from 63 to 85 years ( $73,8 \pm 5,84$  years). Before the examination in all patients were collected anamnestic data. Standard ophthalmologic examination included visual acuity with correction and without it, the determination of the time of sensorimotor responses (VSMR) retina, tonometry, biomicroscopy, ophthalmoscopy, examination on three mirror Goldmann lens, fluorescein angiography (FAG), stereophotography of fundus, optical coherence tomography (OCT).

**Results.** Analysis of anamnestic data showed that 28 of 30 patients had concomitant somatic disease in various combinations, often diseases of the cardiovascular system (CVS) – 70% (21), diseases of the digestive system (GI) – 40% (12), arthropathy/arthrosis various genesis – 33.3% (10), diabetes mellitus (DM), type 2 – 20% (6), kidney disease – 16,7 (5), osteochondrosis – 23.3% (7), only two patients (6,7%) were practically healthy. At 5–6, chronic somatic diseases were 43.3% (13 patients), of which 69,2% (9) women. Patients having 3–4 disease accounted for 20% (6 patients) and 2 disease – 30% (9 patients). Among patients with cardiovascular disease prevailed person with hypertension – 66,7% (20), ischemic heart disease – 30% (9), atherosclerosis – 23,3% (7). Among patients with gastrointestinal diseases dominated by those with duodenal ulcer, gastritis, cholecystitis, patients with kidney disease – a person with nephritis, pyelonephritis, unverified nephropathy. Among patients with arthropathy – rheumatoid arthritis and arthritis/osteoarthritis exchange origin. In the structure of somatic pathologies depending on the stage of AMD significant differences were found.

**Conclusion.** Our findings indicate that secondary macular degeneration develops in older patients with polymorbidity background corresponding natural physiological aging, and somewhat more often in individuals with chronic pathology of 5–6 species. This age group makes up the bulk of the «population» of patients with age-related macular degeneration. Certain changes in our system of humoral immunity from 25,9–27,6% of patients (hyperimmune, violation of the complex and auto antibody creation) are installed in conjunction with somatic pathology and match age involution. AMD occurs mainly in the background of normal indicators of local Ig A. However, IgA deficiency in the tear fluid was accompanied by the presence of the fundus multiple soft confluent drusen, retinal cysts, newly formed blood vessels, pigment and neuroepithelium detachment, and subretinal fibrosis and neovascular membranes at low performance time sensorimotor reaction, the abundance of livestock and low visual acuity.

**Keywords:** age-related macular degeneration, clinical and immune status of the elderly

С иммунологической точки зрения лечение возрастной макулярной дистрофии (ВМД) тесно связано с необходимостью детальной оценки генетического и иммунного статуса пациента, поиском и использованием на этой основе эффективной терапии.

Изучение взаимосвязи иммунного статуса больных с ВМД и ее клинических проявлений может уточнить вопросы ее патогенеза.

В литературе имеются единичные исследования иммунного статуса больных при различных патологических состояниях пигментного эпителия и хориоидеи. Так, у больных с дистрофическими заболеваниями глаз [5], субретинальной неоваскулярной мембраной (СНМ) [6] отмечены изменения иммунного статуса: нарушение Т-клеточного и гуморального иммунитета (угнетение функциональной активности лимфоцитов, гипериммуноглобулинемия) [4].

В исследованиях Joachim и соавт. [8] было продемонстрировано, что повышенное содержание противосетчаточных аутоантител IgG характерно для больных с влажной формой ВМД. В исследованиях С. Baudouin и соавт. (1992) и Н. Chen и соавт. (1993) [14, 15] показано большое содержание иммуноглобулинов G, A и M в СНМ, строме и сосудистой стенке.

Методики иммунокоррекции перспективны у больных с тяжелой патологией глаз. У больных в ранней стадии ВМД для коррекции иммунного дисбаланса применяют иммуномодуляторы, физиотерапевтические методики (внутрисосудистое лазерное облучение крови – ВЛОК), обладающие выраженным иммуномодулирующим свойством [2]. В офтальмологии метод применяется с начала девяностых годов, в том числе и для лечения дистрофической патологии сетчатки [3, 1].

Появление и скорость прогрессирования начальных и неоваскулярных форм ВМД связаны с недостаточностью одного из основных механизмов действия лютеина и зеаксантина, находящихся в макуле, – антиоксидантного [7, 9-13]. Эти каротиноиды в норме находятся в желтом пятне и оказывают протекторное действие в отношении фотохимического повреждения сетчатки.

Одним из источников макулярных пигментов и микроэлементов может служить витаминно-минеральный комплекс «Фокус».

**Цель исследования:** изучить показатели гуморального иммунитета и лечебное воздействие витаминно-минерального комплекса «Фокус» у больных ВМД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 30 больных ВМД (60 глаз) с двусторонним процессом в возрасте от 55 до 85 лет ( $71,8 \pm 6,64$  года). В зависимости от стадии заболевания выделено 2 группы больных: 12 больных ВМД в ранней стадии (24 глаза) с двусторонним процессом в возрасте от 55 до 76 лет ( $68,8 \pm 6,64$  года) и 18 больных ВМД в поздней стадии (31 глаз) с двусторонним процессом в возрасте от 63 до 85 лет ( $73,8 \pm 5,84$  года). Перед обследованием у всех пациентов были собраны анамнестические данные.

Стандартное офтальмологическое обследование включало определение остроты зрения с коррекцией и без нее, определение времени сенсомоторной реакции (ВСМР) сетчатки, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, осмотр с трехзеркальной линзой Гольдмана, флюоресцентную ангиографию (ФАГ), стереофотографирование глазного дна, оптическую когерентную томографию (ОКТ).

ВМД ранней стадии характеризовалась наличием немногочисленных друз в центральной области сетчатки, перераспределением пигмента и единичными дистрофическими очажками. Друзы определялись как мелкие бледно-желтые очажки с полиморфными краями. Подсчитывали количество друз в радиусе 2250 мкм от центральной ямки (fovea). В ранней стадии (друзообразование) в основном наблюдались относительные скотомы в зонах измененной сетчатки. При центральном расположении ВМД они чаще всего располагались в пределах  $0-5^\circ$ . Абсолютные скотомы определялись крайне редко.

В поздней стадии ВМД характерны образование множественных кист сетчатки, отслойка пигментного и нейрорепителлия, наличие под сетчаткой и в сосудистой оболочке новообразованных сосудов, а также субретинального фиброза и неоваскулярных мембран, у больных влажной формой ВМД было не только большое количество относительных скотом в пределах  $5^\circ-10^\circ$  и  $0-10^\circ$ , но и наличие постоянных абсолютных скотом в центральной зоне сетчатки. Локализация изменений соответствовала месторасположению скотом в поле зрения и выраженности клинической картины.

Для характеристики гуморального иммунного статуса определяли содержание иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M в сыворотке крови (СК) и слезной жидкости (СЖ) обоих глаз методом Манчини, концентрацию циркулирующих иммунных комплексов

(ЦИК) с помощью 3% ПЭГ-теста, наличие аутоантител к ДНК нативной и денатурированной (ДНКн.д.) методом ИФА с набором тест-систем фирмы «Навина».

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных показал, что 28 из 30 больных имели сопутствующие соматические болезни в различных сочетаниях, чаще заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) – 70% (21), болезни пищеварительной системы (ЖКТ) – 40% (12), артропатии/артрозы различного генеза – 33,3% (10), сахарный диабет (СД) типа 2 – 20% (6), заболевания почек – 16,7 (5), остеохондроз – 23,3% (7), только 2 пациента (6,7%) были практически здоровы. По 5–6 хронических соматических заболеваний имели 43,3% (13 больных), из них 69,2% (9) женщин. Пациенты, имеющие 3–4 заболевания, составили 20% (6 больных) и 2 недуга – 30% (9 больных). Среди больных с заболеванием ССС преобладали лица с гипертонической болезнью – 66,7% (20), ишемической болезнью сердца – 30% (9), атеросклерозом – 23,3% (7). Среди больных с заболеваниями ЖКТ преобладали лица с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, гастритом, холециститом. Больные с патологией почек – лица с нефритом, пиелонефритом, неverified нефропатией. Среди больных с артропатией – ревматоидный артрит и артрит/артроз обменного происхождения. В структуре соматической патологии в зависимости от стадии ВМД значительных различий не обнаружено (табл. 1).

Таким образом, наши исследования указывают на полиморфный спектр хронической соматической патологии у больных, соответствующий естественному физиологическому процессу старения.

Исследования гуморального звена иммунитета существенных изменений в содержании иммуноглобулинов и ЦИК не выявили. Гаммапатия определялась у 34,5% больных ВМД преимущественно в виде гипериммуноглобулинемии (27,6%) в различных комбинациях класса G, A, M: IgG + M 10,3% (3 больных), IgG + A 6,9%, у 10,3% пациентов (3) установлена моноклональная гипериммуноглобулинемия класса G. У 2 больных (6,9%) с аутоиммунным тиреоидитом, СД типа 2, язвенной болезнью, гипертони-

ческой болезнью (ГБ), артропатией неизвестного генеза обнаружена гипоиммуноглобулинемия класса G. Гипериммуноглобулинемия была связана с наличием у больных артро- и нефропатии, ГБ и заболеваний ЖКТ. Высокая концентрация циркулирующего иммунокомплекса (ЦИК) установлена у 27,6% больных (8) и также ассоциировалась с указанной патологией. Изменения гуморального звена иммунитета определялись с одинаковой частотой у больных и в ранней и в поздней стадии ВМД (табл. 2).

Одновременно у 7 из 27 больных (25,9%) определялись антитела в различных сочетаниях к ДНК нативной и денатурированной. Во всех

Таблица 1  
Больные, отягощенные соматической патологией в зависимости от тяжести ВМД

Число болезней	Ранняя стадия n = 18		Поздняя стадия n = 12		Всего n = 30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
5–6	6	33,3	7	58,3	13	43,4
3–4	5	27,8	1	8,3	6	20,0
2	5	27,8	4	33,3	9	30,0
Здоровые	2	11,1	–	–	2	6,6
Итого	18	100,0	12	100,0	30	100,0

Таблица 2  
Общесоматическая патология у больных ВМД разных стадий

Болезни	Всего n = 30		Ранняя стадия n = 12		Поздняя стадия n = 18	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Гипертоническая болезнь	20	66,7	9	75,0	11	61,1
Ишемическая болезнь сердца	9	30,0	3	25,0	6	33,3
Атеросклероз	7	23,3	3	25,0	4	22,2
Заболевания желудочно-кишечного тракта	12	40,0	5	41,7	7	38,9
Артропатии	10	33,3	4	33,3	6	33,3
Сахарный диабет типа 2	6	20,0	3	25,0	3	16,7
Нефропатии	5	16,7	3	25,0	2	11,1
Остеохондроз	7	23,3	2	16,7	5	27,8

Таблица 3

Показатели гуморального иммунного ответа у пациентов

Иммунологические показатели	n = 29 больных									
	↓			↑			N			
	абс.	%	M ± m	абс.	%	M ± m	абс.	%	M ± m	
Ig сыворотки крови класса:										
G	2	6,9	1251,0 ± 492,1	8	27,6	1411,0 ± 541,8	19	65,5	1153,3 ± 430,9	
A	—	—	259,3 ± 103,8	4	13,8	267,0 ± 113,5	25	86,2	254,7 ± 97,2	
M	—	—	141,3 ± 42,8	3	10,3	151,6 ± 51,7	26	89,7	135,0 ± 34,9	
ЦИК	—	—	131,3 ± 53,7	7	24,1	127,5 ± 50,3	22	75,9	133,6 ± 55,6	

Примечание: ↓ – показатель ниже нормы, ↑ – показатель выше нормы, N – показатель в пределах нормы.

Таблица 4

IgA слезной жидкости в зависимости от стадии ВМД

Показатели Ig A	Исходные концентрации								
	вся группа (n = 37 глаз, 26 б-х)			ранняя стадия (n = 14 глаз, 10 б-х)			поздняя стадия (n = 23 глаза, 16 б-х)		
	абс.	%	M ± m ед ОП	абс.	%	M ± m ед ОП	абс.	%	M ± m ед ОП
↓	8	21,6		3	21,43		5	21,7	
↑	1	2,7	8,86 ± 4,88	1	7,14	9,29 ± 5,36	—	—	8,6 ± 4,5
N	28	75,7		10	71,43		18	78,3	

Примечание: ↓ – ниже нормы, ↑ – выше нормы, N – в пределах нормы. ОП – оптическая плотность.

случаях обнаружение аутоантител соответствовало наличию в анамнезе хронических соматических заболеваний опорно-двигательного аппарата (7), ГБ (5), ЖКТ (2), СД (2), в 71,4% гиперконцентрации Ig и нарушению комплексобразования, в 28,6% – наличию аутоантител при нормальных показателях гуморального иммунитета, но при наличии СД типа 2, артропатии, ГБ.

Локальный иммунный ответ характеризовался присутствием в СЖ IgA, содержанием в следовых количествах IgG и отсутствием IgM. В целом по группе содержание IgA в большинстве глаз (75,7%) соответствовало (находилось в референтном интервале) показателям нормы, дефицит IgA обнаруживался в 21% глаз преимущественно в поздней стадии ВМД (62,5%) с тяжелой клинической симптоматикой и большим числом относительных и абсолютных скотом (19,800 ± 2,719 в зоне 0–5°, 3,600 ± 0,653 в зоне 5–10°, 23,400 ± 2,781 в зоне 0–10° и 8,100 ± 2,509 в зоне 0–5°, 1,900 ± 0,808 в зоне 5–10°, 9,900 ± 2,630 в зоне 0–10° соответ-

венно), нарушением светочувствительности со снижением ВСМР (0,858 ± 0,058 сек.) и низкой остротой зрения (0,143 ± 0,229). Повышенное содержание IgA определялось в одном глазу. Сниженная концентрация IgA в 37,5% глаз в ранней стадии ВМД с высокой остротой зрения (0,9 ± 0,14) соответствовала клинической картине переходного состояния в позднюю стадию ВМД по наличию множественных мягких сливных друз (табл. 3).

**ВЫВОДЫ**

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что вторичная макулярная дистрофия развивается у пожилых больных с полиморбидным фоном, соответствующим естественному физиологическому старению, причем несколько чаще у лиц с хронической патологией 5–6 видов. Эта возрастная категория составляет основную часть «популяции» больных возрастной макулярной дистрофией. Определенные нами изменения системного гуморального звена иммунитета у 25,9–27,6% пациентов (ги-

периммуноглобулинемия, нарушение комплексов аутоантителобразования) находятся во взаимосвязи с установленной общесоматической патологией и соответствуют возрастной инволюции. ВМД протекает в основном на фоне нормальных показателей локального IgA. Вместе с тем дефицит IgA в слезной жидкости сопутствовал наличию на глазном дне множественных мягких сливных друз, кист сетчатки, новообразованных сосудов, отслойки пигментного и нейроэпителия, а также субретинального фиброза и неоваскулярных мембран при низких показателях времени сенсомоторной реакции, обилии скотом и низкой остроте зрения (табл. 4).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Балашова Л.М. Роль иммуногемостатических факторов в патогенезе, клинике и рациональном лечении пролиферативных процессов при первичной открытоугольной глаукоме, дистрофической отслойке сетчатки и диабетической ретинопатии. Дис. д-ра мед. наук. М.: 1998.
2. Гамалея Н.Ф., Стадник В.Я., Рудых З.М. и др. Экспериментальное обоснование и первый опыт применения внутривенного лазерного облучения крови в онкологии. Эксперим. онкол. 1988; 2: 60-63.
3. Козлов В.И., Литвин Ф.Б., Герман О.А. Стимулирующее влияние излучения гелий-неонового лазера на микроциркуляцию. Применение лазеров в хирургии и медицине. М.: 1988: 525.
4. Петров Р.В., Череев А.Н., Ковальчук Л.В. Проблемы клинической иммунологии на современном этапе. Иммунология. 1984; 6: 9-12.
5. Стукалов С.Е., Писаренко С.Л., Щепетнева М.А. Иммунологические исследования при дистрофических заболеваниях глазного дна. Офтальмол. журн. 1992; 1: 8-12.
6. Теплинская Л.Е., Калибердина А.Ф., Кацнельсон Л.А., Зайцева Н.С. Иммунологические нарушения у больных идиопатической субретинальной неоваскулярной мембраной. Вестн. офтальмол. 1992; 2: 36-38.
7. Eye Disease Case-Control Study Group. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Arch. Ophthalmol. 1993; 111: 104-109.
8. Joachim S.C., Bruns K., Lackner K.J., Pfeiffer N., Grus F.H. Analysis of IgG antibody patterns against retinal antigens and antibodies to alpha-crystallin, GFAP, and alpha-enolase in sera of patients with «wet» age-related macular degeneration. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007, May; 245 (5): 619-626. Epub 2006 Oct 13.
9. Khachik F. et al. Identification of lutein and zeaxanthin oxidation products in human and monkey retina. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1997; 38: 1802-1811.
10. Krinsky N.I. et al. Biologic mechanisms of the protective role of lutein and zeaxanthin in the eye. Ann. Rev. Nutr. 2003; 23: 171-201.
11. Landrum J.T. et al. Lutein, zeaxanthin and the macular pigment. Arch. Biochem. Biophys. 2001; 385: 28-40.
12. Pauleikhoff D. et al. Makulares Pigment bei Personen mit Oder ohne Altersbedingte Makuladegeneration.
13. Schalch W. Carotenoids in the retina – a review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxygen. Switzerland 1992, Birkhauser-Verlag Basel.
14. Schmidt-Erfurth U., Hasan T. Mechanismus of Action of Photodynamic Therapy with Verteporfin for the Treatment of Age Related Macular Degeneration. Surv. Ophthalmol. 2000; 45: 195-214.
15. Schmidt-Erfurth U., Miller J., Sickenberg M. Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1998; 236: 365-374.

Поступила 19.09.2015

Принята к опубликованию 12.05.2016

Received 19.09.2015

Accepted 12.05.2016

## Сведения об авторах

Теплинская Людмила Евгеньевна – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела иммунологии и вирусологии МНИИ ГБ им. Гельмгольца

Балашова Лариса Маратовна – д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательской лаборатории офтальмологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: 8-909-985-81-84. E-mail: bim1962@yandex.ru.

Попов Андрей Владимирович – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник лаборатории офтальмологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Тел.: 8-926-587-85-37. E-mail: doca@list.ru.

## About the authors

Teplinskaya L.E. – MD Professor, Chef Researcher at the Department of immunology and virology MNII GB them. Heimboltz.

Balashova L.M. – MD Professor, Head of the Research laboratory of ophthalmology RNIMU them. N. Pirogov. Tel.: 8-909-985-81-84. E-mail: bim1962@yandex.ru.

Popov A.V. – cand. Honey. Sarche Sciences Researcher laboratory of ophthalmology. Tel.: 8-926-587-85-37. E-mail: doc@list.ru.

## ИНКРЕТИНОВАЯ ТЕРАПИЯ И САМОКОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ – ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ КОМПЛАЕНТНОСТИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 В ПЕРИОД РЕЛИГИОЗНОГО ПОСТА

А.С. Аметов, Л.Л. Камынина

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»,  
Москва, Россия

**Цель исследования.** Показать важность использования инкретиновой терапии и проведения самоконтроля гликемии среди пожилых пациентов с сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста.

**Материал и методы.** В исследование включены 104 пациента (56 женщин, 48 мужчин) в возрасте 61–78 лет (медиана (Me) – 69) с СД 2, соблюдавшие многодневные посты и наблюдавшиеся в Окружном эндокринологическом отделении Северного автономного округа Москвы. Информация о качестве гликемического контроля (уровень гликемии натощак (ГН), постприандиальной гликемии (ППГ), вариабельности гликемии (ВГл) – показателе МАGЕскг), суточной калорийности и квоте основных составляющих пищи основывалась на данных дневников самоконтроля гликемии (СКГ) и пищевых дневников, заполняемых пациентами не только в продолжение поста, но и в предшествующие и последующие посту периоды.

**Результаты.** Данные исследования подтверждают положение о том, что при желании пациента с СД 2 соблюдать многодневные посты в большинстве случаев диабет не является противопоказанием к выполнению религиозных правил многодневных и однодневных постов. Обязательное условие выполнения религиозных предписаний – это прежде всего тщательный самоконтроль гликемии, рациональное по квоте углеводов и суточной калорийности питание, хороший длительный контроль гликемии. При необходимости должна быть своевременно проведена коррекция схемы сахароснижающей терапии. В период поста предпочтение следует отдавать использованию сахароснижающих препаратов с антигипергликемическим действием – метформина и иДПП-4 (ситаглиптин).

**Заключение.** Соблюдение пищевых ограничений религиозного поста пожилыми пациентами с СД 2 является безопасным при условии сохранения хорошего качества гликемического контроля и оказывает положительное влияние на повышение комплаентности пациента с СД 2.

Условиями повышения комплаентности и достижения активного управления СД 2 у пожилых пациентов являются использование инкретиновой терапии и самоконтроль гликемии.

**Ключевые слова:** сахарный диабет типа 2, пожилые, инкретины, ситаглиптин, комплаентность, терапевтическое обучение

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

## THE INCRETIN THERAPY AND THE BLOOD GLUCOSE SELF-MONITORING AS A WAYS TO INCREASING OF THE COMPLIANCE OF AN ELDERLY WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AT THE RELIGIOUS FASTING

A.S. Ametov, L.L. Kamynina

Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chief of the Endocrinology and Diabetology Department



**Objective.** The paper discusses the importance of the incretin therapy and the blood glucose self-monitoring for the increasing of the compliance among elderly with type 2 diabetes mellitus at the religious fasting.

**Subjects and methods.** The study included 104 patients (56 women, 48 men) aged 61–78 years (median (Me) – 69) with type 2 diabetes who had multi-day fasts and were observed in the endocrinology department of the North District of the Autonomous District of Moscow. Information about the quality of glycemic control (level of fasting plasma glucose (FPG), postprandial glucose (PPG), variability of blood glucose – Score MAGEsq), daily caloric and quota main components of food based on data from the diaries of self-monitoring blood glucose (SAG) and the food diaries, filled patients not only during fasting, but in the preceding and subsequent post periods.

**Results.** These studies support the position that, if desired, a patient with type 2 diabetes to comply with multiday positions in most cases, diabetes is not a contraindication to the implementation of religious rules, and multi-day day fasts. Prerequisite implementation of religious prescriptions – is first of all a thorough self-monitoring blood glucose, quota management on carbohydrates and daily caloric food, a good long-term glycemic control. If necessary, it should be carried out promptly correction of glucose-lowering regimens. During the period of fasting preference should be given to the use of glucose-lowering drugs with antihyperglycemic effect – metformin and the PID-4 (sitagliptin).

**Conclusion.** Compliance with food restrictions of religious fasting in elderly patients with type 2 diabetes is safe while maintaining a good quality of glycemic control and has a positive impact on improving patient noncompliance with type 2. The conditions improve compliance and achieve active control of type 2 diabetes in elderly patients is the use of incretin therapy and blood glucose self-monitoring.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus, elderly, incretins, sitagliptin, compliance, therapeutic education

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) – прогрессирующее неинфекционное социально-значимое заболевание, в настоящее время рассматривается в рамках и соматопсихической патологии, поскольку связан с тревожными и депрессивными состояниями. Так, сообщается, что данные состояния встречаются у 40% пациентов с впервые установленным диагнозом СД 2, что не позволяет достичь высокого уровня комплаентности и адекватного долгосрочного управления заболеванием [1]. При этом тяжелая форма депрессии, диагностируемая у пациентов с сахарным диабетом, по данным статистической оценки общей смертности, уже через 7 лет становится причиной смерти половины из них [2].

СД 2 и депрессия имеют общую патофизиологическую основу – это снижение действия инсулина, плохой гликемический контроль гипогликемии, окислительный стресс, гиперпродукция глюкокортикоидов и нарушение активности в гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системе. Эти изменения сопровождаются нейроанатомическими и нейрохимическими нарушениями, электрофизиологическим дефицитом, дисбалансом процессов возбуждения и торможения в

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

структурах головного мозга, снижением когнитивных способностей. В экспериментальных условиях установлено, что материальным субстратом депрессии при СД 2 является дефицит нейропластичности на уровне префронтальной коры, гиппокампа и миндалевидных ядер [3]. Депрессия достоверно значимо ухудшает качество гликемического контроля (рис. 1), что обусловлено значительным снижением комплаентности, не-

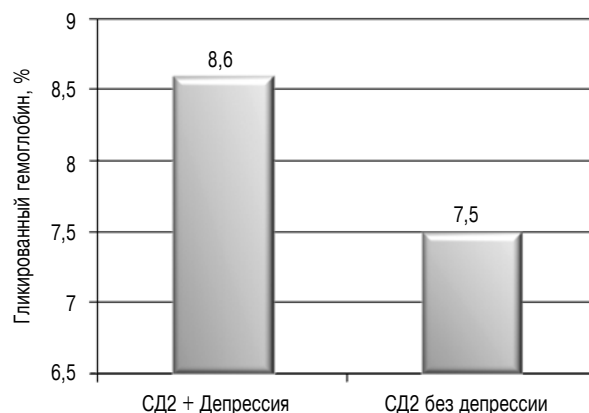


Рис. 1. Влияние депрессии на качество гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [4].

способностью посещать занятия в Школе сахарного диабета, недостаточным усвоением знаний, а также чередованием периодов избыточного и недостаточного питания.

Между тем СД 2 — заболевание, успех терапии которого обусловлен адекватным поведением пациента. В настоящее время предложена концепция «проблемного пациента» («challenging patient»), предполагающая учет психологических трудностей процесса обучения и низкий уровень обучаемости пациента. Даже «изолированная» комплаентность в отношении приема препарата (максимальная балльная оценка по анкете Мориски-Грина) без дополнительной адаптации и умения адекватно действовать в проблемных ситуациях не позволяет достичь эффективного гликемического контроля.

В исследовании, оценивающем комплаентность к приему препаратов у пациентов с хроническими заболеваниями, показано, что степень лекарственной комплаентности у пациентов с СД 2 составляет лишь 80% [5]. Общими причинами снижения комплаентности служат факторы, связанные как с пациентом, так и с режимом дозирования. К факторам, связанным с пациентом, относятся страх, в том числе — перед нововведениями, самореализация, вера в здоровье, депрессия, отсутствие доверия или неверие в пользу приема препарата, забывчивость в отношении приема адекватной дозы. С лекарственными средствами связаны комплексность действия, кратность приема, стоимость, побочные явления, влияние на образ жизни [6]. Проблемы, перечисленные выше, в значительной мере усугубляются у пожилых пациентов.

В настоящее время позиционируется индивидуализированный подход к установлению целевых значений гликемии и их возраст-ассоциированность [7,8]. Так, у пожилых пациентов с СД 2 целевой уровень гликированного гемоглобина  $HbA_{1c}$  варьирует в диапазоне менее 7–8% в зависимости от возраста (ожидаемой продолжительности жизни), наличия тяжелых коморбидных состояний, риска гипогликемий. Между тем продолжительность жизни пациентов с СД 2 в РФ уже превышает общепопуляционную. Высокомотивированным пациентам, в том числе — настроенным на соблюдение пищевых предписаний религиозного поста, допускаются более жесткие целевые значения гликемического контроля.

**Цель:** исследовать гликемические и негликемические аспекты соблюдения многодневного религиозного поста у пожилых православных па-

циентов с СД 2 и определить значение в повышении комплаентности инкретиновой терапии и самоконтроля гликемии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наблюдательное исследование включены 104 пациента (56 женщин, 48 мужчин) в возрасте 61–78 лет (медиана (Me) — 69) с СД 2, соблюдавшие многодневные посты (Великий и Рождественский) и наблюдавшиеся в Окружном эндокринологическом отделении Северного автономного округа Москвы. Информация о качестве гликемического контроля (уровень гликемии натощак (ГН), постприандиальной гликемии (ППГ), вариабельности гликемии (ВГл) — показателем  $MAGE_{скг}$ ), суточной калорийности и квоте основных составляющих пищи основывалась на данных дневников самоконтроля гликемии (СКГ) и пищевых дневников, заполняемых пациентами не только в продолжение поста, но и в предшествующие и последующие посту периоды. Гипогликемия в зависимости от уровня зафиксированной гликемии классифицировалась как легкая, средней степени тяжести и тяжелая менее 4; 3,2 и 2,2 ммоль/л соответственно. Оценена также динамика антропометрических показателей — массы тела и окружности талии (ОТ). Терапию ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4 — ситаглиптин) получали 56 пациентов: 9 — в виде монотерапии, 24 — в комбинации с метформином (МФ), 23 — с МФ и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ), 13 — с инсулином пролонгированного действия (ИПД). Лекарственная комплаентность оценена методом анкетирования по Шкале комплаентности Мориски-Грина. Выраженность депрессии оценивалась с помощью шкалы Бека. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы Statistica 6.0 для Microsoft for Windows методами параметрической и непараметрической статистики с оценкой критерия Стьюдента и Манна-Уитни (различия оценивались как достоверно значимые при  $p < 0,05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В продолжение всего периода поста пищевые предписания соблюдали большинство пожилых пациентов — 64,6% (49 женщин, 19 мужчин). При этом 14 пациентов — только на «самых строгих» 1, 4 и 7-й неделе Великого поста. Из-за плохого гликемического контроля не завершили пищевой пост 13 пациентов, у которых квота углеводов превышала рекомендуемую и соответствующий показатель вне периода поста. У 17 пациентов, принимающих препараты сульфонилмочевины (ПСМ), отмечались более частые эпизоды легкой (не имеющей клинического значения) гипогликемии, что в 5 случаях предопределило снижение дозы глибенкламида, в 6 других —

необходимость переключения глибенкламида на глимепирид и в 6 наблюдениях – на иДПП-4. У пациентов на инсулинотерапии снижение суточной калорийности сопровождалось снижением суточной дозы инсулина в среднем на 8%. У пациентов, превысивших квоту углеводов в питании, был более высокий уровень постпрандиальной гликемии и вариабельности гликемии. После коррекции пищевого рациона по времени приема пищи, количеству и балансу ее основных компонентов (прежде всего углеводов) эпизоды постпрандиальной гипергликемии у них были устранены. Меньшее число гипогликемий (подтвержденных по данным СКГ и симптоматических) было отмечено у пациентов, получающих сахароснижающие препараты с антигипергликемическим действием (иДПП-4, метформин).

Монотерапия иДПП-4 (при непереносимости МФ или наличии почечных противопоказаний к его приему) и двойная комбинация «МФ + иДПП-4» у пожилых пациентов с СД 2 сопровождалась хорошим гликемическим контролем и минимизацией числа эпизодов гипогликемии (рис. 2а). Комбинация ситаглиптина и инсулина продленного действия в период религиозного поста также характеризовалась улучшением гликемического контроля. При этом увеличилось число легких гипогликемий в сравнении с пациентами контрольной группы, придерживающихся инсулинотерапии и не принимавших ситаглиптин (9,6 и 5,4% соответственно,  $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что зафиксированные легкие гипогликемии не были клинически значимыми. При переключении на инкретины у пациентов, активно проводивших СКГ и соблюдавших правила рационального питания по времени приема пищи, соотношению ее основных компонентов и синхронизировавших схему сахароснижающей терапии с уровнем физической активности, сохранилось или улучшилось качество гликемического контроля. Целевые значения  $HbA_{1c}$  варьировали в интервале 6,5–8,0%. Лучшие результаты достигнуты при активном самоконтроле гликемии (18 и 12 тест-полосок/нед в период и вне поста,  $p < 0,05$ ). При этом более интенсивным СКГ отмечен в группе пожилых пациентов, использовавших инкретиновую терапию (рис. 2б). Применение иДПП-4 предопределило и снижение вариабельности гликемии, обуславливающей окислительный стресс (рис. 2, 3).

Следует отметить, что в профильной группе пациентов, соблюдающих религиозные посты, была отмечена меньшая величина балльной

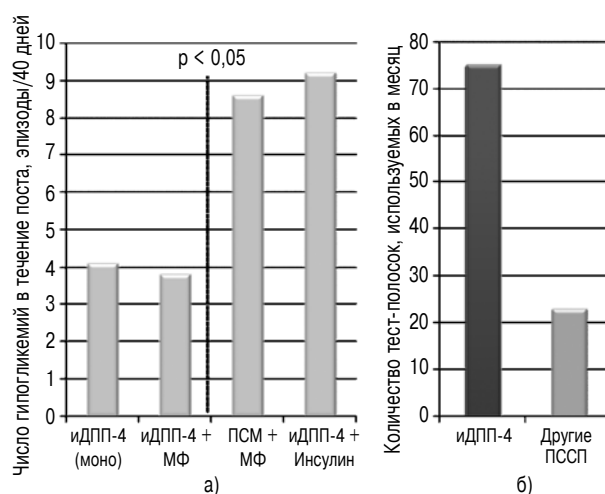


Рис. 2. Частота гипогликемии в зависимости от схемы сахароснижающей терапии (а) и интенсивность самоконтроля гликемии (б) в период многодневного поста.

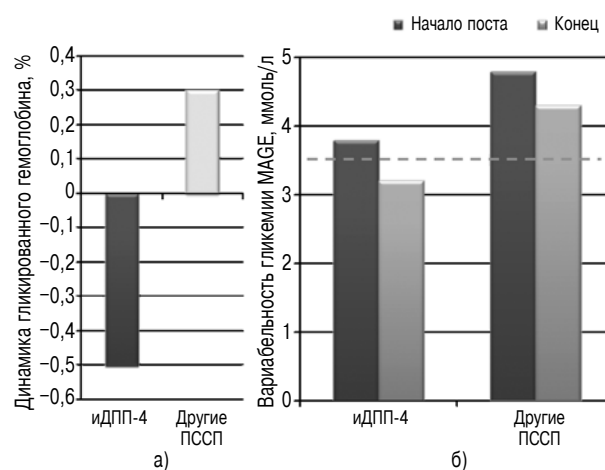


Рис. 3. Динамика гликированного гемоглобина (а) и вариабельности гликемии (б) у пожилых пациентов с СД2, получавших инкретины и препараты сульфонилмочевины. Пунктиром выделена планка безопасного диапазона MAGE менее 3,5 ммоль/л.

оценки депрессии в сравнении с пожилыми пациентами с СД 2, не соблюдавшими религиозные предписания (12,4 и 7,6 баллов по шкале депрессии Бека,  $p < 0,05$ ). При этом прослеживалась положительная корреляция средней силы между балльной оценкой депрессии и динамикой массы тела ( $r = 0,452$ ).

Представленные данные подтверждают положение о том, что при желании пациента с СД 2 соблюдать многодневные посты в большинстве случаев диабет не является противопоказанием к выполнению религиозных правил многодневных и однодневных постов. Обязательное условие выполнения религиозных предписаний – это прежде всего тщательный самоконтроль гликемии,

рациональное по квоте углеводов и суточной калорийности питание, хороший длительный контроль гликемии. При необходимости должна быть своевременно проведена коррекция схемы сахароснижающей терапии. В период поста предпочтение следует отдавать использованию сахароснижающих препаратов с антигипергликемическим действием – метформина и иДПП-4 (ситаглиптин).

Необходимо индивидуализированно подходить к выбору путей повышения комплаентности у пациента с СД 2, развившимся на фоне висцерального ожирения [9]. Кроме того, необходимо акцентировать внимание на снижении массы тела, не сопровождаемой снижением процентного соотношения мышечной массы.

Следует отметить, что приоритетным направлением терапии у пожилых пациентов является устранение постпрандиальной гипергликемии [10] с минимальным риском гипогликемии, что в большинстве случаев достигается при инкретиновой терапии. Кроме того, использование иДПП-4 предполагает их прием в таблетированной форме, что оказывает положительное влияние на повышение комплаентности пациента. Повышению комплаентности способствует также использование фиксированных комбинаций иДПП-4 и препарата первого выбора – метформина. Кроме того, в нашем исследовании показано нейтральное влияние иДПП-4 на динамику массы тела в период религиозного поста (снижение на  $-0,4$  кг у получавших иДПП-4 в сравнении с ее набором  $+1,2$  кг у использовавших ПСМ,  $p < 0,05$ ).

Необходимо констатировать, что, с одной стороны, комплаентность пациента – это психосоциальный фактор, определяющий качество гликемического контроля. С другой – степень комплаентности зависит как от метаболического, так и от психосоциального статуса пациента. Вследствие этого повышение приверженности пациента к терапии СД 2 возможно при сочетании улучшения метаболического и психического статуса, а повышение комплаентности в свою очередь способствует положительной динамике метаболических параметров.

У пожилых пациентов с СД 2 необходимо достижение сочетанного повышения лекарственной и технической комплаентности. Полученные нами данные согласуются с результатами исследования S. Nigam [11], продемонстрировавшими повышение лекарственной комплаентности у пациентов, получавших комбинацию «ситаглип-

тин + метформин», при более интенсивном самоконтроле гликемии. Так, у обследованных нами пожилых пациентов с СД2 отмечена сильная положительная коррелятивная связь между лекарственной и технической комплаентностью в период религиозного поста ( $r = 0,67$  в общей группе и  $r = 0,87$  у придерживавшихся правил рационального питания).

Необходимо отметить, что основным фактором риска присоединения макро- и микрососудистых осложнений СД 2 является постпрандиальная гипергликемия (ППГ), она определяет высокую вариабельность гликемии и негативные последствия окислительного стресса. При этом в группе пожилых пациентов часто отмечается вариант течения СД 2 с гликемией натошак и «изолированной» ППГ. Актуальной становится проблема ее устранения у пожилых пациентов, решение которой становится эффективным при использовании у них таблетированных инкретиновых препаратов (лекарственная комплаентность) и адекватном самоконтроле гликемии с использованием глюкометра (техническая комплаентность). В структуре терапевтического обучения пожилых пациентов с СД 2 в сравнении с более молодыми увеличивается индивидуальное обучение.

У пожилых пациентов с СД 2, соблюдающих многодневные религиозные посты, целесообразно использовать инкретиновую терапию – в виде монотерапии, двойной комбинации с МФ, а также на фоне приема препаратов сульфонилмочевины и/или введения инсулина продленного действия.

Пожилым пациентам необходимо получить разрешение эндокринолога на соблюдение пищевых ограничений религиозного поста, учитывать индивидуальные целевые значения гликемии. Обязательным является проведение в предшествующий посту период терапевтического обучения, в процессе которого освещаются диабетологические аспекты религиозного поста. Вопрос о соблюдении пищевых предписаний многодневного религиозного поста пожилыми пациентами, страдающими СД 2, персонализированно решается эндокринологом.

Необходимо отметить, что соблюдение религиозного поста пациентами всех возрастных групп связано с закономерным снижением выраженности их депрессивного состояния. При этом у пожилых пациентов с СД 2 благодаря менее выраженной депрессивной симптоматике более высока способность к терапевтическому обучению,

самоконтролю, следованию рациональному пищевому поведению, правильной коррекции сахароснижающей терапии в зависимости от изменяющегося режима питания и интенсивности физической нагрузки. Пероральная инкретиновая терапия, в том числе – в виде фиксированных комбинаций, ассоциируется с повышением лекарственной и технической комплаентности. Между тем применение иДПП-4 сопровождается не только улучшением качества гликемического контроля, но и восстановлением когнитивных функций и улучшением комплаентности (следованием и выполнением предписанных пациенту рекомендаций). Так, при исследовании экспериментальной мышинной модели СД 2 установлено, что первый представитель класса иДПП-4 ситаглиптин улучшает визуальное распознавание, интенсивность процесса нейрогенеза в гиппокампе, снижает интенсивность окислительного стресса, а также влияет на экспрессию ключевых генов, вовлеченных в процесс запоминания (*SYP*, *GSK-3 $\beta$* , *VEGF*). Нейропротекторный эффект ситаглиптина обусловлен повышением экспрессии нейрогенеза гиппокампа-1 (ГПП-1) и его рецепторов в головном мозге и его влиянием на синаптическую пластичность гиппокампа [12].

### ВЫВОДЫ

1. Соблюдение пищевых ограничений религиозного поста пожилыми пациентами с СД 2 является безопасным при условии сохранения хорошего качества гликемического контроля и оказывает положительное влияние на повышение комплаентности пациента с СД 2.

2. Условиями повышения комплаентности и достижения активного управления СД 2 у пожилых пациентов являются использование инкретиновой терапии и самоконтроль гликемии.

3. У пациентов, мотивированных на соблюдение пищевых ограничений религиозного поста, повышение лекарственной и технической комплаентности отмечается не только в период поста,

но и в периоды между постами.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Al Hayek A.A., Robert A.A., Al Dawish M.A. et al. Impact of an education program on patient anxiety, depression, glycemic control, and adherence to self-care and medication in Type 2 diabetes. *J. Family Community Med.* 2013; 20 (2): 77-82.
2. Bot M., Pouwer F., Zuidersma M., Pouwer F., Zuidersma M. *Diabetes Care.* 2012; 35 (3): 503-9. Association of coexisting diabetes and depression with mortality after myocardial infarction.
3. Reagan L.P. Diabetes as a chronic metabolic stressor: causes, consequences and clinical complications. *Exp Neurol.* 2012; 233 (1): 68-78.
4. Papelbaum M., Moreira R.O., Coutinho W. et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2011; 3 (1): 26.
5. Bailey C.J., Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65 (3): 314-22.
6. Rolnick S.J., Pawloski P.A., Hedblom B.D. et al. Patient characteristics associated with medication adherence. *Clin Med Res.* 2013; 11 (2): 54-65.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. Сахарный диабет. 2015; 1 (Спецвыпуск).
8. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015; 38 (1): 140-149.
9. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Ахмедова З.Б. Диагностика: как сохранить комплаентность пациента. *Врач.* 2014; 11: 6-9.
10. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Управление сахарным диабетом типа 2 в период религиозного поста. *Врач.* 2014; 7: 28-31.
11. Nigam S., Viridi N.S., Daskiran M. et al. Association between sitagliptin adherence and self-monitoring of blood glucose. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2012; 6 (3): 555-62.
12. Gault V.A., Lennox R., Flatt P.R. Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improves recognition memory, oxidative stress and hippocampal neurogenesis and upregulates key genes involved in cognitive decline. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17 (4): 403-13.

Поступила 13.07.2015

Принята к опубликованию 11.04.2016

Received 13.07.2015

Accepted 11.04.2016

### Сведения об авторах

Аметов Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». 125315, Москва, ул. Часовая, 20. E-mail: endocrine@mtu-net.ru.

Камынина Людмила Леонидовна – к.м.н., врач-эндокринолог, ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования». 141407, МО, г\о Химки, Лавочкина 2-241. E-mail: petrology@yandex.ru.

### About the authors

Ametov Alexander Sergeevich – Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Chief of the Endocrinology and Diabetology Department, professor, Doctor of Medicine. E-mail: endocrine@mtu-net.ru.

Kamynina Liudmila Leonidovna – Russian Medical Academy of Post-Graduate Education, Endocrinologist.

For contacts: 141407, Moscow Region, Khimki, Lavochkin Street 2-241; E-mail: petrology@yandex.ru.

## ОБЗОР

УДК:616.72-007.24-08

### ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

Д.К. Маманазарова<sup>1</sup>, С.Дж. Искандерова<sup>2</sup>, В.В. Цурко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Ташкентский педиатрический медицинский институт*

<sup>2</sup> *Ташкентский институт усовершенствования врачей*

<sup>3</sup> *Первый московский государственный университет им. И.М. Сеченова*

Оптимальная схема терапии остеоартроза – это комбинация немедикаментозных и лекарственных методов лечения. Лечение предусматривает применение симптоматических средств как быстрого (НПВП, ГКС), так и замедленного действия (хондропротекторы), антиферментов, физиотерапии, лечебной гимнастики. Назначение симптоммодифицирующих средств требует учета характера боли, коррекции внутрикостного кровообращения. Меры предосторожности обуславливаются свойством применяемых препаратов и предусматривают профилактику гастропатии, гепатопатии, нефропатии, аллергических реакций.

*Ключевые слова: остеоартроз, лечение, хондропротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, сосудистые препараты, противосудорожные, антидепрессанты, местные анестетики, физиотерапия, лечебная гимнастика, ортезы, разгрузка позвоночника*

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

### PRINCIPLES OF TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

D.K. Mamanazarova<sup>1</sup>, S.Dj. Iskanderova<sup>2</sup>, V.V. Tsurko<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Tashkent Pediatric Medical Institute*

<sup>2</sup> *Tashkent Institute of Advanced Medical*

<sup>3</sup> *First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia*

The optimal regimen requires a combination of osteoarthritis no pharmacological and pharmacological treatments. Non-pharmacological treatments provide a certain effect. Treatment includes – use rapid-acting symptomatic drugs (NSAIDs, corticosteroids), symptomatic slow-acting drugs (chondroprotectors) antienzymes, physiotherapy, exercise therapy. Appointment symptom modifying agents requires taking into account the nature of pain, correction of intraosseous circulation. Precautions dictated by the properties of the drugs and require prevention gastropathy, hepatopathy, nephropathy, allergic reactions.

*Keywords: osteoarthritis, treatment, hondroprotektory, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, cardiovascular drugs, anticonvulsants, antidepressants, local anesthetics, physiotherapy, physiotherapy, orthoses, unloading of the spine*

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, пролиферативной реакцией хрящевой и костной ткани с изменениями субхондральной кости и наличием краевых остеофитов, а также явно или скрыто протекающим реактивным синовитом.

Боль в суставах при ОА обусловлена множеством причин. Патологические изменения в суставах и мягких тканях могут стать причиной функциональной недостаточности опорно-двигательного аппарата и существенного ухудшения качества жизни. Поэтому приоритетная задача в лечении ОА — устранить болевой синдром, ограничить прогрессирование заболевания и в конечном счете улучшить качество жизни.

Оптимальная схема терапии ОА требует комбинации немедикаментозных и лекарственных методов лечения [1,22].

Немедикаментозные виды лечения обеспечивают определенный эффект. Среди них механическая разгрузка сустава — один из самых важных моментов лечения ОА: снижение массы тела при ожирении, исключение длительного пребывания в фиксированной позе, долгого стояния на ногах, длительной ходьбы, повторяющихся стереотипных движений, подъема больших тяжестей, так как последнее ведет к механической перегрузке определенной поверхности одних и тех же суставов.

В начальной стадии артроза больным следует заниматься плаванием; другие виды физической нагрузки, особенно в период обострения, противопоказаны; в далеко зашедшей стадии недуга пациенту рекомендуется использовать ортезы, ходить с тростью, костылями; им противопоказаны любые нагрузки, включая и плавание. При выраженной боли, в фазу обострения, может быть назначен постельный или полупостельный режим, при этом для расслабления мышечно-связочного аппарата конечности придается среднефизиологическое положение. Крайне ошибочны рекомендации усиленно разрабатывать сустав, несмотря на боль. Это часто усиливает болевой синдром, провоцирует обострение синовита и ухудшает течение ОА.

Важна образовательная программа пациентов — интегральная часть лечения любого хронического заболевания. Обучение пациентов,

приверженность к лечению (комплаентность) и адекватная лечебная гимнастика способствуют уменьшению болевого синдрома [2,12,22].

Лечение ОА должно быть комплексным и проводиться с учетом возможных этиологических и патогенетических факторов. Эффективность терапии зависит от стадии заболевания. Важное значение в выборе терапии имеет наличие или отсутствие реактивного синовита, вариант течения процесса и сопутствующая патология. Лечение должно быть длительным и систематичным.

Основные задачи при лечении ОА:

- предотвратить прогрессирование дегенеративного процесса в суставном хряще и субхондральной кости;
- уменьшить боль и признаки реактивного синовита;
- улучшить функции суставов.

Медикаментозная терапия ОА предусматривает применение:

- симптоматических средств быстрого действия (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП), ацетаминофен (парацетамол), опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды (ГК) и др.;
- симптоматических препаратов замедленного действия (структурно-модифицирующие средства, SYSADOA) — генерическое название группы, включающей глюкозамина сульфат, хондроитин сульфат, гиалуроновую кислоту и диацереин.

Эффект их применения проявляется медленно, длится и после прекращения приема (длительное последствие). Для предотвращения прогрессирования ОА используют противоартрозные препараты — хондропротекторные или «базисные» [7,16,24].

Механизм их действия:

- регуляция метаболизма хондроцитов (увеличение синтеза гликозаминогликанов и протеогликанов);
- увеличение резистентности хондроцитов к воздействию ферментов, повреждающих суставной хрящ;
- активация анаболических процессов матрикса хряща;
- подавление экзимов, вызывающих дегенерацию суставного хряща.

Угнетая деструкцию суставного хряща, хондропротекторы способны обеспечивать обезбо-

ливающий и противовоспалительный эффект [4, 11, 13, 18, 19].

*Биологическая роль глюкозамина и хондроитина.* Глюкозамин (ГК) образуется в организме в виде глюкозамина – 6-фосфата (ГК 6-Ф), является фундаментальным строительным белком для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликозаминогликаны, гиалуронат и протеогликианы. Соединительная ткань состоит главным образом из коллагена и протеогликанов. Протеогликианы обеспечивают каркас для коллагена и удерживают воду, увеличивая эластичность и сопротивление сжатию, которые необходимы для противодействия физическому напряжению. Строительными блоками для коллагена являются аминокислоты, для всех протеогликанов – аминокислота; ГК 6-Ф – предшественник для синтеза аминокислот. Гиалуроновая кислота – основа протеогликанов – также нуждается в ГК 6-Ф для ее синтеза. Хондроитин сульфат (ХС) – важный класс гликозаминогликанов, необходимых для формирования протеогликанов в суставном хряще. Полисахаридные цепи ХС состоят из нескольких дисахаридов, среди которых чаще встречается хондроитин-4-сульфат – «молодость хряща» – и хондроитин-6-сульфат. Протеогликианы прикрепляются к длинной цепи гиалуроновой кислоты (гиалуроната) [17, 25].

Механизмы действия глюкозамина и хондроитина схожи – стимуляция синтеза протеогликанов и ингибирование деградации протеогликанов. Они накапливаются в хряще и стимулируют его регенерацию после повреждения. При назначении хондропротекторных препаратов предпочтительным является пероральный путь введения (*per os*).

*Гликозаминогликаны (мукополисахариды).* Структур (хондроитин сульфат натрия) участвует в построении основного вещества хрящевой ткани. Лекарственная форма – капсулы по 500 мг и 250 мг, в упаковке 60 капсул.

Режим дозирования: 750 мг 2 раза в день в течение первых 3 недель, далее по 500 мг 2 раза в сутки. Курс лечения 3–6 мес. После окончания лечения сохраняется последствие в течение 2–3 мес. Обладает противовоспалительным свойством за счет подавления ИЛ-1 $\beta$  и других провоспалительных цитокинов и положительно действует на состояние периартикулярных тканей. Противопоказаний нет.

Хондроксид содержит хондроитин сульфат, применяется местно в виде мази, наносится на кожу над очагом поражения 2–3 раза в сутки и втирается в течение 2–3 мин до полного впитывания. Курс лечения 2–4 недели. Противопоказаний нет.

*Драстоп.* Состав: хондроитин сульфат 200 мг/2 мл, в/м по 1 мл через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 2 мл, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения 25–30 инъекций. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения через 6 мес. Обладает регенерирующим, противовоспалительным и умеренно обезболивающим свойством, что позволяет уменьшить потребность в НПВП, а лечение более безопасным и лучше переносимым [13, 14].

*Стимуляторы синтеза протеогликанов.* Дона, содержит глюкозамина сульфат – естественный компонент суставного хряща, восполняет эндогенный дефицит глюкозамина сульфата – биологического субстрата синтеза гиалуроновой кислоты – основы протеогликанов, останавливает прогрессирование деструкции хряща, увеличивает подвижность сустава, уменьшает боль. Клиническое улучшение наступает обычно через 2 недели после начала лечения, при внутримышечном введении – через 3–4 дня и сохраняется в течение 8 недель после отмены препарата, что позволяет проводить прерывистые курсы. Лекарственная форма – порошок, капсулы, раствор для инъекций. Порошок принимают внутрь, за 20 мин до еды, содержимое 1 пакетика растворяют в 200 мл воды и принимают 1 раз в сутки в течение 4–12 недель. Курсы можно повторять с интервалом 2 мес. Капсулы: внутрь, во время еды, по 1–2 капсуле (в зависимости от массы тела и тяжести заболевания) 3 раза в сутки; раствор для инъекций: внутримышечно (предварительно смешав содержимое ампулы препарата с ампулой растворителя в одном шприце) – по 3 мл раствора 3 раза в неделю в течение 4–6 недель. Эффективно сочетать инъекции с приемом препарата внутрь, противопоказания: раствор для инъекций содержит лидокаин, поэтому он противопоказан больным с гиперчувствительностью к препарату [7, 10].

Артепарон, содержит полусинтетическую субстанцию гликозаминогликан полисульфата, со



средней молекулярной массой 6000 дальтон, вводится внутримышечно или внутрь сустава [3, 6].

Румалон (сульфатированный гликозаминогликан-пептидный комплекс) — экстракт из хрящевой ткани и костного мозга телят. Препарат выпускается в ампулах по 1 и 2 мл, из-за наличия биологически активных веществ вводят только внутримышечно по 0,3–0,4 мл с интервалом 2 дня, затем при хорошей переносимости — по 1–2 мл 2–3 раза в неделю, на курс 25–30 мл. Повторные курсы проводят через 6–8 мес от начала терапии (1–2 курса в год), длительно. Побочные эффекты составляют менее 1% [1, 5]. Противопоказания — повышенная чувствительность к препарату, опухоли и предопухолевые заболевания (стимулирует их рост), ревматоидный артрит и другие воспалительные заболевания суставов, так как препарат обладает антигенными свойствами и может вызвать активацию и генерализацию процесса [2, 9].

*Комбинированные препараты.* Артра: хондроитин сульфат 500 мг, глюкозамин — 500 мг. В первые 3–4 недели 1 табл. 2 раза в день; последующие месяцы — 1 табл. 1 раз в день. Курс лечения: не менее 6 мес. Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме препарата не менее 6 мес.

Протека: глюкозамина сульфат калия 750 мг, хондроитин сульфат натрия 600 мг, метилсульфонилметан 750 мг, марганца глюконат дегидрат 20 мг, кальций (в форме кальция карбоната) 500 мг, витамин D<sub>3</sub> 400 МЕ. Лекарственная форма — шипучие таблетки, принимают внутрь, растворив 1 таблетку в 200 мл питьевой воды, по 1–2 таблетке в день в течение недель, в последующем по 1 таблетке в день. Продолжительность лечения 3–6 мес [24]. Глюкозамина сульфат и хондроитин сульфат оказывают хондропротекторный и хондрорегенераторный эффекты, усиливают образование синовиальной жидкости в суставах. Ионы кальция, марганца и витамин D<sub>3</sub> обеспечивают кальцификацию костей, метилсульфонилметан способствует образованию аминокислот метионина и цистеина, способствующих восстановлению поврежденной соединительной ткани связочного аппарата. В целом препарат обладает противовоспалительным и анальгетическим свойством.

Терафлекс — хондроитин сульфат 400 мг и глюкозамина гидрохлорид 500 мг, в капсулах.

При OA I–III стадии применяется по 1 капсуле 2 раза в сутки, в течение 3 первых недель; затем по 1 капсуле 1 раз в сутки 5 недель. Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме препарата не менее 2 мес [16].

К препаратам группы SYSADOA относятся диацереин и пиаскледин. Диацереин можно рассматривать как таргетный препарат в лечении OA, ингибирует ИЛ-1 $\beta$  [3]. Этот провоспалительный цитокин с катаболической активностью играет ключевую роль при OA. Диацереин направлен на подавление воспаления, деградации хряща, апоптоза хондроцитов и ремоделирование субхондральной кости. В дозе 100 мг в сутки оказывает выраженное влияние на болевой синдром и функциональную подвижность сустава [11, 12, 14, 20]. При трехгодичном применении диацереин при коксартрозе и гонартрозе эквивалентен НПВП в контроле боли и функции суставов.

Действующее начало пиаскледина — негидролизующие соединения из экстрактов сои и авокадо. Это препарат с антицитокиновой направленностью. Он повышает синтез макромолекул матрикса гиалинового хряща и в то же время тормозит деградацию матрикса. После 6-месячного лечения — хороший и очень хороший эффект составил 62–67% [2], умеренный — еще 25–31%. При 24-месячном лечении подтвержден его структурно-модифицирующий эффект.

Одним из препаратов с антицитокиновой направленностью является артрофоон. Это сверхмалые дозы антител к ФНО- $\alpha$ , он специфически воздействует на активность ФНО- $\alpha$ , ингибирует синтез медиаторов воспаления, улучшая трофику тканей. Применяется внутрь по 1 таблетке (держать во рту до полного растворения) 4–5 раз в сутки при обострении процесса, 3 раз в сутки при улучшении. Курс — 6 мес. Артрофоон следует использовать как составную часть комплексной терапии OA. Особенностью препарата является уникальный уровень безопасности [17].

*Дополнительное лечение.* Алфлутоп — экстракт 4 видов морских рыб (1 мл препарата содержит 10 мг экстракта), обладает антигидролитической активностью, применяется внутримышечно по 1 мл ежедневно в течение 20 дней, повторно через 3 мес. При поражении крупных суставов (коленный, плечевой) алфлутоп можно вводить в полость сустава: по 2 мл в каждый по-

раженный сустав 1 раз в 3 дня в течение 18 дней. Затем внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней. Возможно лечение межпозвоночного артроза начиная с паравертебрального введения по 1 мл в 2–4 точки 2 раза в неделю в течение 5 дней, с дальнейшим переходом на внутримышечное введение препарата (20 инъекций). Противопоказаний нет. Иногда возможны зудящий дерматит и ощущение жжения в месте инъекции. Алфлутоп выпускается также в виде крема, который может быть использован для массажа пораженного сустава 2 раза в день в сочетании с парентеральным введением препарата, что усиливает эффективность лечения.

Юпилон диспо (гиалуронат натрия) – «протез» синовиальной жидкости, 25 мг/2,5 мл, прозрачный вязкоупругий раствор в шприце для введения в полость сустава. Курс – из 3–5 ежедневных внутрисуставных инъекций [18]. Показан у больных ОА II–III стадии коленных суставов, физиологический компонент синовиальной жидкости, улучшает состояние суставного хряща и восстанавливает нормальный метаболизм костной ткани. После этого действие длительное.

Внутрисуставные инъекции длительно действующих кортикостероидов показаны при обострении боли, особенно при наличии суставного выпота (реактивного синовита), тендинита или тендовагинита. Глюкокортикоиды (ГК) – метилпреднизолон, кеналог, дипроспан – дают хороший противовоспалительный и обезболивающий эффект, но относительно краткосрочный. Так, кеналог 2 мл следует вводить в коленный и 1 мл в другие крупные суставы или пораженные мышечные группы. В пястно-фаланговые и межфаланговые суставы вводят по 0,3–0,5 мл кеналога, возможно одномоментное введение в несколько мелких и один крупный сустав. Эффект наступает быстро – уже через сутки значительно уменьшаются болезненность и отечность сустава, улучшается качество жизни [1,2].

Однако число интраартикулярного введения ГК ограничено из-за усиления остеопороза и отрицательного влияния на метаболизм артрозного хряща. Хороший обезболивающий, но кратковременный эффект дает параартикулярное введение ГК в так называемые болевые точки – передняя поверхность плечевого сустава, область большого вертела бедренной кости, область гуси-

ной лапки коленного сустава. Предпочтительно вводить меньшее количество ГК с увеличенной фазой анестетика.

На протяжении одного года число внутрисуставных введений кортикостероидов не должно превышать 2, максимум 4 раз. ГК не вводятся в тазобедренные суставы из-за риска асептического некроза и технической сложности манипуляции (только под рентгенологическим контролем). Перед внутрисуставным введением препарата необходимо удалить часть синовиальной жидкости, чтобы уменьшить давление в суставе и предотвратить растяжение суставной капсулы и связок [1,2,12].

Для уменьшения болевого синдрома и синовита можно использовать внутрисуставное введение антиферментов – контрикала или гордокса по 25 000 ЕД 1 раз в неделю, на курс до 5 инъекций. В ряде случаев для защиты хряща от повреждения возможно внутрисуставное введение ортокина (супероксид-дисмутаза) по 4–16 мг 1 раз в неделю, 4–6 инъекций; поливинил-пирролидона 12% раствор по 5 мл внутрисуставно 1 раз в неделю [2,8,11].

Для уменьшения боли и признаков вторичного синовита используются медикаментозные и немедикаментозные методы лечения. Основными лекарственными средствами, используемыми с этой целью, являются НПВП. Воздействуя на различные патогенетические звенья воспаления, они уменьшают его интенсивность и обладают анальгетическим свойством. Устранение боли и синовита сопровождается устранением рефлекторного спазма мышц, улучшением кровоснабжения и подвижности суставов.

НПВП – это более 50 различных препаратов, близких по химическим и фармакологическим свойствам, а также механизму действия. Терапевтический эффект НПВП обусловлен главным образом их способностью подавлять синтез простагландинов путем ингибции циклооксигеназы (ЦОГ). Простагландины являются медиаторами воспалительной реакции [21].

ЦОГ – 3 изофермента (ЦОГ-1, ЦОГ-2, ЦОГ-3). Они играют различную роль в регуляции синтеза простагландинов. ЦОГ-1 – конститутивный фермент – постоянно присутствует в большинстве тканей организма, обеспечивает нормальную функциональную активность клеток: целостность слизистой оболочки желудочно-ки-

печного тракта, функцию тромбоцитов (тромбоксан A<sub>2</sub>), эндотелия (простациклин), почечный кровоток и другие биологические эффекты. ЦОГ-2 участвует в синтезе простагландинов в воспалительной ткани, в нормальных условиях присутствует в тканях в очень низкой концентрации, но ее активность резко возрастает при воспалении. Наиболее мощными индукторами ЦОГ-2 являются митогены, эндотоксины и факторы роста. ЦОГ-3 преимущественно локализована в нейронах ЦНС, усиливает активность гипоталамуса в сторону гипертермии.

Большинство известных НПВП подавляют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в большей степени ЦОГ-1 (аспирин, кетопрофен, индометацин и др.). Именно этот факт объясняет механизм развития большинства побочных эффектов НПВП (гастропатии, нефропатии). Ингибция ЦОГ-2 – это противовоспалительный эффект НПВП [22,23].

В настоящее время все НПВП можно разделить на несколько групп:

1 – высокоселективные ингибиторы ЦОГ-1 (низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, кетопрофен);

2 – селективные ингибиторы ЦОГ-1 (фенопрофен, пироксикам, сулиндак);

3 – неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (большинство «стандартных» НПВП);

4 – преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 – (мелоксикам, этодолак, нимесулид);

5 – высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (целекоксиб, рефекоксиб);

6 – селективные ингибиторы ЦОГ-3 (парацетамол).

НПВП различаются также по влиянию на суставной хрящ:

1 – хондронейтральные (диклофенак, ибупрофен, мелоксикам, целекоксиб);

2 – хондропротекторные – стимуляторы биосинтеза суставного хряща (ацеклофенак, парацетамол, тиапрофеновая кислота, беноксапрофен, нимесулид);

3 – хондротоксичные (индометацин, пироксикам, фенопрофен, фенилбутазон).

Для лечения болевого синдрома при ОА используется парацетамол (ингибитор ЦОГ-3), часто самостоятельно, особенно при легкой или умеренной боли. Он может быть препаратом первого выбора для обезболивания при ОА. При эффективности парацетамола (ацетаминофена)

его можно применять в виде длительной пероральной терапии, что вполне безопасно в отношении желудочно-кишечного тракта. Пациентам, не ответившим на терапию парацетамолом, показаны НПВП.

НПВП при ОА назначаются в дозах, достаточных для уменьшения болевого синдрома и синовита. При выборе препарата необходимо учитывать его влияние на метаболизм хряща, а также возраст больных, коморбидность и возможные побочные явления [14,15].

Практически все НПВП с разной частотой, независимо от лекарственной формы и способа введения, вызывают эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (до 33,8%) [14,25] – от легкой диспепсии до перфорации и тяжелого гастроуденального кровотечения. В 70% случаев могут быть «немые язвы», бессимптомные, что обусловлено торможением биосинтеза простагландинов – медиаторов боли и воспаления. Отсутствие симптомов не может быть расценено как однозначный признак отсутствия поражений слизистой оболочки. Поэтому круг рекомендуемых к назначению при ОА НПВП ограничен. К ним относят ацеклофенак (аэртал), диклофенак натрия (вольтарен), мелоксикам (мовалис), целебрекс, нимесулид (нимесил), ибупрофен, лорноксикам (ксефокам).

Аэртал (ацеклофенак) таблетки по 100 мг, суточная доза 200 мг; показан для лечения боли и воспаления при суставном синдроме, в т. ч. при ОА, ингибирует обе изоформы – ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но в большей степени ЦОГ-2. Пик плазменной концентрации достигает через 1–3 ч, 50% ее проникает в синовиальную жидкость, подавляя и местную активность, что особенно важно для больных ОА пожилого возраста с полиморбидностью. Не взаимодействует с диуретиками, ингибиторами АПФ, антикоагулянтами, антидиабетическими препаратами. Обладает улучшенной переносимостью из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка. Аэртал – хондропротекторный препарат, следует учитывать способность подавлять деградацию матрикса хряща за счет ингибирования активности ИЛ-1 $\beta$  и сохранять в нем физиологическую стимуляцию гликозаминогликанов, восстанавливать синтез антагониста рецепторов ИЛ-1 $\beta$  и

как результат их совместного эффекта — подавлять продукцию металлопротеиназ [10].

Вольтарен (диклофенак натрия), таблетки по 25 мг, суточная доза до 100 мг. Это быстродействующий и быстро выводимый НПВП, «золотой стандарт» в ревматологии. Оказывает равновесное влияние на обе изоформы ЦОГ. Препарат первой линии НПВП для купирования болевого синдрома и снижения активности воспалительного процесса при большинстве ревматических заболеваний. Его влияние на суставной хрящ характеризуется как хондронейтральное. Многообразие лекарственных форм (быстро- и медленнодействующие), мази, гели, суппозитории, растворы для инъекций, широкий диапазон допустимых доз позволяют считать диклофенак препаратом комплаентным, высокоэффективным с минимальным риском осложнений [14].

Мелоксикам (мовалис) относится к хондронейтральным НПВП, селективный ингибитор ЦОГ-2. Он избирательно тормозит образование провоспалительных простагландинов и значительно меньше влияет на синтез простагландинов, регулирующих почечный кровоток, выработку защитной слизи в желудке и агрегацию тромбоцитов, меньше вызывает нежелательные реакции желудочно-кишечного тракта и почек. Применяется внутрь (таблетка) и внутримышечно (раствор, инъекционная форма) по 7,5–15 мг 1 раз в сутки.

Целекоксиб (целебрекс), нимесулид (нимесил) — селективные ингибиторы ЦОГ-2, суточная доза целебрекса 120 мг. Они дают высокий противовоспалительный эффект при минимальном отрицательном воздействии на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта.

Нимесулид при ОА оказывает позитивное хондропротекторное влияние и предотвращает разрушение хряща. Суточная доза нимесила — 2 саше (пакетика) — 200 мг, растворяют в 100 мл воды, длительность лечения — 2 недели.

Лорноксикам (ксефокам) ингибирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2, шунтирует синтез лейкотриенов из арахидоновой кислоты без участия ЦОГ-1, сохраняя условия синтеза эндогенных опиатов и повышая анальгетическую активность. Суточная доза 4, 8 и 16 мг в 2 приема (парентерально, 1–2 дозы с интервалом 8–12 ч).

Ибупрофен (МИГ-400, бруфен) противовоспалительный эффект выражен слабее, чем у ос-

тальных НПВП. Больше выражен анальгетический эффект, хорошо переносится и мало раздражает ЖКТ, один из наименее гастротоксичных НПВП. Суточная доза 600–800 мг.

Напроксен обладает сильным анальгезирующим и жаропонижающим свойством, противовоспалительное действие развивается медленно, с максимумом через 2–4 недели. При ОА он тормозит активность протеогликаназы, предупреждая дегенеративные изменения суставного хряща. Суточная доза препарата 500–1000 мг в 2 приема.

Кеторолак (кеторал) обладает мощным анальгетическим свойством, сопоставим с опиатами и превосходит многие другие НПВП. Это таблетки (10 мг) и раствор для парентерального введения (1 мл, 30 мг), кеторал показан при ОА с поражением мягких тканей (миалгия, артралгия, радикулит, невралгия).

Для уменьшения болевого синдрома и дозы принимаемых перорально НПВП местно используются противовоспалительные мази (индометациновая, бутадионовая, крем долгит, фастум гель) и пластыри (кефентек, т.е. кетопрофен) отвлекающие (випратокс, випраксим) и согревающие мази (феналгон). Для уменьшения болевого синдрома и синовита можно использовать внутрисуставное введение антиферментов — контрикала или гордокса по 25 000 ЕД 1 раз в неделю, на курс до 5 инъекций. В ряде случаев для защиты хряща от повреждений может быть использовано внутрисуставное введение оротеина по 4–16 мг 1 раз в неделю, на курс 4–6 инъекций, поливинилпирролидона 12% раствор 5 мл внутрисуставно 1 раз в неделю.

Для воздействия на местный воспалительный процесс применяют аппликации диметилсульфоксида (ДМСО). Проникая через неповрежденную кожу, препарат способен оказывать противовоспалительное и анальгезирующее действие. Кроме того, ДМСО обладает способностью транспортировать через кожу лекарственные вещества. Он может применяться с другими обезболивающими и противовоспалительными препаратами. Аппликации с ДМСО применяют при ОА в виде 50 % раствора на дистиллированной воде, изолированно или в сочетании с анальгином (500 мг), гепарином (5000–10 000 ЕД), гидрокортизоном (12,5 мг) ежедневно по 25–30 мин, 10–15 процедур на курс лечения [1, 12, 14].

При реактивном синовите, особенно рецидивирующем, показаны хинолиновые препараты (плаквенил 0,2 г, по 1 таблетке 2 раза в день), которые обладают противовоспалительным, легким иммуносупрессивным свойством, а также улучшают метаболизм хрящевой ткани. Реактивный синовит является показанием для пункции сустава и введения препаратов – ингибиторов воспаления – контрикала, гордокса. Для усиления противовоспалительного эффекта возможно также внутрисуставное введение ГК, артепарона.

Для улучшения внутрикостного кровообращения используются блокаторы кальциевых каналов (дигидропиридины медленного действия – амлодипин), теоникол, венорутон, флебодия, троксевазин, никошпан, а также препараты, улучшающие микроциркуляцию (курантил, трентал, венорутон, актовегин). При болевом синдроме, связанном со спазмом мышц, используют миорелаксанты (баклофен, сирдалуд, миодаксам, скутамил С, миоластан).

В клинике ОА встречаются соматогенные (ноцицептивные), неврогенные (нейропатические) и психогенные (психологической природы) типы боли. Нейропатическая боль возникает вследствие первичного повреждения или дисфункции различных отделов нервной системы на любом уровне. Нейропатическая боль чаще бывает хронической [11, 14].

Для лечения применяются противосудорожные препараты, антидепрессанты и местные анестетики. Антиконвульсант габапентин (тебантин) создавался как структурный аналог  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК). Он взаимодействует с  $\alpha_2$ -д-субъединицами  $\text{Ca}^{2+}$  каналов, тормозит вход  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроны, увеличивая синтез ГАМК, стимулируя активность глутаматдекарбоксилазы, снижает количество глутамата – возбуждающего медиатора и моделирует активность NMDA-рецепторов. Все это обеспечивает терапевтическую эффективность габапентина при различных формах нейропатического болевого синдрома.

Лекарственная форма – капсулы по 300 мг; титрование доз: первая неделя – первый день – по 1 капсуле в день утром, второй день – 1 капсула утром и 1 капсула днем, третий день – по 1 капсуле 3 раза в день. В дальнейшем суточную

дозу можно увеличить до 1800 мг. Переносимость препарата хорошая [14].

Противопоказания к терапии НПВП:

- язвенная болезнь, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, особенно в стадии обострения;
- бактериальные артриты (их симптомы могут маскироваться противовоспалительным действием НПВП);
- цитопенические состояния, особенно лейкопении;
- тяжелые нарушения функции печени, сердца, почек.

Меры предосторожности:

- НПВП могут вызывать или усугублять артериальную гипертензию и недостаточность кровообращения (они вызывают задержку ионов натрия и воды);
- любые заболевания ЖКТ могут быть спровоцированы (обострения);
- аллергические реакции – осторожность требуется при лечении больных с бронхиальной астмой;
- кровоточивость любого происхождения – возможно ее усиление;
- все неселективные НПВП вызывают повреждение интерстиция почек (нефропатия), и оказывают негативное влияние на функцию печени, вызывают хондродепрессивный эффект. Селективные НПВП оказывают щадящее действие [13, 14].

К мерам профилактики можно отнести параллельное назначение препаратов, защищающих слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (блокатора протонной помпы – омепрозол,  $\text{H}_2$ -блокаторы гистаминовых рецепторов перорально или парентерально). По данным ВОЗ: удвоенные дозы блокаторов  $\text{H}_2$ -рецепторов и ингибиторов протонной помпы эффективно снижают риск эндоскопически выявляемых язв двенадцатиперстной кишки и желудка.

Тактика лечения при гастропатиях должна быть скорректирована: снижение дозы НПВП, переход на парентеральное, ректальное или местное введение, прием кишечнорастворимых форм. Но вследствие сохранения системного действия НПВП эти меры помогают лишь частично.

*Хирургическое лечение* чаще всего применяют при коксартрозе и гонартрозе. Оперативное лечение показано при интенсивной боли (удале-

ние свободных внутрисуставных мягкотканых, хрящевых и костно-хрящевых образований; резекция гипертрофированных ущемляющихся синовиальных складок и тел Гоффа; артролиз и частичная синовэктомия и др.) или стойкой утрате трудоспособности (остеотомия, эндопротезирование/артропластика, артродез).

При коксартрозе используются паллиативные операции (разгрузочные) – чресвертельная остеотомия, при которой меняются силовые оси нагрузки в суставе, реконструктивные операции по коррекции врожденной патологии сустава, фенестрация широкой фасции бедра, в результате чего уменьшается давление на головку бедренной кости, улучшается регионарное кровоснабжение и уменьшается боль. Эндопротезирование – кардинальное лечение артроза [24,25].

Для улучшения функции суставов помимо хондропротекторов и НПВП используют физиотерапевтические методы лечения, массаж и лечебную гимнастику.

Лечебная гимнастика укрепляет мышцы, предотвращает их атрофию и способствует облегчению боли. Целесообразны кинезотерапия, постизометрическая релаксация, массаж.

Основные принципы лечебной гимнастики при ОА: неинтенсивные движения, осторожно и постепенно. Движения с преодолением боли противопоказаны. При усилении боли в ходе занятия гимнастику прекращают либо меняют [10,14].

**Физиотерапевтические методы лечения артроза широко применяются, они уменьшают болевой синдром, мышечный спазм, воспалительные процессы, улучшают микроциркуляцию и благоприятно воздействуют на метаболические процессы в тканях сустава. К ним относятся электромагнитные поля высокой и сверхвысокой частоты (индуктотермия, дециметровая и сантиметровая волновая терапия), ультразвуковое воздействие, импульсные токи низкой частоты – синусоидальные модулированные и диадинамические, электрофорез лекарственных препаратов (анальгина, новокаина, димексида, лития), ультрафиолетовое облучение, УВЧ- и магнитотерапия, фонофорез гидрокортизона. Тепловые процедуры, включая аппликации парафина, озокерита, иловой, торфяной грязи, показаны при артрозе без синовита с болевым синдромом, пролиферативными явлениями, вазотрофическими**

расстройствами, контрактурой. При отсутствии синовита I–II-й стадии эффективны морские, радоновые, сероводородные, йодобромные ванны [14,17,20].

Таким образом, ОА развивается в течение длительного времени, вначале медленно, исподволь, в дальнейшем приобретает быстро прогрессирующее течение и приводит к снижению качества жизни и инвалидизации больных.

Лечение предусматривает воздействие на все звенья патогенеза ОА – применение симптоматических средств быстрого (НПВП, ГКС) и замедленного действия (хондропротекторы), антиферментов, физиотерапии, лечебной гимнастики.

Применение симптоммодифицирующих средств требует учета характера боли (ноцицептивные, нейропатические, психогенные), коррекции внутрикостного кровообращения (сосудистые препараты). Меры предосторожности диктуются свойствами применяемых препаратов и требуют профилактики гастропатии, гепатопатии, нефропатии, аллергических реакций. Программа лечения ОА предусматривает и хирургическое вмешательство.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алексеев В.В., Баринев А.Н., Кукушкин М.Л. и соавт. Боль. Руководство для врачей и студентов. Под ред. Н.Н. Яхно. М.: Мед Пресс; 2009: 302.
2. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2009; 2 (приложение): 31-37.
3. Бадюкин В.В. Пути оптимизации терапии остеоартроза. РМЖ. 2006; 14 (25): 58-62.
4. Буйлова Т.В. Открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондроксид в комплексном лечении больных с хронической вертеброгенной лумбоишалгией. РМЖ. 2010; 18 (27): 1678-1685.
5. Букуп К. Клиническое исследование костей, суставов и мышц. Пер. с англ. М.: Мед. лит.; 2007: 320.
6. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. РМЖ. 2008; 16 (7): 478-480.
7. Горячев Д.В. Место препаратов хондроитин сульфата в арсенале средств для лечения остеоартроза. РМЖ. 2008; 16 (10): 3-7.
8. Данилов А.Б., Управление болью. Биопсихосоциальный подход. Руководство для врачей. М.: АММ ПРЕСС; 2012: 582.
9. Дроздов В.Н., Ким В.А. Диагностика и лечение остеоартрита. Методические рекомендации. М.: МИК; 2010: 23.

10. Замятина Е.А., Багирова Г.Г., Цурко В.В. Остеоартроз: ведение пациентов с учетом коморбидности и приверженности к лечению. Журнал последипломного образования «Практикующий врач сегодня». 2014; 2-3: 21-31.
11. Каратеев А.Е. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии. Современная ревматология. 2009;1: 1-8.
12. Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006: 176.
13. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России. Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. М.; 2006: 5-7.
14. Национальное руководство. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 573-588.
15. Руководство для врачей. Школа здоровья. Остеоартрит / Под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008: 81-89.
16. Терафлекс. Инструкция по применению. <http://www.theraflex.ru>.
17. Ччасова Н.В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза. Consilium medicum. 2005; 7 (8): 634-638.
18. Ччасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность. РМЖ. 2009; 17 (3): 3-7.
19. Шарапова Е.П., Алексеева Л.И. Результаты исследования препарата Хондроксид при остеоартрозе коленных суставов. Consilium Medicum. 2012; 2: 72-76.
20. Bierma-Zeinstra S., Bohnen A., Ginai A. et al. Validity of American College of Rheumatology criteria for diagnosing hip osteoarthritis in primary care research. J. Rheumatol. 2003; 26 (5): 1129-1133.
21. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf. 2012; 12: 1127-1146.
22. Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Adult Degenerative Joint Disease (DJD) of the knee (Institute for Clinical System Improvement). May 2002. [www.icsi.org](http://www.icsi.org).
23. Loeser R.F.Jr. Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2003; 26 (3): 547-567.
24. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. JAMA. 2003; 283 (11): 1469-1475.
25. Stitik T.P., Altschuler E., Foye P.M. Review. Pharmacotherapy of osteoarthritis. Am. J. Phys Med. Rehabil. 2006; 11: 15-28.
26. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis and Cartilage. 2008; 2: P. 137-162.

Поступила 07.04.2016

Принята к опубликованию 11.05.2016

Received 07.04.2016

Accepted 11.05.2016

#### Сведения об авторах

Маманазарова Д.К. — доцент, ТашПМИ. Тел.: 8(371)260-31-26. E-mail: @tashpmi.uz.  
 Искандерова С.Дж. — врач, Ташкентский институт усовершенствования врачей. Тел: (+99871)26-81-744.  
 Цурко Владимир Викторович — д.м.н., профессор, кафедра гематологии и гериатрии Первого МГМУ. Тел.: 8(495)225-83-74. E-mail: mtpndm@newdiamed.ru.

#### About the authors

Mamansarova D.K. — associate professor, TashPMI. Tel.: 8(371)260-31-26. E-mail: @tashpmi.uz.  
 Iskanderova S.Dj. — doctor, Tashkentsoi institute of improvement of doctors, Tel: (+99871)26-81-744.  
 Tsurko Vladimir Viktorovich — PhD, MD, professor, Department of Hematology and Geriatrics of First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. Tel.: 8(495)225-83-74. E-mail: mtpndm@newdiamed.ru.

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 378.147

### МЕТОД ОЦЕНКИ ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ ДЛЯ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В.А. Денишенко

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова, Россия*

**Психолого-педагогическое сопровождение пациентов требует от врача-педагога владение психолого-педагогической компетенцией. В статье описан один из методов оценки педагогической подготовки врачей для обучения пациентов.**

*Ключевые слова: психолого-педагогическое сопровождение пациентов, обучение пациентов, психолого-педагогическая компетенция врача*

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

### METHOD OF EVALUATION TEACHER TRAINING DOCTORS FOR PSYCHO-PEDAGOGICAL SUPPORT OF PATIENTS

V.A. Denishenko

*I.P. Pavlov the First State Medical University of St.-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia*

**Psycho-pedagogical support of patients requires from doctor-educator to have psycho-pedagogical competence. This article describes a method of evaluation of teacher training doctors for patient education.**

*Keywords: psycho-pedagogical support of patients, patients education, psycho-pedagogical competence*

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

В настоящее время в медицинской практике наряду с традиционным лечением активно используются информационно-мотивационные технологии с целью обеспечить повышение приверженности пациентов к лечению, сформировать у них мотивацию к сохранению своего здоровья и повысить ответственность пациента за здоровье как своей личной собственности [1,3]. Речь идет об обучении в Школах здоровья пациентов с различными хроническими неинфекционными заболеваниями, такими как сахарный диабет различного типа, бронхиальная астма, ХОБЛ, ги-

пертония, сердечно-сосудистая недостаточность, онкология и др. Однако понятие «обучение пациентов», по нашему мнению, касается обучения не только пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями, но и пациентов с хирургической, стоматологической, гериатрической и другой патологией. В связи с этим целесообразно считать, что врачи любой специальности должны владеть знаниями, умениями и навыками как в медицинской области, так и быть компетентными в области психолого-педагогического сопровождения пациентов.



**Цель исследования:** разработать опросник для врачей с целью оценки их педагогической подготовки для психолого-педагогического сопровождения пациентов.

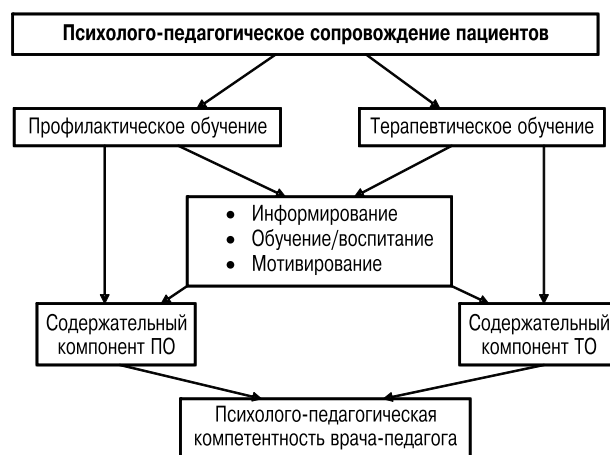
Объектом исследования стало составление опросника для оценки уровня подготовки врачей для психолого-педагогического сопровождения пациентов. Создание опросника было ориентировано на нижеприведенные ключевые понятия.

В психолого-педагогическом аспекте сопровождение чаще всего рассматривается как метод, обеспечивающий создание условий для принятия субъектом развития оптимальных решений в различных ситуациях жизненного выбора, в основе которого всегда лежит взаимодействие сопровождающего и сопровождаемого [4]. В нашем исследовании под психолого-педагогическим сопровождением пациентов понимается взаимодействие врача и пациента с целью создания условий для принятия пациентом оптимальных решений в отношении своего здоровья в частности и жизни в целом. Под взаимодействием мы понимаем различные виды обучения пациентов: профилактическое обучение (обучение здоровому образу жизни), терапевтическое обучение (комплекс важных действий, призванных помочь больному управлять своим лечением, предотвратить или отсрочить возможные осложнения). Для достижения эффективности обучения необходимо «единство трех обязательных составляющих»: информирование, обучение, мотивирование (схема).

Информирование пациента включает приобретение знаний о его заболевании, факторах его риска и прогрессирования, методах самоконтроля, советы и рекомендации по оздоровлению поведенческих привычек, влияющих на риски, принципах и особенностях медикаментозного лечения и др.

Для обучения пациентов с применением несложных, но важных для процесса обучения основ педагогики требует от врача знания принципов обучения взрослых.

Мотивирование пациента и побуждение к принятию им активных действий по оздоровлению образа жизни и соблюдению врачебных назначений требует от врача знаний некоторых принципов психологии, в частности формирования мотиваций, изменения поведения и др. [2].



Составляющие психолого-педагогического сопровождения пациентов с неинфекционными хроническими заболеваниями. ПО – профилактическое обучение. ТО – терапевтическое обучение.

Несмотря на то что профилактические и терапевтические виды обучения пациентов различны по содержательному компоненту, врачу для психолого-педагогического сопровождения пациентов необходимо (см. схему):

*Знать:*

- общие основы и особенности обучения взрослых;
- суть основных педагогических методик, техник и технологий обучения пациентов;
- педагогические и психологические методы, методики, приемы, используемые в обучении пациентов;
- менталитет и особенности пациентов с целью грамотного подбора методов и технологий обучения.

*Уметь:*

- использовать информационные источники, содержащие сведения о различных техниках и технологиях профессионально-ориентированного обучения;
- проводить психолого-педагогическую диагностику аудитории;
- определять проблемное поле для моделирования технологии своей педагогической деятельности.
- налаживать коммуникационные отношения с любым слушателем;
- мотивировать пациента к обучению и использованию приобретенных знаний и навыков.

*Владеть навыком:*

- проектирования учебных занятий;

- находить и применять необходимые психолого-педагогические методы, методики, техники, технологии применительно к преподаваемой дисциплине;
- проводить психолого-педагогическую экспресс-диагностику аудитории и корректировать обучение в зависимости от ее результатов;
- проектировать и использовать собственные педагогические технологии применительно к преподаваемой дисциплине;
- пользоваться методами эмоциональной саморегуляции.

Другими словами, врач-педагог должен обладать психолого-педагогической компетентностью. В педагогической науке понятие «психолого-педагогическая компетентность» определяется как максимально адекватная, пропорциональная совокупность профессиональных, коммуникационных, личностных свойств педагога, позволяющая достигать качественных результатов в процессе обучения и воспитания обучающихся.

В результате анализа выше приведенных ключевых понятий был составлен опросник «О педагогической подготовке врачей для психолого-педагогического сопровождения пациентов». Он был ориентирован на изучение навыков педагогического сопровождения пациентов врачами, обучающими пациентов всех возрастов в «школах здоровья» (старое название «школа пациентов»). На первом этапе мы собрали все относящиеся к этому вопросу проблемы, возникающие у врачей, курирующих больных с легочными и сердечно-сосудистыми болезнями, сахарным диабетом. На втором этапе сформулировали вопросы, которые были ориентированы на оценку коммуникационных качеств, педагогических знаний, умения обучать взрослых, воспитывать взрослых с хроническими заболеваниями, проводить профилактическую работу. Далее обсудили опросник с врачами, участвовавшими в исследовании, и дополнительно его скорректировали. Исследование проводилось анонимно и дальнейшее использование опросника было ориентировано на проведение анонимных опросов.

Финальный опросник был разделен на 4 тематических блока: закрытые, открытые вопросы и места для комментариев. Часть вопросов предполагает один возможный ответ и более.

Первый блок включает вопросы общей информации об обучении пациентов: опыт в обучении пациентов, цель их обучения, первоочередные задачи при обучении, улучшение качества жизни пациента, необходимость обучения, вопросы комплаенса, (мотивация пациентов, снижение незапланированных консультаций, уменьшение госпитализаций, снижение стоимости лечения).

Во втором блоке вопросы ориентированы на оценку знаний врачей о формах и технологиях обучения пациентов: кто должен обучать пациентов, деятельность врача при обучении – просветительская или воспитательная, виды обучения, формы обучения пациентов, использование демонстрационных технических средств, распределение пациентов по полу, возрасту и тяжести заболевания в группах обучения, численность пациентов в групповых занятиях, периодичность и длительность занятий, наиболее значимые темы для обучения пациентов.

Третий блок вопросов ориентирован на оценку знаний опрашиваемых в области андрогогики: особенности обучения взрослых, методы обучения взрослых, приобретение навыков взрослыми, мотивация взрослых к обучению.

В четвертый блок вошли вопросы психолого-педагогической компетентности врачей-педагогов: «компетентностный подход», значимые навыки врача для психолого-педагогического сопровождения, необходимый набор компетенций для психолого-педагогического сопровождения, составляющие профессионально-педагогической компетентности. В этот блок были включены и вопросы о заинтересованности врачей в повышении педагогических знаний и наличии у них умений для успешного обучения пациентов, о самооценке врача своих умений и знаний, которые он использует в своей практике обучения пациентов.

На следующем этапе опросник был разослан по электронной почте 40 врачам терапевтам, которые участвовали в профилактической работе с больными с неинфекционными хроническими заболеваниями. Ответили 10 врачей. Они полностью заполнили опросники, затруднений при его заполнении не испытывали. Все вопросы были им понятны, и они дали ответы в плане поставленных вопросов. Все врачи, приславшие ответы, участвовали в обучении пациентов. Пред-

варительный анализ их ответов позволил сделать вывод, что врачи занимались преимущественно информированием пациентов. Они обладали коммуникативными навыками, но испытывали большие затруднения в формировании мотивации и навыков правильного поведения у пациентов. Это указывает на недостаточность педагогических навыков.

Кроме того, опросник был использован на занятиях по педагогике и педагогической психологии для аспирантов всех направлений подготовки в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. В этом анкетировании участвовали 50 аспирантов. Все они все курировали пациентов, и для них были актуальны вопросы профилактики и реабилитации. Все аспиранты заполнили опросники полностью и тоже не испытывали затруднений. Предварительный анализ установил, что у большинства не хватает педагогических навыков, «педагогического инструментария». Они знают, что обучение взрослых существенно отличается от обучения детей, но не умеют это делать. В их работе с пациентами тоже преобладало информирование. Часть из них для повышения мотивации к лечению использовали элементы «запугивания», драматизируя возможные последствия заболевания.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Разработанный опросник охватывает широкий спектр вопросов, актуальных для планирования и проведения «школ здоровья». Он позволяет получить информацию об уровне педагогической и психолого-педагогической подготовки врачей,

обучающих пациентов в «школах здоровья». Полученные данные с помощью опросника позволяют определить уровень компетенций врачей и зоны низких знаний и навыков в этом направлении. На следующем этапе после завершения электронного опроса планируется проведение тщательного анализа информации и разработка программы формирования у врачей компетенций, необходимых для работы в «школах здоровья» и участия в реабилитации 2-го уровня.

### **ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

1. Ванчакова Н.П., Смирнов А.В., Добронравов В.А., Васильева И.А. Школа пациента для больных с хронической болезнью почек, находящихся на лечении гемодиализом. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. 2006. XIII (1): 28-32.
2. Калинина А.М. Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11(4). URL: <http://roscardio.ru/flash/ktpi/Kalinina.CVTP4-2012.pdf>.
3. Михайлова Н.В. и соавт. Школа здоровья для пациентов — важнейший фактор качества медицинской помощи. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2004; 2: 3-10.
4. Тоньшева Н.В. Психолого-педагогическое сопровождение профессионального становления психолога образования в университете. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2: URL: [www.science-education.ru/102-5690](http://www.science-education.ru/102-5690).

Поступила 11.09.2015

Принята к опубликованию 15.09.2015

Received 11.09.2015

Accepted 15.09.2015

---

#### **Сведения об авторе**

Денищенко Вероника Александровна — аспирант кафедры педагогики и психологии ФПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Тел.: 8(812)338-60-00.

---

#### **About the author**

Denishenko V.A. — postgraduate of the Department of Pedagogy and Psychology, I.P. Pavlov the First State Medical University of St.-Petersburg. Tel.: 8(812)338-60-00.

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

А.Н. Богомолов<sup>1</sup>, К.Л. Козлов<sup>1,2</sup>, О.Н. Курочкина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, СЗО РАН, Россия

<sup>2</sup> ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Коми филиал Кировской государственной медицинской академии, Россия

Инфаркт миокарда – одна из наиболее социально-значимых болезней с высокими показателями летальности и инвалидизации. Лица пожилого и старческого возраста находятся в группе его высокого риска и осложнений. При этом в старшей возрастной группе нередки атипичные формы инфаркта миокарда, что затрудняет диагностику и требует внимательного динамического наблюдения с привлечением дополнительных методов исследования. Современная научная литература, освещающая вопросы применения лекарственных и рентгенохирургических методов лечения острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста, представляет разрозненные, и, в ряде случаев, противоречивые данные. Авторами предпринята попытка систематизировать современную информацию по данной теме на основе результатов крупных исследований и мета-анализов.

*Ключевые слова:* острый инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, чрескожные коронарные вмешательства, ангиопластика, стентирование, пожилой возраст

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

## FEATURES OF MYOCARDIAL INFARCTION IN THE ELDERLY AND MODERN APPROACHES TO TREATMENT

A.N. Bogomolov<sup>1</sup>, K.L. Kozlov<sup>1,2</sup>, O.N. Kurochkina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Russia

<sup>2</sup> Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Komi Branch of Kirov State Medical Academy, Russia

Myocardial infarction is one of the most socially significant diseases associated with high rates of mortality and disability. Those elderly are at high risk of morbidity and complications. At the same time, in the older age group, often found atypical forms of myocardial infarction, which makes it difficult to diagnose and requires careful dynamic observation with additional methods of examination. Modern methods of treatment of acute myocardial infarction with the use of endovascular techniques can prevent the development of irreversible ischemic changes in the myocardium in acute myocardial infarction, significantly reduce the risk of disabling and fatal complications. Modern scientific literature, illuminating issues of application of pharmacological and endovascular treatment of acute myocardial infarction in patients with old age is fragmented and, in some cases, contradictory data. The authors have taken an attempt to collate current information on the subject based on the results of major studies and meta-analyses.

*Keywords:* acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, coronary artery disease, unstable angina, percutaneous coronary intervention, angioplasty, stenting, elderly age

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

По статистическим данным, в России ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают более 1 млн человек [4]. Известно, что в структуре причин летальности больных ССЗ геронтологической группы ишемическая болезнь сердца (ИБС) обуславливает почти 85% случаев смерти. Пожилой возраст больных инфарктом миокарда (ИМ) ассоциируется с увеличением госпитальной и отдаленной летальности [2]. В настоящее время отмечается тенденция к увеличению числа лиц пожилого и старческого возраста в структуре больных ИБС, что ставит приоритетной задачей профилактику возрастной патологии и состояния здоровья пожилого населения [11].

В процессе старения происходит ряд инволюционных изменений, организм человека теряет свои резервы адаптации: снижается адекватная реактивность организма на травмирующие факторы, ослабляется иммунитет, увеличиваются частота сопутствующей патологии и ее тяжесть, меняется фармакокинетика лекарственных препаратов [5]. ИМ и нестабильная стенокардия у лиц пожилого и старческого возраста зачастую протекают атипично и имеют определенные особенности. У больных старшей возрастной группы, как правило, выше распространенность атеросклеротического процесса и длительность ИБС, в связи с чем, характерен процесс прекондиционирования — формирования коллатерального кровотока [10]. Благодаря наличию коллатералей, острая окклюзия одной из коронарных артерий при остром инфаркте миокарда (ОИМ) не сопровождается кардиогенным шоком, в то время как у относительно молодых пациентов тромботическая окклюзия чаще приводит к возникновению крупного очага острой ишемии и дисфункции миокарда, острой сердечной недостаточности, кардиогенному шоку [8]. Позднее начало реперфузионного лечения в этих случаях может приводить к развитию аневризмы и даже осложняться разрывом миокарда в результате его реперфузионного повреждения [9]. В пожилом и старческом возрасте увеличиваются распространенность сахарного диабета и его длительность [17]. Со временем это приводит к микро- и макроангиопатии, что может служить причиной диффузного поражения коронарных артерий и безболевых вариантов ОИМ [13]. Меньшая выраженность болевого синдрома у

пожилых пациентов обуславливает позднюю обращаемость за медицинской помощью [2].

Основной стратегией лечения больных ОИМ в настоящее время является скорейшее восстановление адекватного кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии путем проведения лекарственной реваскуляризации миокарда или интервенционных процедур. В последнее десятилетие чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) со стентированием коронарных артерий стали ведущим стандартом лечения больных ИМ и нестабильной стенокардией. Многочисленные исследования свидетельствуют: внедрение методов интервенционной кардиологии способствуют снижению смертности и повышению качества жизни во всех возрастных группах [0]. В большинстве случаев кандидатами на проведение реваскуляризации миокарда являются пожилые пациенты [4]. В геронтологическом аспекте представляет особый интерес тот факт, что пожилые пациенты получают больше пользы от реваскуляризации, чем более молодые [2]. Так, в исследовании TIME показано, что при реваскуляризации интервенционными методами абсолютный риск у пациентов пожилого и старческого возраста парадоксальным образом уменьшается в значительно большей степени, чем у более молодых [15]. Кроме того, в исследовании O. Rana и соавт. у пожилых пациентов, перенесших реваскуляризацию, отмечено большее снижение летальности в течение 6 мес по сравнению с пациентами моложе 70 лет (7 против 1,8% соответственно) [16].

С развитием технологий и повышением их доступности в условиях современной медицины эффективность лечения больных ОИМ возросла. Результаты мета-анализа L. De Luca и соавт. свидетельствуют: в течение последнего десятилетия увеличилось число ЧКВ и применение рекомендованных препаратов при ИМ. За период наблюдения 30-дневная летальность снизилась с 14,6 (95% ДИ 9,9–20,4) до 9,5% (95% ДИ 7,7–11,6). Применение интервенционных методов диагностики и лечения у больных ИМ в течение десятилетия значительно увеличилось — с 26,6 до 68,4% ( $p < 0,0001$ ); частота реваскуляризации за этот период возросла с 9,9 до 51,7% ( $p < 0,0001$ ). Следует отметить, что из 10 983 больных, включенных в данное исследование, 4350 (39,6%) были в возрасте 75 лет и старше [7].

Несомненно, адекватная и полноценная лекарственная терапия при ОИМ является неотъемлемой частью лечения. Медикаментозное лечение при ОИМ направлено на следующие цели: восстановление коронарного кровотока (тромболитическая терапия); профилактика тромбообразования в коронарных артериях во время ЧКВ и в раннем послеоперационном периоде (Интегрилин, Монофрам, гепарин, Бивалирудин); медикаментозное расширение коронарных сосудов (нитраты короткого и пролонгированного действия, антагонисты кальция); профилактика ремоделирования сердца и сосудов (ингибиторы АПФ); уменьшение потребности миокарда в кислороде ( $\beta$ -блокаторы); стабилизация атеросклеротических бляшек (статины). В особых случаях, при развитии осложнений, требуется стимуляция сократимости сердца (мезатон, допамин); коррекция брадикардии (атропин); антиаритмическое лечение (новокаинамид, кордарон, лидокаин) и др. Известно, что пациенты старческого возраста получают меньше лекарственных препаратов по сравнению с более молодыми: назначение  $\beta$ -блокаторов – 55,9 против 71,2% ( $p < 0,001$ ), статинов – 44,3 против 62,3% ( $p < 0,001$ ). Отсутствие адекватного достаточного лечения у больных старческого возраста связано с повышением летальности [10]. Однако существует тенденция более частого лекарственного лечения при ОИМ у пациентов пожилого и старческого возраста. Так, раннее назначение  $\beta$ -блокаторов при поступлении больных ОИМ в стационар, применение статинов и двойной антитромботической терапии за период 2001–2010 гг. в данной группе больных значительно возросло ( $p < 0,0001$ ) [7].

У пожилых людей выше риск побочных эффектов медикаментозной терапии. В частности, это связано с повышенным риском кровотечений при лечении антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами, а также гипотонии, брадикардии и почечной недостаточности. Помимо более высокого риска кровотечений, характерного для пожилых людей, у них часто оказываются чрезмерными дозы антитромботических препаратов, которые выводятся почками [6]. У пожилых людей значительно увеличивается риск больших кровотечений при лечении нефракционированным гепарином, эноксапарином, блока-

торами гликопротеиновых П2/Уа-рецепторов тромбоцитов и P2Y12 рецепторов. Риск кровотечений повышается также при увеличении числа применяемых антитромбоцитарных препаратов, включая и антикоагулянты, аспирин, блокаторы P2Y12 рецепторов и особенно блокаторы гликопротеиновых П2/Уа-рецепторов, а также при применении феморального, а не лучевого доступа при проведении ЧКВ [18]. Кроме того, риск кровотечений увеличивается на фоне применения лекарственных препаратов в слишком высоких дозах у пациентов с самым высоким риском геморрагических осложнений, в частности у женщин, пожилых людей и пациентов с почечной недостаточностью [6]. Применение новых антитромбоцитарных препаратов во время ЧКВ позволяет уменьшить риск геморрагических осложнений у пожилых пациентов. Так, согласно исследованию ACUTY, применение бивалирудина – прямого селективного ингибитора тромбина по сравнению с комбинацией гепарина и ингибиторов гликопротеиновых П2/Уа-рецепторов достоверно снижало риск больших кровотечений (6,2 против 9,8%;  $p = 0,008$ ) [14].

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является серьезным осложнением у больных ОИМ с хронической болезнью почек (ХБП) после выполнения ЧКВ. В исследовании J.H. Kim показано, что наличие КИН в значительной степени связано с повышенной летальностью в стационаре (18,2 против 3,7%,  $p = 0,001$ ) [12]. Следует отметить, что возраст в данном исследовании не был фактором повышенного риска КИН. Следовательно, необходимы осторожность и ограничение количества используемого контрастного вещества у больного при проведении ЧКВ (обычно 3–4 мл/кг), чтобы предупредить токсическое влияние препарата на почки [3].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Анисимов В.Н., Баранов В.С., Хавинсон В.Х. Программа «Профилактика возрастной патологии и ускоренного старения, снижение преждевременной смертности и продление трудоспособного периода жизни населения». Методические рекомендации. СПб.: ИПК «КОСТА»; 2008: 72.
2. Богачев А.А., Козлов К.Л., Олексюк И.Б. Сравнение реваскуляризации и медикаментозной терапии при многососудистом поражении коронарных артерий у пациентов пожилого и старческого возраста со стабиль-

- ной стенокардией. Успехи геронтологии. 2011; 24 (4): 650-657.
3. Козлов К.Л., Семиголовский Н.Ю., Шнейдер Ю.А. Ангиография, ангиопластика и стентирование венечных артерий в диагностике и лечении ишемической болезни сердца. Методические рекомендации. СПб.: «ЭЛБИ-СПб»; 2001: 46 с.: ил.
  4. Козлов К.Л., Шанин В.Ю. Ишемическая болезнь сердца. СПб.: ЭЛБИ-СПб.; 2002: 351.
  5. Тавровская Т.В., Качесова А.А., Соколова О.А. и др. Инфаркт миокарда: тромболитис, госпитальная летальность, разрывы миокарда. Вестник аритмологии. 2008; 51: 28-35.
  6. Alexander K.P., Chen A.Y., Roe M.T. et al. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA. 2005; 294: 3108-3116.
  7. De Luca L., Olivari Z., Bolognese L. et al. A decade of changes in clinical characteristics and management of elderly patients with non-ST elevation myocardial infarction admitted in Italian cardiac care units. Open Heart. 2014. Dec 13; 1 (1): e000148. doi: 10.1136/openhrt-2014-000148. eCollection 2014.
  8. Deok M.H., Eun-Ho L., Hyun J.K. et al. Remote ischemic preconditioning with postconditioning outcome trial. Eur. Heart J. 2014; 35 (3): 176-183.
  9. Dubey L. A rare case of stenting of spontaneous dissection of Shepherd's Crook right coronary artery. Atherosclerosis. 2014; 10 (2): 129.
  10. Fernández-Bergés D., Félix-Redondo F.J., Consuegra-Sánchez L. Myocardial infarction in older than 75 years: An increasing population. CASTUO Study. Rev. Clin. Esp. 2014 Dec; 11. pii: S0014-2565(14)00423-8. doi: 10.1016/j.rce.2014.11.003.
  11. Khavinson V.Kh., Mikhailova O.N. Health and aging in Russia // In: Global health and global aging. Ed. M. Robinson et al. San Francisco; 2007: 226-237.
  12. Kim J.H., Yang J.H., Choi S.H. et al. Predictors of outcomes of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention in patients with chronic kidney disease. Am. J. Cardiol. 2014 Dec 15; 114 (12): 1830-1835. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.09.022. Epub 2014 Sep 28.
  13. Massimo C., Ciro I. Silent Myocardial Ischemia in Patients With Diabetes Mellitus. Circulation. 1996; 93: 2089-2091.
  14. Mehran R., Nikolsky E. et al. Impact of Chronic Kidney Disease on Early (30-Day) and Late (1-Year) Outcomes of Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Alternative Antithrombotic Treatment Strategies. J. Am. Coll. Cardiol. Interv. 2009; 2: 748-757.
  15. Phisterer M. Long-term outcome in elderly patients with chronic angina managed invasively versus by optimized medical therapy: four-year follow-up of the randomized Trial of Invasive versus Medical therapy in Elderly patients (TIME). Circulation. 2004; 110 (10): 1213-1218.
  16. Rana O., Ryan M., O'Kane P. et al. Percutaneous coronary intervention in the very elderly (>85 years old): trends and outcomes. Br. J. Cardiol. 2013; 20: 27-31.
  17. Sue K., Vanessa J.B., Nathaniel C. Diabetes in Older Adults. Diabetes Care. December 2012; 35 (12): 2650-2664.
  18. Zhen-xian Y., Yu-jie Z., Ying-xin Z. et al. Safety and feasibility of transradial approach for primary percutaneous coronary intervention in elderly patients with acute myocardial infarction. Chinese medical journal. 2008; 121 (9): 82-86.

Поступила 21.06.2015

Принята к опубликованию 28.04.2016

Received 21.06.2015

Accepted 28.04.2016

### **Сведения об авторах**

Богомолов Андрей Николаевич – канд. мед. наук, Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, старший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы. Тел.: +7(812)230-00-49. E-mail: aendru@mail.ru.

Козлов Кирилл Ленарович – д.м.н., профессор, ФГБ ВОУ ВПО «ВМА им. С.М. Кирова», профессор кафедры хирургии усовершенствования врачей № 1, заместитель директора Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Тел.: +7(812)542-20-91. E-mail: kozlov\_kl@mail.ru.

Курочкина Ольга Николаевна – д.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 2, Коми филиал Кировской государственной медицинской академии. Тел.: +7(8212)20-08-57. E-mail: olga\_kgma@mail.ru.

### **About the authors**

Bogomolov Andrei Nikolaevich — Laboratory of age-related pathology of the cardiovascular system, Ph. M. Тел.: +7(812)230-00-49. E-mail: aendru@mail.ru.

Kozlov Kirill Lenarovich — Military Medical Academy, 6 ul. Lebedeva, St. Petersburg 194175, professor of Department of Surgery Postgraduate Medical № 1, Deputy Director of the St. Petersburg Institute of Gerontology and Bioregulation, MD, professor. Тел.: +7(812)542-20-91. E-mail: kozlov\_kl@mail.ru.

Kurochkina Olga Nikolaevna — Komi Branch of Kirov State Medical Academy, 11 ul. Babushkina, Syktyvkar 167000, associate professor of Department of Internal Medicine № 2, MD. Тел.: +7(8212)20-08-57. E-mail: olga\_kgma@mail.ru.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

УДК 616.132.2-007.272

### КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИНГИБИТОРА ТРОМБИНА ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

А.С. Петров<sup>1,2</sup>, Д.А. Коротков<sup>2</sup>, В.Н. Федорев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский Институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАН, Россия

<sup>2</sup> РХДЛ ГУ РК «Кардиологический диспансер», г. Сыктывкар, Республика Коми, Россия

Описан клинический пример эндоваскулярного лечения инфаркт-ответственной коронарной артерии у пациента старшей возрастной группы с острым коронарным синдромом в сопровождении ингибитора тромбина прямого действия.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, чрескожное коронарное вмешательство, бивалирудин

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

### A CLINICAL EXAMPLE OF THE USE OF DIRECT THROMBIN IN THE TREATMENT OF ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

A.S. Petrov<sup>1,2</sup>, D.A. Korotkov<sup>2</sup>, V.N. Fedorets<sup>1</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg Institute of Bio-regulation and Gerontology of the Russian Academy of Sciences, Russia

<sup>2</sup> RHDL GU RK «Cardiology Clinic», Syktyvkar, Russia

A clinical example of endovascular treatment of the infarct-related coronary artery in elderly patients with acute coronary syndrome, accompanied by direct inhibitor deystvich.

Keywords: acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention, bivalirudin

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

В структуре заболеваемости и смертности населения на протяжении последних десятилетий основная доля принадлежит сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ). При этом наибольшее число летальных исходов в структуре ССЗ по-прежнему занимает смерть от ИБС, точнее – от острого инфаркта миокарда (ИМ). И сам ИМ, и его последствия в виде хронической сердечной недостаточности (ХСН) являются основной причиной ближайшей и отдаленной летальности от

ИБС в пожилом возрасте. Так, по данным различных авторов, госпитальная летальность при остром ИМ колеблется от 18,5 до 50%, в среднем составляя 30–35% у пациентов 60 лет и старше [4,5].

С позиции современных знаний, «золотым стандартом» лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) стало использование возможностей рентгенэндоваскулярной хирургии в сочетании с современной лекарственной те-



рапией как в предоперационном периоде, так и во время чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) [10,11]. Необходимость поддержания баланса между профилактикой рецидивов тромботических осложнений и риском возможного кровотечения выходит на первый план при выборе лекарственной поддержки во время ЧКВ у больных ОКС и заставляет прибегать к поиску новых лекарственных комбинаций антикоагулянтов, позволяющих обеспечить максимальную эффективность и безопасность выполняемого вмешательства и улучшить прогноз больных ОКС.

Лечение пациентов пожилого и старческого возраста является неотъемлемой частью общей стратегии ведения пациентов с ОКС. Доступность для всех слоев населения высокотехнологичных методов лечения ИБС сдерживается представлением, что пожилой и старческий возраст является фактором риска, увеличивающим частоту осложнений и неблагоприятных исходов при использовании хирургических способов улучшения коронарного кровотока. Этот тезис был сформулирован в то время, когда аортокоронарное шунтирование (АКШ) было доминирующим методом реваскуляризации миокарда [4]. Сегодня благодаря высокой эффективности и малой травматичности альтернативой АКШ стало ЧКВ. Актуальным является исследование возможностей этого метода при лечении ИБС у больных пожилого и старческого возраста. Тем более что число таких больных со временем возрастает.

Одним из препаратов, эффективность и безопасность которого при лечении пациентов с ОКС продемонстрированы во многих исследованиях, является прямой ингибитор тромбина – бивалирудин [20].

Бивалирудин имеет ряд существенных преимуществ перед непрямыми ингибиторами тромбина: отсутствие связывания с белками плазмы крови, более предсказуемая антикоагулянтная активность, отсутствие активирующего влияния на тромбоциты, способность воздействовать не только на растворимый тромбин, но и на тромбин, находящийся в составе тромба [19]. В то время как тромбин, находящийся в составе тромба, продолжает активировать тромбоциты на фоне применения непрямого ингибитора тромбина, бивалирудин прерывает активирующее влияние тромбина на всех уровнях. В отличие

от непрямого ингибитора тромбина, на фоне терапии бивалирудином не развивается индуцированная гепарином тромбоцитопения, которая встречается у 5–15% больных с ОКС на фоне лечения нефракционированным гепарином (НФГ) [14].

Несмотря на очевидные преимущества прямых ингибиторов тромбина перед непрямыми, в ранних исследованиях у пациентов с ОКС не всегда удавалось демонстрировать их переход в клинические выгоды снижения общей и сердечно-сосудистой смертности. Но авторы мета-анализа 11 сравнительных исследований НФГ и прямых ингибиторов тромбина у пациентов с ОКС, которым не проводилось ЧКВ, констатировали достоверное снижение конечной точки «смерть или инфаркт миокарда» к концу и к 30-му дню исследования. Они заключили, что прямые ингибиторы тромбина превосходят гепарин в клинике: в группе прямых ингибиторов тромбина были зафиксированы меньшая частота повторных инфарктов миокарда и значительное снижение частоты геморрагических осложнений, преимущественно за счет уменьшения тяжелых кровотечений в подгруппе бивалирудина [10].

Широкое применение бивалирудина началось после публикации результатов многоцентрового рандомизированного исследования ACUTY (The Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), в котором было проведено сравнение эффективности и безопасности 3 антиромботических режимов у больных острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST): гепарин плюс ингибитор гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов П2/П1а (ИГ П2/П1а), бивалирудин плюс ИГ П2/П1а и монотерапия бивалирудином. По сравнению с комбинацией гепарина и ИГП П2/П1а применение монотерапии бивалирудином сопровождалось снижением частоты серьезных геморрагических осложнений на 47% (при сопоставимой частоте ишемических осложнений). Было выявлено, что бивалирудин по крайней мере не хуже комбинации гепарина и ИГП П2/П1а у пациентов низкого, среднего и высокого риска смерти, которые подвергаются ЧКВ. Авторы сделали вывод, что бивалирудин эффективен и безопасен, особенно у пациентов с повышенным риском кровотечения. Необходимо упомянуть, что око-

ло 64% пациентов в каждой группе уже получили клопидогрел перед ангиографией или ЧКВ, остальным пациентам было рекомендовано давать нагрузочную дозу клопидогрела 300 мг перед коронаропластикой [15,16,17].

Данные о возможности применения бивалирудина у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) после ЧКВ были получены в многоцентровом рандомизированном двойном слепом испытании HORIZONS-AMI. Для сравнения монотерапии бивалирудином (основная группа) и комбинации НФГ с ингибитором гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов (контрольная группа) были включены 3006 пациентов с ОКСпST, подвергшихся первичной ЧКВ в первые 12 ч от начала ангинозной боли. Данные 3-летних наблюдений свидетельствуют о превосходстве бивалирудина в лечении больных данной категории перед комбинацией НФГ с ингибитором гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. При сравнении с контрольной группой в группе бивалирудина отмечено снижение общей и сердечно-сосудистой смертности на 25 и 44% соответственно, риска повторного ИМ – на 24% и частоты тяжелых кровотечений – на 36%. Тенденция к увеличению в группе бивалирудина частоты подострых тромбозов стентов, повторной реваскуляризации целевого сосуда не подтвердилась [16,18].

По данным D. Kessler и соавт. [13], применение бивалирудина в данной категории пациентов сопровождается не только улучшением прогноза, но и уменьшением на 14% прямых затрат на лечение пациентов с ОКСпST по сравнению с рутинным использованием ИГ IIb/IIIa за счет меньшего количества осложнений и, как следствие, сокращения продолжительности стационарного лечения.

#### *Клинический пример*

Пациент П., 74 года, доставлен бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с диагнозом «Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST» в нижней стенке левого желудочка. ОШ I класс по Killip через 5,5 ч от начала заболевания. На момент поступления больной предъявлял жалобы на боль за грудиной давящего характера, средней интенсивности, общую слабость.

Из анамнеза известно, что наследственность по сердечно-сосудистой патологии отягощена по отцов-

ской линии (отец умер в 63 года от обширного инфаркта миокарда). Артериальное давление не контролирует. Курит в течение 37 лет, последние 3 года по 2 пачки сигарет в день, употребление алкоголя отрицает. Индекс массы тела 28,5 кг/м<sup>2</sup>.

Заболел остро на фоне полного благополучия без предшествующей стенокардии. Сначала появился умеренный дискомфорт в проекции грудины продолжительностью около 1 ч, который постепенно усиливался и через 2–2,5 ч достиг более высокой интенсивности. Самостоятельно принимал нестероидные противовоспалительные препараты с целью обезболивания без какого-либо эффекта. Ориентировочно через 3 ч от первых симптомов вызвана СМП. При первичном медицинском контакте на фоне типичного ангинозного приступа установлены трансмуральные ишемические повреждения миокарда в нижней стенке левого желудочка (формирование патологического зубца Q в III отведении, элевация сегмента ST 2–4 мм в отведениях II, III, AVF с реципрокной депрессией сегмента ST преимущественно в отведениях I и AVL (рис. 1).

Гемодинамика на этапе скорой медицинской помощи и приемного покоя была устойчивой (нормотензия с тахикардией 100–120 уд/мин). На догоспитальном этапе оказана помощь: нитроспрей I доза; ацетилсалициловая кислота 250 мг, клопидогрел 300 мг, анаприлин 40 мг перорально; морфин 1 мл и гепарин 5000 единиц внутривенно; внутривенная капельная инфузия нитроглицерина. В течение ближайших 90 мин больной доставлен в ЧКВ-центр.

Во время транспортировки в ЧКВ-центр интенсивность болевого синдрома уменьшилась незначительно, что потребовала дополнительного обезболивания промедолом 1 мл внутривенно. При поступлении в лабораторных анализах превышение референтных значений только в липидограмме (гиперхолестеринемия), кардиоспецифический тропонин слабо положительный. В приемном покое ЭКГ оставалась без динамики. Учитывая сохраняющийся болевой синдром и отсутствие динамики на ЭКГ, пациента доставили в рентгеноперационную для проведения экстренной коронароангиографии (КАГ) и возможного проведения ЧКВ. Перед эндоваскулярной процедурой дополнительно получил клопидогрел 300 мг перорально.

Через 20 мин от поступления выполнена КАГ правым бедренным доступом: правый тип коронарного кровоснабжения. Правая коронарная артерия – окклюзия тромбодержащая правой коронарной артерии в п/з (рис. 2А), дистальный кровоток TIMI 0. Левая коронарная артерия: ствол – без особенностей. Передняя нисходящая артерия – на фоне выра-

женного изгиба в начальном отделе стеноз в среднем отделе 70–75%. Огибающая артерия – умеренные атеросклеротические изменения диффузного характера. Инфарктзависимой артерией определена правая коронарная артерия.

В связи с высоким риском ишемических (риск смерти в стационаре по GRACE 5%) и умеренным риском геморрагических осложнений (риск кровотечений по CRUSADE 7,4%) во время ЧКВ применялся бивалирудин в дозе 0,75 мг/кг массы тела внутривенно болюсно, с дальнейшей внутривенной инфузией со скоростью 1,75 мг/кг/ч на протяжении всего периода проведения эндоваскулярного вмешательства. После операции в отделении интенсивной тера-

пии в течение 4 ч инфузию бивалирудина продолжали в дозе 0,25 мг/кг/ч. Суммарно за время ЧКВ введено 150 мг бивалирудина.

Выполнена проводниковая реканализация ПКА проводником Galeo S, затем после преддилатации баллонным катетером EMERGE 2,0×15 в место окклюзии имплантирован стент PRO-Kinetic Energy 3,5×28 мм.

Во время ЧКВ пациент не предъявлял каких-либо жалоб. Возвращение сегмента ST на изолинию отмечено через 20 мин после реканализации, в послеоперационном периоде динамики на ЭКГ и осложнений не было.



Рис. 1. ЭКГ пациента П. на этапе СМП и в приемном покое (описание в тексте).

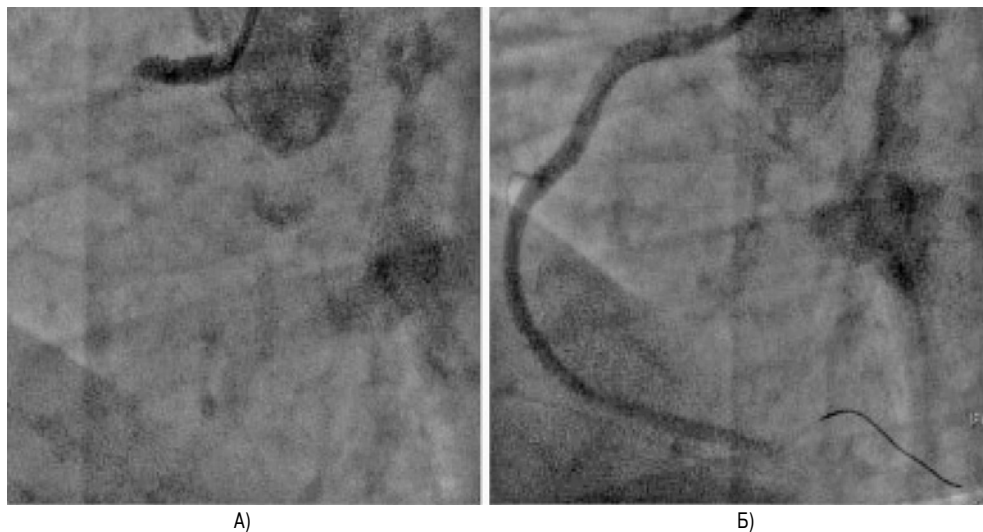


Рис. 2. Коронарограммы пациента П. А — при ЧКВ — тромбоз правой коронарной артерии в начальном отделе; Б — конечный результат ЧКВ.

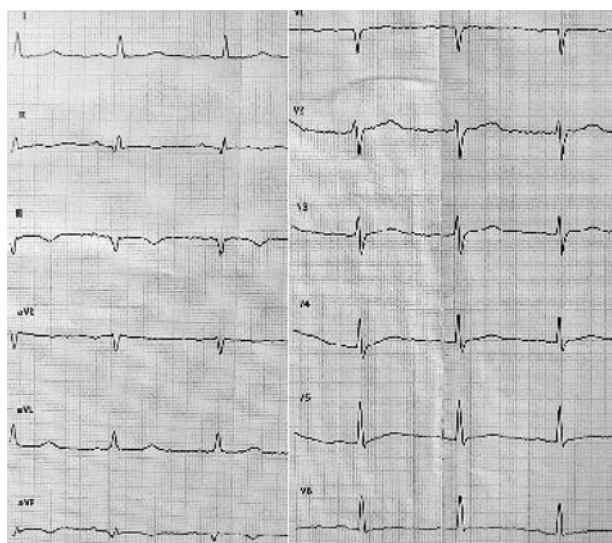


Рис. 3. ЭКГ пациента П. после ЧКВ (описание в тексте).

На заключительных снимках просвет правой коронарной артерии в области окклюзии восстановлен, стент проходим; признаков диссекции, резидуальных стенозов, а также дистальной эмболии не выявлено. Кровоток по всей артерии – ТИМІ 3. Пункционное отверстие в бедренной артерии закрыто специальным устройством Cordis Exoseal с хорошим гемостатическим эффектом. Конечный результат ЧКВ ПКА (рис. 2Б).

После завершения ЧКВ пациент отметил купирование болевого синдрома. Для дальнейшего наблюдения и лечения переведен в реанимацию. В реанимационном отделении продолжена двойная антиагрегантная терапия (75 мг 1 раз в сутки, ацетилсалициловая кислота + 75 мг 1 раз в сутки клопидогрел). Уровень кардиоспецифического тропонина через 3 ч после ЧКВ – 21,14 нг/мл.

Через 3 ч после ЧКВ боль не рецидивировала, отмечена положительная динамика на ЭКГ (рис. 3); сегмент ST на изолинии во всех отведениях, формирование отрицательных зубцов Т в отведениях III и AVF (соответствующих подострой стадии инфаркта миокарда).

В дальнейшем приступы загрудинной боли не рецидивировали. Значимых геморрагических осложнений и нежелательных аллергических реакций не зарегистрировано. В паховых областях с обеих сторон в послеоперационном периоде после снятия давящих повязок были умеренные подкожные гематомы. Ишемических изменений при холтермониторировании не было. Эхокардиография при выписке: умеренная акинезия среднего и базального сегментов нижней стенки. Сократительная функция миокарда удовлетворительная. Фракция выброса – 59%. Паци-

ент выписан на 10-е сутки (после второго этапа стентирования гемодинамически значимого стеноза передней нисходящей артерии).

## ВЫВОДЫ

Взвешенная оценка пользы и риска, индивидуальный подход должны определять тактику врача при использовании ингибитора тромбина прямого действия при лечении пожилых больных с острым коронарным синдромом и проведении ЧКВ. Активное внедрение современных препаратов, таких как бивалирудин, эффективность и безопасность которых доказаны в ходе крупных клинических исследований, позволяет значительно улучшить отдаленный прогноз пациентов с ОКС старших возрастных групп.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абрамович С.Т., Михалевиц И.М. Биологический возраст человека, сердечно-сосудистая система и скорость ее старения. *Клин. мед.* 2001;5: 30-32.
2. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения (в 2 т.). СПб.: наука; 2008: 1.
3. Барбараш Л.С., Кашгалап В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST. *Кардиология и серд.-сосуд. хирургия.* 2010; 5: 31-36.
4. Бокерия Л.А., Алесян Б.Г. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2013.
5. Быкова Е.Г., Болдуева С.А., Монова И.А., Иванова М.И. Изучение структуры и частоты смертности у больных, перенесших инфаркт миокарда // В сб.: Реабилитация больных, перенесших острый коронарный синдром: Матер. конф. 25–25 января 2008 г., СПб.; 2008: 12-13.
6. Козлов К.Л. Интервенционная пластика венечных артерий. СПб: Элби; 2000: 3.
7. Козлов К.Л. Ангиография и интервенционная пластика венечных артерий у больных пожилого и старческого возраста. СПб: Науч.-практич. центр интервенц. радиологии Северо-Западного региона России МЗ РФ; 2000.
8. Коробкеев А.А., Лежнина О.Ю., Коробкеева Я.А. и др. Морфофункциональная характеристика коронарного русла в возрастном аспекте. *Biomed. Biosoc. Anthropol.* 2007; 9: 131-134.
9. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний – реальный путь улучшения демографической ситуации в России. *Кардиология.* 2007; 47 (1): 4-7.
10. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/ AHA 2007 – Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myo-

- cardial Infarction: A Report of the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: e426-e579.
11. The Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294-302.
  12. Doyle B.J., Rihal C.S., Gasteau D.A., Holmes D.R. Jr. Bleeding, blood transfusion, and increased mortality after percutaneous coronary intervention: implications for contemporary practice. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 2019-2027.
  13. Kastrati A., Neumann F.J., Schulz S., Massberg S. et al. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011; 365: 21: 1980-1989.
  14. Kessler D.P., Kroch E., Hlatky M.A. et al. The effect of bivalirudin on costs and outcomes of treatment of ST-segment elevation myocardial infarction. *Am. Heart. J.* 2011; 162: 494-500.
  15. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur. Heart. J.* 2008; 29: 2909-2945.
  16. Mehran R., Pocock S., Nikolsky E. et al. Impact of Bleeding on Mortality After Percutaneous Coronary Intervention: Results From a Patient-Level Pooled Analysis of the REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events), ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy), and HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) Trials. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2011; 4 (6): 654-664.
  17. Rao S.V., Eikelboom J., Steg P.G. et al. Standardized reporting of bleeding complications for clinical investigations in acute coronary syndromes: a proposal from the academic bleeding consensus (ABC) multidisciplinary working group. *Am. Heart. J.* 2009; 158: 881-886.
  18. Stone G.W., Ware J.H., Bertrand M.E. et al. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: One-year results from the ACUTY trial. *JAMA*. 2007; 298 (21): 2497-2506.
  19. Stone G.W., Witzenbichler B., Guagliumi G. et al. Heparin plus a glycoprotein IIb/IIIa inhibitor versus bivalirudin monotherapy and paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents in acute myocardial infarction (HORIZONS-AMI): final 3-year results from a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2011; 377 (9784): 2193-2204.
  20. Vidi V.D., Matheny M.E., Agarwal V. et al. Validation of Long-term Benefits of Bivalirudin vs. Unfractionated Heparin in Routine Clinical Practice after Percutaneous Coronary Intervention. *Am. J. Cardiol.* 2010; 106 (9): 1234-1240.

Поступила 19.04.2016

Принята к опубликованию 11.05.2016

Received 19.04.2016

Accepted 11.05.2016

### Сведения об авторах

Петров Александр Сергеевич – врач РХДЛ ГУ РК «Кардиологический диспансер», г. Сыктывкар, ул. Маркова, 1. Тел.: 8-904-272-42-16. E-mail: alexpetrov85inbox.ru.

Коротков Дмитрий Александрович – канд. мед. наук, заведующий отделением РХДЛ ГУ РК «Кардиологический диспансер». Тел.: 8(8212)280-248. E-mail:dmkrotkov@yandex.ru.

Федоретц Виктор Николаевич – д.м.н., профессор кафедры общей медицинской практики, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистых систем, отд. Клини. геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАН. Тел.: 8-921-323-72-91. E-mail:victor.fedorets@gmail.ru

### About the authors

Petrov A.S. – doctor, GU Rk «Cardiology Clinic», Syktyvkar, Markova, 1. Tel.: 8-904-272-42-16. E-mail: alexpetrov85inbox.ru.

Korotkov D.A. – candidate honey sciences, head of the GU RK «Cardiology Clinic», Tel.: 8(8212)280-248. E-mail:dmkrotkov@yandex.ru.

Fedorets V.N. – MD Professor of general medical practice, leading researcher of the Laboratory ivozradstnoy pathology of the cardiovascular sustem of the St. Petersburg institute of Bio-regulation and Gerontology. Tel.: 8-921-323-72-91. E-mail:victor.fedorets@gmail.ru.

**СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА,  
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

УДК 612.67

**СТРАТЕГИЯ ДЕЙСТВИЙ В ИНТЕРЕСАХ ГРАЖДАН  
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА – ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ, РЕШЕНИЯ**

И.В. Архипов, Г.С. Гурьянова

*ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр»  
Министерства труда и социальной защиты РФ, Москва, Россия*

Возрастные изменения – неизбежный процесс, и к этому необходимо относиться с пониманием и терпением. В настоящее время в мире насчитывается почти 700 млн людей старше 60 лет. К 2050 г. их будет около 2 млрд и они составят более 20% населения земного шара. Отсутствует единый федеральный реестр товаров и услуг для пожилых, техническое задание, ориентированное на возрастные особенности. Мы предлагаем ввести классификацию товаров с опорой на экспертный анализ потребности российских граждан в медицинской технике, оборудовании, оснащении и средствах обеспечения ухода. Необходимо единое формирование и понимание терминологии и методологического подхода в гериатрии и геронтологии, с учетом профессиональных сообществ – Ассоциации геронтологов и гериатров РФ, на федеральном уровне. Для повышения эффективности и качества социальных услуг нужен единый государственный механизм.

*Ключевые слова: старшее поколение, стратегия, федеральный реестр товаров и услуг для пожилых*

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов

**STRATEGY OF ACTIONS IN INTERESTS OF CITIZENS  
OF ADVANCED AGE – PROBLEMS, WAYS, DECISIONS**

I.V. Arkhipov, N.S. Guryanova

*Federal state budgetary institution «The All-Russian scientific and methodical gerontological center» Ministries of Labour and Social Protection of the Russian Federation, Moscow, Russia*

Age changes – inevitable process, waits for all living and to it is necessary to treat with understanding and patience. Now in the world nearly 700 million people are is more senior than 60 years. By 2050 persons 60 years will be more senior than about two billion, and they will make more than 20% of the population of the globe. There is no unified federal register of goods and services for elderly, the specification focused on age features. We suggest to enter classification of goods with a support on the expert analysis of need of the Russian citizens for medical equipment, the equipment and means of ensuring of leaving. Uniform formation and understanding of terminology and methodological approach in geriatrics and gerontology, taking into account professional communities – Associations of gerontologists and geriatricians of the Russian Federation, at the federal level is necessary. For increase of efficiency and quality of social services uniform state mechanism is necessary.

*Keywords: the senior generation, strategy, the federal register of goods and services for the elderly*

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

В настоящее время в мире насчитывается почти 700 миллионов людей старше 60 лет [6]. К 2050 г. их будет около 2 млрд, и они составят более 20% населения земного шара.

В связи с принятием Стратегии действий в интересах граждан старшего поколения в Российской Федерации до 2025 г., утвержденной распоряжением Правительства Российской Федерации 5 февраля 2016 г. № 164-р необходимо четкое понимание целей и задач, системности в решении поставленных вопросов [11].

Однако на сегодняшний день отсутствуют единые федеральные стандарты оказания помощи по гериатрии и геронтологии, федеральный реестр товаров и услуг для пожилых, техническое задание, ориентированное на возрастные особенности. Мы предлагаем ввести классификацию товаров с опорой на экспертный анализ потребности российских граждан в медицинской технике, оборудовании, оснащении и средствах обеспечения ухода.

Формирование технического задания по импортозамещению позволит на государственном уровне серьезно сдвинуть заботу о ветеранах и дать мощный толчок к развитию отечественной промышленности и предпринимательства [10,12].

Население считается старым, если доля лиц в возрасте 65 лет и старше превышает 7% [7]. Япония – 23%; Евросоюз – 17%; Россия – 13%.

Средняя продолжительность жизни: в США – 78,5 года, в Германии – 80,2 года, в России – 71,1 года [1]. В табл. 1 представлены данные Министерства труда и социальной защиты РФ по средней продолжительности жизни в России 2014–2015 гг.

Численность постоянного населения РФ на 1 января 2016 г. составила 146,5 млн человек. За прошедший год численность населения возросла на 0,2 млн человек, или на 0,1% (с учетом Крымского федерального округа).

Увеличение произошло за счет естественного и миграционного приростов. Третий год фиксируется естественный прирост населения, который в 2015 г. составил 32,7 тыс. человек (в январе–декабре 2014 г. 33,7 тыс. человек) [9].

Согласно статье 7 Конституции, Россия – это социальное государство, политика которого направлена на создание условий, обеспечивающих достойную жизнь и свободное развитие человека. Ведь «Каждый человек имеет право на такой жизненный уровень, включая пищу, одежду, жилище, медицинский уход и необходимое соци-

Таблица 1

## Средняя продолжительность жизни в России

Данные Министерства труда и социальной защиты РФ	2014 г.	2015 г.
Продолжительность жизни	70,93	71,07
Мужчины	65,41	65,92
Женщины	76,53	76,71

альное обслуживание, который необходим для поддержания здоровья и благосостояния его самого и его семьи...» [4].

В Воронеже 5 августа 2014 г. на заседании президиума Государственного совета Российской Федерации В.В. Путин сказал: «В нашем обществе уже давно есть запрос на новую современную политику в отношении людей старшего возраста. Она должна опираться на дифференцированный подход, создание условий, обеспечивающих как активное долголетие, так и эффективную поддержку тем, кто нуждается действительно в помощи. Для реализации новой политики потребуются кардинальные изменения в работе систем социальной защиты» [10].

Кроме того, президент В.В. Путин обозначил механизмы решения проблемы, одной из важнейших задач которой определил разработку Стратегии действий в интересах граждан пожилого возраста.

В связи с подготовкой и обсуждением проекта «Стратегии действий в интересах граждан пожилого возраста до 2025 года» считаем крайне необходимым внести следующие замечания и предложения, которые, на наш взгляд, играют немаловажную роль в создании унитарной модернизированной системы социальной защиты пожилых людей.

1. Отсутствует единый федеральный реестр товаров и услуг для пожилых, техническое задание, ориентированное на возрастные особенности. Мы предлагаем ввести классификацию товаров с опорой на экспертный анализ потребности российских граждан в медицинской технике, оборудовании и средствах обеспечения ухода (табл. 2).

2. Требуется программы по импортозамещению этих товаров и услуг. Только ≈ 16% товаров отечественного производства. В основном поставка оборудования производится из США, Германии, Китая и Кореи.

3. Необходимо создание единого федерального инновационного экспоцентра по товарам отечественного и импортного производства, услугам

для лиц пожилого возраста. На сегодняшний день в РФ отсутствует единый отраслевой постоянно действующий ЭКСПОЦЕНТР инновационной социально-реабилитационной и адаптационной продукции для пожилых, инвалидов и структур геронтологической (гериатрической) службы с проведением экспертизы и апробации, который, на наш взгляд, целесообразно разместить именно на базе ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр» в соответствии с целями и задачами Центра.

4. Отсутствие единой Федеральной системы экспертной оценки социальных услуг и товаров (проведение комплекса мероприятий совместно с объединениями товаропроизводителей, торговых сетей, профессиональных сообществ).

5. Необходимо определение и формирование четких механизмов развития рынка социальных услуг, конкретного привлечения бизнеса в сферу социального обслуживания (на сегодня только около 1%), что, по сути, не определяет структуру обеспечения механизмов частно-государственно-

го партнерства, не создает достаточных сил и средств возможной конкуренции на социальном рынке.

6. Необходимы конкретные меры по стимулированию производства товаров в целях удовлетворения потребностей лиц старшего поколения, включая формирование технических заданий, разработку, подготовку методической литературы, выработку механизма финансирования передовых разработчиков, создание центров многофункционального обслуживания пожилых граждан, формирование постоянно действующих выставочных комплексов и экспоцентров реабилитационной техники, товаров и услуг.

7. Приказ № 297 от 28.07.1999 «О совершенствовании организации медицинской помощи гражданам пожилого и старческого возрастов в РФ» требует доработки. Президент РФ говорит о новой социальной политике в отношении пожилых, что должно быть отражено в нормативных документах. В приказе отсутствует план развития гериатрической помощи в РФ. К примеру,

Таблица 2

**Экспертный анализ потребности российских граждан старшего поколения в медицинской технике, оборудовании и средствах обеспечения ухода**

№ п/п	Наименование	Потребность в год (млрд руб.)	Основные производители и поставщики	Проблемы
1	Медицинская техника, приборы и оборудование	Более 200	Германия – 30,3% Америка – 26,8% Китай – 22,2% Россия – 18,0% Прочие – 3,7%	Были созданы условия, при которых отечественный производитель не мог конкурировать с импортной продукцией
2	Средства по уходу за больными	Более 110	Китай – 33,8% Германия – 24,7% Россия – 9,9% Америка – 7,8% Прочие – 23,8%	Отечественные средства не уступают по качеству импортным, но российские производители практически отсутствуют
3	Средства реабилитации	Более 100	Китай – 37,4% Германия – 31,2% Америка – 17,6% Россия – 4,5% Прочие – 9,3%	Все отечественное производство выполняется только по предварительному заказу, поставка импорта осуществляется через аффилированные компании
4	Товары для врачей и персонала медицинских учреждений	Более 80	Китай – 44,3% Германия – 17,2% Россия – 14,5% Америка – 7,6% Прочие – 16,4%	Отечественные средства по качеству не уступают импортным, отечественные производители вытеснены с рынка из-за низкой цены импорта
5	Домашняя медтехника, мониторинговые системы	Более 30	Китай – 61,9% Германия – 11,2% Россия – 3,5% Америка – 3,1% Прочие – 20,3%	Отечественные средства не уступают по качеству импортным, отечественные производители вытеснены с рынка из-за низкой цены импорта
6	Экология быта	Более 20	Китай – 61,9% Германия – 21,8% Америка – 4,7% Россия – 3,9% Прочие – 7,7%	Отечественные средства не уступают по качеству импортным, отечественные производители вытеснены с рынка из-за низкой цены импорта



количество коек в стационарах гериатрического и геронтологического профиля не соответствует количеству нуждающихся. На всю РФ всего 2345 коек и 3 гериатрические больницы; 63 госпиталя ветеранов войн относить сюда сомнительно. При этом:

- 9–12% (3–4 млн) пожилых нуждаются в постоянной медико-социальной помощи;
- 31% (10,23 млн) испытывают затруднения при самообслуживании;
- в интернатах пребывает только 0,65–0,67% – 216–220 тыс.;
- 24% пожилых людей проживают одиноко – 7,92 млн;
- 25% (8,25 млн) периодически не хотят жить или хотят покончить жизнь самоубийством.

В связи с этим мы убеждены в необходимости значительного увеличения количества койкомест и учреждений стационарного типа (психоневрологических, социально-медицинских, лечебных) для лиц пожилого возраста [3].

8. Отсутствие медико-социальных стандартов оказания медицинской помощи в связи с нарушением структуры межведомственного взаимодействия между системами здравоохранения и социальной защиты сказывается негативно.

9. Необходимо единое формирование и понимание терминологии и методологического подхода в гериатрии и геронтологии, с учетом профессиональных сообществ – Ассоциации геронтологов и гериатров РФ, на федеральном уровне.

10. Сформировать при Министерстве труда и социальной защиты РФ службу Главного геронтолога для организации межведомственного взаимодействия и научно-методического сотрудничества со службой главного гериатра Министерства здравоохранения РФ, для систематизации и информационного обеспечения стратегий и действий в интересах пожилых людей. Взаимодействие со службами главных специалистов Министерства здравоохранения РФ позволит осуществлять контроль качества и продолжительности жизни лиц пожилого возраста в РФ и оказание помощи в полном объеме, создать реестр долгожителей в РФ.

11. Необходимо развивать медицинскую службу в социальных стационарных учреждениях, социальную службу в медицинских стационарных учреждениях гериатрического и геронтологического профиля.

12. Необходимы законодательно подтвержденные и межведомственно утвержденные нор-

мативными актами механизмы взаимодействия между социальными учреждениями и учреждениями системы здравоохранения:

- автоматический перевод пенсионеров из социального учреждения в специализированное лечебное учреждение, в медицинское учреждение по показаниям, а также по имеющимся противопоказаниям к нахождению в том или ином учреждении;
- лечебно-консультативная, диагностическая, реабилитационная и экспертная помощь;
- своевременно и по упрощенной форме взаимоотношений, минуя длительную формализацию процедур.

13. Необходима разработка программы психического здоровья и психологического сопровождения пожилых и их родственников, в которую необходимо включить разделы: психопрофилактики, психогигиены, психопросвещения, психоадаптации.

- предубеждения и дискриминация лиц пожилого и старческого возраста;
- формирование представления о соматических и психических изменениях пожилых, и особенности общения с ними;
- адаптация интеллектуального, духовного и эмоционального здоровья;
- понятие жестокого обращения с пожилыми (финансовое, психологическое, физическое насилие);
- отрицательное влияние СМИ на психику пожилых (телевизионный террор: запугивание, нагнетание страха);
- просвещение людей старшего возраста (газеты, журналы, радио, телепередачи, отдельный телевизионный канал).

14. Расширить перечень препаратов, входящих в программу государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи: пример – отсутствие в перечне препаратов, направленных на лекарственную коррекцию когнитивных расстройств.

15. Требуется единая федеральная система подготовки, переподготовки, сертификации и аттестации медицинских и социальных работников различных категорий (с высшим, среднеспециальным и без профильного образования) по гериатрии и геронтологии, в соответствии с новыми условиями Стратегии действий в отношении лиц старшего возраста [2].

16. Целесообразно использование профессиональных знаний, опыта и навыков лиц пожилого

и старческого возраста с учетом сложности и проблематичности соответствующего переобучения, а также возрастных, профессиональных и индивидуальных особенностей каждого ветерана:

- предоставление возможности пенсионерам продолжить трудовую деятельность в привычной профессиональной сфере, в связи с невозможностью и проблематичностью переподготовки (выделенные средства могут быть потрачены в пустую) по причине возрастного изменения когнитивных функций;
- законодательные гарантии трудоустройства, сохранение профессии, предоставление возможности работать удаленно от места работы (на дому, онлайн), сокращение рабочей недели и т.д.;
- возможность предоставления специалистам оказывать консультативную помощь (пример — институт наставников).

17. С целью реализации положений Мадридского соглашения по проблемам старения [5], а также присоединения к международным нормам, нормативам и правилам в области геронтологического обслуживания лиц пожилого возраста развивать научно-методическое сотрудничество с ведущими международными социально-медицинскими, научно-исследовательскими и образовательными структурами в области геронтологии (гериатрии) и социальной защиты населения.

**Вывод.** Для повышения эффективности и качества социальных услуг нужен единый государственный механизм, без которого, на наш взгляд, реализация «Стратегии действий» может утратить важный социально значимый результат.

Представляется оптимальным внедрение в практику геронтологии и гериатрии и единых стандартов оказания помощи в соответствии с целями и задачами по реализации государственной политики в сфере импортозамещения и повышения качества и увеличения продолжительности жизни старшего поколения.

Политическая воля в решении проблем лиц «третьего возраста» есть и есть механизмы решения. Граждане РФ имеют право на качественную, достойную, с большой продолжительностью активную жизнь. И это особенно актуально сейчас — в непростых социально-экономических условиях.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Архипов И.В., Рокитская И.Б., Пискарева Т.К., Звездин А.В. «Социально-психологическая сортировка в геронтологии» / Сборник материалов IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием на тему: «Социальная геронтология» М.: 2015: 14-23.
2. Архипов И.В., Ильинский А.Н. «Социальный работник и пожилой человек» // Сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием и Всероссийской школы на тему: «Социальный работник и пожилой человек» М.: 2014: 21-34.
3. Интернет-журнал «Третий возраст». 2009.
4. Конституция Российской Федерации (12.12.1993 г.).
5. Мадридский международный план действий по проблеме старения населения (Madrid International Plan of Action on Ageing. Report of the Second World Assembly on Ageing. Madrid. 8–12 April 2002. New York, United Nations) <http://social.un.org/index/Ageing/Resources/MadridInternationalPlanofActiononAgeing.aspx>.
6. Материалы Департамента ООН по экономическим и социальным вопросам; 2002 (<https://www.un.org/development/desa/ru/>).
7. Материалы классификации ООН «Старение населения мира 1950–2050»; 2002 (<http://data.un.org/Explorer.aspx?d=POP>).
8. Материалы Президиума Госсовета 5 августа 2014 г. (г. Воронеж) (<http://kremlin.ru/events/president/news/46397>).
9. Материалы расширенного заседания коллегии Министерства труда и социальной защиты РФ; 2016 (<http://www.rosmintrud.ru/docs/mintrud/analytics/123>).
10. Постановление Правительства Российской Федерации от 4 августа 2015 года № 785. (<http://government.ru/media/files/>).
11. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 5 февраля 2016 г. № 164-п. (<http://government.ru/media/files/>).
12. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 4 августа 2015 года № 1492-п. (<http://government.ru/media/files/>).

Поступила 20.02.2016

Принята к опубликованию 11.05.2016

Received 20.02.2016

Accepted 11.05.2016

#### Сведения об авторах

Архипов Игорь Витальевич — канд. мед. наук, доцент, директор ФГБ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр». Тел. 8(495) 435-02-88, факс: 8(495) 435-01-31. E-mail: arhipov\_iv@bk.ru; [peredelkinogc@inbox.ru](mailto:peredelkinogc@inbox.ru) — почта приемной директора.

Гурьянова Наталия Сергеевна — заведующая лечебно-диагностическим отделением.

ФГБУ «Всероссийский научно-методический геронтологический центр», 119619, Москва, ул. 7-я Лазенки, д. 12. E-mail: [guryanovans.86@mail.ru](mailto:guryanovans.86@mail.ru).

#### About the authors

Arhipov I.V. — PhD, Associate Professor, director of FGB «All-Russian scientific-methodical center of Gerontology». E-mail: [arhipov\\_iv@bk.ru](mailto:arhipov_iv@bk.ru).

Guryanova N.S. — Head of the medical-diagnostic center. E-mail: [guryanovans.86@mail.ru](mailto:guryanovans.86@mail.ru).

## ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

## ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ  
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ.  
(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ЧАСТЬ 2)

П.А. Воробьев, В.В. Цурко, М.С. Елисева . . . . . 3

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОГРАММЫ  
«ОЦЕНКА РИСКА ИНСУЛЬТА» ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЛИЦ  
С ВЫСОКИМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА

Е.А. Санду, А.С. Котов, М.А. Литвиненко, Е.К. Сорокина,  
Е.В. Исакова, С.В. Котов . . . . . 10

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
ХОНДРОИТИНСУЛЬФАТА И ЕГО КОМБИНАЦИИ  
С ГЛЮКОЗАМИНА ГИДРОХЛОРИДОМ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГОНАРТРОЗА И КОКСАРТРОЗА  
В УСЛОВИЯХ ПОЛИКЛИНИКИ

О.Ю. Майко, Е.Е. Савелова . . . . . 18

БЕЗОПАСНОСТЬ ДОЛГОСРОЧНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ФОРМАХ  
СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН

С.С. Родионова, У.Р. Хакимов . . . . . 26

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
БОЛЬНЫХ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ  
ДИСТРОФИЕЙ

Л.Е. Теплинская, Л.М. Балашова, А.В. Попов . . . . . 34

ИНКРЕТИНОВАЯ ТЕРАПИЯ И САМОКОНТРОЛЬ  
ГЛИКЕМИИ — ПУТИ ПОВЫШЕНИЯ  
КОМПЛАЕНТНОСТИ ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ  
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.С. Аметов, Л.Л. Камынина . . . . . 40

## ОБЗОР

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

Д.К. Маманазарова, С.Дж. Искандерова,  
В.В. Цурко . . . . . 46

## EDITORIAL

FEATURES OF THE TREATMENT  
OF GOUT IN THE ELDERLY

P.A. Vorobiev, V.V. Tsurko, M.E. Eliseeva . . . . . 3

## ORIGINAL ARTICLES

«RISK ASSESSMENT OF STROKE»  
EVALUATION TO IDENTIFY INDIVIDUALS  
AT RISK

E.A. Sandu, A.S. Kotov, M.A. Litvinenko, E.K. Sorokina,  
E.V. Isakova, E.V. Kotov . . . . . 10

CLINICAL EFFICACY OF CHONDROITIN  
SULFATE AND ITS COMBINATION  
WITH GLUCOSAMINE HYDROCHLORIDE  
IN THE TREATMENT OF HEART ROSE  
AND COXARTHROSIS

O.Y. Maiko, E.E. Savelova . . . . . 18

SECURE LONG-TERM USE OF ALFACALCIDOL  
IN PRIMARY FORMS OF SYSTEMIC OSTEOPOROSIS  
IN MEN

S.S. Rodionova, U.R. Hakimov . . . . . 26

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS  
OF PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR  
DYSTROPHY

L.E. Teplinskaya, L.M. Balashova, A.V. Popov . . . . . 34

THE INCRETIN THERAPY AND THE BLOOD GLUCOSE  
SELF-MONITORING AS A WAYS TO INCREASING  
OF THE COMPLIANCE OF AN ELDERLY WITH TYPE 2  
DIABETES MELLITUS AT THE RELIGIOUS FASTING

A.S. Ametov, L.L. Kamynina . . . . . 40

## REVIEW

PRINCIPLES OF TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

D.K. Mamanazarova, S.Dj. Iskanderova,  
V.V. Tsurko . . . . . 46

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

МЕТОД ОЦЕНКИ ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ  
ВРАЧЕЙ ДЛЯ ПСИХОЛОГО-ПЕДАГОГИЧЕСКОГО  
СОПРОВОЖДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

В.А. Денищенко ..... 56

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА  
В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ  
К ЛЕЧЕНИЮ

А.Н. Богомолов, К.Л. Козлов, О.Н. Курочкина ..... 60

**КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ  
ИНГИБИТОРА ТРОМБИНА ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ  
СИНДРОМОМ

А.С. Петров, Д.А. Коротков, В.Н. Федорец ..... 64

**СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА,  
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

СТРАТЕГИЯ ДЕЙСТВИЙ В ИНТЕРЕСАХ ГРАЖДАН  
ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА – ПРОБЛЕМЫ, ПУТИ,  
РЕШЕНИЯ

И.В. Архипов, Г.С. Гурьянова ..... 70

**PRACTITIONERS ASSISTANCE**

METHOD OF EVALUATION TEACHER TRAINING  
DOCTORS FOR PSYCHO-PEDAGOGICAL SUPPORT  
OF PATIENTS

V.A. Denishenko ..... 56

FEATURES OF MYOCARDIAL INFARCTION  
IN THE ELDERLY AND MODERN APPROACHES  
TO TREATMENT

A.N. Bogomolov, K.L. Kozlov, O.N. Kurochkina ..... 60

**CLINICAL OBSERVATION**

A CLINICAL EXAMPLE OF THE USE  
OF DIRECT THROMBIN IN THE TREATMENT  
OF ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE  
CORONARY SYNDROME

A.S. Petrov, D.A. Korotkov, V.N. Fedorets ..... 64

**SOCIAL MEDICINE AND HEALTH CARE  
ORGANIZATION**

STRATEGY OF ACTIONS IN INTERESTS  
OF CITIZENS OF ADVANCED AGE –  
PROBLEMS, WAYS, DECISIONS

I.V. Arkhipov, N.S. Guryanova ..... 70