

*Медико-технологическое  
предприятие  
НЬЮДИАМЕД*

# КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ

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

*Издательство «Ньюдиамед»*

Лицензия на издательскую  
деятельность ИД N 00169  
от 1 октября 1999 г.

Директор издательства:  
Буланова В.А.  
Зам. директора по рекламе:  
Рихард Г.С.

*Адрес редакции:*

*115446, Москва,  
Коломенский пр., 4, ГКБ N 7  
Кафедра гематологии и гериатрии  
Тел./факс (095) 118-74-74  
E-mail: mtpndm@dol.ru  
Internet: www.zdrav.net  
zdravkniga.net*

*Оригинал-макет изготовлен  
издательством «Ньюдиамед»*

Зав. редакцией:  
Буланова В.А.  
Корректор:  
Чаянова С.М.  
Компьютерная верстка:  
ООО «Электронинформ»

*Индекс журнала 72767*

*по каталогу агентства РОСПЕЧАТЬ  
«ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ»*

**Том 12**

**2-2006**

**(Февраль)**

*При перепечатке ссылка  
на журнал обязательна  
© Издательство «Ньюдиамед»*

*При оформлении обложки  
использована работа А. Дюрера*

Формат 60x84/8  
Печ. листов 9,5. Заказ  
Отпечатано в ООО «Возрождение»

*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**,  
**И.Н. Денисов**,  
**Л.М. Горилловский**,  
**Ю.В. Конев**,  
**Л.Б. Лазебник**,  
**А.И. Мартынов**,  
**Е.Л. Насонов**,  
**Н.И. Некрасова**,  
**Л.К. Обухова**,  
**А.Д. Пальман**,  
**В.А. Парфенов**,  
**Д.В. Преображенский**,  
**Т.А. Федорова**,  
**В.В. Цурко**

*Редакционный совет:*

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

**Издательство «НЬЮДИАМЕД», Москва, 2006**

**Редколлегия журнала «КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕРОНТОЛОГИЯ»  
просит авторов оформлять статьи, направляемые в редакцию журнала,  
в строгом соответствии с правилами.**

***ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ***

- I. Журнал «Клиническая геронтология» публикует статьи, освещающие 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. Это передовые и оригинальные статьи, обзоры, лекции, письма в редакцию, заметки из практики, информация о новых лекарственных препаратах, конференциях, съездах, симпозиумах, рефераты статей, опубликованных в зарубежных геронтологических журналах. Статьи построены по традиционному для мировой научной периодики плану.
- II. Статья должна быть напечатана и представлена в редакцию и (обязательно) набрана на компьютере в любом текстовом редакторе в системе Windows (перенос слов не делать).
- III. Объем статьи, включая таблицы, литературу, реферат и резюме, не должен превышать 300–350 строк шрифтом не менее 12-го кегля.
- IV. В выходных данных указывается название работы, инициалы и фамилия авторов, название учреждения, в котором выполнена работа, город. Необходимо сообщить фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес и телефон. Статья должна быть тщательно выверена автором, т. к. редакция не высылает корректуру.
- V. Математические и химические формулы должны быть написаны очень четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов, букв или цифр, когда это не ясно из текста.
- VI. Таблицы должны быть компактными, иметь название, текст статей должен содержать ссылку на таблицу. Цифры в ней не должны расходиться с цифрами в тексте. Обязательна статистическая обработка со ссылкой на рассчитываемые коэффициенты.
- VII. К статье может быть приложено минимальное количество рисунков, необходимых для понимания текста. Рисунки должны быть представлены на дискете в любом графическом редакторе и в распечатанном виде. Рисунки должны быть четкими, легко воспроизводимыми и не содержать текстовых надписей и обозначений, которые можно поместить в текст или подрисовочные подписи. В тексте статьи должна быть ссылка на каждый рисунок. Микрофотографии, фотографии и рентгенограммы должны быть размером 6×9 см и хорошего качества.
- VIII. К статье необходимо приложить список всей цитируемой литературы в алфавитном порядке. Библиографические ссылки в тексте статьи должны даваться в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным списком литературы. Список литературы должен быть составлен следующим образом: фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, вып., стр. (Название статей не дается). Пример: Серов В.В. Клин. геронтол. 1995; 1: 3–8.; Ringvold A., Davanger M. Brit. J. Ophthal. 1981; 65: 138–141.
- IX. Для книг и сборников точные заглавия по титульному листу, место и год издания. В список литературы не включаются неопубликованные работы (за исключением препринтов) и ссылки на учебники.
- X. К каждой статье должен быть приложен список ключевых слов (в русском и английском вариантах).
- XI. Направление в редакцию работ, которые уже посланы в другие редакции или напечатаны в них, не допускается!
- XII. Редакция журнала оставляет за собой право вносить стилистические изменения, включая названия статей, термины и определения.

---

**Статьи следует направлять по адресу:**

**115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ 7. Кафедра гематологии и гериатрии  
ММА им. И.М. Сеченова, редакция журнала «Клиническая геронтология»  
E-mail: [mtprndm@dol.ru](mailto:mtprndm@dol.ru)**



УДК 616. 72–002. 775–053.9

## БОЛЬ В СПИНЕ У ПОЖИЛЫХ

В.В. Цурко

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*

*Ключевые слова: боль в спине, пожилой возраст*  
*Key words: aged, backache*

Боль в спине в клинической геронтологии является актуальной проблемой, она может сопровождать внутренние болезни, урологические, гинекологические и другие распространенные в популяции заболевания. Боль в поясничной области, как частный случай боли в спине, диагностируется в течение жизни у 80% населения, а к старости почти все жители планеты испытывают ее. Более того, в пожилом возрасте она имеет тенденцию к затяжному течению, хотя

специалисты отмечают в этом возрасте резкое снижение числа случаев боли в спине. Боль в спине (в последнее время значительно чаще применяется термин «дорсопатия», в молодом и среднем возрасте в основном регрессирует в течение 1–1,5 мес. У пожилых больных она может продолжаться до 2–2,5 мес и имеет четкую тенденцию к хронизации. Дорсопатия остается ведущей причиной обращения за медицинской помощью, снижает качество жизни больных, зна-

чительно увеличивает затраты здравоохранения на дорогостоящую диагностику, лечение и реабилитацию.

Боль в нижней части спины определяется как боль между XII парой ребер и ягодичными складками и рассматривается как синдром, а не диагноз. Однако при этом он включен в МКБ-10 (регистрационная категория М54,5) из-за своей высокой распространенности и частой сложности определить анатомическую структуру, в которой генерируется болевой импульс. Лечащему врачу при наблюдении и лечении больных следует проводить дифференциальную диагностику группы заболеваний, сопровождающихся дорсопатией (М50-54), для установления ее причины.

Ведение пациентов с болью в спине включает несколько этапов, прежде всего установление механизма ее развития, определение причины боли с указанием ее источника и, наконец, составление индивидуального плана лечения больного для устранения ведущих симптомов.

На современном этапе разрабатываются и уточняются факторы риска дорсопатии. На основании анализа проспективных исследований были выделены медико-эргономические, психосоциальные и социально-демографические факторы хронизации заболевания. К ним отнесены эпизоды рецидивов боли в поясничной области, требующие неоднократного обращения за медицинской помощью. Для клинического проявления этого синдрома предполагается воздействие различных средовых экзогенных и эндогенных факторов. К последним в настоящее время относят конституциональные варианты, минимально выраженные аномалии и сопутствующие заболевания позвоночника и внутренних органов. Понимание синдрома дорсопатии, анемнестически отягощенного как со стороны матери, так и со стороны отца, позволило приблизиться к пониманию роли генетической предрасположенности.

Многие практикующие врачи пришли к выводу, что причина хронической боли в спине, особенно у лиц пожилого возраста, зависит от психического состояния человека. Страх перед болью у пациентов с выраженной дорсопатией может усиливать депрессию и заметно снижать физическую активность. При этом у пожилых, для которых это характерно в большей степени, быстро уменьшаются мышечная масса и сила,

ослабевает мышечный каркас. Позвоночник становится менее защищенным от физической нагрузки и менее устойчивым к ней.

Патологические изменения, являющиеся источником боли, при рассмотрении патогенеза дорсопатии у лиц пожилого и старческого возраста, развиваются практически в любой из структур позвоночника. Пояснично-крестцовая область, как наиболее многофункциональная, имеет сложное строение. Она включает костно-суставной и мышечно-связочный компоненты, в том числе желтую связку, жировую ткань, периферические нервы и нервные корешки, чувствительные и вегетативные ганглии, спинной мозг.

Наиболее часто у пожилых людей поражаются дугоотростчатые (фасеточные, от фр. *facette* — фасет, малая поверхность) суставы позвонков. Они являются обычными синовиальными и покрыты гиалиновым хрящом, имеют вертикальное расположение суставных поверхностей и фиксируются в основном капсулой и связками сустава, которые удерживают суставные поверхности при компрессионном воздействии в физиологическом положении относительно друг друга. Капсула этих суставов богата снабжена нервами из задних ветвей спинномозговых нервов и малыми добавочными нервами от мышечных ветвей. Основу хряща дугоотростчатых суставов составляют хондроциты, синтезирующие протеогликаны и межклеточное вещество.

Межпозвоночный диск, второе по важности структурное образование позвоночника, состоит из фиброзного кольца и пульпозного ядра, содержит в основе волокнистый хрящ, богатый хондроцитами и протеогликанами, представленными сульфатированными гликозаминогликанами и коллагеном I и II типов. Дегенеративные изменения в межпозвоночном диске в пожилом возрасте быстро прогрессируют, диск теряет воду, ссыхается, утрачивает амортизирующую функцию. Фиброзное кольцо, расположенное по периферии диска, истончается, углубляются уже имеющиеся к этому возрасту трещины, пульпозное ядро может смещаться к периферии, формируя протрузию диска. Даже незначительная травма может способствовать увеличению протрузии и привести к выпячиванию пульпозного ядра и части фиброзного кольца в сторону позвоночного канала или межпозвоночных отверстий или в тело смежного позвонка (грыжа

Шморля). Многие неврологи предполагают, что причиной радикулопатии являются преждевременное старение и изношенность межпозвоноковых дисков. Дегенеративные изменения дисков и костной ткани позвонков, рассматривающиеся как процессы физиологического старения, при воздействии факторов риска могут принять патологический характер и обусловить пояснично-крестцовую радикулопатию. Долгое время считалось, что межпозвоноковый диск не содержит нервных окончаний, в связи с чем его считали индифферентным по отношению к генерации болевых импульсов. Однако проведенные в последнее время более детальные анатомо-гистохимические, в том числе электронно-микроскопические исследования межпозвонокового диска показали наличие тонких нервных окончаний в области наружной трети фиброзного кольца. Заднелатеральная и задняя области фиброзного кольца, а также задняя продольная связка и вентральная часть твердой мозговой оболочки иннервируются синувентральным нервом, но при этом на 1–2 сегмента выше или ниже места своего выхода. Этой особенностью часто объясняются трудности в четкой локализации боли в спине.

Каждая из вышеперечисленных структур реагирует на повреждение синтезом и выделением активных медиаторов воспаления, стимулирующих чувствительные рецепторы, формируя нейрофизиологические механизмы боли. Однако серьезным препятствием к пониманию патофизиологии боли в нижней части спины является невозможность в большинстве случаев установить источник болевой импульсации.

По происхождению выделяют ноцицептивную, нейрогенную (нейропатическую) и психогенную боль. Ноцицептивная (соматическая) боль связана с поражением костно-мышечной системы и внутренних органов и обусловлена активацией болевых рецепторов — ноцицепторов. Тяжесть патологического процесса практически всегда находится в прямой корреляции с интенсивностью боли. Миофасциальный синдром является разновидностью ноцицептивной боли и в основе своей обусловлен формированием триггерных зон в мышцах, раздражение которых приводит как к локальной, так и к отраженной боли. Триггерным точкам соответствуют зоны локального мышечного уплотнения. Важно отметить, что у больных пожилого воз-

раста одной изолированной триггерной точки практически не бывает и процесс носит распространенный характер. В формировании миофасциального синдрома важную роль играют вертеброгенные нарушения и особенно психологические факторы.

На втором месте стоит мышечная боль, обусловленная спазмом, сдавлением и нередко миозитом. Поражение корешков или периферических нервов часто приводит к отраженной боли в мышцах. Поверхностная, но особенно глубинная боль и ее выраженность определяются при пальпации. Отраженная боль возникает при поражении как внутренних органов, так и скелетно-мышечных структур и ощущается в тех же зонах, которые иннервируются сегментами спинного мозга.

Для соматического болевого синдрома характерны зоны постоянной болезненности или повышенной болевой чувствительности в месте повреждения. Участки с повышенной болевой чувствительностью или со сниженным порогом болевого восприятия называют зоной гипералгезии. При хроническом течении воспалительного процесса у ноцицепторов возможно изменение фенотипа, обусловленное активацией генов раннего реагирования. Они экспрессируют факторы транскрипции, посредством которых осуществляется контроль за эффекторными генами, кодирующими образование рецепторов и пептидов, участвующих в процессах возбуждения и торможения ноцицепторов.

Разновидностью ноцицептивной боли является фибромиалгия, которая характеризуется хроническим распространенным диффузным болевым синдромом в симметричных зонах в верхней и нижней половине тела. Она может провоцироваться неблагоприятными метеофакторами, усиленной физической нагрузкой, стрессом, а чаще их сочетанием. В отличие от миофасциального синдрома при фибромиалгии стимуляция болезненных точек не вызывает локального мышечного напряжения или иррадиацию боли.

Боль, связанная с поражением периферической нервной системы, при которой вовлекаются структуры, имеющие отношение к таким процессам, как восприятие или модуляция боли и ее проведение, называется нейропатической. Для этого вида боли характерно то, что она сопровождается нарушением чувствительности и

вегетативной дисфункцией, а повреждение структур ЦНС – центральной болью.

Психогенная боль возникает на фоне таких психических расстройств, как депрессия, фобия, истерия и психозы, всегда имеет хроническое течение и сочетается с психологическими и социальными факторами, включающими неудовлетворенность семьей и работой, стремлением получить неза заслуженную выгоду.

Патологические изменения в дугоотростчатых суставах позвонков принято называть спондилоартрозом. В пожилом возрасте они являются одной из самых частых причин боли в спине, формируя артропатический синдром. Боль обычно двусторонняя, локализуется паравертебрально, а не по срединной линии, усиливается при длительном положении стоя, может иррадиировать в паховую область, по задней и наружной поверхности бедра, в область копчика, уменьшается при ходьбе и сидении. Клинико-диагностическими особенностями является локализованная болезненность в поясничном отделе при разгибании и ротации в проекции дугоотростчатых суставов, а также положительный эффект блокады 0,5% раствором новокаина в проекцию пораженного сустава.

Узкий позвоночный канал формируется гипертрофическим разрастанием дугоотростчатых суставов, протрузией межпозвоночных дисков, задними остеофитами, спондилолистезом и гипертрофией желтой связки и способствует ущемлению спинномозговых корешков. Характерное клиническое проявление поясничного стеноза – нейрогенная перемежающаяся хромота. Диагностически важным в поясничном отделе является ограничение разгибания при нормальном сгибании.

Патологические изменения в межпозвоночном диске нередко являются причиной боли в спине, особенно часто в поясничном отделе. В условиях разгибания при дегенеративном процессе в диске, протекающем с сужением межпозвоночного промежутка, на фасеточные суставы возрастает на 15–25% компрессионная сила. Фасеточные суставы оказывают основное сопротивление при переднем сдвиге и ротации. Воздействие компрессионной силы на позвоночный сегмент на первом этапе приводит к физиологическому повышению радиального давления в пульпозном ядре и только затем к последующему растяжению волокон фиброзного кольца.

При флексии (наклон туловища), экстензии, латерофлексии на стороне сгибания возникает компрессия фиброзного кольца и напряжение на противоположной его стороне. При отсутствии патологии позвоночника процесс без последствий быстро обратим.

При дегенеративных изменениях наиболее уязвимым к компрессионному воздействию является тело позвонка. Наклоны туловища приводят к патологическому повышению гидростатического давления в пульпозном ядре, волокна фиброзного кольца на стороне компрессии теряют свою эластичность, патологически растягиваются, что приводит к выпячиванию фиброзного кольца.

Экспериментальные исследования показали, что компрессионное воздействие на неизменные изолированные позвоночные сегменты чаще может способствовать перелому костной замыкающей пластинки, чем повреждению диска. По этой причине изолированная компрессия с исключением дополнительного воздействия скручивающих усилий не может рассматриваться как причина, провоцирующая патологическое выпячивание фиброзного кольца, то есть протрузию диска.

Неоднократно повторяющееся силовое механическое воздействие в радиальном направлении может приводить к формированию кольцевых и горизонтальных трещин между слоями фиброзного кольца, часто без нарушения целостности волокон. Межпозвоночный диск наиболее чувствителен к силам, направленным на смещение, то есть к сдвигу, особенно в переднезаднем направлении, вышележащего позвонка к нижележащему, который может приводить к прямому повреждению и разрыву волокон фиброзного кольца. Однако большинство больных с повреждением или выпадением межпозвоночного диска, встречающимся в среднем возрасте у каждого третьего, а в пожилом возрасте и того чаще, не предъявляют жалоб на боль в спине.

Патологические изменения сакроилиального сочленения у лиц пожилого возраста чаще связаны с хронической или рецидивирующей мочеполовой инфекцией, а также занятиями определенным видом спорта (конный спорт, езда на велосипеде по горной местности). Возможна дисфункция крестцово-подвздошных сочленений невыясненной причины. Поражения крестцово-подвздошных сочленений вызывают как ост-

рую, так и хроническую поясничную боль, которая может иррадиировать в паховую область или в зону дерматомы S1. Боль, как правило, интенсивнее в первую половину дня и имеет тенденцию уменьшаться в вечернее время, однако у больных пожилого возраста эта тенденция часто может не прослеживаться.

В клинической практике, у пожилых больных в том числе, врачи нередко сталкиваются с компрессионной радикулопатией, которая возникает при протрузии диска в центральный канал с компрессией его содержимого и характеризуется болевым синдромом в пояснично-крестцовой области с иррадиацией в одну, крайне редко в обе нижние конечности. Причиной болевого синдрома скорее всего является воспаление нервных корешков и окружающих их тканей. Выраженная воспалительная реакция является ответом на протрузию диска и постепенную его резорбцию. За счет этого измененный диск может приобретать антигенные свойства, приводя к иммунному воспалению, о чем свидетельствует обнаружение интерлейкина-6 в диске, подвергшемся протрузии. В недавних исследованиях показано, что цитокины, особенно интерлейкин-6, подавляют синтез протеогликанов в хрящевой ткани, усиливая начавшийся процесс дегенерации. Больной, как правило, предъявляет жалобу на острую простреливающую боль, усиливающуюся при наклоне вперед, в положении сидя, при кашле и чихании, сочетающуюся с парестезией и другими сенсорными нарушениями. При этом отмечаются снижение рефлексов и слабость мышечного сегмента. Патогномоничен симптом Ласега — появление боль в пояснице и в ноге при ее поднимании на стороне поражения под углом менее 30°. Больной при компрессии корешка L<sub>5</sub> на уровне соответствующего межпозвоночного отверстия предъявляет жалобы, как правило, на умеренную монотонную боль как при ходьбе, так и в покое, тогда как кашель и чиханье не усиливают боль. Боль усиливается при ротационных движениях и разгибании. Наклоны вперед также могут усиливать боль, но в меньшей степени. Следует отметить, что быстро возникшая компрессия с выраженным острым болевым синдромом способна вызвать более грубые повреждения тканей, чем постепенная.

Дорсопатия включает в свое понятие спондилопатию, деформирующую дорсопатию и дорсалгию. Среди спондилопатий наиболее часто

встречается спондилез, включающий дегенерацию и артроз фасеточных суставов — спондилоартроз, который чаще всего развивается при перегрузке позвоночного столба в связи с нарушением его статики, особенно с фокусом перегрузки какого-нибудь одного из его отделов. И несмотря на различные анатомические структуры поражения, дегенеративным изменениям подвергаются и межпозвоночные диски. Это, как правило, приводит к уменьшению их высоты и дислокации суставных отростков дугоотростчатых суставов позвонков. Повышается нагрузка на них, а также на мышечно-фасциальный компонент, связки и сухожилия. Спондилоартроз может начинаться в любом возрасте, но серьезной проблемой становится в пожилом возрасте.

Под дорсалгией понимают более общие болевые ощущения в спине, обусловленные дистрофическими и функциональными изменениями в дугоотростчатых суставах, межпозвоночных дисках, мышечно-фасциальном и сухожильно-связочном аппарате с потенциально возможным вовлечением корешков и нервов. Выделяют 4 вида дорсалгий: локальную, проекционную, корешковую или радикулярную и мышечную спастическую.

Среди всех видов дорсалгий наиболее часто встречается люмбагия, основой которой является спондилез позвоночника в сочетании с мышечно-фасциальными и сухожильно-связочными нарушениями. Но в практике чаще наблюдаются сочетанные болевые синдромы, например люмбоишиалгия. Врачам приходится иметь дело с мышечно-тоническим синдромом, включая поражение грушевидной, икроножной и ягодичной мышц, нейро-дистрофическим синдромом и нейрососудистой люмбоишиалгией.

Мышечно-тонический синдром связан с подвергающимся раздражению корешком и особенностями поражения нервных стволов по компрессионно-ишемическому типу на уровне спазмированной грушевидной, икроножной и ягодичной мышцы; нередко возможна их комбинация.

Нейродистрофическая разновидность, как одна из форм люмбоишиалгии, развивается на основе уже текущего мышечно-тонического синдрома. В состав последнего входят очаги нейроостеофиброза (триггерные точки) и неравномерные бугристые участки пораженных мышц за счет патологически повышенного их тонуса, чаще в области коленного или тазобедренного

суставов. Периартрит коленного сустава на первом клиническом этапе остается практически всегда безболезненным.

Выраженная и неожиданно возникающая боль в дебюте патологии бывает, как правило, в поясничном отделе позвоночника (первый уровень боли) и только через определенное время, связанное в том числе с двигательной нагрузкой, смещается непосредственно в область коленного сустава, реже в подколенную ямку (второй уровень боли). При этом боль, как правило, остается и в поясничном отделе.

Периартрит тазобедренного сустава вначале клинически проявляется слабой или умеренной болезненностью с ограничением подвижности в нем за счет отведения пораженной нижней конечности и разведения ног. При ходьбе, а часто при пальпации, как правило, возникает резкая боль в области паховой связки (нагрузочная боль напряжения) и в области большого вертела бедренной кости, к которому прикрепляются мышцы бедра.

Нейрососудистая люмбоишиалгия подразделяется на вазоспастическую, вазодилатационную и смешанную. В анамнезе у больных с вазоспастической люмбоишиалгией часто удается выявить элементы длительного переохлаждения, частое длительное вынужденное положение нижних конечностей, приводящее к синдрому хронического переутомления ног. Жалобы сводятся к ощущению зябкости ног, чаще одной конечности, их онемению и похолоданию, ощущению тяжести. При осмотре в области голеностопного сустава определяется отечность, изменение окраски кожи, ногтей на фоне сухости кожи и гиперкератоза стоп.

Вазодилатационная форма клинически проявляется, как правило, постоянной болью, усиливающейся при изменении положения тела, чувством распирания и жара в пораженной нижней конечности (чаще процесс односторонний) на фоне побледнения стопы и голени, кожа может стать местами мраморной, местами цианотичной. Смешанный тип включает в себя сочетание описанных выше признаков.

Рентгенологическая диагностика на сегодня остается наиболее доступным и широко применяемым методом. Рентгенологическими признаками спондилоартроза являются субхондральный склероз суставных поверхностей, сужение суставной щели вплоть до ее полного исчезно-

вания, костные разрастания в зоне суставных поверхностей и деформация суставных отростков. Классификация Келлгрена выделяет 4 степени рентгенологических изменений при спондилоартрозе: от I степени, когда остеофиты отсутствуют, до IV, когда на фоне склероза замыкательной пластинки и снижения высоты межпозвонкового диска, вплоть до его исчезновения, визуализируются выраженные остеофиты.

При этом у большинства лиц пожилого возраста остеохондроз позвоночника никаких субъективных и объективных клинических проявлений не дает. Встает вопрос о правомочности постановки диагноза только на основании рентгенологических данных. И относиться к рентгенологическим находкам следует по аналогии с остеоартрозом: если нет боли, нет диагноза.

Относительно небольшие протрузии межпозвонкового диска, выявляемые при магнитно-резонансной томографии, не имеют четкой диагностической значимости. При сопоставлении томографических данных с тяжестью болевого синдрома не выявлено МР-соответствий при мышечно-тонической и нейромиодистрофической люмбоишиалгии. При подозрении на сужение позвоночного канала или уточнении степени его сужения показана компьютерная томография поясничного отдела позвоночника, реже в сочетании с миелографией или магнитно-резонансной томографией. Отсутствие сужения позвоночного канала позволяет исключить диагноз нейрогенной хромоты.

Первой ступенью в схеме лечения боли при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов позвонков, межпозвонковых дисков, сакроилиальных сочленений, острой и хронической компрессионной радикулопатии, нередко протекающей с элементами воспаления, являются нестероидные противовоспалительные препараты. При этом конкретный препарат для купирования боли и способ его введения выбирают индивидуально, а длительность приема составляет, как правило, от 7 до 14 дней.

Механизм действия этих препаратов, направленный на подавление воспаления, опосредован угнетением циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая участвует в выработке алгических простагландинов. Среди множества препаратов этой группы ксефокам (лорноксикам) обладает наиболее сбалансированным свойством, как противовоспалительным, так и обезболивающим за



счет выраженного подавления ЦОГ-2, а также торможения синтеза провоспалительного интерлейкина-6 и синтеза оксида азота, практически всегда рассматриваемого также как медиатор воспаления. Не исключено, что ксефокам влияет и на центральные механизмы боли, не связанные с ингибацией синтеза простагландинов. Одним из важных свойств ксефокама является период полувыведения, составляющий от 3 до 5 ч, что обеспечивает низкую вероятность кумуляции препарата в организме и восстановление необходимого уровня простагландинов для защиты слизистой желудочно-кишечного тракта и поддержания нормального почечного кровотока. Другое важное свойство препарата — он полностью метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, одна треть которых выводится почками, а две трети печенью, что позволяет назначать препарат больным с легкой и умеренной печеночной и почечной недостаточностью без коррекции дозы. И в-третьих, у больных пожилого возраста фармакокинетика ксефокама такая же, как и у пациентов молодого и среднего возраста, что также позволяет проводить лечение ксефокамом без коррекции дозы.

Ксефокам в виде инъекционной формы (8 мг порошка разводят дистиллированной водой непосредственно перед введением) нашел широкое применение на высоте выраженной острой боли, чаще всего на этапе скорой помощи.

При выраженном болевом синдроме начальная доза ксефокама составляет в среднем 8–16 мг, в первые 24 ч максимальная суточная доза может быть увеличена до 32 мг в 2–3 приема. В следующие сутки обычно рекомендуют принимать 16–24 мг. При необходимости длительного приема суточная доза ксефокама не должна превышать 16 мг. При уменьшении боли доза препарата снижается и составляет 4–8 мг в сутки.

Большим достижением в лечении дорсопатий и воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессов в позвоночнике является новая уникальная быстродействующая форма ксефокама — ксефокам рапид (быстрый) для перорального приема. Препарат быстро растворяется и всасывается в желудке. Это обеспечивается заключением ксефокама в гранулы, оболочка которых содержит бикарбонат натрия. Последний вступает в реакцию с желудочным

соком, образуя слабощелочную среду, что позволяет, с одной стороны, быстро растворяться ксефокаму, с другой — быстро всасываться в кровь. Ксефокам рапид не оказывает воздействия на ферменты печени и функцию почек, при повторном введении в рекомендуемых дозах не аккумулируется. Эти свойства препарата особенно важны для больных пожилого возраста и пациентов с нарушением функции печени и почек. Назначается ксефокам рапид в тех же дозах, что и обычный ксефокам.

Применение нестероидных препаратов в течение длительного времени при затянувшемся болевом синдроме у больных пожилого возраста создает угрозу гастропатии. Преодолеть это осложнение стало возможным благодаря созданию преимущественно селективного ингибитора ЦОГ-2 — мелоксикама (мовалис). Клиническая эффективность и гастроинтестинальная безопасность препарата доказана в многочисленных как отечественных, так и зарубежных исследованиях, в которые было включено более 117 000 пациентов. Мовалис показал высокую эффективность при спондилоартрозе, в том числе при хроническом болевом синдроме, в суточной дозе 15 мг. И что особенно важно, в российском исследовании эффективность мовалиса составила более 90%, безопасность — 95%. Лекарственная форма мовалиса — 15 мг в 1,5 мл раствора для глубокой внутримышечной инъекции позволяет использовать принцип ступенчатой терапии при болевом синдроме, сопровождающем спондилоартроз и другие дегенеративные заболевания позвоночника. Схема терапии предусматривает в остром периоде при среднем или выраженном болевом синдроме первые 3 дня внутримышечное введение мовалиса в суточной дозе 15 мг с последующим переходом на прием его внутрь в таблетках в той же дозе около 14–20 дней и более при показаниях.

При выраженной невропатической стреляющей боли показаны противоэпилептические средства, например карбамазепин по 400–800 мг в сутки.

Больным пожилого возраста даже в первые дни заболевания нецелесообразно соблюдать постельный режим, использовать фиксирующий пояс для уменьшения боли, а также трость и костыли. Врач должен убедить больного выполнять сильную физическую нагрузку, поддерживая повседневную активность. И только сег-

ментарная нестабильность позвоночника требует ношения корсетов, обязательную лечебную гимнастику с акцентом на укрепление мышц спины и брюшного пресса.

Миорелаксанты в пожилом возрасте показаны при мышечно-тоническом синдроме, например сирдалуд (толперизон) эффективен в дозе 100–150 мг в сутки.

Важное место в лечении боли в спине, и особенно в нижней ее части, занимают аппликации на болевые участки кожи крема, геля и мази, содержащих нестероидные противовоспалительные препараты или другие вещества с противовоспалительной и анальгетической активностью. Хорошо зарекомендовал себя финалгель (содержит пироксикам), воздействуя как на боль, так и воспаление. Препарат хорошо проникает в подкожную жировую клетчатку, мышцы, связки; помимо обезболивающего и противовоспалительного эффекта, обладает противоотечным и охлаждающим свойством, что позволяет использовать финалгель в остром периоде болевого синдрома при спондилоартрозе.

Актуальным для больных пожилого возраста является применение мази, содержащей змеиный яд, лучше яд кобры – наятокс. Это обусловлено наличием в ее составе гиалуронидазы, гидралазы, полипептидов и других сложных, биологически активных соединений, в том числе веществ, обладающих местнораздражающим свойством. Возбуждение чувствительных рецепторов кожи способствует улучшению микроциркуляции, улучшению трофики подлежащих тканей, усиливает эффект обезболивания. Действие гиалуронидазы сводится к ослаблению межклеточных связей, улучшая тем самым отток жидкости из межклеточного пространства, и вызывает противовоспалительный эффект, что особенно важно у больных пожилого возраста с дегенеративными изменениями костно-мышечной системы с элементами воспаления.

Хондропротекторы при остеохондрозе позвоночника и спондилоартрозе находят последнее время широкое применение в медицинской практике и это обусловлено прежде всего общ-

ностью патогенетических механизмов дегенерации межпозвонковых дисков, хряща межпозвонковых и периферических суставов у лиц пожилого возраста в связи с общим процессом старения. Хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат входят в состав комбинированного препарата артра. Как показали исследования последних лет, они обладают тропностью к хрящевой ткани, стимулируют ее и угнетают деструкцию. Хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат обладают собственно обезболивающим и противовоспалительным свойством за счет подавления активности лизосомных ферментов и ингибции супероксидных радикалов. Поэтому основным критерием эффективности артра и других медленно действующих препаратов остается уменьшение боли и потребности в приеме обезболивающих препаратов.

Абсолютным показанием к оперативному лечению является сдавление корешков конского хвоста с парезом стопы, анестезией аногенитальной области, нарушением функции тазовых органов.

По данным статистики, каждая вторая операция на межпозвонковых дисках, выполненная без строгого учета абсолютных показаний, не вызывает ожидаемого эффекта, причем боль после операции иногда становится более выраженной, чем до операции.

Таким образом, выявление факторов риска и механизмов развития дорсопатии имеет большое значение для предупреждения прогрессирования и хронического течения болезни, это важный шаг в улучшении качества жизни больных и предупреждении ранней инвалидизации. Лечение периферической боли направлено на ее коррекцию путем подавления синтеза медиаторов воспаления в очаге повреждения и на ограничение поступления ноцицептивной импульсации из зоны повреждения в ЦНС, что позволяет оказать действенную медицинскую помощь, особенно социально значимую у лиц пожилого возраста.

Поступила 14.01.2006

## КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДАГРЫ У ПОЖИЛЫХ

В.Г. Барскова, Ф.М. Кудаева, И.А. Якунина, В.А. Насонова

*Институт ревматологии РАМН*

На основании обследования 312 пациентов с первичной подагрой, 59 из которых были старше 65 лет, сделан вывод, что возраст пациентов имеет большое значение в клинической картине болезни. Это короткий первый межприступный период, быстро возникающие рецидивы в первые три года болезни и большее количество пораженных суставов. Подагре у пожилых часто сопутствуют заболевания, связанные с атеросклерозом.

*Ключевые слова: подагра, артрит, пожилой возраст*  
*Key words: aged, arthritis, gout*

Подагра – системное тофусное заболевание, развивающееся в связи с воспалением в органах и системах в местах отложения кристаллов моноурата натрия у людей с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами [1]. Заболевание отличается половым и возрастным диморфизмом, поражая в большей степени мужчин зрелого возраста. Так, 4–6-е десятилетия являются типичным возрастом пациентов для начала подагры с дальнейшим увеличением кумулятивной частоты в старших возрастных группах. На 1000 мужчин 45–64 лет число больных с подагрой не превышает 15, среди 65–74-летних оно удваивается и достигает 30, а среди мужчин старше 75 лет отмечается примерно у 40 [2].

Возникновение подагры в старших возрастных группах увеличивают медикаментозные влияния, к которым, прежде всего, необходимо отнести увеличение частоты приема диуретиков и низких доз аспирина, обладающих гиперурикемическим свойством. При этом необходи-

мо подчеркнуть, что мнение о существовании «менее» безопасных диуретиков в отношении уровня мочевой кислоты ошибочно, в связи с отсутствием как такового «селективного» ионообменного диуретика. Так, даже индапамид, считающийся среди диуретиков метаболически нейтральным, вызывает умеренный подъем (около 50 мкмоль/л) уровня мочевой кислоты, что может привести к состоянию супернасыщения сыворотки и дальнейшей кристаллизации мочевой кислоты с развитием артрита.

Общепризнано, что лечение пожилого больного с подагрой затруднено и имеет ряд особенностей, связанных со старением организма. Можно выделить по крайней мере две основные проблемы: это накопление различных болезней у одного человека и снижение функциональной способности систем организма, в первую очередь печени и почек. С этим и связано увеличение количества и тяжести побочных реакций на препараты и известные трудности в подборе терапии.

Говоря о клинических особенностях болезни, нельзя не упомянуть, что при подагре у пожилых в сочетании с остеоартрозом часто возникают тофусы в области узлов Гебердена и Бушара [3].

Учитывая данные о том, что течение многих болезней человека в пожилом возрасте претерпевает ряд особенностей, мы провели исследование по изучению подагры у пожилых по сравнению с более молодыми больными.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 312 больных первичной подагрой (289 мужчин и 23 женщины), обратившихся в Институт ревматологии с декабря 2001 г. по май 2005 г., жители Москвы и Московской области. Диагноз подагры был определен на основании классификационных критериев Wallace с соавт., рекомендованных ARA в 2001 г. [4]. Дополнительно больные были разделены на 2 группы по возрасту на время включения в исследование [5]. В 1-ю группу вошли 253 больных (до 65 лет), из них 20 женщин, во 2-ю – 59 больных (старше 65 лет), из них 3 женщины. Возраст больных по группам составил 49,3 [42,6;64,4] лет, от 19 до 63 лет и 66,7 [62,5;69,8], от 64 до 78,8 года соответственно.

Наиболее часто поражались суставы нижних конечностей. У большинства больных (68%) поражение суставов начиналось с артрита плюснефалангового сустава I пальца стопы и только у 7% больных этот сустав оставался интактным.

Изменения на рентгенограммах дистального отдела стопы в виде дефектов костной ткани эпифизов, в особенности в субхондральной ее части и области суставной поверхности, так называемый симптом пробойника, были выявлены у 139 (44%) больных. Гиперурикемия была у 76% пациентов.

Анализ предшествующей терапии показал, что 210 больных никогда не принимали антиподагрических препаратов. Из анамнеза известно, что 102 больных принимали аллопуринол ранее во время приступа артрита, при этом 96 из них самостоятельно отменяли его после купирования артрита. На время обращения 50 больных принимали аллопуринол в дозе 200 (100; 300) мг, длительностью от 0,3 до 500 недель, медиана приема составила 8,5 (3,0; 20,0) недель.

Уровень артериального давления определяли по методу Н.С. Короткова. Биохимические, клинические исследования крови, инструментальные исследования проводились при обращении больного в клинику.

У всех пациентов натощак определяли уровень мочевой кислоты, исследовали мочу, в том числе суточную, определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле  $(СКФ \text{ (мл/мин)} = \text{минутный диурез (мл/мин)} \times \text{креатинин в моче (мкмоль/л)} \times 1000 / \text{креатинин сыворотки крови (мкмоль/л)})$ .

Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft. Inc., США) описательной статистики. Результаты представлены в виде средних значений и средних квадратических отклонений для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, медианы и интерквартильного интервала для других распределений количественных признаков. Качественные признаки описывались абсолютными и относительными частотами. Анализ взаимосвязи двух признаков проводился с использованием непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Результаты этого анализа представлены коэффициентом корреляции – R и значением r. Для сравнения двух независимых групп мы использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялись точный критерий Фишера, критерий  $\chi^2$ . Результаты считались статистически значимыми при величинах достигнутого уровня достоверности (p) менее 0,05 [6].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что течение подагры у пожилых отличается большей тяжестью. Отчасти это связано с длительностью болезни, которая была практически в два раза выше в старшей возрастной группе и составила 12,7 [4,9; 19,1] года по сравнению с 5,7 [3,5; 9,9] (p < 0,000). Известно, что подагра отличается непреклонно прогрессирующим течением, особенно при отсутствии систематического лечения, а именно такие больные и были включены в наше исследование.

Закономерно, что болезнь у 70% больных в обеих группах начиналась с артрита I плюснефалангового сустава, и это крайне важно для своевременной диагностики. Дебют болезни с нетипичного сустава достоверно чаще встречался у женщин, чем у мужчин (50 и 30% соответственно) (p = 0,04).

Одной из важных характеристик болезни является время до второго приступа артрита, которое значительно варьирует от изначально хро-

нического (когда межприступного периода не отмечается даже в начале болезни) до 10 лет и более [7]. Длительность первых межприступных периодов отражает скорость рецидивирования болезни и связана с напряженностью гиперурикемии у больного. Понятно, что два крайних варианта встречаются не столь часто, и второй приступ у большинства (от 62 до 80%) больных все же развивается в течение первых 2 лет болезни [8,9]. Обращает на себя внимание короткий первый межприступный период в старшей возрастной группе, который колебался от 3 до 6 мес, а в 1-й группе – от 4 до 12 мес (6 [3;6] и 6 [4;12],  $p < 0,04$ ). В данном случае мы говорим о тенденции течения болезни, которая, кстати, не затрудняет диагностику подагры в пожилом возрасте, а, наоборот, делает клинику более очевидной. Так, сочетание классического поражения типичного сустава с быстрым рецидивом артрита при всей отяжеляющей прогностической значимости позволяет, тем не менее, быстро поставить правильный диагноз.

Представляется очевидным поражение большего количества суставов как за все время болезни, так и на время осмотра у пожилых больных. Так, за все время болезни число пораженных суставов составляло 6 [4;10] в 1-й группе и 10 [7;18] во 2-й, а на время осмотра – 2,5 [1;5], 5 [3;8] соответственно ( $p < 0,05$ ). При естественном течении болезни эти показатели ассоциируются с длительностью болезни, а значит, и с возрастом.

Достоверно чаще во 2-й группе встречалось поражение коленных суставов (76 и 64%), суставов плюсны и предплюсны стопы (80 против 64%), плюснефаланговых и межфаланговых суставов стопы (46 против 29%). Суставы верхних конечностей чаще поражались также в старшей возрастной группе. Так, артрит лучезапястных суставов возникал в 49 и 29% случаев, пястно-фаланговых в 53 и 28%, проксимальных межфаланговых в 42 и 23%, а дистальных межфаланговых – в 37 и 15% случаев. По мнению P. Dierre, подагрическое воспаление в области узлов Бушара и Гебердена является уделом женщин, принимающих диуретики [4]. По нашим данным, почти у 25% больных подагрой мужчин также возникает воспаление в типичных для остеоартроза кистей местах. Со-

здается впечатление, что вовлечение суставов кистей при подагре отражает, скорее, не связь с полом или непосредственно с приемом диуретиков, а длительность и тяжесть нелеченой болезни.

Наряду с артритом частота тофусных форм (подкожных, внутрикостных, нефролитиаз), также отражающих тяжесть подагры, была выше у пожилых (табл. 1).

Таким образом, из таблицы видно, что частота тофусных форм была высокой в обеих группах, однако у больных 2-й группы она была выше, у них также в 2 раза больше было видимых подкожных тофусных депозитов (5 [2;9] и 2 [1;6]). Высокая частота тофусных форм, очевидно, связана с отсутствием систематического лечения у больных.

Отдельного обсуждения заслуживает частота сопутствующих болезней в обеих группах больных с подагрой (табл. 2).

В частности, артериальная гипертензия встречалась у большинства больных обеих групп,

Таблица 1

## Частота тофусных форм

Тофусы	1 группа	2 группа	p
Подкожные, %	31	47	0,01
Внутрикостные, %	40	62	0,001
Нефролитиаз, %	63	85	0,001

Таблица 2

## Сопутствующие заболевания у больных подагрой и осведомленность больных об их наличии (n = 312)

Заболевания	Больные, n, %	Осведомленность больного, %
Артериальная гипертензия	258 (83)	90
Ишемическая болезнь сердца	121 (38)	98
Сердечно-сосудистые осложнения в анамнезе:		
— инфаркт миокарда	37 (12)	100
— инсульт	10 (3)	100
Хроническая сердечная недостаточность	32 (10)	96
Хроническая почечная недостаточность	55 (18)	40
Сахарный диабет типа 2	55 (18)	40

но чаще у пожилых – 93 и 80% ( $p = 0,02$ ). При этом и цифры артериального давления, и длительность АГ были достоверно выше у больных 2-й группы (систолическое АД максимальное 160 (150–190) и 190 (170–220) мм рт. ст. ( $p = 0,000$ ), длительность АГ – 8,5 (2,5–19,1) и 12,6 (5,5–20,2) года ( $p < 0,01$ ).

У более молодых пациентов хронические сердечная и почечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и сахарный диабет типа 2 встречались в 7–31% случаев. Частота этих состояний была в 2–3 раза выше у больных старше 65 лет, чем у молодых.

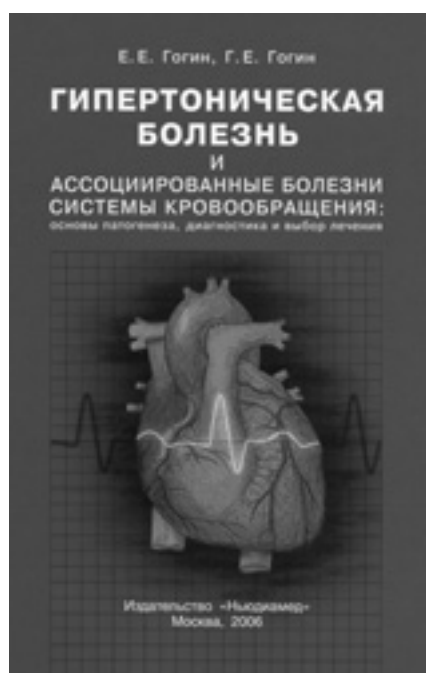
Подводя итоги исследования, можно сделать вывод, что возраст больного имеет большое значение для формирования таких клинических особенностей болезни, как:

1. Короткий первый межприступный период.
2. Быстрое рецидивирование в первые 3 года болезни и большее количество пораженных суставов за все время болезни.
3. В пожилом возрасте подагре часто сопутствуют болезни, связанные с атеросклерозом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры - научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. Научно-практическая ревматология 2004; 1: 5-7.
2. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population. J. Rheumatol 2004; 31:1582-1587.
3. Cohen M.G., Emmerson B.T. In: Textbook of Rheumatology. Ed G.H. Klippel, P.A. Dieppe. Gout. 1994; 7: 12. 1-12.9
4. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yu T-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977; 20: 895-900.
5. Здоровье пожилых: Доклад комитета экспертов ВОЗ/ВОЗ, Женева; 1992. 7, 13, 16.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа Сфера. 2003.
7. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia. 1976: 213-226.
8. Gutman A.B.: Gout in Beeson P., McDermott W. (eds): Textbook of Medicine (ed 12). Philadelphia, Saunders, 1958: 595.
9. Hadler N.M., Franck W.A., Bress N.M., et al. Acute polyarticular gout. Amer. J. Med. 56: 715-719, 1974.

Поступила 14.01.2006



## ВНИМАНИЕ!!! НОВИНКА!!!

В издательстве НЬЮДИАМЕД  
вышла книга авторов  
Е.Е. Гогина, Г.Е. Гогина

### **"Гипертоническая болезнь и ассоциированные болезни системы кровообращения: основы патогенеза, диагностика, выбор лечения"**

В книге на основе многолетнего клинического опыта рассмотрены особенности течения гипертонической болезни — «эссенциальной» гипертонии, вариабельной и изменчивой, но нозологически единой и патогенетически обособленной, освещен вклад отечественных терапевтических школ в изучение гипертонической болезни, проанализированы мировые достижения в разработке стандартов диагностики и лечения, успехи популяционной стратегии, обеспечившей ограничение пандемии артериальной гипертонии, развитие активных методов помощи при сопутствующей ей ишемической болезни и снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в социально стабильных странах. Рассмотрены возможности эхокардиографии в объективизации изменений сердца и задачи раннего установления симптоматических (монопатогенетических) гипертоний. Большое место в книге отведено лечению гипертонической болезни — стандартному гипотензивному и индивидуально оптимизированному в соответствии со стадией и проявлениями болезни, сочетающему базисную патогенетическую терапию с курсовой симптоматической, которые обеспечивают вторичную профилактику осложнений.

Книга предназначена терапевтам, кардиологам, студентам и преподавателям медицинских вузов и биологических факультетов университетов.

## ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ И АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Н.П. Шилкина, М.А. Лилеева, И.В. Дряженкова,  
Е.В. Кауфман, А.В. Прокопенко

*Ярославская государственная медицинская академия*

Обследованы 106 больных: 30 с атеросклерозом и 70 облитерирующим тромбангиитом, с использованием морфологических методов и дуплексно-триплексного ангиосканирования. Создание автоматизированного банка данных позволило определить классификационные критерии облитерирующего тромбангиита. Наиболее диагностически значимыми оказались мужской пол, курение, поражение дистального отдела конечностей у пациентов моложе 45 лет, а также подтверждение васкулита при биопсии кожно-мышечного лоскута. Вовлечение артерий мелкого и среднего калибра типично для тромбангиита, крупных и средних артерий – для атеросклероза. Тромбофлебит и флеботромбоз характерны для тромбангиита, как и более выраженные изменения микроциркуляторного русла.

*Ключевые слова: тромбангиит, атеросклероз сосудов нижней конечностей, критерии диагностики*  
*Key words: tromboangiitis obliterans, systemic vasculitis, trombogenicity*

Поражение сосудов нижних конечностей с последующим склерозированием, стенозированием просвета и нарушением функциональной полноценности регионарного кровотока характерно как для облитерирующего тромбангиита, так и для атеросклеротического процесса [3,14,15]. Следует отметить, что при тромбангиите воспалительно-склеротические изменения по мере прогрессирования могут сочетаться с ранним развитием атеросклероза, а при атеросклерозе возможно вовлечение в процесс артерий не только эластического и эластически-мышечного типа, но и мышечного. Клинические признаки сосудистого поражения в виде перемежающейся хромоты, дигитальной язвы, некроза, перифе-

рической гангрены, ишемической полинейропатии встречаются при обоих процессах. В связи с этим дифференциальная диагностика окклюзирующего поражения нижних конечностей представляет определенные трудности.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 106 больных, 30 из них в возрасте от 33 до 65 лет имели атеросклеротическое поражение сосудов нижних конечностей, 76 в возрасте от 21 года до 59 лет страдали облитерирующим тромбангиитом. Был создан автоматизированный банк данных на основе стандартизированной карты обследования на ИВМРС/АТ в системе управления базы данных «Fox Pro». Специальные статистические методы включали корреляционный анализ, оп-

ределение чувствительности (Se) и специфичности (Sp) признака, информативности по Кульбаку и диагностического коэффициента по формуле Вальда для последовательного статистического анализа на основе линейной модели в системе STARC. Использовали морфологические методы исследования биопсийного и операционного материала с окраской гематоксилином и эозином, толудициновым синим, окраску по Нохту-Максимову, ван-Гизону, Харту, Шик-реакцию, иммунофлюоресцентный метод.

Комплексный анализ состояния периферического звена кровообращения проводили с использованием дуплексно-триплексного ангиосканирования с помощью многофункциональной ультразвуковой системы SSD-630 фирмы «Алока» (Япония). Микроциркуляторное русло изучалось методом конъюнктивальной биомикроскопии.

По Международной классификации болезней X пересмотра (Женева, 1995) системные васкулиты отнесены к XIII классу болезней, но облитерирующий тромбангиит в рубрику не включен. Ни Американская коллегия ревматологов, разработавшая в 1990 г. классификационные критерии 7 форм васкулитов [7], ни согласительная конференция по васкулитам 1992 года в Chapel Hill [8] не включили в разработку облитерирующий тромбангиит (синоним: болезнь Винивартера – Бюргера), вероятно, относя его к облитерирующему эндартерииту [4]. В то же время по классификации J.T. Lie [11,12] он относится к васкулитам с поражением

сосудов среднего и мелкого калибра с неизвестным механизмом развития. В нашей стране облитерирующий тромбангиит традиционно классифицируется в группе системных васкулитов [2,5] и определяется как системное сосудистое заболевание, в основе которого лежит генерализованный панваскулит сосудов среднего и мелкого калибра как артерий, так и вен. Заболевание характеризуется преимущественным вовлечением дистального отдела сосудов верхних и нижних конечностей, реже церебральных и висцеральных, с последующим распространением патологического процесса на проксимальные зоны сосудистого русла [13,15]. Для диагностики заболевания в клинической практике используются критерии А.К. Horsch с соавторами [9]. Нами предпринята попытка определить собственные критерии тромбангиита.

Для разработки классификационных критериев первоначально были определены дискриминантные признаки на основании выделения чувствительности, специфичности, информативности и диагностического коэффициента, даны дефиниции каждому критерию (табл. 1). Выделенному признаку экспертным путем был подобран свой балл от 1 до 5, и по величине суммы баллов обследуемые лица классифицированы соответственно 2 категориям диагноза: достоверный и вероятный.

При тромбангиите наиболее диагностически значимыми оказались мужской пол, курение, поражение дистального отдела конечностей у пациентов моложе 45 лет, а также подтверждение наличия васкулита при биопсии кожно-мышечного лоскута (табл. 2).

Достоверным диагнозом облитерирующего тромбангиита может считаться только при наличии данных доплерографии, свидетельствующих о сужении или окклюзии дистальных артерий конечностей, и/ или биопсии кожно-мышечного лоскута.

Диагностика поражения микроциркуляторного русла осуществлялась с помощью бульбарной ангиоскопии. Тромбангиит характеризовался генерализованной патологией микрососудов с преимущественным поражением дренажно-депонирующего звена – посткапилляров и венул, затем звена обмена – капилляров и, наконец, артериол и прекапилляров – звена притока и распределения крови. Артериолы и капилляры имели неравномерный диаметр, посткапилляры и венулы – извилистый ход, неодинаковую толщину и обилие анастомотических связей. Выявлялась внутрисосудистая агрегация эритроцитов и феномен сладжа, что сочеталось с замедлением, а иногда и с остановкой кровотока в соответствующих микрососудах. Эти изменения были наиболее значимыми при обострении процесса.

Аналогичные изменения имели место и при атеросклерозе, но были, как правило, менее выраженными. Так, общая сумма баллов из 10 показателей при оценке внутрисосудистых, сосудистых и внесосудистых изменений микроциркуляции составила

Таблица 1

**Дефиниции классификационных критериев облитерирующего тромбангиита**

Критерии	Дефиниции
Возраст дебюта моложе 45 лет	Развитие симптомов болезни в возрасте моложе 45 лет
Курение	Курение в анамнезе или при обследовании не менее 20 сигарет в день в течение 10 лет и более
Снижение пульсации на тыльной артерии стопы	Снижение пульсации на одной или обеих тыльных артериях стоп
Переменяющаяся хромота конечностей	Боль, слабость или дискомфорт в мышцах одной конечности или более, преимущественно нижних
Трофические язвы	Вновь возникшие или рецидивирующие изъязвления кожи на нижних конечностях
Венозный тромбоз	Мигрирующий, вновь возникший или рецидивирующий тромбофлебит конечностей, преимущественно нижних
Биопсия	Деструктивно-продуктивный или продуктивный тромбоваскулит средних и мелких артерий и вен
Допплерографические изменения	Сужение или окклюзия дистальных артерий конечностей



при тромбангите  $15,29 \pm 0,94$  ( $p < 0,001$  по сравнению с нормой), а при атеросклерозе  $12,65 \pm 1,03$  ( $p < 0,001$ ). Разница между показателями статистически достоверна ( $p < 0,02$ ), что свидетельствовало о более интенсивном вовлечении системы микроциркуляции в патологический процесс при данном заболевании.

В клинической практике важное значение имеет морфологическое исследование биопсийного и операционного материала при диагностике облитерирующих заболеваний сосудов нижних конечностей (5,6,10,12). Биопсию производили в средней трети голени, а в качестве операционного материала использовали ампутированные пальцы нижних конечностей. Заключение по гистологическим препаратам дано профессором Н.Е. Ярыгиным.

Морфологическим субстратом тромбангита были васкулиты – артериит, артериолит, капиллярит, венулит и флебит. В артериях среднего и мелкого калибра имело место мукоидное набухание интимы и адвентиции, дистрофия и деструкция эндотелия, что проявлялось его набуханием, вакуолизацией, каролизом и десквамацией. Мукоидное набухание интимы нередко сочеталось с ее плазматическим пропитыванием. Клеточная воспалительная инфильтрация распространялась широко на интиму, наружную оболочку артерии и встречалась в артериолах, венулах, капиллярах и вновь образованных сосудах. Наиболее часто воспалительные инфильтраты выявлялись во внутренней оболочке, реже в наружной и еще реже в средней по ходу *vasa vasorum*. Инфильтраты состояли из лимфоцитов и макрофагов, в репаративной фазе воспаления появлялись клетки фибропластического ряда, что приводило к разрастанию в интиме соединительной ткани и стенозированию сосуда. Во многих артериях соединительная ткань становилась рубцовой, подвергалась гиалинозу. Присутствие в инфильтратах лимфоцитов и макрофагов, иногда и нейтрофилов, свидетельствовало чаще о рецидивирующем воспалении иммуноклеточного характера.

При облитерирующем тромбангите преобладал продуктивный артериит, главным образом эндарте-

рит с иммуноклеточным повреждением сосудистой стенки. В 12 случаях наряду с продуктивным обнаруживался некротический (деструктивно-инфильтративный и деструктивно-пролиферативный) артериит, сопровождающийся фибриноидным некрозом стенки артерий и инфильтрацией ее нейтрофилами. В дальнейшем очаги фибриноидного некроза замещались грануляциями полиморфноклеточного состава, иногда сопровождаемая гигантоклеточной реакцией. Репарация в этих случаях также завершалась резким утолщением интимы, что приводило к сужению или полной облитерации сосуда. При этом артериите чаще выявлялся тромбоз, а в стенке артерий иммунофлюоресцентным методом обнаруживались иммунные комплексы.

Как правило, при тромбангите в процесс вовлекались вены. Патология вен проявлялась отеком и мукоидным набуханием их стенок, дистрофией эндотелия, лимфоидно-макрофагальной инфильтрацией адвентиции, а иногда – средней и внутренней оболочек. Кроме продуктивного флебита, у ряда больных имел место и тромбофлебит. В исходе флебита развивался флeбосклероз различной степени с сужением соответствующей вены.

Во всех случаях заболевания обнаруживался микроваскулит – артериолит, капиллярит, венулит. В исходе микроваскулита имел место микроангиосклероз с запустеванием соответствующих сосудов. Таким образом, ишемические проявления при тромбангите связаны не только со стенозированием артерий, но и с микроангиосклерозом.

При атеросклерозе изменения в артериях мышечного типа голени и стоп характеризовались отеком и мукоидным набуханием внутренней оболочки, а иногда и плазматическим ее пропитыванием. Ведущим патологическим процессом в артериях этого типа было прогрессирующее соединительнотканное утолщение интимы, связанное с активацией фибропластической функции клеток интимы. В стенке артерии не выявлялись воспалительные инфильтраты и иммунные комплексы. В фибрино-измененной внутренней оболочке сосудов среднего и мелкого калибра обнаруживались атероген-

Таблица 2

Классификационные критерии облитерирующего тромбангита

Признак	Чувствительность Se, %	Специфичность Sp, %	Диагностический коэффициент	Информативность	Баллы
Пол мужской	89,9	85,9	8,3	3,393	3
Возраст пациента в дебюте болезни моложе 45 лет	83,1	42,5	5,7	3,593	2
Курение	81,5	89,5	8,9	3,145	2
Снижение пульсации на тыльной артерии стопы	99,5	55,7	4,3	1,351	3
Переменяющаяся хромота нижних конечностей	79,2	76,5	5,5	1,546	4
Трофические язвы	35,4	93,6	7,5	1,082	1
Венозный тромбоз	35,5	92,1	6,5	0,911	2
Биопсия: смешанный васкулит	16,2	98,9	12,7	0,994	4
Сужение или окклюзия дистальных артерий конечностей	100	97,2	15,1	7,200	5

ные липиды и их комплексы с гликозаминогликанами, в просвете ряда стенозированных артерий — свежие организующиеся тромбы. Большая часть вен сохраняла нормальную структуру. Артериолы, капилляры и венулы местами подвергались запустеванию и склерозу. Патологический процесс не был распространенным, а в его основе лежала локальная мезенхимальная белковая и жировая дистрофия (диспротеиноз и липидоз) интимы артерий.

Введение в клиническую практику метода дуплексного и триплексного ангиосканирования значительно расширило возможности проведения дифференциальной диагностики облитерирующего поражения сосудов нижних конечностей [3,16].

При тромбангите у больных основные изменения касались дистального русла нижних конечностей. Имело место сужение дистальных артерий, чаще средней трети голени, вплоть до полной облитерации сосуда с участками уплотнений сосудистой стенки, которые отличаются по своей плотности от окружающих тканей, и внутрисосудистыми эхопозитивными низкоплотными образованиями (тромбы). Возможна локация пристеночных тромбов в области бифуркации бедренной артерии с вовлечением глубокой мышечной ветви. Диагностическим критерием следует считать вовлечение венозной системы, которое в разной степени имело место практически у 100% больных, включая активно текущий флебит, варикозное изменение вен нижних конечностей, посттромбофлебитический синдром, варикозную деформацию, клапанную недостаточность глубоких вен или тромбоз глубоких вен голени.

При атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей процесс имеет выраженный каскадный характер с вовлечением как проксимального, так и дистального русла. В то же время имеет место более проксимальное начало субокклюзирующих и окклюзирующих процессов по сравнению с тромбангитом. При атеросклерозе обнаруживаются атероматозные наложения с эксцентричным расположением по отношению к периметру сосуда, в основном по задней стенке артерии. Зонами «повышенного интереса» являются: терминальный отдел брюшной аорты, подвздошно-бедренный сегмент, подколенные артерии.

Таким образом, облитерирующий тромбангит и атеросклероз чаще поражают мужчин, но первый начинается у лиц более молодого возраста. Курение является фактором риска обоих заболеваний, но при тромбангите входит в критерии диагностики. Среди сопутствующих факторов атеросклероза следует иметь в виду прежде всего гиперлипидемию, артериальную гипертензию, сахарный диабет и подагру. Нижние конечности поражаются при обоих заболеваниях, но для тромбангита характерно вовлечение в процесс сосудов верхних конеч-

ностей с дистальным типом поражения (подколенные артерии, артерии голени и стопы, лучевые и локтевые артерии, артерии кисти). Атеросклероз поражает преимущественно подвздошные и бедренные артерии, брюшную аорту. Вовлечение артерий мелкого и среднего калибра типично для тромбангита, крупных и средних артерий — для атеросклероза.

Тромбофлебит и флеботромбоз характерны для тромбангита. Образование резко болезненного некроза дистальных отделов пальцев стоп, особенно возле ногтевого ложа и под ногтями, является типичным его признаком. Развитию язвенных дефектов предшествует появлению стойкого цианоза дистальных фаланг одного или нескольких пальцев стопы. Характерной особенностью является мучительная боль в пораженных отделах конечностей, усиливающаяся в покое и особенно ночью.

Атеросклероз сопровождается ишемией и гангреной нижних конечностей, изолированная гангрена пальцев не характерна. Биопсия подтверждает наличие васкулита при тромбангите, атеросклеротические бляшки имеют место при атеросклерозе, хотя в настоящее время отмечается более раннее развитие атеросклероза у больных ревматическими заболеваниями [1,14].

Использование комплекса клинических и морфологических методов в сочетании с ангиосканированием и исследованием микроциркуляторного русла позволяет дифференцировать воспалительное и атеросклеротическое поражение сосудистой стенки, что определяет подход к корригирующей терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов Е.Л. Вестн. РАМН 2003; 7: 6-10.
2. Семенова Е.Н. Системные васкулиты. М.: Медицина; 1988.
3. Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль: Рико Пресс; 2001.
4. Шилкина Н.П., Баранов А.А. Тер. арх. 1998; 11: 45-49.
5. Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. М.: Медицина; 1980.
6. Ярыгин Н.Е., Шилкина Н.П., Романов В.А., Лилева М.А. Тер. арх. 1990; 10: 122-124.
7. Bloch D.A., Michel B.A., Huner G.G. et al. Arthr.Rheum. 1990; 33: 1068-1073.
8. Jennette J.C., Falk R.J., Andrassy K. et al. Arthr. Rheum. 1994; 37(2): 187-192.
9. Horsch A.K., Horsch S., Morl H. Vasa. 1985; 14(1): 5-9.
10. Kobayashi M., Ito M., Nakagawa A. et al. J.Vasc. Surg. 1999; 29: 451-458.
11. Lie J.T. Arthr.Rheum. 1994; 37: 83-89.
12. Lie J.T. Classification and histopathologic specificity of systemic vasculitis. In: The vasculitides. London; 1996. 21-36.
13. Lie J.T. Int. J.Cardiol. 1998; 66: 249-256.
14. Manzi S., Wasco M. Ann. Rheum.Dis. 2000; 59: 353-359.
15. Olin J.W. Curr. Opin. Rheumatol. 1994; 6: 44-49.
16. Suzuki S., Yamada I., Himeno Y. Int.J. Cardiol. 1996; 54: 189-195.

Поступила 01.10.2004

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ПРИ ПОДАГРЕ

Ю.И. Жуков, В.И. Семкин, В.В. Цурко, Е.В. Виноградова

*НИЦ БМТ ВИЛАР,*

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*

Проведено предварительное морфологическое исследование периферической крови и синовиальной жидкости больных подагрой. Целью работы являлась оценка структурной организации эритроцитов при подагре. В результате исследования установлено изменение форм эритроцитов при данном заболевании. Морфологический спектр видоизмененных форм клеток довольно широк, однако на данный момент не представляется возможным классифицировать или диагностировать подагру по изменениям эритроцитов.

*Ключевые слова: эритроциты, подагра, кристаллы солей мочевой кислоты*

*Key words: erythrocytes, gout, uric acid crystals*

В настоящее время резко увеличилось число больных подагрой, связанное с изменением стиля жизни населения, ростом потребления алкоголя, нарушениями питания, ожирением и другими факторами, влияющими на метаболизм. Подагра относится к давно известным болезням, однако диагностируется заболевание в среднем через 7–8 лет после проявления первых признаков острого подагрического артрита [1]. В связи с тяжелым влиянием болезни на качество жизни больного ранняя диагностика подагры имеет большое значение.

Одной из активно тестируемых клеточных систем в современной науке являются эритроциты. Доказано, что красные кровяные клетки вовлечены во многие патологические процессы. Они могут претерпевать структурные и функциональные изменения не только при гематологических заболеваниях. Дестабилизацию молекулярной организации мембраны, нарушение липидно-белковых взаимодействий, модифика-

цию цитоскелета, а также нарушение транспорта ионов через мембрану эритроцитов находят при злокачественных новообразованиях, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, психических расстройствах, инфекционной патологии и различных интоксикациях [3–7,11,12,14], что сопровождается появлением видоизмененных или патологических форм эритроцитов. Классификация или диагностирование того или иного заболевания по морфологическому состоянию или процентному содержанию эритроцитов той или иной формы представляет собой важную прикладную и научную проблему.

Целью нашей работы было оценить структурную организацию эритроцитов при подагре.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования служили эритроциты, изолированные из периферической крови, взятой из вены, а также синовиальная жидкость коленного сустава 4 мужчин, больных подагрой, в возрасте

62–68 лет. Контролем служила кровь 3 условно здоровых мужчин в возрасте 35–55 лет. Из свежей крови готовили мазки для световой микроскопии. Мазки подсушивали на воздухе, фиксировали смесью Никифорова и окрашивали азуром II и эозин. Свежую кровь также подготавливали для сканирующей электронной микроскопии по общепринятой методике. Для трансмиссионной электронной микроскопии часть крови оставляли на воздухе до образования сгустка. Сгустки крови промывали фосфатным буфером (рН = 7,4), фиксировали глутаральдегидом (рН = 7,4) и проводили по спирту восходящей концентрации. Кровь заключали в эпоксидную смолу и ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и солями свинца. Срезы просматривали под электронным микроскопом EM-420 «Philips». Часть крови наносили непосредственно на медные сетки, покрытые фармваровой пленкой, подсушивали в высоковакуумной напылительной установке SCD-04 «Balzers», напыляли медью и также просматривали под электронным микроскопом.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Светомикроскопически эритроциты крови условно здоровых людей имеют округлую форму, ровные контуры и диаметр около 7–8 мкм. Гемоглобин занимает краевое положение из-за двояковогнутой формы клеток и распределяется равномерно. Обычно в мазках обнаруживается небольшое количество эритроцитов, варьирующих по форме и размеру, что свидетельствует о

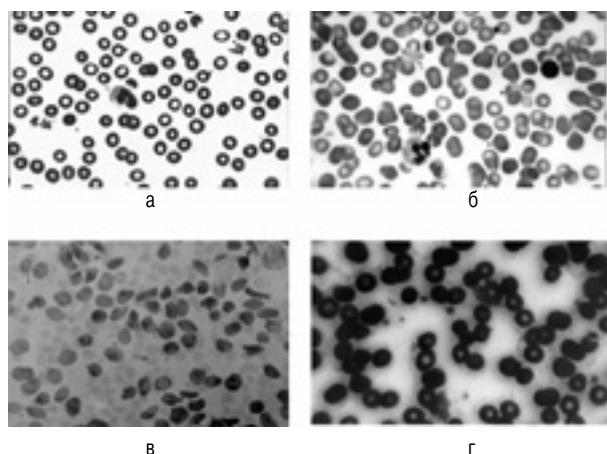


Рис. 1. Картина красной крови в норме и при подагре: а – нормальные эритроциты имеют округлую форму, ровные контуры; б – при подагре значительное число макроцитов или в – макро-микроцитоз; г – хлопьевидный белковый материал вокруг эритроцитов. Ув. 10×40. Окраска. азур II – эозин.

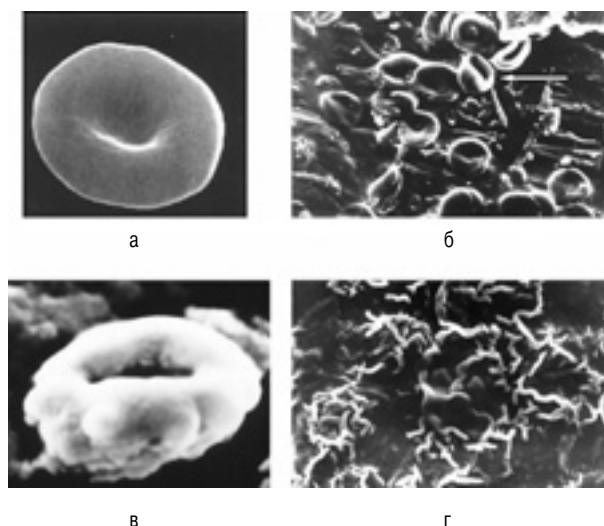


Рис. 2. Мазки крови при сканирующей электронной микроскопии в норме (а) и при подагре (б–г). б – книзоциты с гладкой поверхностью (стрелка); в – эритроциты со складчатой и гребневидной поверхностью; г – сеть из белков плазмы в межклеточном пространстве. Ув. а, в – 8000, б – 2000, г – 1500.

наличии клеток, находящихся на разных стадиях жизненного цикла (рис. 1, а).

У больных подагрой обнаруживаются измененные по сравнению с контролем эритроциты. Клетки могут быть увеличенными в размерах (рис. 1, б), диаметром более 9 мкм, т.е. имеет место макроцитоз (по Н.Д. Стражеско, Д.М. Яновскому [10]). Макроцитоз может свидетельствовать о сопутствующем заболевании печени. У некоторых больных наблюдался макро-микроцитоз, когда преобладают каплеобразные микроциты, а также имеются овальные макроциты (рис. 1, в). Часто подагра сопровождается анемией. При этом имеет место полихроматофилия, что морфологически выражается в неравномерном распределении гемоглобина в клетках (рис. 1, в). Иногда, наряду с выраженным макроцитозом, присутствуют так называемые клетки-мишени характерной формы с неравномерно распределенным гемоглобином, что является одним из ярких признаков анемии.

В одном случае в крови больного подагрой вокруг эритроцитов наблюдалось скопление хлопьевидного материала в виде своеобразного гало (ореола) (рис. 1, г, 2, г, 3, б). Вероятно, этот материал является выпавшим в осадок белковым компонентом плазмы крови. Это коррелирует с данными биохимического анализа кро-

ви, в котором зафиксировано повышенное содержание  $\gamma$ -глобулинов – 27 г/л.

Примененная в нашей работе сканирующая электронная микроскопия позволила более детально охарактеризовать форму эритроцитов здоровых людей и больных подагрой. В норме основная масса эритроцитов представлена в виде двояковогнутых дисков (дискоцитов) с четкими ровными контурами и сглаженной поверхностью, лишенной каких-либо образований (рис. 2, а). При подагре мы обнаружили большое количество эритроцитов видоизмененной формы. К примеру, редко встречающиеся патологические колоколообразные эритроциты, или книзоциты [5,7] (рис. 2, б), или эритроциты с различными складками и гребнем (рис. 2, в). Такие изменения происходят за счет колебаний или снижения pH крови, что при подагре связано с увеличением содержания мочевой кислоты, а также при дисбалансе оксидантных/антиоксидантных систем в мембранах эритроцитов, в результате чего снижается отрицательный заряд на поверхности мембран, нарушаются липидно-белковые связи и мембраны теряют стабильность.

Методами трансмиссионной электронной микроскопии были выявлены некоторые, довольно выраженные изменения ультраструктуры мембраны эритроцитов при подагре. Как на внутренней, так и на внешней стороне мембраны были выявлены везикулярные образования (рис. 3, в), которые обычно не встречаются в эритроцитах здоровых людей (рис. 3, а). Данный процесс физического разделения плазмолеммы и мембранного цитоскелета может соответствовать как ходу естественного старения эритроцитов, так и отклику мембраны на какие-либо внешние воздействия или стресс [8,9,13]. В нашем случае это может быть повышенное содержание мочевой кислоты в крови. Образование поверхностных или внутриклеточных везикул происходит не во всех эритроцитах, и основная их масса имеет хорошую сохранность плазмолеммы.

При электронномикроскопическом исследовании нами также обнаружена сеть белковых структур, ассоциированных с поверхностью эритроцитов (рис. 3, б).

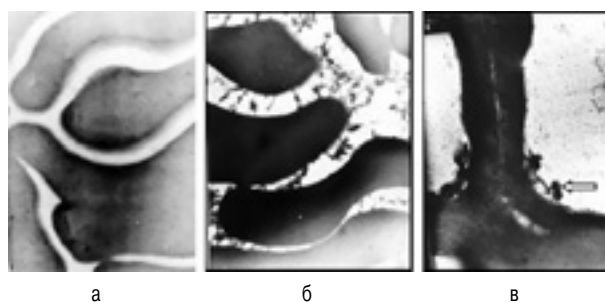


Рис. 3. Электронномикроскопическая картина эритроцитов при подагре: а – плазмолемма эритроцитов ровная, гладкая (практически неизмененные эритроциты); б – в межклеточном пространстве хорошо видны белковые нити; в – вздутия и плотные частицы (стрелка) на плазмолемме эритроцитов. Ув. а, б – 10000, в – 18000.

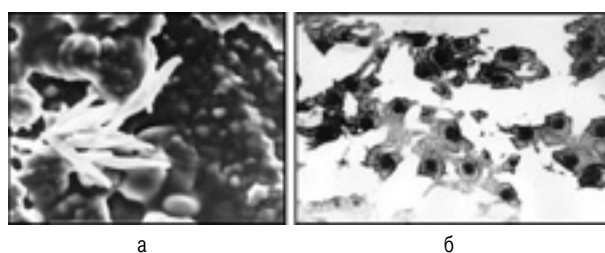


Рис. 4. Синовиальная жидкость больного подагрой: а – кристаллические образования; б – пласты отслоившихся синовиоцитов. Ув. а – 3000, б – 10×40. Окраска азур II – эозин.

Интересные наблюдения сделаны при сопоставлении морфологии эритроцитов и состояния синовиальной жидкости одних и тех же пациентов. Биохимический анализ крови показал повышенное содержание мочевой кислоты вдвое у одного из пациентов, в синовиальной жидкости кристаллы не были обнаружены. Наши исследования с применением метода сканирующей электронной микроскопии, напротив, показали наличие кристаллов мочевой кислоты в синовиальной жидкости данного больного (рис. 4, а), что, возможно, связано с другой технологией подготовки образцов и минимальным временем между взятием синовиальной жидкости и изготовлением препаратов. У части пациентов были также обнаружены пласты отслоившихся от синовиальной оболочки клеток (рис. 4, б), что свидетельствует о воспалительном процессе в суставе. Изредка в синовиальной жидкости встречались другие видоизмененные клетки, что коррелирует с данными клинического анализа синовиальной жидкости. Однако идентифицировать эти клетки методами скани-

рующей и трансмиссионной электронной микроскопии не представляется возможным из-за их значительных изменений.

Воспаление в суставе может непосредственно влиять на изменение не только формы и размера эритроцитов, но и ультраструктуры мембран. Сходные данные были получены нами при исследовании крови лабораторных животных с экспериментально вызванным артритом [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований было установлено, что подагра затрагивает не только ткань суставов, но и вызывает изменение формы и размера эритроцитов крови. У разных больных эти проявления могут быть различными: от резко выраженных до незначительных, часто свидетельствующих о наличии анемии. Ввиду мозаичности изменений эритроцитов на данном этапе исследований этот тест нельзя использовать как диагностический, однако он может свидетельствовать о направленности происходящих в крови процессов и служить контролем и мониторингом при лечении подагры как системного заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Барскова В.Г., Насонова В.А., Докгорт.ру 2004; 3: 2-5.
2. Жуков Ю.И., Быков В.А., Виноградова Е.В., Биомедицинские технологии, Труды НИЦ БМТ, М.; 2002; вып. 19: 43-47.
3. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Баженова Н.Г. и др., Бюл. экспер. биол. 1998; 8: 204-206.
4. Новицкий В.В., Степовая Е.А., Гольдберг В.Е. и др., Эритроциты и злокачественные новообразования. Томск; 2000.
5. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Степовая Е.А., Ткаченко С.Б. Арх. патол. 2004; 3: 53-61.
6. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Журнал невропатологической психиатрии. 2002; 6: 36-42.
7. Самойлов М.В., Мишнев О.Д., Кудрявцев Ю.В., Арх. патол. 2002; 5: 36-40.
8. Слобожанина Е.И., Федорович И.Е., Черницкий Е.А. и др. Биофизика 1991; 36 (4): 621-623.
9. Сороковой В.И., Никитина Г.М., Ламинский А.Г., Моченова Н.Н., Бюл. экспер. биол. 1994; 8: 207-211.
10. Стражеско Н.Д., Яновский Д.Н., Атлас клинической гематологии. М.; 1963.
11. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови: М.-СПб.; 2000.
12. Disher D.E., Mohandas N., Evans E.A. et al. Science 1994; 266( № 5187): 1032-1035.
13. Iida K., Whitlow M.B., Nussenweig V., J. Immunol. 1991;147(8): 2638-2642.
14. Ryazantseva N.V., Novitsky V.V., Vlasova N.M. et al. Neurophysiology 2002; 34(5): 332-341.

Поступила 16.01.2006

**«ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА.  
СПУТНИК ИНТЕРНИСТА»  
ИЗДАТЕЛЬСТВО «НЬЮДИАМЕД»  
ПОД РЕД. ПРОФЕССОРА П.А. ВОРОБЬЕВА**

*Бестселлер учебно-методической литературы!*

*В краткой по точной форме содержит показатели нормы и трактовку результатов общеклинических и биохимических исследований крови, мочи, системы гемостаза, других биологических жидкостей, ЭКГ, ФВД, тестов функциональной диагностики, ультразвуковых исследований внутренних органов и др. Всего 8000 параметров.*

**Книга — Ваш верный помощник в любой ситуации по выбору правильного диагноза.**

*Спутник интерниста можно приобрести в г. Москве в магазинах:*

- «Дом медицинской книги» — метро «Фрунзенская»;
- «Московский дом книги» — метро «Арбатская»;
- «Книга и здоровье» — метро «Беговая»;
- заказать через электронный магазин медицинской литературы [www.zdravkniga.net](http://www.zdravkniga.net);
- в издательстве по тел.: (495) 118-74-74, E-mail: [mtpndm@dol.ru](mailto:mtpndm@dol.ru)

УДК 616.72 – 018.3 – 007.234

## БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ: ПРОБЛЕМА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

К.А. Лыткина, П.А. Воробьев, В.В. Цурко

*Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова*

*Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, нестероидные противовоспалительные препараты*

*Key words: osteoarthritis, osteoarthrosis, NSAIDs, COX-2*

Патология костно-мышечного аппарата стоит в ряду наиболее значимых медицинских проблем, влияя на экономику общества, здоровье и качество жизни отдельных индивидуумов и их семей [26]. Снижение, а затем и потеря не только возможности трудиться, но и выполнять обычные повседневные действия ставит сложные проблемы как перед самим больным и его семьей, так и обществом в целом [7,31]. Наиболее широко распространенное заболевание синовиальных суставов – остеоартроз [11]. Современная ревматология рассматривает его как «гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящим к полной потере хряща и повреждению субхондральной кости, синовиальной оболочки, внутрисуставных связок, суставной капсулы и периартикулярных мышц» [28,29].

Распространенность остеоартроза в популяции коррелирует с возрастом [27]. Остеоартрозом в 2 раза чаще страдают женщины, более 40% лиц пожилого возраста имеют его, до 80% больных остеоартрозом испытывают ограничение подвижности разной степени, а 25% – не могут выполнять обычную повседневную домашнюю работу [4,14,15].

Остеоартроз характеризуется болью в суставах, чувствительностью при пальпации, ограничением подвижности и крепитацией при пассивных движениях, у ряда больных – выпотом и признаками воспаления различной степени, не сопровождающегося системным эффектом (Workshop consensus, 1995). Следовательно, остеоартроз – это манифестная болезнь, а не только и не столько рентгенологическая находка, хотя значение остеофитоза как рентгенологического диагностического признака и проявления нарушенного метаболизма в субхондральной кости трудно переоценить [25].

Болевой синдром – главный признак остеоартроза. Боль может быть обусловлена различными причинами.

Боль, обусловленная капсулитом, поражением фиброзной части капсулы сустава, проявляется симптомами ее повышенного натяжения и спазмом, в результате чего объем полости сустава может уменьшаться. Спастическая болезненность ограничивает подвижность в суставах и, как правило, имеет тенденцию к усилению [28,41].

Боль в периартикулярных тканях обусловлена, помимо всего прочего, воспалением и дегенеративно-дистрофическими процессами в местах прикрепления к костям сухожилий и

связок — энтезопатией. Она усиливается при натяжении сухожилий соответствующих мышц, а при воспалении этих участков можно наблюдать локальную припухлость [30,41].

Нередко при остеоартрозе в процесс вовлекаются околоуставные мышцы, что усиливает проявления суставного синдрома. Длительная перегрузка отдельных сократительных элементов мышц может приводить к функциональной контрактуре; при этом постоянное раздражение механорецепторов обуславливает отраженную, или иррадирующую, боль, которая, как правило, распространяется по всей длине вовлеченной в патологический процесс мышцы. С вовлечением в процесс мышц боль становится хронической и тупой [32,45].

Механизм боли при заболеваниях суставов изучается все активнее. Боль при ревматических заболеваниях включает как периферический, так и центральный компонент [19]. Лучше всего изучен периферический механизм боли, связанный с активацией неинкапсулированных нервных окончаний (ноцицепторов) провоспалительными медиаторами (цитокины, простагландины, оксид азота и др.) [22]. При остеоартрозе о «воспалительном» компоненте свидетельствует внезапное усиление боли и отсутствие провоцирующих факторов, ночная боль, скованность в суставах (ощущение «геля») припухлость [21].

В последние годы все большее внимание уделяется простагландинам, накопление которых коррелирует с интенсивностью воспаления и гипералгией синовиальной оболочки [17]. Не являясь модераторами боли, простагландины снижают порог чувствительности ноцицепторов к различным стимулам, принимая участие в формировании вторичной воспалительной гипералгии и периферической сенситизации (усилении боли) [17]. Известно, что провоспалительные простагландины образуются в процессе превращения арахидоновой кислоты с помощью фермента циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Таким образом, ЦОГ-2 принимает непосредственное участие в развитии болевого стимула [4,48]. Оказалось, что ЦОГ-2 играет большую роль не только в индукции боли в очаге, но и при передаче болевых импульсов в спинной мозг. Продукция ЦОГ-2 мРНК может индуцироваться в

спинном мозге после периферического воспаления, т. е. ЦОГ-2 относится к ферментам, экспрессируемым в ЦНС [37,48].

При экспериментальном артрите непосредственное воздействие на поясничный отдел спинного мозга селективными ингибиторами ЦОГ-2 предотвращало воспалительную гипералгию [5,16]. Исследования последних лет показали, что ЦОГ-2 является ферментом, экспрессируемым в ЦНС и в спинном мозге [37,48], поэтому участие ЦОГ-2 в развитии боли приобретает большое практическое значение. Очевидно, что нестероидные противовоспалительные препараты, которые ранее считались анальгетиками периферического действия, могут вызывать эффект и в ЦНС [5].

Боль представляет собой самый частый синдром при остеоартрозе, поэтому современные методы его лечения направлены главным образом на уменьшение боли и улучшение функции сустава с использованием неспецифических симптоматических средств [1,46]. В первую очередь это анальгетические и нестероидные противовоспалительные препараты, способные быстро уменьшить боль, припухлость, скованность и улучшать функцию суставов [2]. По данным многочисленных контролируемых исследований, любой стандартный нестероидный противовоспалительный препарат по эффективности обезболивания достоверно превосходит плацебо. Уменьшение боли по стандартизованным критериям отмечается примерно у 60–70% пациентов с остеоартрозом [21].

Общепринятая концепция механизма действия нестероидных противовоспалительных препаратов заключается в том, что их анальгетический и противовоспалительный эффект зависит от ингибции ЦОГ-2, а развитие побочных реакций определяется подавлением ЦОГ-1 — изоформ циклооксигеназы, регулирующих провоспалительные и цитопротективные простагландины [28,29,34]. Данная концепция послужила основой для разработки нового класса нестероидных противовоспалительных препаратов, так называемых селективных ингибиторов ЦОГ-2, позволяющих диссоциировать понятие эффективности и безопасности при избирательном подавлении ЦОГ-2 [23].



В последние годы получены новые факты о роли ЦОГ-1 и ЦОГ-2 в норме и патологии, а также о ЦОГ-независимых механизмах эффективности действия нестероидных препаратов: подавление функции нейтрофилов и взаимодействия лейкоцитов с эндотелием сосудов, ингибция провоспалительных цитокинов; образования супероксидных радикалов, оксида азота, фосфолипазы С; ядерного фактора транскрипции – NF- $\kappa$ B, участвующего в регуляции синтеза провоспалительных цитокинов и молекул адгезии, а также центральные антиноцицептивные или даже опиоидоподобные эффекты, что служит дополнительным обоснованием применения нестероидных препаратов при остеоартрозе [21,28]. Исследования свидетельствуют и о том, что в патогенезе НПВП-гастропатий как побочного эффекта могут быть задействованы не только механизмы ингибции ЦОГ [35,38,39,47]. На основании изучения действия одного из провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли (ФНО) было высказано предположение о возможном его участии в патогенезе НПВП-гастропатий [10]. Известно, что ФНО не только повышает проницаемость сосудов, усиливает хемотаксис и миграцию лейкоцитов в очаг воспаления, стимулирует экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и нейтрофилах, но и активирует ферментативную активность последних (повышает продукцию протеиназ, фосфатаз, пероксидаз и др.), инициирует «респираторный взрыв» и вызывает генерализацию активных форм кислорода (супероксидный радикал, перекись водорода, гидроксильный радикал, синглетный кислород, хлорноватистая кислота, перекисные радикалы и др.), что в итоге приводит к цитотоксическому эффекту. Экспериментально подтверждено, что предварительное введение крысам моноклональных антител к ФНО перед назначением диклофенака защищает слизистую оболочку желудка от язвлений [10].

Особое внимание привлечено к нестероидным препаратам как к возможным регуляторам апоптоза (программированная гибель) клеток. Полагают, что поскольку простагландины тормозят апоптоз клеток, то ингибция их синтеза этими препаратами может способствовать нор-

мализации жизненного цикла клеток в зоне воспаления [21].

Обосновано предположение, что препараты со сбалансированной ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 могут иметь преимущество перед специфическими ингибиторами ЦОГ-2 (так называемые коксибы), поскольку имеются данные, что в развитии воспаления и боли участвуют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, установлена физиологическая роль ЦОГ-2-зависимого синтеза простагландинов в заживлении язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта, образовании простагландина (PGI<sub>2</sub>) клетками сосудистого эндотелия (снижение антитромботического эффекта) [16,28,29].

Практически все нестероидные препараты обладают способностью уменьшать боль в концентрации меньшей, чем необходимо для подавления воспаления. Ранее полагали, что поскольку простагландины усиливают болевой ответ, индуцированный брадикинином, подавление их синтеза является одним из основных механизмов анальгетического эффекта этих препаратов. С другой стороны, имеются данные об их влиянии на центральный механизм боли, не связанный с угнетением синтеза простагландинов. Например, ацетаминофен обладает очень высокой анальгетической активностью, несмотря на отсутствие способности ингибировать активность ЦОГ [20].

При применении нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения остеоартроза необходимо учитывать возможное их негативное влияние на хрящ [44]. Единого мнения об их воздействии на гиалиновый хрящ нет. По последним обобщенным данным, в исследованиях *in vitro* индометацин и салицилат натрия подавляют синтез компонентов матрикса хряща, а мелоксикам и нимесулид увеличивают синтез компонентов матрикса хряща и предотвращают апоптоз хондроцитов. В клинических исследованиях отрицательное влияние на течение остеоартроза подтверждено только для индометацина, в связи с чем он не показан для терапии данного заболевания [28,29].

Одним из наиболее популярных противовоспалительных препаратов является диклофенак натрия, который стал «золотым стандартом» в ревматологии по соотношению польза/риск,

по-видимому, в связи с особенностями механизма действия — равноценным влиянием на оба изофермента циклооксигеназы [13]. В одном из исследований диклофенака (50 мг 3 раза в сутки) и целекоксиба (100 мг 2 раза в сутки) у больных остеоартрозом отмечен эквивалентный положительный эффект в отношении начала анальгетического эффекта и его продолжительности, но функциональная активность суставов по критериям WOMAC была лучше в группе диклофенака [16].

Побочные эффекты при приеме диклофенака натрия, как правило, наблюдаются чаще, чем у селективных препаратов в условиях клинических исследований [40]. Однако знакомство с данными специальных регистров показывает их относительно невысокую частоту. Так, по информации Комитета по безопасности лекарств Великобритании (1994), по частоте серьезных, в том числе смертельных осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем, на 1 млн рецептов в первые 5 лет широкой продажи вольтарен занимал второе (после ибупрофена) место по безопасности [39]. Аналогичные данные получены и при мета-анализе 12 публикаций уже к концу XX в. [16]. Кроме того, некоторые неселективные препараты (в частности, индометацин и ибупрофен) могут конкурировать с ацетилсалициловой кислотой за связывание с активным центром ЦОГ-1 и отменять «антиагрегантный эффект» последней, что выдвигает проблему дополнительного приема нестероидных препаратов в процессе лечения профилактическими дозами ацетилсалициловой кислоты. Диклофенаку этот эффект не свойствен, т. е. для больных, нуждающихся в лечении нестероидными препаратами и имеющих факторы риска тромбоза, диклофенак может быть препаратом выбора [16,35].

При подавлении активности обеих ЦОГ метаболизм арахидоновой кислоты через 5-липоксигеназный путь может увеличиться с естественным повышением продукции противовоспалительных простагландинов и гастротоксических лейкотриенов. Следовательно, не только простагландины, но и лейкотриены являются важными медиаторами, которые определяют гипералгезию и воспаление при ревматических заболеваниях [23]. Диклофенак не только подавляет актив-

ность ЦОГ-1 и ЦОГ-2, но и моделирует липоксигеназный путь, подавляя высвобождение арахидоновой кислоты и соответственно лейкотриенов. Таким образом, диклофенак натрия обладает, по-видимому, многосторонней активностью в отношении метаболизма арахидоновой кислоты, подавляя в значительной мере ЦОГ-2 и простагландин E-2, связанные с гипералгезией и воспалением [16].

Новые исследования по ингибированию ПГЕ-2 — противовоспалительного простагландина, вовлеченного в развитие гипералгезии и воспаления, показали, что диклофенак в дозе 150 мг в сутки ингибирует до 93,9% ПГЕ-2 в сгустке крови человека, превышая более чем на 20% аналогичную эффективность ингибирования таких препаратов, как ибупрофен, целекоксиб и др. [16].

Таким образом, более чем 30-летний опыт широкого применения диклофенака натрия при ревматических заболеваниях и других болезнях и состояниях, сопровождающихся болью различной локализации и интенсивности, показал, что препарат обладает более высокой анальгетической активностью по сравнению с другими препаратами, включая селективные [16].

В последние годы возрос интерес к проблемам экономической оценки эффективности лечения различных заболеваний. Необходимость в медицине доказательств возникла прежде всего в связи с увеличением объема научной информации, в частности, в области клинической фармакологии. Появление альтернативных методов терапии, большого количества новых дорогостоящих медицинских технологий, лекарственных препаратов, повышение стоимости медицинских услуг, а также нехватка финансовых ресурсов, связанная с ростом расходов на здравоохранение, обуславливает постоянное развитие экономических методов в медицине [9].

В этой ситуации из большого числа лекарственных средств необходимо выбрать именно те препараты, которые наиболее эффективны и лучше переносятся больными [6].

Современный подход к лекарственному обеспечению состоит не в постоянном увеличении расходов, связанных с внедрением новых препаратов и других медицинских технологий, а в рациональном использовании лекарственных

средств, основанном на клинико-экономическом анализе [33].

Фармакоэкономические исследования в ревматологии немногочисленны и касаются в основном таких аспектов, как профилактика остеопороза [42], сравнительный анализ эффективности затрат при использовании противовоспалительных препаратов [18,43], анализ эффективности применения так называемых хондропротекторов [3,36,47].

В России фармакоэкономический анализ применения лекарственных препаратов крайне необходим. Эта проблема стала особенно актуальна с начала 90-х годов, когда на рынок хлынули многочисленные зарубежные препараты. Сегодня в России их зарегистрировано более 10 000. На фармацевтическом рынке имеется много препаратов сомнительного качества с низкой эффективностью и безопасностью. Фармакоэкономический анализ заставляет по-новому взглянуть на обоснованность выбора терапии, в частности, нестероидными противовоспалительными препаратами. При этом необходимы дополнительные фармакоэкономические исследования для выработки рекомендаций по рациональному применению этих препаратов у пациентов с остеоартрозом, в частности сравнение оригинальных препаратов и дженериков, имеющих на российском фармацевтическом рынке, как по эффективности и безопасности, так и по стоимостной характеристике.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Медикаментозное лечение остеоартроза. Русский медицинский журнал 2002; 10, 22(166): 996-1002.
2. Алексеева Л.И. «Современные подходы к лечению остеоартроза» Русский медицинский журнал, 2003; 11, 4(176): 201-205.
3. Алексеева Л.И., Медников Б.Л., Пилявский С.А., Насонова В.А., Солдатов Д.Г. Фармакоэкономические аспекты применения структума при остеоартрозе. Тер. арх, 2001; 11(73): 90-92.
4. Ананьева Л.П., Балабанова Р.М. Лечение анальгетиками центрального действия хронического болевого синдрома при заболеваниях костно-мышечной системы. Consilium medicum, 2001; 3(9): 428-432
5. Ананьева Л.П. Применение трамадола гидрохлорида при неонкологической боли. Русский медицинский журнал, 2003; 11, 23(195): 1302-1307
6. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. От научных доказательств - к качественной клинической практике. Фарматека 2004; 2(81); 6-9.
7. Большакова Е.В., Ильичева А.С., Коршунов Н.И. Информационная работа с больными ревматоидным артритом и остеоартрозом. Тез. докл. III съезда ревматологов России, Рязань. Научно-практическая ревматология 2001; 3: 17.
8. Везикова Н.Н., Игнатъев В.К., Марусенко И.М. и др. Распространенность ревматических заболеваний в республике Карелия. Научно-практическая ревматология 2003;2: 85-86.
9. Вялков А.И., Катлинский А.В., Воробьев П.А. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения. Проблемы стандартизации в здравоохранении, 2000; 4: 3-6.
10. Кевра М.К. Использование метода минимализации затрат при фармакоэкономическом анализе эффективности лекарственной профилактики НПВС-гастропатий. Рецепт 2002; 2: 35-39.
11. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практическое руководство Морион; 2003. 448.
12. Лучихина Л.В. Этиология и патогенез остеоартроза: современные представления. РМЖ 2000; 1: 44-47.
13. Муравьев Ю.В. Значение нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении коксартроза. Consilium medicum 2003; 5(8): 438-442.
14. Насонова В.А., Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н. и др. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани в России: динамика статистических показателей за 5 лет (1994-1998 гг.) Научно-практическая ревматология 2000; 2: 4-12.
15. Насонова В.А. Остеоартроз коленного сустава: причины развития, диагностика и профилактика. Consilium medicum, 2003; 5(2): 90-95.
16. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века. Русский медицинский журнал 2004; 12, 6 (206): 392-395.
17. Насонова В.А. Значение циклооксигеназы-2 в развитии боли. Тер. арх. 2001; 5: 56-57.
18. Насонова В.А., Воробьев П.А., Цветкова Е.С., Авксентьева М.В. «Фармакоэкономические исследования в ревматологии - новое направление в оценке эффективности и безопасности терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВС).» Проблемы стандартизации в здравоохранении 1999; 4: 121.
19. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium medicum 2000; 2: 509-514.
20. Насонов Е.Л. «Нестероидные противовоспалительные препараты» Русский медицинский журнал 1999; 7, 8(90): 392-396.
21. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарт лечения. Русский медицинский журнал 2001; 9, 7-8(126-127): 265-270.
22. Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. Врач 2002; 4: 16-19.
23. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов и ингибиторов циклооксигеназы-2 в начале XXI века Русский медицинский журнал 2003; 11, 7 (179): 375-378.
24. Онущенко И.А., Петрова Н.Н., Васильев В.В. и др. Качество жизни больных остеоартрозом. Материалы Юбилейной конференции, посвященной 15-летию

- НИИ клинической и экспериментальной ревматологии РАМН. Сб. Волгоград; 2000. 105-106.
25. Фоломеева О.М., Тарасова И.А., Дубинина Т.В., Эрдес Ш.Ф. Заболеваемость населения России ревматическими болезнями за 2001-2002 годов. Научно-практическая ревматология 2004; 2: 4-7.
  26. Цапина Т.Н., Эрдес Ш.Ф., Слизкова К.Ш. Качество жизни больных остеоартрозом. Научно-практическая ревматология, 2004; 2: 20-22.
  27. Цветкова Е.С. Остеоартроз. В кн.: Насонова В.А., Бунчук Н.В. Ревматические болезни: руководство для врачей. М.: Медицина; 1997. 335-348.
  28. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченок Н.Г., Рубцов О.В. Перспективы применения ингибиторов циклооксигеназы-2 при остеоартрозе. Consilium medicum 2004; 6(2): 100-103.
  29. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты в терапии остеоартроза. Consilium medicum 2003; 5(2): 100-103.
  30. Цветкова Е.С. Остеоартроз. В сб.: Справочник по диагностике и лечению заболеваний у пожилых. Под ред. Л.И. Дворецкого и Л.Б. Лабезника. М.: Новая волна, Оникс; 2000: 234-248.
  31. Цурко В.В., Хитров Н.А., Мальшева Н.В. Остеоартроз и его лечение. М.: Ньюдиамед; 1999. 3-4.
  32. Цурко В.В. Остеоартроз: клинические формы и особенности течения суставного синдрома. Врач 2002; 9: 16-19.
  33. Шварц Г.Я. Армакоэкономическое обоснование применения лекарственных препаратов превентивного ряда в лечении больных рассеянным склерозом. Неврологический журнал 2001; 6(1): 1-4.
  34. Bianco F., Guitian R., Moreno J. et al. «NSAIDs effects on COX-1 and COX-2 activity in human articular chondrocytes». Arthritis Rheum. 1997; 40: 88.
  35. Brooks P.M., Day R.O. Non-steroidal anti-inflammatory drugs – differences and similarities. New Engl. J. Med. 1991; 324: 1716-1725.
  36. Chard J.A., Tallon D., Dieppe P.A. Epidemiology of research into intervention for the treatment of osteoarthritis of the knee joint Ann. Rheum. Dis. 2000; 59: 414-418.
  37. Crofford L.J., Lipsky P.E., Brooks P. et al. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibition. Arthr. And Rheum. 2000; 43, 4-14.
  38. Engelhardt G., Pairet M., Van-Ryn. Differential inhibition of COX-1 and COX-2 by NSAIDs – a critical review of literature. Europ. J. Clin. Pharmacol. 1997; 52 (suppl.) (112): 324.
  39. Feldman M., McMachon A.T. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity. Ann. Intern. Med. 2000; 132: 134-143.
  40. Hosie J., Distel M., Bluhmki E. Meloxicam in osteoarthritis: a 6-month, double blind comparison with diclofenac sodium. British Journal of Rheumatology 1996; 35: 39-43.
  41. Jones A., Doherty M. Osteoarthritis. ed. M.L. Snaith. BMJ Books; 1999; 28-31.
  42. Jonsson B., Johnell O., Christiansen C., Herbrandt J. The cost-effectiveness of fracture prevention in established osteoporosis. Osteoporosis Int. 1995; 5: 136-142.
  43. Jonsson B., Kaarela K., Kobelt-Nguyen G. Economic consequences of the progression of rheumatoid arthritis. EULAR.
  44. Kenneth D.Brandt «Should osteoarthritis be treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs?» Rheumatic disease Clin. North America 1993; 19: 697-712.
  45. «Osteoarthritis» Brandt K.D., Doherty M., Lochmander L.S. ed. Oxford Univ.Press 1998; 158.
  46. Pavelka K., Gatterova J., Olegarova M. et al. Glucosamine Sulfate Use and Delay of Progression of Knee Osteoarthritis. Archives of internal medicine 2002; 162(14): 2115-2122.
  47. Rutten-van Molker. Principles of economic evaluation in rheumatology. Rheumatology in Europe 1998; 27: 7-10.
  48. Wallace J.L. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes their physiological role and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs NSAIDs. Amer. Journ. Med. 1999; 107: 11-16.

Поступила 02.12.2005

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ПОДАГРЕ

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, В.А. Насонова

ГУ Институт ревматологии РАМН

*Ключевые слова: метаболический синдром, подагра, пожилой возраст*  
*Key words: aged, metabolic syndrome, gout*

Подагра по современным представлениям — системное тофусное заболевание, с отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией, обусловленной внешнесредовыми и (или) генетическими факторами [В.А. Насонова, В.Г. Барскова].

В последние несколько десятилетий именно «системность» и, как следствие, многогранность клинических проявлений подагры, а не только поражение опорно-двигательного аппарата и почек, является предметом пристального внимания исследователей. Уже в начале 20-х годов прошлого столетия Г.Ф. Лангом было отмечено частое сочетание различных метаболических расстройств: артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета, подагры, нарушений липидного обмена. F. Gudzent в первой трети XX в. показал частое наличие у больных подагрой АГ (40%) и сделал вывод, что основной причиной их смерти являются связанные с атеросклерозом заболевания, что было подтверждено результатами патологоанатомических исследований 77 умерших больных подагрой. В 1926 г. А.Л. Мясников обратил внимание на частую комбинацию АГ, ожирения и гиперурикемии, спустя несколько десятилетий предположив общность патогенеза подагры и связанных с атеросклерозом заболеваний. Схожие ассоциации метаболических нарушений были описаны Е.М. Тареевым, А. Myers, J. Vague и др. Так, в 1948 г. Е.М. Тареев указал на высокую вероятность развития АГ при наличии ожирения и гиперурикемии. J. Vague обратил внимание на взаимосвязь между абдоминальным ожирением, АГ, нарушением углеводного и пуринового обмена и обмена

липидов, относя их к факторам риска атеросклероза. А. Myers опубликовал данные крупного популяционного исследования, показав зависимость между ГУ и развитием связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний. Наконец, в 1966 г. J. Samus ввел понятие «метаболического трисиндрома», включающего в себя сахарный диабет типа 2, подагру и гиперлипидемию.

В дальнейшем сочетания сходных метаболических нарушений были описаны под разными названиями: «синдром избытка», «полиметаболический синдром», «метаболический синдром» и др.

В середине XX в. установлено, что большинство больных подагрой (около 66%) погибают именно от связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний и только менее 25% — от хронической почечной недостаточности.

Тем не менее, до широкого внедрения в практику современных методов лабораторных исследований изучение причинно-следственной связи различных сочетаний метаболических заболеваний было практически невозможным. Так, первые публикации, посвященные анализу причин метаболических нарушений, появились в 60–80-е годы прошлого века. Была выявлена зависимость АГ и сывороточной концентрации инсулина, обнаружено влияние инсулина на пролиферацию гладкомышечных клеток артериол, синтез в них липидов и функциональные нарушения эндотелия. Доказана связь между гиперинсулинемией и нарушением липидного обмена. Была доказана и неизбежность ассоциации гиперинсулинемии с нарушенной толерантностью к глюкозе и развитием сахарного диабета типа 2. Независимый вклад гиперинсулинемии

в развитие ассоциированных с атеросклерозом кардиоваскулярных заболеваний был доказан и рядом проведенных в 70–80-е годы проспективных эпидемиологических исследований.

Наконец, в 1988 г G.M. Reaven на основании собственных исследований и анализа опубликованных ранее данных сделал вывод, что именно гиперинсулинемия и инсулинорезистентность являются этиологическими факторами сахарного диабета типа 2, АГ и нарушений липидного обмена. Им был описан симптомокомплекс, названный метаболическим синдромом, включавший в себя гиперинсулинемию, нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет типа 2, гипертриглицеридемию, АГ и снижение уровня липопротеидов высокой плотности. Вскоре одним из компонентов синдрома было признано висцеральное ожирение. Таким образом, под термином «метаболический синдром» в настоящее время понимают совокупность факторов риска кардиоваскулярных заболеваний и сахарного диабета типа 2, включающих нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, АГ, ожирение, нарушения липидного обмена, подчеркивая главенствующую роль свойственной синдрому инсулинорезистентности. При этом ей соответствует состояние, при котором определенная натощак концентрация инсулина ассоциируется с аномальным ответным содержанием глюкозы.

В последние годы к составляющим синдрома относят также ряд других метаболических нарушений, включая подагру и гиперурикемию, подтверждая важность общих звеньев патогенеза подагры и других метаболических заболеваний.

О сочетании отдельных компонентов метаболического синдрома и подагры давно известно. Так, хотя подагра была знакома врачам еще глубокой древности, а учение о метаболическом синдроме — достояние XX в., наиболее яркое клиническое его проявление, ожирение, ассоциировалось с подагрой с первых упоминаний о болезни. Не утихают в последние годы дебаты и о значении гиперурикемии в развитии ассоциированных с атеросклерозом кардиоваскулярных заболеваний. Между тем изучению метаболического синдрома и инсулинорезистентности при подагре посвящены единичные работы.

При этом, частота их у больных подагрой достигает по данным литературы, соответственно 76 и 95%. Эти значения не уступают частоте инсулинорезистентности при других метаболических заболеваниях. Так, инсулинорезистентность наблюдается у 58% больных АГ, при гипертриг-

лицеридемии — 84,2%, снижении уровня холестерина липопротеидов высокой плотности — 88,1%, нарушений толерантности к глюкозе — 65,9%, при сочетании с диабетом — 83,9%; в случае гиперурикемии — в 62,8% случаев. По нашим собственным данным, основанным на обследовании более 200 больных подагрой в Институте ревматологии инсулинорезистентность определялась у 66,3% больных.

Столь же часто выявляется у больных подагрой и метаболический синдром. Так, диагностированный при помощи рабочих критериев экспертов Национального здоровья США (АТР III), он выявлен у 82% больных подагрой. По тем же критериям он обнаружен у 67,8% больных.

Большое социальное значение имеет и непрерывное увеличение распространенности некоторых компонентов метаболического синдрома, в частности ожирения и диабета. Увеличивается и распространенность подагры. Так, по результатам 20-летнего наблюдения за городской популяцией (г. Rochester, США) отмечено более чем двукратное увеличение частоты первичной подагры. Интересно, что, несмотря на отсутствие, по данным исследования, статистически достоверного нарастания частоты у больных с впервые выявленной подагрой коморбидных метаболических расстройств, они присутствовали у большинства больных (у 10% — сахарный диабет типа 2, у 68,4% — АГ, гиперхолестеринемия — у 75%, гипертриглицеридемия — у 42% и ИБС — у 25%). Большое значение имеет и снижение возраста пациентов в дебюте заболевания, ассоциирующееся с ростом у больных подагрой ожирения и гипертриглицеридемии, одних из основных компонентов метаболического синдрома. Учитывая это, гиперурикемию и подагру можно рассматривать в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний, данный факт может иметь большое практическое значение. Так, наличие гиперурикемии и подагры, по данным ряда исследований, является независимым фактором риска инсульта и неблагоприятного его исхода, а также повышения риска смерти у пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Интересные результаты получены нами у больных с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом. Они во многом соответствуют данным J. Vázquez-Mellado с соавт. о наличии метаболического синдрома и гиперинсулинемии у всех обследованных ими больных подагрой в сочетании с ИБС. Как и в цитируемой работе,

в нашем случае число компонентов синдрома достоверно коррелировало с числом больных, перенесших сосудистые осложнения. У этих больных чаще выявлялись АГ, гипергликемия и ряд нарушений липидного обмена, а дебют подагры в большинстве случаев предшествовал развитию сосудистых осложнений. При этом облигатная гипергликемия у больных подагрой позволяет рассматривать подагру и гликемию в качестве одного из факторов риска ассоциированных с атеросклерозом кардиоваскулярных заболеваний. Кроме того, несмотря на увеличение с возрастом частоты АГ и диабета, у больных первичной подагрой мы не нашли (в отличие от данных популяционных исследований, свидетельствующих об увеличении с возрастом частоты метаболического синдрома и инсулинорезистентности) возрастных отличий в частоте последних. Это объяснялось более частым выявлением у молодых больных подагрой ожирения и гипертриглицеридемии, подтверждая приведенные выше данные. По нашему мнению, именно наличие инсулинорезистентности, а также выраженность ожирения и гипертриглицеридемии (во многом зависящей от особенностей адипогенеза при ожирении) могут предопределять ранний дебют подагры.

Отдельно следует рассмотреть значимость для больных подагрой ожирения, одного из основополагающих компонентов метаболического синдрома. Современное представление о месте ожирения в структуре синдрома во многом формируется исходя из установленных в настоящее время гормональных механизмов регуляции обмена жировой ткани, в том числе роли в нем инсулина. Большое значение придается и возможности влияния на обменные процессы самой жировой ткани. При ожирении увеличивается продукция гормона жировой ткани лептина, но его действие на гомеостаз жирных кислот и регуляцию аппетита снижается, способствуя развитию инсулинорезистентности и связанных с ней метаболических нарушений. Ассоциируется с гиперлептинемией и высокий уровень мочевой кислоты. Большое значение для больных подагрой может иметь и связанная с гиперурикемией путем прямого стимулирующего действия на мононуклеарные клетки гиперсекреция фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и других провоспалительных цитокинов. Роль ФНО- $\alpha$  существенна и в регуляции обмена жировой ткани и инсулина, дополняя «периферические» эффекты цитокина и способствуя, по некоторым данным, формированию инсулинорезистентности.

Динамические исследования свидетельствуют, что ожирение выступает в качестве независимого фактора риска подагры у пациентов с асимптомной гиперурикемией и сочетается как с избыточной продукцией уратов, так и недостаточной их экскрецией почками. Выраженность гиперурикемии в свою очередь прямо коррелирует с индексом массы тела. Важно и то, что гиперурикемия и подагра характеризуются преобладанием именно абдоминального типа ожирения, свойственного метаболическому синдрому. Наличие же абдоминального ожирения у больных подагрой ассоциируется с выраженностью гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Четкая связь между ожирением, уровнем мочевой кислоты и секрецией инсулина подтверждена в исследованиях с использованием эугликемического клемп-теста, «золотого стандарта» в диагностике инсулинорезистентности.

Представленные факты можно рассматривать и в качестве доказательства правомочности существующего с античных времен и сохранившегося до наших дней мнения о связи подагры с невоздержанностью в еде и ожирением. Находят они подтверждение и в клинической практике: снижение массы тела на фоне диетотерапии у пациентов с гиперурикемией позволяет значительно уменьшить у большинства из них урикемию. Ограничение калорийности пищи у больных подагрой приводит к снижению уровня мочевой кислоты в среднем на 11%, что не уступает по эффективности классической противоподагрической диете, основанной на уменьшении содержания в пищевом рационе богатых пуринами продуктов.

Еще одним, достаточно частым у больных подагрой обменным заболеванием является сахарный диабет типа 2. По разным данным, нарушения углеводного обмена обнаруживаются у 7–74% больных подагрой. При этом, несмотря на отсутствие доказанной связи между подагрой и диабетом, в настоящий момент известны механизмы взаимосвязи обмена мочевой кислоты, глюкозы и инсулина. В частности, глюкоза и инсулин являются оппонентами по влиянию на уратный обмен. Так, при диабете сывороточный уровень мочевой кислоты более низкий, чем у пациентов без диабета. Данный факт обусловлен сниженной способностью почек реабсорбции уратов при гипергликемии. В этой связи было бы логичным предположить, что развитие у больных подагрой диабета может способствовать снижению гиперурикемии и приводить к

более легкому течению подагры. Однако этот механизм начинает реализовываться только в случае неконтролируемой гипергликемии. Можно предположить, что урикозурический эффект глюкозы, недостаточный при умеренной гипергликемии, полностью компенсируется преобладающим в данном случае влиянием на уратный обмен инсулинорезистентности и гликемии. Так, при сохранении на ранней стадии диабета функциональных резервов  $\beta$ -клеток углеводный обмен характеризуется гиперинсулинемией и умеренной гипергликемией. Последняя вызывает повышенную канальцевую реабсорбцию натрия, приводя к активации уратно-ОН-каналов, активирующихся при снижении внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$ , которая, в свою очередь, может быть обусловлена именно натрийуретическим действием повышенной концентрации инсулина. Более высокая концентрация ионов  $\text{OH}^-$  и  $\text{HCO}_3^-$  в клетке приводит к усиленной работе уратно-ОН<sup>-</sup> и уратно- $\text{HCO}_3^-$  ионообменных каналов и, как результат, к повышению реабсорбции уратов. Сравнительное исследование 36 больных подагрой в сочетании с сахарным диабетом типа 2, проведенное в Институте ревматологии, показало, что несмотря на наличие гипергликемии у больных ее урикозурический эффект нивелируется высоким уровнем инсулина и уровень мочевой кислоты остается высоким. При этом диабет выявлялся у каждого шестого (17,8%) из обследованных нами больных подагрой, причем в 89% случаев дебют подагры предшествовал дебюту диабета. Это особенно важно с учетом последних эпидемиологических и экспериментальных данных, позволяющих считать гиперурикемию одним из независимых факторов риска диабета, отводя ей самостоятельную патогенетическую роль.

Рассматривается роль гиперурикемии и в патогенезе АГ. По мнению S. Wanatabe, при наличии гиперурикемии склонность к которой у человека возникла в процессе эволюции (середина позднего миоцена) вследствие мутации гена уратной оксидазы, стабильный уровень АД обеспечивается низкосолевой диетой и ставшим более засушливым климатом. Современный же образ жизни с повышенным потреблением поваренной соли при сочетании с гиперурикемией способствует развитию солечувствительности.

Косвенное подтверждение этой теории можно найти в результатах исследований последних лет. M. Mazzali и T. Nakagawa с соавт. показали, что индукция у крыс гиперурикемии при помо-

щи введения им 2% оксониевой кислоты, ингибирующей уриказу, на фоне низкосолевой диеты сочетается с развитием АГ и клубочковой гипертрофии. Так, мочевая кислота стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток клубочковых артериол, приводя к утолщению стенок и сужению просвета сосудов, обуславливая повышение АД. Параллельное же применение аллопуринола и бензбромарона не только приводило к снижению сыровоточного уровня мочевой кислоты, но предотвращало и гломерулярную гипертрофию, и развитие АГ.

Наличие АГ наряду с гиперурикемией, ожирением, злоупотреблением алкоголем и приемом диуретиков увеличивает риск подагры; а ранний дебют подагры сочетается с наиболее тяжелым течением АГ. Может иметь значение и первичность АГ в нарушении функции почек (при АГ, предшествующей развитию подагры).

По нашим данным, АГ оказалась наиболее частым компонентом метаболического синдрома у больных подагрой, обнаруживаясь почти у четырех из пяти больных (79,7%), то есть, столь же часто, что и гиперурикемия (80,2%). Анамнестические данные свидетельствовали, что ранний дебют подагры ассоциировался с наиболее ранним развитием АГ у больных. Причем АГ была диагностирована у 65% из обследованных нами больных подагрой моложе 35 лет.

Имеет большое значение у пациентов с подагрой и ассоциированное с метаболическим синдромом нарушение липидного обмена. Так, выявленные нами выраженные нарушения липидного обмена у больных подагрой при сочетании с инсулинорезистентностью (по сравнению с таковыми без нее) подтверждают причинную связь инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и дислипидемии.

Важность инсулинорезистентности и метаболического синдрома при подагре подчеркивают и впервые полученные нами данные, свидетельствующие о большей частоте хронического артрита и более тяжелом течении суставного синдрома, а также более высокую гиперурикемию у больных подагрой в сочетании с инсулинорезистентностью.

Метаболический синдром и инсулинорезистентность необходимо учитывать при выборе лекарственной терапии, имея в виду, что некоторые лекарственные средства (тиазидные диуретики, ряд  $\beta$ -адреноблокаторов, в том числе селективных) способствуют повышению инсулинорезистентности. Напротив, карведилол ( $\alpha$ -,  $\beta$ -адре-



ноблокатор) не оказывает побочного действия на углеводный обмен и метаболизм липидов. Тиазидные диуретики даже в малых дозах индуцируют повышение сывороточного уровня инсулина, глюкозы и триглицеридов. Причем именно они обладают максимальным для мочегонных препаратов свойством препятствовать выведению мочевой кислоты почками, приводя к гиперурикемии и подагре.

Приводят к снижению инсулинорезистентности некоторые антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (нитрендипин, амлодипин). Препараты данной группы короткого действия могут вследствие стимуляции симпатической нервной системы увеличивать инсулинорезистентность.

Благоприятное действие на проявления метаболического синдрома и у ингибиторов АПФ: они положительно влияют на углеводный обмен, оказывают антипролиферативное действие на эндотелий. Выраженный урикозурический эффект вызывает и блокатор  $AT_1$ -рецепторов ангиотензина II лозартан, что позволяет с успехом использовать его для коррекции гиперурикемии, в том числе у больных подагрой.

Одной из часто применяемых групп препаратов с выраженным гиполипидемическим действием являются производные фиброевой кислоты (фибраты), используемые, прежде всего, для снижения уровня триглицеридов и повышения уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, то есть, коррекции наиболее характерных нарушений липидного обмена при метаболическом синдроме. Причем фенофибрат, один из препаратов данной группы, вызывает урикозурический эффект, позволяющий с успехом использовать его в комбинированной терапии подагры.

Наиболее же концептуальным представляется использование лекарственных средств, специфически повышающих чувствительность тканей к инсулину и в силу этого оказывающих максимально разнообразное влияние на коррекцию связанных с синдромом инсулинорезистентности обменных нарушений. Единственным препаратом с доказанным профилактическим свойством в отношении сердечно-сосудистой патологии, связанной с инсулинорезистентностью, является метформин. По данным крупного проспективного исследования (UK Prospective Diabetes Study) зарегистрировано выраженное снижение уровня общей и связанной с развити-

ем фатального инфаркта миокарда и инсульта смертности у пациентов с сахарным диабетом типа 2 и ожирением при применении метформина, в том числе по сравнению с инсулинотерапией и препаратами сульфонилмочевины. Доказана способность препарата приводить к снижению массы тела, уровня триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, улучшению эндотелиальной функции, снижению альбуминурии. Важным, связанным исключительно с коррекцией инсулинорезистентности эффектом препарата, является и клинически значимое снижение АГ. Собственный опыт применения метформина (препарат сиофор, фирма «Берлин-Хеми», 1500 мг/сут) у 30 больных подагрой в сочетании с сахарным диабетом или инсулинорезистентностью в течение года свидетельствовал о способности метформина благоприятно влиять на углеводный и липидный обмен, достоверно способствовать снижению АД. Кроме того, на фоне терапии сиофором было достигнуто значительное снижение индекса НОМА (Homeostasis model assessment), отражающее увеличение чувствительности тканей к инсулину, и параллельное снижение уровня мочевой кислоты в среднем 22% от исходного (у 42% больных была достигнута нормоурикемия). Это предопределило зафиксированное нами явное улучшение в течение подагры: достоверно уменьшились число больных с хроническим артритом, количество пораженных на время осмотра суставов, частота приступов артрита в год. Таким образом, патогенетически обоснованное применение всего одного препарата может приводить к клинически значимой коррекции множества метаболических нарушений.

Конечно, выход за рамки упрощенного, симптоматического, подхода к лечению и выбор максимально эффективной, рациональной и в то же время безопасной терапии требует значительных усилий как врача, так и больного. Изменение образа жизни, диетотерапия, регулярное целенаправленное обследование, раннее выявление и, наконец, грамотная медикаментозная коррекция метаболических нарушений — задача сложная. Тем не менее именно максимальное использование современного подхода к профилактике, диагностике и коррекции метаболических нарушений способствует достижению основной цели — повышению качества и продолжительности жизни больного.

Поступила 14.01.2006

## ОБЗОР

УДК616.72 – 002.77

**РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ  
И ВИСОЧНЫЙ АРТЕРИИТ****А.В. Глазунов, Е.В. Жиляев, Ф.А. Толдиева***Российский государственный медицинский университет,  
Главный клинический госпиталь МВД России*

*Ключевые слова: ревматическая полимиалгия, височный артериит*  
*Key words: polymyalgia rheumatica, treatment, maladie de Horton, giant cell arteritis*

Ревматическая полимиалгия и болезнь Хортона-Магаута Брауна (гигантоклеточный артериит, височный артериит) являются наиболее частым васкулитом у больных старших возрастных групп. Гигантоклеточный артериит – гранулематозный артериит аорты и ее основных ветвей, преимущественно экстракраниальных ветвей сонной артерии, с частым (40%) поражением височной артерии. Однако поражаться могут и любые другие артериальные сосуды среднего калибра. Ревматическая полимиалгия – клинический синдром, характеризующийся болью и скованностью в области плечевого и тазового пояса.

Первое описание ревматической полимиалгии представил W. Bruce [52], назвав этот симптомокомплекс «сенильной ревматической подагрой». Впоследствии G.D. Kersley [103] и L.A. Bargatuni [40] описали это заболевание как «ревматоидный синдром» у пожилых. В Скандинавских странах E. Meulengracht (1952) у подобных больных определил это состояние как «плечелопаточный периартроз», J. Forestier [76] описал сходных больных, страдающих «ризомиялгическим псевдополиартритом». Термин «ревматическая полимиалгия» впервые был предложен H.S. Varber в 1957 г.

Болезнь Хортона – впервые описана В. Нортон с соавт. в 1932 г. Однако одно из ранних описаний принадлежит ученому Ибн Сине, ко-

торый еще в X в. рекомендовал удаление височной артерии [28]. Первое клиническое наблюдение височного артериита принадлежит J. Hutchinson [98], наблюдавшему больного с головной болью и резким набуханием височных артерий. Однако морфологическая характеристика височного артериита как системного васкулита с поражением артерий крупного и среднего калибра была представлена J. Gilmore только в 1941 г. В середине 40-х годов было показано, что при этом артериите могут поражаться не только эпикраниальные, но и любые артерии среднего калибра [67]. В 1959 г. R.W.R. Russel [147] представил результаты наблюдения 35 больных, выделив 3 основных клинических симптома этой патологии: головную боль, нарушения зрения и системные проявления. Это послужило основанием рассматривать это заболевание как генерализованный васкулит, при котором поражение височных артерий – только одна из возможных локализаций патологического процесса.

В нашей стране ревматическую полимиалгию начали изучать с начала 70-х годов благодаря работам М.Г. Астапенко, С.Д. Сидельниковой, Э.Р. Агабабовой. В 1976 г. авторами опубликовано первое описание в России этого заболевания. М. И. Бокарева в 1991 г., описала клинические варианты и проявления ревматической полимиалгии на примере 69 больных с РПМ. В 1992 г. Н.В. Бунчуком опубликована первая

отечественная монография, посвященная гигантоклеточному артерииту и ревматической полимиалгии. В отечественной литературе приводятся описания клинических случаев ограниченного числа больных с этими заболеваниями и обзор литературных данных [2,4,5,7,13–19,24,25,28].

По данным эпидемиологических исследований, заболевания эти чаще встречаются в Северной Европе и Америке (особенно среди скандинавских эмигрантов), чем в южных регионах земного шара [65,173]. Женщины болеют чаще, чем мужчины, в соотношении 3 : 1 [97]. Частота распространения ревматической полимиалгии среди лиц в возрасте 50 лет и старше варьирует от 12,7 на 100000 в Италии до 112,6 на 100000 в Норвегии [65]. В Дании распространенность ревматической полимиалгии оценивается как 41,3 на 100000 [73]. Височный артериит встречается от 0,5 до 30 на 100000 [23,73,173]. С учетом объективной трудности диагностики, в том числе посмертной, истинная частота их может быть намного больше.

Несмотря на интенсивное изучение этих заболеваний на протяжении многих лет, этиология ревматической полимиалгии и височного артериита остается неясной. Заболеваемость артериитом не зависит от времени года [128,143,154]. При исследовании титров антител к широко распространенным инфекционным агентам получены противоречивые результаты. По данным одних авторов, увеличение титров антител к широко распространенным инфекциям: вирусу Эпштейна-Барра [53], ротавирусам, энтеровирусам [63], цитомегаловирусу, вирусу гепатита В [72], а также хламидийной инфекции [161] при артериите не отмечено. Авторы [142] не выявили корреляций между наличием *Chlamydia pneumoniae* в биоптате височной артерии и развитием височного артериита.

Результаты других исследований отражают противоположную точку зрения. Убедительно продемонстрирована возможность участия антигенов энтерогенных бактерий (*Yersinia enterocolitica*), выявленных в сосудистой стенке, в формировании системного васкулита [95]. Авторы в 1988 г. [162] описали случай развития ревматической полимиалгии и височного артериита, сопровождавшегося повышением титров антител к возбудителю лаймской болезни *Borrelia burgdorferi* после укуса клеща. Кроме того, в

той же работе приводятся данные о повышении частоты выявления положительных титров антител к *Borrelia burgdorferi* у 63% больных ревматической полимиалгией и височным артериитом. М. Dougados с соавт. [71] указали на возможную роль вируса гепатита В в развитии височного артериита.

При исследовании датской популяции больных выявлена эпидемиологическая связь между частотой регистрации новых случаев височного артериита и ревматической полимиалгии и количеством случаев серологического выявления антител к *M. pneumoniae*, *Cl. pneumoniae* и парвовирусам В19 на той же территории [73]. В другом исследовании антигены и ДНК *Ch. pneumoniae* были обнаружены в инфильтратах биоптатов височных артерий у больных гигантоклеточным артериитом [167]. В исследовании Elling H. с соавт. [2000] отражена связь между возросшей заболеваемостью височного артериита и эпидемией человеческого парвовируса. Более того, по данным популяционных исследований, различные инфекционные заболевания примерно в 3 раза чаще встречаются у больных с височным артериитом, чем у лиц без него [148]. Эти данные свидетельствуют о возможной триггерной роли инфекции (возможно, связанной со стимуляцией иммунной системы суперантигеном) в развитии височного артериита и ревматической полимиалгии [64]. В нашей стране также активно обсуждается роль инфекционного фактора в патогенезе височного артериита и ревматической полимиалгии [13,21].

Широко обсуждается роль генетических факторов в развитии изучаемых заболеваний. Имеются данные о возникновении артериита у членов одной семьи [106,111] и отмечены существенные различия в распространенности этого заболевания в различных этнических группах [79,116,154]. В процессе иммуногенетических исследований было установлено, что височный артериит не ассоциируется с носительством антигенов I класса ГКГ [35,42,88,160], антигенов DQ-локуса [61] с генами иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов [150]. В то же время у больных артериитом и полимиалгией отмечается по крайней мере двукратное увеличение носительства HLA-DR4 [35,41,54,61,117,144,150], причем эта ассоциация прослеживается у больных различных этнических групп [170]. У HLA-DR4-негативных больных чаще встречаются

другие антигены II класса ГКГ, такие, как DR3, DR8, DR13 [171], причем HLA-DR4-позитивные и HLA-DR4-негативные больные не различаются по спектру клинических проявлений [171], а гомозиготность по HLA-DR4 не ассоциируется с увеличением риска болезни [150,171]. Особое значение имеют данные анализа аминокислотных последовательностей аллельных вариантов HLA-DRB1. Установлено, что у HLA-DR4-позитивных и HLA-DR4-негативных больных артериитом и полимиалгией на лимфоцитах экспрессируется общая «ассоциированная с заболеванием» последовательность, состоящая из 4 аминокислот (DRYF), которые присутствуют во втором гипервариабельном участке антигенсвязывающего домена HLA-DR4 молекулы [170,171]. Примечательно, что аллели HLA-DR4 (DRB1\*0401, 0404, 0405, 0408), которые ассоциируются с ревматоидным артритом, имеют общие аминокислотные последовательности не во втором, а в третьем гипервариабельном участке DRB1-цепи [172]. Р.А. Guerne и соавт. [1997] обнаружили, что при височном артериите, как и при ревматоидном артрите, увеличена частота HLA-DRb-эпитопа (Qk/rRAA 70-74). Однако эта ассоциация была выражена слабее, чем при ревматоидном артрите.

Результаты исследования А. Сепас с соавт. [57] свидетельствуют о влиянии на развитие ревматической полимиалгии и височного артериита жизненных стрессовых ситуаций.

Единого мнения по вопросу взаимосвязи ревматической полимиалгии и болезни Хортона нет. Она может быть начальным симптомом, возникать одновременно с другими проявлениями заболевания или появляться позже. У 40–60% больных с височным артериитом встречаются симптомы ревматической полимиалгии [23,55].

G.G. Hunder [95,96] считает, что оба заболевания представляют собою разные нозологические формы, возможно связанные с одним этиологическим фактором. Однако в последние годы становится все более распространенным взгляд на эти болезни как на две формы одного заболевания [25,86,115,173]. Такой подход базируется на их значительном эпидемиологическом и клиническом сходстве: поражении лиц одного возраста, частой (около 50%) инфильтрации в биоптатах височных артерий у больных ревматической полимиалгией [23,33].

Исследования последних лет демонстрируют также и значительное патогенетическое сходство [173], проявляющееся экспрессией фенотипа зрелых клеток и активацией резидентных дендритических клеток в адвентиции артерий головы с последующей активацией CD4+ лимфоцитов (Т-хелперов).

Патогенетическим отличием височного артериита от ревматической полимиалгии является отсутствие во втором случае интенсивной продукции  $\gamma$ -интерферона CD4+ лимфоцитами (Т-хелперами) в адвентиции сосудов головы. Именно последняя вызывает рекрутирование разнообразных клеток иммунной системы в сосудистую стенку с формированием инфильтратов и образованием гранулем, чем и объясняется отсутствие гранулематозного воспаления в биоптатах височных артерий у пациентов с изолированной ревматической полимиалгией [55,73].

Значение нарушений гуморального иммунитета до конца не ясно. В связи с широким распространением иммунокомплексной теории развития васкулитов, немало исследований проведено по изучению уровня циркулирующих иммунных комплексов при гигантоклеточном артериите. В работах [137] отмечено их повышение у больных артериитом в активную фазу заболевания по сравнению с контрольной группой, а также корреляция этого показателя с РОЭ и уровнем гамма-глобулинов. При исследовании состава иммунных комплексов у больных височным артериитом выявлено большее содержание в них иммуноглобулина А по сравнению с контрольной группой [102,123]. Однако в другой работе [120] не выявлено различий уровня циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке больных болезнью Хортона по сравнению с контролем, а ряд данных иммунофологических исследований не подтверждают роли иммунных комплексов в патогенезе височного артериита [22].

Фактор Виллебранда представляет собой гликопротеин, определяющий процесс взаимодействия тромбоцитов с субэндотелиальными структурами. Местом его основного синтеза является эндотелий. При нарушении целостности эндотелиальных структур в кровоток поступает его повышенное количество. Таким образом, изменение синтеза и секреции фактора Виллебранда может отражать состояние эндотелия и помогать выявлению повреждений сосудистой

стенки [43,176]. Другие авторы [75,139] показали достоверное повышение уровня фактора Виллебранда у больных височным артериитом и полимиалгией. M.C. Cid с соавт. [61] обнаружил достоверно более высокий уровень фактора Виллебранда при гигантоклеточном артериите по сравнению с полимиалгией, особенно при динамическом исследовании. G. Marotta с соавт. [121] не обнаружил различий в уровне фактора Виллебранда у больных артериитом, полимиалгией и контрольной группы, а также связи его с клиникой и лечением.

Проводились исследования антител к кардиолипину. Авторы [58,123] отметили их увеличение, особенно у больных с активным артериитом, которое снижается на фоне глюкокортикоидной терапии. По данным [58], увеличение титров антител к кардиолипину у больных полимиалгией увеличивает риск височного артериита или других сосудистых осложнений и является независимым фактором риска сосудистых катастроф при этих болезнях.

M.T. Watts с соавт. [169], показали возможность взаимосвязи гиперпродукции антител к кардиолипину и острой потери зрения у больных височным артериитом. J.L. Aguilar [31] при обследовании больных полимиалгией и артериитом не выявил различия в уровне антител к кардиолипину по сравнению со здоровыми донорами.

Поскольку при артериите наиболее интенсивное воспаление наблюдается в области внутренней эластической пластинки сосудистой стенки, высказано предположение, что именно этот участок является мишенью в процессе иммунного сосудистого воспаления. Однако в сыворотке больных не отмечено увеличения титров антител к эластину [95,96]. J. M. Cillot и соавт. [62] обнаружили специфический пролиферативный ответ лимфоцитов у больных височным артериитом на пептид, полученный при обработке нативного эластина эластазой. Другой мишенью для Т-клеточной деструкции могут быть гладкомышечные клетки, локализованные в области гранулемы, экспрессирующие ICAM-1 [168].

Необходимо отметить определенные закономерности в развитии ревматической полимиалгии и височного артериита. Заболевания эти обычно развивается остро, больные могут четко отметить день и час их начала, в других случаях симптомы нарастают постепенно. Конституци-

ональные проявления включают субфебрильную и фебрильную лихорадку, которая иногда в течение длительного времени является единственным проявлением заболевания, проливные поты, общую слабость, анорексию, снижение массы тела до 10 кг и более в течение нескольких месяцев, депрессию. Большинство больных активны, но при нарастании болевого синдрома могут стать полностью обездвиженными и нуждаться в постороннем уходе. У большинства больных возможен пик болезни, во время которого выраженность болевого синдрома и ограничения движений особенно велики. Чаще всего пик наступает быстро, в пределах 1–2 мес от начала болезни. В дальнейшем боль может уменьшаться и заболевание принимает волнообразное течение, если не принимать глюкокортикостероиды. Выраженность синдрома и ограничения движений обычно параллельны величине РОЭ.

Сосудистые расстройства зависят от локализации процесса в артериальном русле. При поражении височной артерии пациентов беспокоит постоянная, остро возникающая интенсивная двусторонняя или односторонняя головная боль в лобной и теменной области, болезненность при касании к коже головы, набухание, отечность височных артерий, ослабление или полное исчезновение их пульсации, а при поражении затылочной артерии беспокоит головная боль в затылочной области. При вовлечении верхнечелюстной артерии наблюдается перемежающаяся «хромота» при жевании, беспричинная зубная боль или, при локализации процесса в артерии языка, перемежающаяся «хромота» языка [45,100]. Описаны гангрена языка [155] и некроз волосистой части головы [30]. Нередко поражаются другие артериальные стволы, включая наружную сонную артерию, что проявляется отеком лица, нарушением глотания, слуха, и артерии, кровоснабжающие глаза и глазные мышцы, симптомами поражения которых служат нарушение зрения, часто необратимое, которое может быть первым проявлением заболевания, ишемический хориоретинит, отек роговицы, конъюнктивит, эписклерит, склерит [156]. Поражение глазных артерий ведет к развитию передней ишемической оптической нейропатии. Характерны преходящее снижение зрения и диплопия [45]. Нарушение зрения считается специфическим симптомом болезни Хор-

тона, встречается у 20–36% больных [80,102]. Слепота является самым грозным осложнением височного артериита, однако частота его снизилась с 19% в 1950–1959 гг. до 6% в 1980–1985 гг. [118]. Разнообразие симптоматики обусловлено различными вариантами поражения отдельных ветвей и даже зон глазничных артерий.

Кроме артерий головы, могут поражаться крупные ветви аорты, артерии верхних и нижних конечностей [84,87,104,130]. Важно подчеркнуть, что поражение аорты при височном артериите часто протекает бессимптомно и диагностируется только при патологоанатомическом исследовании [174]. Относительно реже вовлекаются артерии сердца, почек, абдоминальные артерии и другие [84,135,138]. Следствием тромбоза при гигантоклеточном артериите можно считать известные случаи инфаркта миокарда [138], мозгового инсульта [83], гангрены дистальных отделов конечностей [84], некроза кишечника [158]. У отдельных больных описано отсутствие пульса на верхних конечностях [126], а также неврологические расстройства в виде множественного мононеврита, полиневропатия, бронхиальная невропатия, отоневрологические нарушения, потеря слуха [45]. Полагают, что отоневрологические расстройства наиболее часто связаны с поражением вертебральных артерий. M. Sonnenblick с соавт. [156] описали развитие перикардита и миокардита.

У 25% больных наблюдается поражение печени [99,120], проявляющееся увеличением активности щелочной фосфатазы, реже аминотрансфераз, которое развивается независимо от вовлечения в процесс других органов и морфологически характеризуется минимальной лимфоцитарной инфильтрацией в области портального тракта. На фоне кортикостероидной терапии биохимические показатели быстро нормализуются.

Признаки полимиалгии могут возникать до сосудистых расстройств, одновременно с ними или присоединяться через различные промежутки времени.

Боль при этом режущая, тянущая, давящая, дергающая, возникает в мышцах, которые испытывают нагрузку тяжестью тела. Парестезий, как правило, не бывает. Миалгия усиливается утром, в состоянии покоя, по ночам, сопровождается ощущением скованности. Может быть диссонанс между выраженной миалгией и отсут-

ствием болезненности при пальпации мягких тканей. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов уменьшает миалгию, но не устраняет ее и не снижает РОЭ, в отличие от кортикостероидов. Авторы [15,157] считают, что в сложных диагностических случаях пробная терапия преднизолоном в течение недели в дозе 10–15 мг в сутки может прояснить диагноз.

Больные жалуются на снижение мышечной силы в конечностях, вплоть до полного обездвижения в разгар болезни. При этом движения и мышечная сила ограничены из-за боли. Существенных изменений в мышцах при ревматической полимиалгии по данным электромиографии не находят [8,177]. Морфологическое исследование мышечных биоптатов из болевых зон у больных ревматической полимиалгией не выявляет существенных изменений структуры мышечных волокон, признаков их дегенерации, изменений соединительной ткани и стенки сосудов [50]. Описаны неспецифические изменения мышечных волокон: «изъеденность молью», спиралевидность, атрофия мышечных волокон II типа при сохранности волокон I типа [149], что наблюдается в норме у пожилых и при состояниях, связанных с вынужденным ограничением двигательной активности. Таким образом, истинная причина болевого синдрома при ревматической полимиалгии остается неизвестной.

Кроме боли отмечается ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых, тазобедренных суставах. Степень ограничения движений отражает активность болезни. Чаще всего объем движений полностью восстанавливается, когда стихает боль в соответствующей области. Пассивные движения ограничены обычно в меньшей степени, чем активные.

Среди других «ревматических» проявлений обращают на себя внимание поражение суставов, синдром запястного канала, диффузный отек кисти.

Уже в ранних работах [40,103] имеются указания на наличие у больных ревматической полимиалгией синовита. E.N. Coomes et al. [66] предположили, что именно поражение суставов позвоночника, плечевого и тазового пояса могут являться основой патологического процесса при ревматической полимиалгии. В последующем анализу суставного синдрома при ней были посвящены многие исследования [34,51,59,90,91,151]. Частота артрита в приведенных рабо-

тах варьирует от 14,7 [91] до 76,9% [90]. Артрит при ревматической полимиалгии может возникать как в дебюте заболевания [151], так и присоединяться на любом этапе болезни от 2 мес до 2,5 лет [51,59,90]. Слабая выраженность артрита, нестойкость воспаления суставов отмечены многими исследователями. Воспаление суставов быстро купируется при назначении нестероидными противовоспалительными препаратами или низкой дозой преднизолона. Возможны рецидивы артрита на фоне кортикостероидной терапии или после полной отмены преднизолона [59].

Следует отметить, что в характеристике суставного синдрома у больных ревматической полимиалгией имеются значительные разногласия.

Известно, что локализация артрита может быть разнообразной. Одни авторы считают поражение коленных и лучезапястных суставов наиболее частыми [52,86,89], но указывают на сложность различия вторичного синовита коленных суставов при остеоартрозе [86]. Другие рассматривают артриты акромиально-ключичных, грудино-ключичных суставов как отличительную черту поражения суставов при ревматической полимиалгии [52]. Обратить внимание на эти суставы заставила работа [124], в которой клинические признаки артрита грудино-ключичных суставов обнаружены у 4 и акромиально-ключичных у 6 из 39 обследованных больных ревматической полимиалгией. Воспаление мелких суставов кистей признают Н.А. Bird и соавт. [46] в качестве признака, исключаящего диагноз ревматической полимиалгии, а по данным А.С. Al-Hussaini с соавт. [34] и М.И. Bruk [51], нередко наблюдаются у больных ревматической полимиалгией. Эти данные служат причиной постоянной дискуссии о сложности отличия артрита при ревматической полимиалгии от ревматоидного артрита, начавшегося в пожилом возрасте [68,89,145].

Во многих исследованиях [52,59,86,91] при рентгенографическом обследовании больных ревматической полимиалгией с артритом эрозивных изменений кистей или других пораженных суставов не отмечалось. По данным L.A. Healey [90], при длительном наблюдении за 77 больными ревматической полимиалгией, имевших синовит до начала кортикостероидной терапии, ни у одного не развились эрозивные изменения в суставах. В наблюдениях А.С. Al-Hus-

saini с соавт. [34] и С. Salvarani с соавт. [151] отмечена деструкция костной ткани у ряда больных при динамическом рентгенографическом обследовании кистей. При рентгенографии грудино-ключичных суставов у больных ревматической полимиалгией выявлены эрозивные изменения у 11 из 25 больных [136] и у 5 из 16 больных [131], что оказалось достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы. Частота эрозий коррелировала с давностью ревматической полимиалгии более 6 мес, по мнению E.W. Paice и соавт. [136], по данным J.M. Nolla [131], отмечалась на ранних сроках заболевания. Четкой связи эрозивных изменений грудино-ключичных сочленений с клиническими проявлениями артрита не отмечено.

Для уточнения характера поражения суставов проводилось скинтиграфическое обследование больных ревматической полимиалгией с Tc-пертехнетатом [133] Tc-дифосфонатом [136]. Максимальное накопление радионуклидов отмечалось в области плечевых суставов — у 20 из 25 больных в работе J.D. O'Duffy и соавт. [133] и у 12 из 20 больных в работе E.W. Paice и соавт. [136]. Повышенное накопление радионуклидов наблюдалось также в области кистей и коленных суставов при использовании Tc-пертехнетата, локтевых и грудино-ключичных — при использовании дифосфоната. Авторам [133] удалось показать достоверное различие скинтиграфической картины у больных ревматической полимиалгией по сравнению с больными ревматоидным артритом: отмечалось большее накопление радионуклида в области плеч и достоверно более низкое в области кистей и коленных суставов.

При исследовании синовиальной жидкости отмечались значительные вариации изменений как в отношении количества жидкости (от 5 до 150 мл), по данным [59,9,151], так в отношении цитоза: от 300–5700 на 1 мл [52] до 5000–32000 на 1 мл [151] и содержания полиморфноядерных клеток — от 20 до 77% [90].

При морфологическом исследовании плечевых [81], грудино-ключичных [51], акромиально-ключичных [140] суставов у больных ревматической полимиалгией были выявлены признаки периваскулярной лимфоидной инфильтрации, пролиферация микроворсин и отложение материала, напоминающего иммунные комплексы, в области базальной мембраны [59]. Все ис-

следования указывают на маловыраженные воспалительные изменения синовиальной оболочки и существенные их различия с морфологическими изменениями при ревматоидном артрите.

Опубликованы данные о 40 случаях сдавления срединного нерва в области карпального канала у больных ревматической полимиалгией [32,90,105,124,143]. Клиническую картину синдрома карпального канала объясняют синовитом лучезапястных суставов [90], воспалением связки, сдерживающей сгибатели пальцев или тендинитом самих сгибателей [143], ладонным апоневрозитом [32]. Болевые ощущения полностью купируются параллельно миалгическому синдрому при ревматической полимиалгии.

У больных ревматической полимиалгией диффузный отек кисти впервые описал В. Hamrin в 1972 г. у 25 из 93 больных (27%) обследуемой им группы. Отек кисти локализуется преимущественно на тыльной поверхности, может сопровождаться болевыми ощущениями в области кисти или быть безболезненным. Как правило отмечалась гиперемия кисти с последующим шелушением и пигментацией кожи. В большинстве случаев отек исчезал бесследно, но иногда оставались элементы уплотнения и фиброза ладонной поверхности, напоминавшие контрактуру Дюшоитрена, что подчеркивает воспалительный характер поражения сухожилий и связок кисти, лежащий в основе отека кисти. Сочетание отека кисти и значительного ограничения движений в соответствующем плечевом суставе, напоминающее клиническую картину синдрома плечо—кисть, описано рядом исследователей [86,164]. Последний отметил у таких больных характерные для этого синдрома рентгенографические и скинтиграфические изменения.

Некоторые авторы считают, что боль и ограничение движений также являются следствием воспаления околоуставных мягких тканей. Подтверждением такого предположения служат результаты артроскопического и гистологического исследований этих тканей [59,70]. Обнаружены воспалительные изменения наружного слоя капсулы суставов, фасций, сухожильных элементов мышц, что свидетельствует о важной роли поражения периартикулярных структур в патогенезе ревматической полимиалгии.

Самым важным лабораторным изменением при ревматической полимиалгии и височном артериите является выраженное увеличение РОЭ

и острофазовых белков, особенно С-реактивного белка [74,119]. Ускорение РОЭ (более 30 мм/ч по методу Вестергрена) регистрируется у 78–100% больных [47] и соответствует выраженности и активности патологического процесса, являясь хорошим ориентиром адекватности дозы кортикостероидов. Однако у некоторых больных височным артериитом, подтвержденным биопсией, и полимиалгией не отмечается изменений РОЭ [92,175]. По данным британских исследователей, значения этого показателя менее 30 мм/ч имеют место у 18 (22,5%) из 80 больных с этими болезнями [74]. По данным испанских авторов, РОЭ менее 40 мм/ч наблюдалась у 20% больных [159], по данным [92], РОЭ менее 30 мм/ч была у 26 (22,2%) из 117 больных полимиалгией. Отсутствие увеличения РОЭ чаще встречается у мужчин, чем у женщин и у больных, леченных глюкокортикоидами. При динамическом обследовании обнаружено, что почти у 50% больных РОЭ и С-реактивный белок остаются в пределах нормы и в период обострения заболеваний [107]. Сывороточный уровень ИЛ-6 лучше коррелирует с обострением этих заболеваний, чем РОЭ и такие острофазовые белки, как С-реактивный белок, орозомукоид, гаптоглобин и фибриноген [56].

У 30–62% больных повышена активность щелочной фосфатазы, а у 15% — печеночных аминотрансфераз [156]. Антинейтрофильные цитоплазматические антитела, как правило, не обнаруживаются. Ревматоидный и антинуклеарный факторы выявляются достаточно редко [120]. Снижение количества CD8+Т-лимфоцитов в периферической крови может рассматриваться как диагностический признак полимиалгии с чувствительностью 73% и специфичностью 85% [36].

Из инструментальных методов исследования могут помочь ультразвуковое исследование суставов и магнитно-резонансная томография, позволяющие выявить симметричный синовит и периартрит проксимальных суставов. При рентгенографическом исследовании специфических изменений не обнаруживается.

Особое значение придают морфологической диагностике височного артериита. В основе морфологических изменений при этом заболевании лежит воспалительная круглоклеточная инфильтрация (лимфононуклеарная) всей стенки сосуда, но прежде всего мышечной оболочки



[29,113]. Классическая картина гранулематозного гигантоклеточного артериита наблюдается лишь в 50% биоптатов артерий [112,122]. Однако, поскольку при гигантоклеточном артериите нередко наблюдается очагово-сегментарное поражение сосудов [114], отрицательные результаты морфологического исследования не позволяют полностью его исключить. Более того в течение последних 30 лет в общей популяции больных, которым проводилась биопсия при подозрении на артериит, существенно снижена частота положительных результатов – с 82% в 1960–1964 гг. до 20% в настоящее время [77]. По мнению этих авторов, отсутствие гистологических признаков, характерных для артериита, наиболее часто имеет место у больных, у которых не было клинических признаков поражения височной артерии, синдрома перемежающейся хромоты, наблюдалась умеренно ускоренная РОЭ и присутствовали симптомы синовита.

Для верификации височного артериита можно использовать классификационные критерии Американской ревматологической коллегии (ACR). Для идентификации височного артериита необходимо наличие не менее 3 критериев [95].

**Классификационные критерии  
гигантоклеточного артериита**

Критерий	Определение
1. Начало заболевания:	появление симптомов заболевания у лиц старше 50 лет
2. Появление «новой» головной боли,	ранее не отмечавшейся, или изменение ее характера и (или) локализации
3. Изменение височной артерии:	болезненность при пальпации или снижение пульсации, не связанное с атеросклерозом артерий шеи
4. Увеличение РОЭ	>50 мм/ч
5. Изменения в биоптате артерии:	васкулит с преимущественно мононуклеарной инфильтрацией или гранулематозным воспалением, обычно с многоядерными гигантскими клетками

Наличие у больного 3 любых критериев и более позволяет поставить диагноз с чувствительностью 93,5% и специфичностью 91,2%.

Для установления диагноза ревматической полимиалгии можно использовать критерии В. Hamrin [1974]. Диагноз считается несомненным при наличии первых 5 из них.

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Возраст старше 50 лет</li> <li>2. Наличие боли в мышцах по крайней мере в двух из трех следующих областей: плечевой, тазовый пояс и шея</li> <li>3. Двусторонняя локализация боли</li> <li>4. Преобладание указанной локализации во время пика болезни</li> <li>5. Увеличение РОЭ &gt; 35 мм/ч</li> <li>6. Продолжительность симптомов не менее 2 мес</li> <li>7. Ограничение движений в шейном отделе позвоночника, плечевых и тазобедренных суставах</li> <li>8. Общая слабость, повышенная утомляемость, анорексия, лихорадка</li> </ol> |
|---|

Диагноз ревматической полимиалгии/височного артериита должен быть заподозрен у всех больных старше 50 лет с выраженной головной болью, нарушением зрения, миалгией, выраженным увеличением РОЭ и анемией. Дифференциальная диагностика проводится с широким спектром заболеваний, протекающих с симптомами ревматической полимиалгии и поражением крупных суставов: ревматоидным артритом и другими воспалительными заболеваниями суставов у пожилых, поражением плечевого сустава (плечелопаточный периартрит), воспалительной миопатией, злокачественными новообразованиями, инфекциями, гипотиреозом (аутоиммунный тиреоидит), болезнью Паркинсона, системным амилоидозом, атеросклеротическим поражением сосудов. Появились сообщения о возможности развития симптомов этих болезней у пациентов с первичным системным амилоидозом [151] и аутоиммунным тиреоидитом [146]. Связь ревматической полимиалгии и височного артериита с развитием злокачественных опухолей определено не установлена.

Цель лечения – не только достижение симптомного улучшения, но и предотвращение сосудистых осложнений, в первую очередь слепоты. Основным методом лечения этих заболеваний является глюкокортикоидная терапия. Полагают, что очень быстрый ответ на глюкокортикоиды можно рассматривать как диагностический признак полимиалгии и височного артериита [90,110].

Клинические проявления полимиалгии легко купируются небольшой дозой преднизолона, но в последующем прием кортикостероидов длится годами. A.R. Behn и соавт. [42] показали, что прием 10 мг преднизолона в сутки в большинстве случаев оказался достаточно эффективным, а при использовании меньшей дозы обратили внимание на необходимость ее повышения. Другие авторы предлагают начинать лечение с

10–20 мг [69,157]. При исследовании влияния начальной дозы преднизолона на длительность лечения существенных различий в группе, принимавшей 15 мг и меньше, по сравнению с больными, принимавшими исходно более 15 мг в сутки, не выявлено. Средняя продолжительность приема преднизолона в суточной дозе 5–10 мг/сут при полимиалгии составляла от 14 до 32 мес [60,69,107,115]. Различий по числу больных, которым был отменен преднизолон, в данных группах также не обнаружено, но побочное действие кортикостероидов чаще наблюдалось при более высоких дозах препаратов.

W.T. Ayoub и соавт. [37] проанализировали влияние на длительность лечения больных ревматической полимиалгией таких факторов, как пол и возраст больного в начале заболевания. Отмечена тенденция к более длительному приему кортикостероидов у женщин и пациентов моложе 60 лет, но статистически достоверного различия не достигали.

Высказано предположение о существовании двух субпопуляций больных ревматической полимиалгией: одной – с легким течением заболевания, когда возможно относительно недолгое применение преднизолона, второй – требующей длительного лечения [37,40,60].

У больных височным артериитом без нарушения зрения или признаков поражения крупных сосудов адекватная начальная доза глюкокортикоида составляет 20 мг в сутки [23]. Во-первых, эта доза в большинстве случаев предохраняет пациентов от офтальмологических осложнений. Во-вторых, более высокие стартовые дозы также не позволяют полностью избежать возможности развития этих осложнений. При отсутствии эффекта в течение 2–3 недель первоначальную дозу постепенно увеличивают. Только при очень тяжелом течении артериита доза преднизолона возрастает до 60–80 мг в сутки или проводится пульс-терапия метилпреднизолоном. В дальнейшем переходят на поддерживающую дозу в пределах 10–20 мг в сутки. Начальная доза препарата сохраняется в течение 1 месяца, а затем снижается. Темп снижения определяется динамикой клинических проявлений болезни. Обычно дозу уменьшают по 5 мг в неделю, а при достижении суточной дозы 15–20 мг – по 1,25–2,5 мг в неделю. Длительность поддерживающей терапии определяется индивидуально. Если в течение 6 мес на фоне

приема преднизолона в дозе 2,5 мг в сутки клинические проявления заболевания отсутствуют, лечение можно прекратить. Однако у 50% больных возможны обострения. В раннюю стадию обострения, как правило, эффективны небольшие дозы глюкокортикоидов (10–15 мг в сутки). По данным E. Norborg и соавт. [132], средняя продолжительность лечения ими у женщин составляет 5,5 лет, а мужчин – 2,3 года.

В дополнение к глюкокортикоидам при артериите и полимиалгии изучается возможность использования стероидсберегающих препаратов (дапсон, азатиоприн, циклоспорин А, метотрексат, циклофосфамид, антималярийные препараты) [129]. Особенно большое значение это имеет для больных, плохо отвечающих на стандартные дозы преднизолона или у которых лечение препаратом привело к нежелательным эффектам.

J.A. Jover с соавт. [101] провели рандомизированное двойное слепое исследование в течение 24 мес и пришли к выводу, что по сравнению с монотерапией преднизолоном применение метотрексата в сочетании с преднизолоном столь же безопасно и более эффективно снижает частоту рецидивов артериита. Однако M.J. Van der Veen и соавт. [163] в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании на фоне стандартной терапии преднизолоном у 34 больных с полимиалгией и у 6 артериитом не отметили достоверных различий в эффекте второго препарата метотрексата (7,5 мг в неделю) или плацебо.

В.Л. Елиалиевич с соавт. [1991], описав 2 клинических случая височного артериита, подтвердили эффективность его длительного лечения преднизолоном. И предположили, что применение плазмафереза может оказаться перспективным в комплексном лечении и, вероятно, позволит снизить дозу преднизолона.

C. Salvarani с соавт. [153] в исследовании 20 пациентов с полимиалгией выявили эффективность локальной терапии кортикостероидами плечевых суставов. Считается, что эффект нестероидных противовоспалительных препаратов отмечается лишь в 10–20% случаев и назначать их целесообразно пациентам с умеренными проявлениями полимиалгии или сочетать с кортикостероидами для уменьшения дозы гормонов [26].

Одним из осложнений кортикостероидной терапии является остеопороз, с возможным пе-

реломом костей, позвоночника. С целью его профилактики необходимы на раннем этапе препараты кальция и бифосфонаты [48,125]. И поскольку до 50% пациентов, особенно женщины в постменопаузе, страдают от поврежденной, всем больным, получающим кортикостероидную терапию более 3 мес, необходима рентгенография позвоночника [48] или денситометрия.

Прогноз для жизни у больных ревматической полимиалгией благоприятный. Даже при сочетании ее с болезнью Хортона 10-летняя выживаемость больных, по данным D. Couet и соавт. [82], такая же, как в популяции. G. Myklebust с соавт. [127] не нашли статистического различия в смертности от ИБС, инсульта, рака и другой патологии больных полимиалгией и контрольной группы. В связи с этим результаты лечения и исход заболевания оценивают по длительности приема преднизолона и возможности его полной отмены [37], по числу побочных эффектов кортикостероидов [107], по частоте сосудистых осложнений [115].

Таким образом, гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия являются достаточно частыми заболеваниями в старших возрастных группах. Клинические симптомы характеризуются яркими сосудистыми и внесосудистыми, прежде всего периартикулярными проявлениями, и высокой лабораторной активностью воспалительного процесса. Взаимоотношения этих заболеваний, а также течение, исход, прогноз и оптимальная медикаментозная терапия не могут считаться окончательно изученными и установленными на сегодняшний день.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Астапенко М.Г., Агабабова Э.Р., Сидельникова С.М. К клинике ревматической полимиалгии. Тер. арх. - 1976; 11: 9-13.
2. Айнабекова Б.А., Горлова Т.Н., Павлова Н.П., Седова Л.В. О случае ревматической полимиалгии. Клин. геронтол. 1996; 2: 41.
3. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М.; 1988. 40-41.
4. Безериньш Ю.Э., Бреманис Э.Б., Цинарсоне Р.Т. Синдром запястного канала. Рига: Зинатне; 1982. 239.
5. Бельтюкова И.М., Кашина М.В. Длительная лихорадка как ведущий симптом гранулематозного гигантоклеточного артериита. Тер. арх. 1992; 3: 145-146.
6. Бокарева М.И. Клинические варианты и проявления ревматической полимиалгии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1991. 24.
7. Брикман А.М. Височный артериит и ревматическая полимиалгия. Клин. мед. 1984; 4: 34-40.
8. Бунчук Н.В., Никитин С.С. Диагностика ревматической полимиалгии. Клин. мед. 1986; 5: 80-86.
9. Бунчук Н.В., Рытикова М.И. Клинические проявления ревматической полимиалгии. Тер. арх. 1991; 4: 106-109.
10. Бунчук Н.В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. М.; 1992.
11. Бунчук Н.В. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук; 1993. 49.
12. Варакин Ю.Я., Кишиани М.К., Мола-Заде Н.Э. и соавт. Журнал невропат. и психиат. 1990; 11: 7-10.
13. Гембицкий Е.В., Глазунов А.В., Жилев Е.В., Прохорова Е.Г. К этиологии и лечению височного артериита. Клин. мед. 1994; 6: 18-21.
14. Джашпуев А.Д., Ярцев В.Е. Развитие гигантоклеточного артериита у больной ревматической полимиалгией, не леченной кортикостероидами. Вестник Российского Университета Дружбы народов 1995; 1: 49-51.
15. Елиашевич В.Л., Пояховский А.А., Белоусов Е.А., Коломоц Ю.В. К диагностике и лечению височного артериита. Военно-медицинский журнал 1991; 2: 57-59.
16. Ефименко И.С., Михайлова И.А., Багрова Л.О. Ревматическая полимиалгия. Тер. арх. 1995; 11: 71-73.
17. Куплайс В.П., Баранова С.И. Случай ревматической полимиалгии. Клиническая казуистика. Рига; 1983. 32-34.
18. Лапин В.В., Аминова Х.К. Два случая височного артериита. Тер. арх. - 1984; 11: 38-40.
19. Насонов Е.Л., Голованова О.Е. Клинико-диагностические аспекты ревматической полимиалгии (Обзор литературы и описание случаев). Тер. арх. 1981; 11: 129-132.
20. Насонов Е.Л. Гигантоклеточный артериит и ревматическая полимиалгия: современное состояние проблемы. Клин. геронтол. 1998; 4: 66-75.
21. Насонов Е.Л., Баранов А.А. Современные представления об этиологии и патогенезе системных васкулитов: роль инфекции и генетической предрасположенности (часть I). Клин. мед. 1998; 7: 5-11.
22. Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. - Ярославль: Верхняя Волга; 1999. 616.
23. Нутрихина Н.Н. Распознавание и лечение ревматической полимиалгии. Ревматология. 1985; 4: 55-57.
24. Пчелинцев В.П., Близнякова С.Е., Казанцева Г.П. Случай височного артериита. Врачебное дело. 1990; 10: 34-37.
25. Сайнглтон Дж. Ревматическая полимиалгия. Дж.В. Стерлинг. Секреты ревматологии. Под ред. В.Н. Хирманова. М.: Бином, С.-П.: Невский Диалект; 1999. 238-243.
26. Семенкова Е. Н. Системные васкулиты. М.: Медицина; 1988. 240.
27. Хитров Н.А. Случай диагностики и лечения в амбулаторных условиях болезни Хортона-Магата-Брауна. Тер. арх. 1995; 4: 81-83.
28. Ярыгин Н.Е., Насонова В.А., Потехина Р.Н. Системные аллергические васкулиты. - М.: Медицина; 1980. 215-246.
29. Abdullah A.N., Keczes K., Wyatt E. H. Brit. J. Derm. 1989; 120. 843-846.
30. Aguilar J.L., Espinosa L.R., Kneer C. et al. Anticardiolipin antibodies and von Willebrand factor in Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. Abstracts, XVII ILAR Congress of Rheumatology. 1989. - W. 85.
31. Ahmed T., Braun A.I. Carpal tunnel syndrome in Polymyalgia rheumatica. Arth. Rheum. 1978; 21: 221-223.
32. Albert D.W., Searl S.S., Craft J.L. Histologic and ultrastructural biopsy. Ophthalmology. 1982; 89. 1111-1126.
33. Al-Hussaini. A.S., Swannel A.J. Periferal joint involvement in Polymyalgia rheumatica: clinical study of 56 cases. Brit. J. Rheumatology 1985; 24: 27-30.
34. Armstrong R.D., Behn A., Myles A. et al. Histocompatibility antigens in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. J. Rheum. 1983; 10: 659-661.

35. Arnold M.H., Corrigan V.M., Pitzalis C., Panayi G.S. The sensitivity and specificity of reduced CD8 lymphocytes levels in the diagnosis of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1993; 11: 629-634.
36. Ayoub W.T., Francelin C.M., Torretti D. Polymyalgia rheumatica. Duration of therapy and long-term outcome. *Amer. J. Med.* 1985; 79(9): 309-315.
37. Bacon P.A., Doherty S.M., Zuckerman A.J. Hepatitis B antibody in polymyalgia rheumatica. *Lancet* 1975; 2: 476-478.
38. Barber H.S. Myalgic syndrome with constitutional effects. *Polymyalgia rheumatica. Ann. Rheum. Dis.* 1957; 16: 230-235.
39. Bargatani L. A rheumatoid syndrome occurring in the elderly. *Ann. Rheum. Dis.* 1953; 12: 98-104.
40. Barrier J., Bignon J.D., Soullilou J.P., Grolleous J. Increased prevalence of HLA-DR4 in giant cell arteritis. *New Engl. J. Med.* 1981; 305: 104-105.
41. Behn A.R., Perera T., Myles A.B. Polymyalgia rheumatica and corticosteroids: How much for how long? *Ann. Rheum. Dis.* 1983; 42(4): 374-378.
42. Belch J.J. Vascular damage and factor VIII-related antigen in the rheumatic diseases. *Rheum. Int.* 1987; 7(3): 107-111.
43. Bellami N., Buchanan W.W., Goldsmith Ch.H., Campbell J., Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J. Rheum.* 1988; 15: 12.
44. Bengtson B.A., Malmwall B.E. *Acta med. Scand.* 1982; 658: 1-102.
45. Bird H.A., Esselinckx W., Dixon A.St.J. et al. An elevation of criteria for Polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1979; 38: 434-439.
46. Branum J., Massey E.W., Rice J. *South Med. J.* 1987; 80: 1527-1528.
47. Braun J., Sieper J. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Orthopade.* 2001; 4: 444-450.
48. Bridgeford P.H., Lowenstein M., Bocanegra T.S. et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: histocompatibility typing and hepatitis B infection studies. *Arthr. Rheum.* 1980; 23: 516-518.
49. Brook M.N., Karlan. Muscle pathology in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica and polymyositis. *Arch. Pathol.* 1972; 94: 101-118.
50. Bruk M.I. Articular and vascular manifestations of Polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1967; 23: 447-455.
51. Brukle W., Schattenkirchner M. Joint involvement in Polymyalgia rheumatica and temporal arteritis. *Z. Rheum.* 1989; 48: 19-25.
52. Buchwald D., Sullivan J.E., Leddy S., Komaroff A.L. «Chronic Epstein - Barr infection» syndrome and polymyalgia rheumatica. *J. Rheum.* 1988; 15: 479-482.
53. Calamia K.T., Moore S.B., Elveback I.R., Hunder G.G. HLA-DR locus antigen in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *J. Rheum.* 1981; 8: 993-996.
54. Cantini F., Niccoli L., Storri L. et al. Are polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis the same disease? *Arthr. Rheum.* 2004; 33(5): 294-301.
55. Caplanne D., Le Parc J.M., Alexander J. A. Interleukin-6 in clinical relapses of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55: 403-404.
56. Cenac A., Sparfel A., Amiel-Lebigre F. et al. Effect of stressful life events on clinical development of temporal arteritis and/or polymyalgia rheumatica. *Presse Med.* 2002; 31(19): 873-879.
57. Chakravarty K., Pountain G., Merry P. et al. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1694-1697.
58. Chung-Tei Chou, Schumacher H.R. Clinical and pathological studies of synovitis in Polymyalgia rheumatica. *Arth. Rheum.* 1984; 27(10): 1107-1117.
59. Chuang T., Hunder G.G., Ilstrup D.M. Polymyalgia rheumatica: a 10-year epidemiologic and clinical study. *Ann. Rheum. Dis.* 1982; 97: 672-680.
60. Cid M.C., Ereilla G., Vilaseca J. et al. Polymyalgia rheumatica: a syndrome associated with HLA-DR4 antigen. *Arthr. Rheum.* 1988; 31: 678-682.
61. Cillot J.M., Masy E., Davril M. et al. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 677-682.
62. Cimmino M.A., Grazi G., Balistery A., Accardo S. Increased prevalence of antibodies to adenovirus and respiratory syncytial virus in polymyalgia rheumatica. *Clin. exp. Rheum.* 1993; 11: 309-313.
63. Cimmino M.A. Genetic and environmental factor in polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1997; 56: 576-577.
64. Cimmino M.A., Zaccaria A. Epidemiology of polymyalgia rheumatica. *Clin Exp Rheum.* 2000; 18: 9-11.
65. Coomes E.N., Sharp J. Polymyalgia rheumatica - a misnomer? *Lancet.* 1961; 2: 1328-1331.
66. Cooke W.T., Cloake P.C.P., Govan A.D.T., Colbeck J.C. *Quart. J. Med.* 1946; 15: 47-75.
67. Deal C., Meenan R.F., Goldenberg D.L. et al. Clinical features of elderly onset of rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.* 1985; 28: 987-994.
68. Delecoeuillerie G., Joly P., Cohen de Lara A., Paolaggi J. B. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a retrospective analysis of prognostic features and different corticosteroid regimens (11 year survey of 210 patients). *Ann. Rheum. Dis.* 1988; 47: 733-739.
69. Douglas W.A.C., Martin B.A., Morris J.H. et al. Polymyalgia rheumatica: an arthroscopic study of the shoulder joints. *Ann. Rheum. Dis.* 1983; 42: 411-415.
70. Dougados M., van der Linder S., Juhlin R. et al. *Arthr. Rheum.* 1991; 34(10): 1218-1227.
71. Elling H., Skinjoj P., Elling P. Hepatitis B antibody in polymyalgia rheumatica: a search for HBsAg, HBsAb, HBeAg, HbeAb. *Ann. Rheum. Dis.* 1980; 39: 511-513.
72. Elling P., Olsson A.T., Elling H. Synchronous variations of the incidence of temporal arteritis and polymyalgia rheumatica in different regions of Denmark: association with epidemics of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 112-119.
73. Ellis M.E., Ralston S. The ESR in the diagnosis and management of the polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis syndrome. *Ann. Rheum. Dis.* 1983; 42: 168-170.
74. Federici A.B., Fox R.I., Espinoza L.R., Zimmerman T.S. Elevation of von Willebrand factor is independent of erythrocyte sedimentation rate and persists after glucocorticoid treatment in giant - cell arteritis. *Arth. Rheum.* 1984; 27 (9): 374-385.
75. Forestier J., Certonciny A. Pseudopolyarthrite rhizomelique. *Rev. Rheum.* 1953; 20: 853- 862.
76. Gabriel S.E., O'Fallon W.M., Achkar A.A., Hunder G.G. The use of clinical characteristic to predict the results of temporal artery biopsy among patients with suspected giant cell arteritis. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 93-96.
77. Gilmour J.R. *J. Path.* 1941; 52: 263-277.
78. Gonzales E.B., Varner W.T., Lisse J.R. Giant - cell arteritis in the Southern United States. An 11-years retrospective study from the Texas Gulf coast. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 1561.
79. Goodman B.W. Temporal arteritis. *AM. J. Med.* 1979; 67: 839-852.
80. Gordon I., Rennei A.M., Braunwood A.W. Polymyalgia rheumatica: biopsy study. *Ann. Rheum. Dis.* 1964; 23: 447-455.
81. Gouet D., Marechaud R., Alcaley M.A. et al. Survival in giant cell arteritis: a 14 - year survey of 87 patients. *J. Rheum.* 1985; 12: 1209-1210.
82. Graham E. Survival in temporal arteritis. *Trans Ophtalm. Soc. UK.* 1980; 100: 108-110.
83. Greens G.M., Lain D., Sherwin R. et al. Giant cell arteritis of the legs. Clinical isolation of severe disease

- with gangrene and amputations. *Amer. Med.* 1986; 81(4): 727-733.
84. Guerne F.A., Salvi M., Seitz M. et al. Molecular analysis of HLA-DR polymorphism in polymyalgia rheumatica. *J. Rheum.* 1997; 24: 671-676.
  85. Hamrin B. Polymyalgia arteritica. *Acta Med. Scand.* 1972; 533: 1-164.
  86. Hamilton C.R.Jr., Shelley W.M., Tumulty P.A. Giant cell arteritis: o including temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Medicine (Baltimore)*. 1971; 50: 1-27.
  87. Hazleman B.L., Goldstone A., Voak D. Association of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis with HLA-B8. *Brit. Med. J.* 1977; 2: 89-91.
  88. Healey L.A. Polymyalgia rheumatica and the American Rheumatology Association criteria for rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.* 1983; 26: 1417-1418.
  89. Healey L.A. Long-term follow-up of Polymyalgia rheumatica: evidence for synovitis. *Sem. Arth. Rheum.* 1984; 13: 322-328.
  90. Henderson D.R.F., Tribe C.R., Dixon A.St. J. Synovitis in Polymyalgia rheumatica. *Rheum. Rehabil.* 1975; 14: 244-250.
  91. Helfgott S., Kieval R.I. Polymyalgia rheumatica in patients with a normal erythrocyte sedimentation rate. *Arth. Rheum.* 1996; 39: 304-307.
  92. Horton B.T., Magrath T.E. - Proc. Staff Meet. Mayo Clinics. 1937; 12: 548-553.
  93. Hughes S.L., Edelman P., Chang R.W. et al. The Geri-aims. Reliability and validity of the arthritis impact measurement scales adapted for elderly responders. *Arthritis. Rheum.* 1991; 34(.): 856-865.
  94. Hunder G.G., Bloch D.A., Michel B.A. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of giant cell arteritis. *Arth. Rheum.* 1990; 33: 1121-1128.
  95. Hunder G.G. Giant cell (temporal) arteritis. *Rheum. Clin. North. Amer.* 1990; 16: 399-409.
  96. Huston K.A., Hunder G.G., Lie J.T. et al. *Ann. Intern. Med.* 1978; 88: 162.
  97. Hutchinson J. *Arch. Surg. (London)*. 1890; 1: 323-329.
  98. Ilan Y., Ben-Chetrit E. *Clin. Rheumatol.* 1993; 12: 219-222.
  99. Jones J.G., Park J.R., Hazleman B.L. *J. Rheumatol.* 1980; 7: 891-894.
  100. Jover J.A., Hernander-Garcia C., Morado I.G. et al. Combined treatment of giant cell arteritis with methotrexate and prednisone. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 106-114.
  101. Keltner J.L. Giant cell arteritis: signs and symptoms. *Ophthalm.* 1982; 89: 1101-1110.
  102. Kersley G.D. A myalgic syndrome of the aged with systemic reactions. II European Congress of rheumatic diseases. Edidor Scient, ed. 1951. 388-389.
  103. Klein R.G., Hunder G.G., Stanson A.W., Sheps S.G. Large arteries involvement in giant cell arteritis. *ANN. Int. Med.* 1975; 83: 806-812.
  104. Kovarsky J., Baum J., Goldstein M. Carpal tunnel syndrome in temporal arteritis. *J. Rheum.* 1985; 2: 108-112.
  105. Kvernebo K., Brath H.K. Polymyalgia arteritica: a report of five cases within a family. *Scand. J. Rheum.* 1980; 9: 19-24.
  106. Kyle V., Cawston T.E., Hazleman B.L. Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis on presentation and during follow up. *Ann. Rheum. Dis.* 1989; 48: 667-671.
  107. Kyle V., Hazleman B.L. Treatment of Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. I. Steroid regimens in the first months. *Ann. Rheum. Dis* 1989; 48: 658-661.
  108. Kyle V., Tudor F., Wraight E.P. Rarity of synovitis in Polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1990; 49: 155-157.
  109. Kyle V., Hazleman B.L. The clinical and laboratory course of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis after the first two month of treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 1993; 52: 847-850.
  110. Liang G.G., Simkin P.A., Hunder G.G. et al. Familial aggregation of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arth. Rheum.* 1974; 17: 19-24.
  111. Lie J.T. Dissiminated visceral giant cell arteritis. *Amer. J. Clin. Path.* 1978; 8: 293-305.
  112. Lie J.T. Illustrated histopathological classification criteria for selected vasculitis syndromes. *Arth. Rheum.* 1990; 33(8): 1074-1087.
  113. Lie J.T. When is arteritis of the temporal arteries not temporal arteritis. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 186-189.
  114. Lones J.G., Hazleman B.L. Prognosis and management of Polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1981; 40: 1-5.
  115. Love D.C., Rapkin J., Lesser G.R. et al. Temporal arteritis in Black. *Ann. Intern. Med.* 1986; 105: 387-388.
  116. Lowenstein M.B., Bridgeford P.H., Vasey F.B. et al. Increased frequency of HLA-DR3 and -DR4 in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. *Arth. Rheum.* 1983; 26: 925-927.
  117. Machado E.B.V., Michet C.J., Ballard D.J. et al. ... *Arth. and Rheum.* 1988; 31: 745.
  118. Mallya R.K., Hind C.R.K., Berry H., Pepys M.B. Serum C-reactive protein in polymyalgia rheumatica. *Arth. Rheum.* 1985; 28: 383-387.
  119. Malmwall B.E., Bengtson B.A., Nilsson L.A. Immune complexes, rheumatoid factor and cellular immunologic parameters in patients with giant cell arteritis. *Ann. Rheum. Dis.* - 1981; 40: 276-780.
  120. Marotta G., Remorini E., Puccetti L. et al. Decrease of von Willebrand factor antigen in Polymyalgia rheumatica and in giant-cell arteritis. Abstracts of the XI European Congress of Rheumatology. 1987; 7: 311-311.
  121. McDonnell P.J., Moore G.W., Miller N.R. et al. Temporal arteritis: A clinicopathologic study. *Ophthalm.* 1986; 93: 518-531.
  122. McHugh N.J., James I.E., Plant G.T. Anticardiolipin antibodies and antineutrophil antibodies in giant cell arteritis. *J. Rheum.* 1990; 17: 916-923.
  123. Miller L.D., Stevens M.B. Skeletal manifestations of Polymyalgia rheumatica. *JAMA* 1978; 240: 27-29.
  124. Miller P.D. Bisphosphonates for the prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2001; 12: 3-10.
  125. Murai T., Saito K., Kuroda N. et al. *Acta Pathol. Jpn.* 1989; 39: 821-826.
  126. Myklebust G., Wilsgaard T., Jacobsen B.K., Gran J.T. Causes of death in polymyalgia rheumatica. A prospective longitudinal study of 315 cases and matched population controls. *Scand. J. Rheum.* 2003; 32(1): 38-41.
  127. Narvaez J., Clavaguera M.T., Nolla-Sole J.M. et al. Lack of association between infection and onset of polymyalgia rheumatica. *J. Rheum.* 2000; 27(4): 953-957.
  128. Neshor G., Sonnenblick M. Steroid-sparing medications in temporal arteritis - report of three cases and review of 174 reported patients. *Clin. Rheumatol.* 1994; 13: 289-292.
  129. Ninet J.P., Bachet Ph., Dumontet Ch.M. et al. Subclavian and axillary involvement in temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Amer. J. Med.* 1990; 88: 13-20.
  130. Nolla J.M. Sternoclavicular erosions in Polymyalgia rheumatica. Abstracts of XI European Rheumatology Congress. 1987. 27.
  131. Norborg E., Norborg C., Malmval B.E. et al. Giant cell arteritis. *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* 1995; 21: 1013-1026.
  132. O'Duffy J.D., Hunder G.G., Wahner H.W. A follow-up study of Polymyalgia rheumatica: evidence of chronic axial synovitis. *J. Rheum.* 1980; 7: 658-693.

133. Olsson A.T., Elling P. Human Parvovirus and giant cell arteritis: a selective arteritic impact? *Clin. Exp. Rheum.* 2000; 18: 12-14.
134. Ostberg G. Morphological changes in the large arteries in polymyalgia rheumatica. *Acta Med. Scand.* 1972; 533: 135-164.
135. Paice E.W., Wright F.W., Hill A.G.S. Sternoclavicular erosions in Polymyalgia rheumatica. *Ann. Rheum. Dis.* 1983; 42: 379-383.
136. Papaionnou C.C., Gupta R.C., Hunder G.G. Circulating immune complexes in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arth. Rheum.* 1980; 23: 1021-1025.
137. Paulley J.W. Coronary ischemia and occlusion in giant cell arteritis. *Acta Med. Scand.* 1980; 208: 257-263.
138. Persellin S.T., Todd M.D., Rings L.J. et al. Factor von Willebrand in giant-cell arteritis and Polymyalgia rheumatica. *Mayo Clin. Proc.* 1985; 60(7): 457-462.
139. Puccetti L., d'Ascanio A., Merotta G. et al. Anticardiolipin antibodies in Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. Abstract of the XI European Congress of Rheumatology 1987; 49.
140. Raunauld J.P., Bloch D., Fries J.F. Seasonal variation in the onset of Wegener's granulomatosis, polyarteritis nodosa and giant cell arteritis. *J. Rheum.* 1993; 20: 1524-1526.
141. Regan M.J., Wood B.J., Hsieh Y.H. et al. Temporal arteritis and Chlamydia pneumoniae: failure to detect the organism by polymerase chain reaction in ninety cases and ninety controls. *Arthr. Rheum.* 2002; 46: 1056-1060.
142. Richards A.J. Carpal tunnel syndrome in Polymyalgia rheumatica. *Rheum. Rehabil.* 1980; 19: 100-102.
143. Richardson J.E., Gladman D.D., Fam A., Keystone E.C. HLA-DR4 in giant cell arteritis: association with the polymyalgia rheumatica syndrome. *Arthr. Rheum.* 1987; 30: 1293-1297.
144. Robbins D.L., White R.H. Interrelationship between Polymyalgia rheumatica and polyarthrititis. *J. Rheum.* 1989; 15: 1323-1326.
145. Rosenstein E.D., Kramer N. Occult subacute thyroiditis mimicking classing giant cell arteritis. *Arthr. Rheum.* 1994; 37: 1618-1620.
146. Russel R.W.R. Giant-cell arteritis. A review of 35 cases. *Q. J. Med.* 1959; 28: 471.
147. Russo M., Waxman J., Abdon A.A., Serebro L.H. Correlation between infection and the onset of the giant cell (temporal arteritis syndrome). A Trigger mechanism. *Arthr. Rheum.* 1995; 38: 374-380.
148. Rynes R.I., Hanson P.A., Ulisar R.E. Histologic abnormalities in Polymyalgia rheumatica. *Arth. Rheum.* 1980; 23: 741-742.
149. Sakkas L., Loqueman N., Panayi G.S., Welsh K.I. Immunogenetics of polymyalgia rheumatica. *Brit. J. Rheum.* 1990; 29: 331-334.
150. Salvarany C., Machioni P., Rossi F. et al. Synovitis in Polymyalgia rheumatica: a 5-year follow-up in Regio Emelio, Italy. *J. Rheum.* 1987; 14: 1209-1210.
151. Salvarani C., Gabriel S.E., Gertz M.A. et al. Primary systemic amyloidosis presenting as giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. *Arthr. Rheum.* 1994; 37: 1621-1626.
152. Salvarani C., Cantini F., Olivieri I. et al. Corticosteroid injections in polymyalgia rheumatica: a double-blind, prospective, randomized, placebo controlled study. *J. Rheum.* 2000; 27: 1470-1476.
153. Smith C.A., Fidler W.J., Pinals R.S. The epidemiology of giant cell arteritis. Report of a ten year study in Shelby county, Tennessee. *Arthr. Rheum.* 1983; 26: 1214-1219.
154. Soferman R. A. *JAMA.* 1980; 243: 2422-2423.
155. Sonnenblick M., Neshet G., Rosin A. Nonclassical organ involvement in temporal arteritis. *Semin. Arthr. Rheum.* 1989; 19: 183-190.
156. Spiera H., Davison S. Treatment of Polymyalgia rheumatica. *Arth. Rheum.* 1982; 25: 120-120.
157. Srigley J.R., Gardiner G.W. Giant cell arteritis with small bowel infarction. *Amer. J. Gastroenterol.* 1980; 73: 157-161.
158. Sueiro J.L.F., Armona J., Rodriguez-Valverde V. et al. ... *Arthr. And Rheum.* 1994; 37: 410.
159. Terasaki P.I., Healey L.A., Wilske K.R. Distribution of HLA haplotypes in polymyalgia rheumatica. *New Engl. J. Med.* 1976; 295: 905.
160. Uddhammar A., Boman J., Juto P. et al. Antibodies against Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus, enterovirus and respiratory syncytial virus in patients with polymyalgia rheumatica. *Clin. exp. Rheum.* 1997; 15: 299-302.
161. Vaith P., Rother E., Vogt A., Peter H. H. *Immun. Infect.* 1988; 16 (2): 71-73.
162. Van der Veen M.J., Dinant H.J., van Booma-Frankfort C. et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis? *Ann. Rheum. Dis.* 1996; 55: 218-223.
163. Villiaume J. Synovitis peripherique et syndromes algodystrophique au cours de la pseudo-polyarthrite rizomelique (polymyalgia rheumatica) et de maladie de Horton. *Rheumatologie* 1989; 41: 1-13.
164. von Willebrand antigen and fibrinolysis activity in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Barbery P., Francious D., Roussi J., Le Pare J. M. Abstracts of the XVII ILAR Congress of Rheumatology. 1989. 728.
165. Von Willebrand antigen in giant cell arteritis and Polymyalgia rheumatica. Cid M.C., Montagudo J., Pallares L. et al. Abstracts of the XVII ILAR Congress of Rheumatology. 1989. P. 84.
166. Wagner A.D., Gerard H.C., Fresemann T., Schmidt W.A. Et al. Detection of Chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dendritic cells. *Arth. Rheum.* 2000; 43: 1543-51.
167. Warwryk S.O., Ayberk H., Boyd A.W., Rode J.J. *Clin. Path.* 1991; 44: 97-501.
168. Watts M.T., Creagh M.D., Cooper S.M. et al. The presence of anticardiolipin antibodies in patients with giant cell arteritis causing ischaemic neuropathy. Abstracts of the IV International Symposium on Antiphospholipid Antibodies. 1990. 102.
169. Weyand C.M., Hicok K.C., Hunder G.G., Goronzy J.J. The HLA-DRB1 locus as a genetic component of giant cell arteritis. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 2355-2361.
170. Weyand C.M., Hunder N.H., Hicok K. et al. HLA-DRB1 alleles in polymyalgia rheumatica, giant cell arteritis and rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.* 1994; 37: 514-520.
171. Weyand C.M., Goronzy J.J. Molecular approaches toward pathologic mechanisms in giant cell arteritis and Takayasu's arteritis. *Curr. Opin. Rheum.* 1995; 7: 30-36.
172. Weyand C.M., Goronzy J.J. Medium and Large - Vessel Vasculitis. *New Engl. J. Med.* 2003; 349: 160-169.
173. Wilkinson I.M.S., Russel R.W. R. *Arch. Neurol.* 1972; 27: 378-391.
174. Wise C., Agudelo C.A., Chmielewski W.L., McNidht K.M. Temporal arteritis with low erythrocyte sedimentation rate: a review of five cases. *Arthr. Rheum.* 1991; 34: 1571-1574.
175. Woolf A.D., Wakerley G., Wallington T.B. et al. Factor VIII-related antigen in the assesement of vasculitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1987; 46(6): 441-447.
176. Youinou P.Y., Pennec Y., Tande D. et al. Immune complexes and autoantibodies in patients with giant cell arteritis and their relationship to autologous rosette-forming cells. *Clin. Exp. Rheum.* 1985; 3(1): 17-21.

Поступила 25.12.2005

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.72–002–031–13

**ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ  
В ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ АРТРОЗА  
И ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩАЯ РОЛЬ  
В МЕТОДЕ ЛЕЧЕНИЯ**

А.А. Надеев, Д.Н. Малютин, С.В. Иванников, Ал.А. Надеев

*Госпиталь для ветеранов войн № 2, Москва  
ФППОВ ММА им. И.М. Сеченова*

*Ключевые слова: артроз, этиопатогенез, лечение  
Key words: etiopathogenesis, arthrosis, treatment*

Необходимость написать статью на эту тему продиктована одним обстоятельством, обнаружившимся в отечественной ревматологической литературе по остеоартрозу, и лечению его в частности. Анализ причинно-следственных связей в этом вопросе может быть полезен практическим врачам.

Существующий много лет парадокс, когда в поликлиниках по штату не предусмотрен ортопед, а ортопедических больных много – от 10 до 20% среди всех обращающихся [6], привёл к тому, что их вынуждены лечить ревматологи, терапевты, хирурги. Именно ревматологи, наряду с проблемами своих больных, вынуждены были взять под свою опеку и ортопедических пациентов с артрозом неревматологического происхождения. Как тот, так и другой артроз, имея много сходного в патогенезе, продолжают ими консервативно лечиться по одинаковой схеме, изредка попадая для операции к ортопедам, когда уже становится ясно, что такое лечение больному не помогает.

Необычным обстоятельством во всех этих вопросах является то, что ревматологическая наука, изучая и предлагая новые препараты, внося существенный вклад в медикаментозное лечение и неревматологического артроза, не ориентирует практических ревматологов и тера-

певтов на то, что тактика лечения артроза крупных суставов нижних конечностей отличается от таковой при артрозе другой локализации, не учитывает определяющей роли нарушения биомеханики в их судьбе, упуская из виду этиологические особенности артроза крупных суставов и не выясняя непосредственную причину его.

Коксартроз и гонартроз необходимо рассматривать отдельно, так как тазобедренный и коленный суставы, наиболее активно участвующие в механике движения, несущие основную статодинамическую нагрузку, подвержены несоизмеримо большим дестабилизирующим влияниям и механическим воздействиям, которые в первую очередь воспринимаются их хрящевым покрытием. Необходима тщательная специальная рентгенологическая (рентгенометрическая) проверка каждого такого сустава на диспластический компонент, работа с линейкой, угломером и т. д., что доступно только ортопеду.

Литературные данные [1,2,3,4,7] и наши исследования показывают, что основная, самая частая причина коксартроза и гонартроза – дисплазия (от 87 до 90%), т. е. нарушение нормальной анатомической формы суставобразующих концов костей и других тканей сустава. Это постепенно ведёт к перегрузке заинтересованных участков сустава, дегенерации хряща, суб-

хондральной кости и морфологическим изменениям других элементов сустава с развитием артроза.

Хроническая запредельная нагрузка на эти суставы приводит к постепенному нарушению структуры хряща, он теряет гидрофильность, разволокняется в зоне действия максимальной нагрузки и снижает свои амортизирующие свойства. Это приводит к увеличению ударного воздействия на субхондральную кость. Как следствие — возникновение микропереломов. Кость перестраиваясь, склерозизируется, что ведёт к ухудшению её кровоснабжения, дальнейшей дегенерации хряща. В синовиальную жидкость попадают продукты его разрушения, а макрофаги синовиальной оболочки начинают их активно поглощать, угнетая функцию клеток, продуцирующих нормальные компоненты синовиции, которые обеспечивают питание суставного хряща. В итоге он подвергается дальнейшей дегенерации вплоть до гибели на чрезмерно нагружаемых участках с обнажением подлежащей субхондральной кости, её деформированием, изменением формы суставных концов, их инконгруэнтностью и всем симптомокомплексом остеоартроза.

Наиболее показательна связь нарушения биомеханики с развитием и прогрессированием артроза на примере коленного сустава, гонартроза. При нормальной величине физиологического вальгусного угла коленного сустава нагрузка на хрящевое покрытие равномерная. Как только начинает уменьшаться (реже увеличиваться) тибioфеморальный угол, увеличивается статодинамическая нагрузка на хрящ во внутреннем (или наружном) отделе сустава, что приводит к началу артрозных изменений. Нарушение физиологического вальгуса, возникновение фронтальных деформаций для коленного сустава является первопричиной артроза.

В свою очередь варусное или вальгусное искривление конечности на уровне коленного сустава, являясь непосредственной причиной артроза, служит следствием другой причины — нарушения формообразования мыщелков бедренной и большеберцовой костей, происходящих от уже своих, следующих причин.

Мы не касаемся здесь посттравматического и постартритического артроза. У первого нарушена конгруэнтность сочленяющихся поверхностей, и это является причиной артроза. У вто-

рого не нарушена анатомия, а повреждены хрящевое покрытие и синовия воспалительного происхождения.

Самой частой причиной нарушения формообразования мыщелков, как указывалось, является дисплазия элементов сустава. Она нарушает его биомеханику, приводит к перегрузке определённых отделов хрящевого покрытия и подлежащей субхондральной кости, запуская дегенеративный процесс.

В тазобедренном суставе к этому ведут недоразвитие крыши вертлужной впадины, децентрация головки бедра из-за торсионной дисплазии бедренной кости и как следствие — чрезмерная перегрузка верхнего полюса головки бедра из-за дефицита её покрытия крышей впадины. В коленном суставе гипоплазия мыщелков суставобразующих костей с той или иной стороны приводит к его искривлению в соответствующую сторону и хронической прогрессирующей перегрузке сустава этой стороны.

Дисплазией является генетически обусловленное нарушение закладки эмбриона, пороки внутриутробного развития из-за воздействия экзо- и эндогенных факторов. Большинство случаев коксартроза и гонартроза имеет в своем происхождении этот порок развития и соответствующую рентгеносемиотику. Нередко бывает скрытая дисплазия костей, маскируясь, она часто проходит под названием идиопатического артроза.

Кроме этой, основной, причины артроза, для тазобедренного и коленного суставов имеются и другие причины статодинамического характера, связанные с функциональными особенностями ноги. Когда после рождения до 4-летнего возраста у ребёнка нарушается торсионное развитие конечности в связи с рахитом или другими детскими болезнями, остаётся увеличенным или уменьшенным угол антеверсии шейки бедра. Это определяет ротационную установку всей нижней конечности, отличную от нормальной её позиции (9–11° антеверсия шейки, 10–20° фронтальное отклонение оси коленного сустава, 10–15° инверсия стопы). При увеличении антеверсии шейки бедра возникает внутреннеротационная позиция всей конечности, при её уменьшении — наружноротационная.

Такая изменённая ротация конечности в конечном итоге отрицательно сказывается на основных суставах, прежде всего коленном, кото-



рый подвержен значительным рычаговым и инерционным механическим воздействиям. Это пожизненное изменение биомеханики у людей с внутреннеротационной установкой и перегрузкой внутренних отделов коленного сустава в раннем детском возрасте и в последующем препятствует нормальному росту и развитию внутренних мышечков бедра и большеберцовой кости, извращая их анатомию так же, как при дисплазии, в конечном итоге формируя варусную деформацию коленного сустава. Наоборот, у людей с наружноротационной установкой нижней конечности в коленном суставе при ходьбе преобладают силы, увеличивающие вальгусное искривление, также влияющее на формирование наружных мышечков сустава. В результате у одних ещё в детстве формируется варусная, у других вальгусная (значительно реже) установка коленных суставов. В процессе жизнедеятельности, возрастной нагрузки они постепенно прогрессируют, приводя к настоящей (выраженной) фронтальной деформации.

Такую изменённую ротационную позицию конечности в связи с нарушением её торсионного развития в период после рождения следует считать аномалией развития, как более лёгкую степень порока развития, дисплазии [5].

Таким образом, как на морфологическом уровне самого коленного или тазобедренного сустава, так и на макроуровне всей нижней конечности чётко прослеживается цепь взаимозависимых влияний и причинно-следственных связей, которые ясно демонстрируют то, что остеоартроз, в частности кокс- и гонартроз, является следствием биомеханических нарушений, перегрузки отдельных зон хрящевого покрытия с исходом в дегенеративно-дистрофический процесс всех суставных элементов, артроз (схема).

Из этого следует, что только медикаментозное лечение сустава с нарушением биомеханики, анатомии, неизбежным прогрессированием деструктивного процесса совершенно не обоснованно и должно быть отвергнуто. Все больные с артрозом суставов конечностей должны быть переданы ортопедам, на поликлиническом уровне — хирургам, которые по логике своего мышления ближе ортопедам и тоже предпочитают радикальные методы лечения. Безусловно, как ревматологам, так и хирургам поликлиник необходимы ортопедические знания по данной па-

тологии, но это уже отдельный вопрос к организаторам здравоохранения.

Артроз тазобедренного и коленного суставов, как указывалось, имеет основной причиной развития дисплазию мышечков суставобразующих костей. Артроз этих суставов, самых крупных, основных, судьбоносных суставов человека, подлежит только оперативному лечению. Радикальная операция должна устранить в первую очередь непосредственную причину артроза — перегрузку определённых участков сустава из-за нерационального взаиморасположения или анатомического дефекта сочленяющихся костей. В тазобедренном суставе это достигается устранением децентрации головки бедра в вертлужной впадине и пластикой её крыши, в коленном — корригирующей остеотомией костей голени или бедра для ликвидации фронтальной деформации в суставе. К сожалению, восстановительные операции, если они проведены с опозданием, не всегда помогают больному. Их следует выполнять как можно раньше, в первые месяцы



манифестации клинических явлений, когда сустав ещё не разрушен. В настоящее время при выраженных, даже умеренных коксартрозах и гонартрозах методом выбора является эндопротезирование.

К так называемому традиционному консервативному методу лечения артроза с применением неспецифических противовоспалительных препаратов и хондропротекторов, внутрисуставному введению глюкокортикоидов и др. следует относиться как к паллиативному, не способному вылечить, приносящему лишь временное облегчение и этим дезориентирующему пациентов и самих врачей. Артроз всё равно прогрессирует, и это факт. Эту информацию должен знать больной. Всем врачам, чаще ревматологам, берущимся лечить артроз крупных суставов конечностей, необходимо избавиться от ложного представления, бытующего десятилетиями в их среде и искажающего суть вопроса, о том, что они делают «правильно», когда многие годы лечат этими препаратами больных с коксартрозом и гонартрозом, не получая эффекта и запуская болезнь до того состояния, когда возможно только эндопротезирование. Своевременная консультация ортопеда, особенно тогда, когда сустав ещё не разрушен, избавила бы больного от этой непростой, дорогостоящей операции, предложив одну из патогенетически оправданных и сохраняющих свой сустав операций.

Не следует думать, что проведенная большая работа по изучению нестероидных противовоспалительных препаратов и хондропротекторов как отечественными, так и зарубежными ревматологами напрасна и не нужна ортопедам. Известные препараты с успехом применяются в до- и послеоперационном периоде как вспомогательное лечение. Консервативный метод становится основным, когда оперативное лечение противопоказано или больной отказывается от него по разным причинам. С таким пациентом необходимо настойчиво и постепенно вести беседу об истинной причине артроза, последстви-

ях его неблагоприятного течения и т. д., добиваясь возможности оперативным путём прервать неизбежное прогрессирование артроза, восстановить хрящевое покрытие, функциональную анатомию сустава, потому что только это может помочь больному.

Таким образом, прослеживая цепь взаимозависимых связей в этиопатогенезе остеоартроза, где самая первая причина этой цепи, если углублять анализ и исследование, станет следствием другого, предыдущего процесса, а очередное следствие становится причиной последующего. Ясно, что основной причиной артроза является нарушение биомеханики, а конкретно – перегрузка определённых участков сустава, поэтому устранить эту причину возможно только оперативно, а не с помощью консервативного лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корж А.А., Сименач Б.И., Мителева З.М. Дисплазия сустава - диспластический артроз (Концептуальная модель этиологии и патогенеза). Ортопедия, травматология и протезирование 1987; 6: 1-7.
2. Надеев Ав.А., Надеев Ал.А., Иванников С.В. Трансмышцелковый феморальный угол как определяющий тибно-феморальный угол коленного сустава для расчёта корригирующей остеотомии при диспластическом варусном гонартрозе. Сборник тезисов докладов Международного конгресса «Современные технологии в травматологии, ортопедии: ошибки и осложнения – профилактика, лечение». М., 5-7 октября 2004 г. 111.
3. Нуждин В.И., Берченко Г.Н., Кудинов О.И. Клинико-морфологические особенности коксартроза с кистовидной перестройкой и качество вторичной фиксации бесцементных тотальных эндопротезов. Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2003. - № 2. - С. 9-15.
4. Сименач Б.И. Дисплазия коленного сустава - диспластический гонартроз. Ортопедия, травматология и протезирование 1983; (9): 1-7.
5. Чаклин В.Д. Ортопедия. В 2-х книгах. М., Медгиз; 1957. 12-14.
6. Малая медицинская энциклопедия. М.; 1968; т. 8. 66-75.
7. Brandt K.D., Mankin H.J., Shulman L.E. Workshop on etiopathogenesis of osteoarthritis. J. Rheumatol. 1986; 13: 1126-1160.

Поступила 23.05.2005

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

УДК 615.21/.26

## АРТРОФООН В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Б.А. Алиханов

*Московский государственный медико-стоматологический университет*

*Ключевые слова: остеоартроз, фактор некроза опухолей, артрофоон, нестероидные противовоспалительные препараты*  
*Key words: osteoarthritis, treatment, arthrophone, osteoporosis, NSAIDs*

Остеоартроз – широко распространенное хроническое прогрессирующее заболевание, лечение которого представляет трудную задачу [3,5,7]. Остеоартроз – мультифакторное заболевание, одним из звеньев патогенеза которого являются иммунологические изменения, сопровождающиеся, в частности, гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [3,6,10]. При этом важное значение имеют процессы, опосредуемые фактором некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [3,6,12]. Известно, что к ФНО- $\alpha$  имеются рецепторы на хондроцитах, он является активатором воспаления и тканевого повреждения при остеоартрозе, стимулирует синтез простагландинов, фактора активации тромбоцитов, супероксидных радикалов, металлопротеиназ, индуцирует образование других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др). ФНО- $\alpha$  стимулирует пролиферацию фибробластов и ингибирует синтез коллагена и протеогликанов, т.е.оказывает деструктивное действие при остеоартрозе [3,6,12].

Поэтому представляется обоснованным использовать в лечении остеоартроза антагонисты ФНО- $\alpha$ .

В последние годы создан и успешно прошел клинические испытания отечественный препарат артрофоон – антагонист ФНО- $\alpha$ . Артрофоон содержит сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$ .

В предварительных исследованиях установлено положительное клиническое действие препарата при ревматоидном артрите [4,9], остео-

артрозе [1], псориатическом артрите, неспецифическом язвенном колите [8]. Однако при остеоартрозе не уточнены оптимальные лечебные и поддерживающие дозы препарата.

Нами проведено открытое контролируемое испытание отечественного препарата артрофоон (НПФ «Материя медика холдинг») у больных остеоартрозом.

Целью работы была оценка клинической эффективности различных доз артрофоона у больных остеоартрозом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 70 больных (женщин) в возрасте 55–75 лет с признаками достоверного остеоартроза (гонартроза II–III стадии по Kellgren J.H. и Lawrence J.S.) (табл. 1). Диагноз остеоартроза устанавливали на основании общепринятых критериев [2,5,6]. У всех больных был синовит коленных суставов и выявлялись узелки Гебердена и Бушара. Большинство больных имели избыточную массу тела и ряд сопутствующих заболеваний (табл. 2), что создавало трудности при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Больные были разделены на 6 групп (табл. 3). Больные I группы (10 человек) получали артрофоон в дозе 8 табл./сут сублингвально (по 2 табл. 4 раза в день) в течение 6 мес. II группа пациентов (10 человек) получала сочетанную терапию (артрофоон + нестероидные противовоспалительные). III группу составили больные (10 человек), получающие монотерапию нестероидными препаратами. Во всех сериях их доза была эквивалентна 100 мг диклофенака. У больных IV группы (10 человек) доза артрофоона составляла 8 табл./сут в

течение 3 мес с переходом на 4 табл./сут в последующие 3 мес. В V группе больных (10 человек) артрофоон назначали на 3 мес (в дозе 8 табл./сутки) с последующей полной отменой препарата. Пациенты VI группы (20 человек) получали артрофоон по 4 табл./сутки в течение 6 мес.

Больные всех групп были сопоставимы по полу, возрасту, давности и форме заболевания.

Оценку эффективности лечения проводили по показателям суставного синдрома (интенсивность боли в баллах и по визуальной аналоговой шкале, пальпаторная боль в баллах, продолжительность утренней скованности в минутах, окружность колен-

ных суставов в сантиметрах, индекс Лекене, время прохождения 20 м) и лабораторно-клиническим данным. Наличие синовита коленных суставов также верифицировалось по данным УЗИ суставов. Анализировалась динамика в состоянии больных через 10–14 дней, 1 мес, 3 мес, 6 мес.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как и в более ранних исследованиях [1], в настоящей работе наши наблюдения также показали, что на 2–5-й день лечения артрофооном у некоторых больных отмечалось некоторое обострение суставного процесса с усилением болевого синдрома. Умеренное обострение болевого синдрома проявлялось в основном при дозе артрофоона 8 табл./сутки. Усиление боли в суставах у этих больных происходило, даже несмотря на одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (II группа). В последующие дни регистрировалось постепенное уменьшение боли и скованности, эффект нарастал по мере продолжения лечения артрофооном. Уменьшение боли становится очевидным на 20–30-й день и достигает достоверных значений на 30-й день лечения артрофооном. Максимальное клиническое улучшение достигалось к 3-му месяцу лечения (рис. 1–5, табл. 4). У больных снижается выраженность боли по визуальной аналоговой шкале ( $p < 0,01$ ), улучшаются показатели интенсивности боли в баллах ( $p < 0,01$ ), пальпаторной боли ( $p < 0,01$ ), а также индекса Лекене ( $p < 0,01$ ), что характеризует улучшение функции суставного аппарата. У большинства больных к 3-му месяцу лечения артрофооном в дозе 8 табл./сут прекратилась

Таблица 1

#### Клиническая характеристика больных

Показатель	Цифровые данные
Всего больных	70
Средний возраст, годы	64,1 + 1,9
Длительность заболевания, годы	6,5 + 1,27
Функциональный класс	
I	11
2	41
3	18
Рентгенолог. стадия	
I	0
II	51
III	19

Таблица 2

#### Частота сопутствующих заболеваний у больных остеоартрозом

Сопутствующие заболевания	Число больных
Артериальная гипертония	28
ИБС	8
Варикозная болезнь	16
Ожирение	26
Хронический холецистит	8
Хронический гастрит	16
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки или желудка	8
Сахарный диабет	2
Пневмосклероз	2
Узловой зоб	10
Гемангиома печени	1
Мочекаменная болезнь	4
Хронический пиелонефрит	4

Таблица 3

#### Группы больных и вид лечения

Группы	Вид лечения	Число больных	Срок лечения
I	Артрофоон 8*	10	6 мес
II	Артрофоон + НПВП	10	6 мес
III	НПВП	10	6 мес
IV	Артрофоон 8 > 4*	10	3 + 3 мес
V	Артрофоон 8 > отмена	10	3 мес
VI	Артрофоон 4*	20	6 мес
Всего больных		70	

Примечание. \* — Количество таблеток артрофоона в сутки.

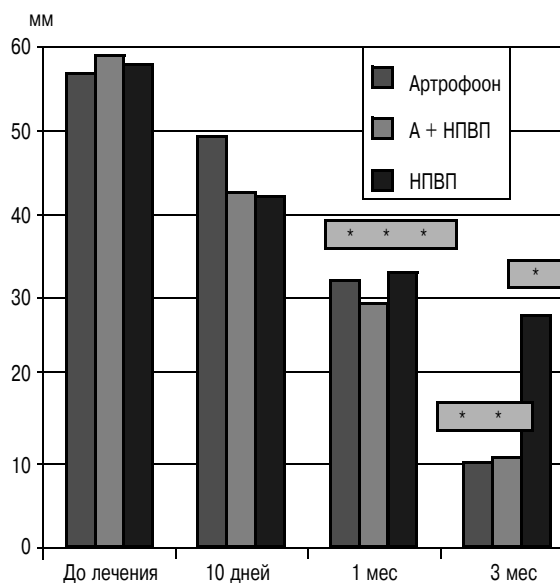


Рис. 1. Боль по визуальной аналоговой шкале.

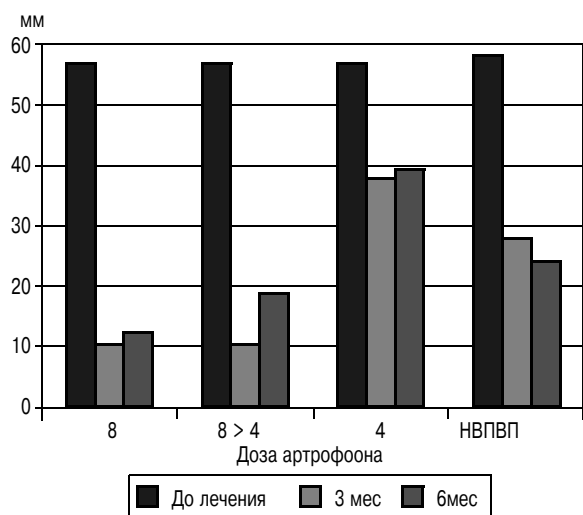


Рис. 2. Боль по визуальной аналоговой шкале.

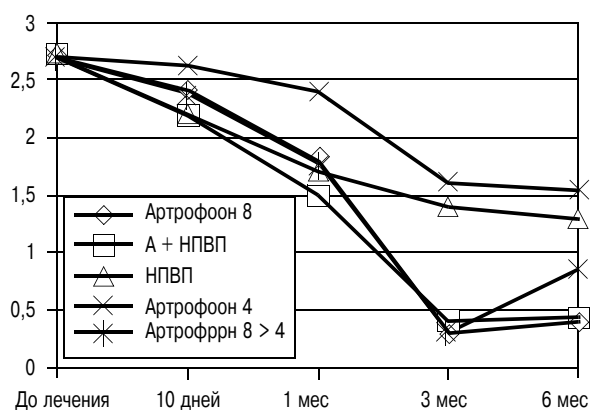


Рис. 3. Интенсивность боли в баллах.

боль в покое, существенно уменьшилась боль при движении ( $p < 0,05$ ). При этом уменьшилась окружность коленных суставов (рис. 5), что свидетельствовало об уменьшении синовита и периаптрикулярных воспалительных изменений и характеризовало наличие у препарата противовоспалительного действия. Ультразвуковое

исследование суставов в динамике, также подтвердило исчезновение или уменьшение экссувативных изменений.

Лечение артрофоном (в дозе 8 табл./сут) привело к уменьшению времени прохождения больными расстояния в 20 м ( $p < 0,05$ ). К концу 3-го месяца лечения имелась тенденция к снижению РОЭ (см. табл. 4).

В группе больных, получавших только нестероидные противовоспалительные препараты, тенденция к клиническому улучшению наметилась раньше (начиная уже с 10–14-го дня терапии), однако к концу 3-го месяца лечения клинические показатели не достигли уровня больных, получавших артрофон (см. рис. 1–5). Суммарный эффект лечения к 3-му месяцу наблюдения был наивысшим в группах больных, получавших артрофон в дозе 8 табл./сут или сочетанную терапию и сохранялся до 6 месяцев при продолжении терапии артрофоном в прежней дозе (см. рис. 1–5, табл. 4).

Прием артрофоона в течение 3 мес в полной дозе (8 табл./сут), с дальнейшим снижением ее до 4 табл./сут позволял поддерживать полученный позитивный результат лечения (см. рис. 2–5). Несколько худшие результаты (на 3–6-м месяце лечения) отмечены при монотерапии нестероидными препаратами (см. рис. 1–5). Полная отмена артрофоона после 3-месячного курса лечения (в V группе больных) приводила к последующему обострению суставного процесса в срок от 1 до 3 мес.

При лечебной дозе артрофоона в 4 табл./сут (VI группа) эффективность терапии была ниже, чем при нестероидной терапии (см. рис. 2–5).

На сочетанной терапии (артрофон + нестероидные препараты) побочные реакции зарегистрированы

Таблица 4

Клинические и лабораторные показатели в динамике лечения артрофоном по 8 табл./сут ( $M \pm m$ )

Показатель	До лечения	Через 3 мес лечения	Через 6 мес лечения
Боль, баллы			
в покое	2,68 ± 0,24	0,3 ± 0,1**	0,4 ± 0,12**
при движении	2,74 ± 0,21	0,88 ± 0,08*	0,97 ± 0,1*
Пальпаторная боль, баллы	2,71 ± 0,31	0,23 ± 0,12**	0,27 ± 0,18**
Утренняя скованность, мин	21,4 ± 3,1	5,8 ± 2,73*	6,4 ± 2,91*
Лейкоциты	6,51 ± 1,1	6,3 ± 0,91	6,36 ± 0,88
Гемоглобин, г/л	128 ± 4,2	126 ± 5,4	126 ± 6,1
РОЭ, мм/ч	15,2 ± 3,4	8,4 ± 1,7	8,8 ± 1,9
АЛТ	28,1 ± 4,1	30,1 ± 4,2	27,6 ± 4,6
АСТ	24,7 ± 2,7	27,6 ± 3,8	28,1 ± 3,4
Мочевина, ммоль/л	5,1 ± 1,4	6,3 ± 0,9	6,5 ± 0,84

Примечание. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$  по сравнению с исходными показателями. АЛТ — аланинаминотрансфераза. АСТ — аспаратаминотрансфераза.

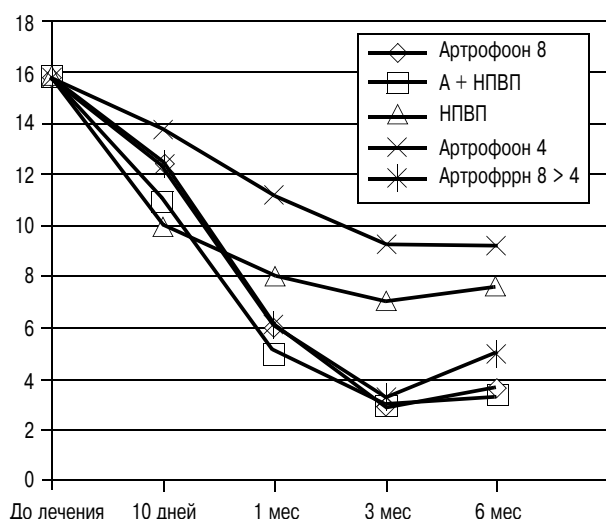


Рис. 4. Индекс Лекене (баллы).

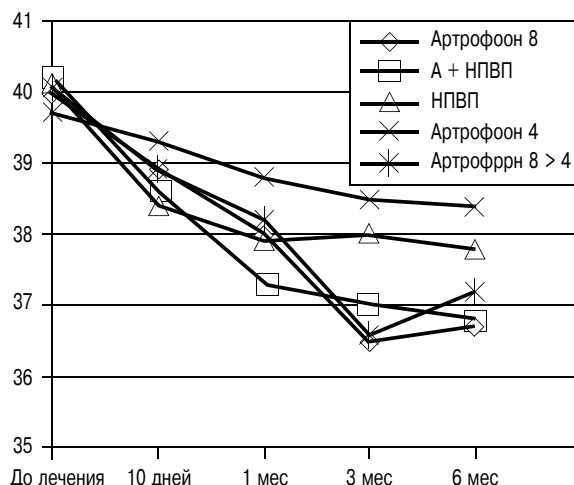


Рис. 5. Окружность коленных суставов, см.

стрированы у 3 из 10 больных, на монотерапии НПВП – у 4 из 10 больных при 3-месячном лечении и у 5 из 10 пациентов при 6-месячной терапии (табл. 5). Побочный эффект лечения – главным образом лекарственная гастропатия, требовавшая временной или постоянной отмены препарата. При монотерапии артрофооном существенных нежелательных явлений не отмечено. При этом не установлено также каких-либо существенных отклонений лабораторных показателей, отражающих функцию печени, почек и др.

Таким образом, у больных остеоартрозом артрофоон в дозе 8 табл./сут оказывает достаточно выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, которое превышает действие нестероидных противовоспалительных препаратов; эффект может сохраняться при назначении А. в дозе 4 табл./сутки, при этом препарат отличается хорошей переносимостью.

### ВЫВОДЫ

1. Артрофоон обладает выраженным анальгетическим противовоспалительным свойством у больных остеоартрозом.
2. Противовоспалительное действие артрофоона при курсовом применении превышает та-

ковое нестероидных противовоспалительных препаратов.

3. Артрофоон относится к разряду медленнодействующих противовоспалительных препаратов с развитием эффекта через 1–3 мес.

4. Оптимальная доза препарата составляет 8 табл./сут, поддерживающая 4 табл./сут.

5. В течение первого месяца лечения артрофоон целесообразно сочетать с нестероидными препаратами.

6. Препарат лишен выраженного побочного эффекта.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алиханов Б.А. Клини. геронтол. 2004; 10(12): 63-66.
2. Бунчук Н.В. Consilium Medicum 2002; 4(8): 396-399.
3. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. К. 2003. 448.
4. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Рамеев В.В., Саркисова И.А., Эпштейн О.И. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2003, приложение 1: 68-71.
5. Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология. М.;1989. 592.
6. Насонова В.А. Consilium Medicum. 2003; 5(2): 90-95.
7. Насонова В.А., Насонов Е.Л. (ред.). Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. М.; 2003. 507.
8. Осадчук М.А., Осадчук А.М. Клинические исследования лекарственных средств в России, приложение. 2004. 162-163.
9. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2003, приложение 1; 72-76.
10. Эпштейн О.И., Пашинский В.Г., Зеленская К.Л., Поветьева Т.Н., Аксиненко С.Г., Нестерова Ю.В., Горбачева А.В. Бюлл. эксперим. биол. мед. 2001, приложение 3; 57-59.
11. Dugina J., Petrov V., Babayeva A., et al. Int. J. Tissue react. 2005, XXVII (1), 15-21.
12. Loyau G., Pujol P. Scand. J. Rheumatol. 1990; 8 (Suppl. 81): 12.

Таблица 5  
Частота побочных явлений у больных остеоартрозом в динамике лечения

Вид лечения	Срок лечения, мес	Побочный эффект, %
Артофоон	6	0
Артофоон + НПВП	6	30
НПВП	3 (6)	40 (50)

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Поступила 15.09.2005

УДК 615.22:616.12

## СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ЛЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.И. Мартынов, Г.Н. Гороховская, А.И. Завьялова, Э. Пресеченская,  
И.Г. Аксенов

*Московский государственный медико-стоматологический университет*

*Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, дислипидемия, нитраты, ингибиторы АПФ, β-блокаторы, ацетилсалициловая кислота, антагонисты кальциевых каналов, метаболические препараты*  
*Key words: type 2 diabetes mellitus, antihypertensive therapy, aspirin*

Заболеваемость сахарным диабетом типа 2 возрастает в геометрической прогрессии. По прогнозам ВОЗ, в предстоящие 22 года число больных диабетом удвоится и достигнет к 2025 г. 300 млн человек, причем 66% из них могут умереть от сердечно-сосудистых заболеваний. Сахарный диабет ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистых событий — инфаркта миокарда, инсульта, сердечно-сосудистой смертности, поэтому эффективное лечение диабета — одна из основных проблем и эндокринологии и кардиологии.

Сердечно-сосудистые заболевания, в особенности ишемическая болезнь сердца (ИБС), являются основной причиной смерти больных диабетом [3]. Относительный ее риск повышен у мужчин в зависимости от возраста в 1,5–2,5 раза, у женщин в 1,7–4 раза. Наличие диабета сопряжено с повышенным риском возникновения всех форм ИБС, включая стенокардию, безболезную ишемию миокарда, инфаркт миокарда, а также внезапную сердечную смерть. ИБС у больных диабетом в сравнении с пациентами без него развивается в более раннем возрасте и характеризуется более тяжелым поражением ко-

ронарных артерий с вовлечением дистального русла.

По данным Фремингемского исследования, абсолютный риск сердечно-сосудистых заболеваний зависит от многочисленных факторов риска, помимо артериальной гипертензии, это сахарный диабет, нарушение липидного состава крови и гипертрофия левого желудочка. Сочетание нарушений метаболизма и артериальной гипертензии объясняет большую часть заболеваемости, связанной с сердечно-сосудистыми причинами. Артериальная гипертензия более опасна, когда она сочетается с дислипидемией. Риск возрастает с увеличением отношения холестерина липопротеидов низкой плотности к холестерину липопротеидов высокой плотности. Сахарный диабет удваивает риск артериальной гипертензии, а у больных с артериальной гипертензией повышен риск развития нарушения толерантности к глюкозе. Поэтому антигипертензивная терапия должна учитывать не только повышенное АД, но и другие факторы риска.

Как показали результаты Фремингемского исследования, сахарный диабет является независимым фактором риска ишемической болезни

сердца, а тромботические осложнения атеросклероза являются основной причиной смерти у 80% больных диабетом.

Точные причины ускоренного развития коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом типа II остаются невыясненными. С одной стороны, диабет как у мужчин, так и у женщин, представляет собой важный и независимый фактор риска заболеваний, обусловленных атеросклеротическим поражением сосудистого русла. С другой стороны, показана тесная связь между диабетом и другими факторами риска ИБС как общепризнанными, так и теми, прогностическая значимость которых недостаточно определена.

Известно, что сахарный диабет ухудшает клинический исход у больных со всеми видами острого коронарного синдрома, у больных с ИБС существенно увеличивает риск хронической сердечной недостаточности, являясь ее независимым предиктором и предиктором летального исхода при этом.

Что же способствует развитию сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом? При нем ускоряется развитие атеросклеротического поражения сосудов, что приводит к макроангиопатии различной локализации. Выделяют несколько механизмов агрессивного развития атеросклероза у больных диабетом: раннее развитие эндотелиальной дисфункции, повышенную активность тромбоцитов, нарушение пролиферации гладкомышечных клеток и внеклеточного матрикса, приводящее к микро- и макроангиопатии и ремоделированию артерий, а также нарушения в системе фибринолиза, способствующие тромбообразованию и воспалению. Отмечаются нарушения метаболизма кардиомиоцитов, играющие важную роль в развитии хронической сердечной недостаточности. Однако прогностическая значимость показателей, используемых в настоящее время для оценки функции эндотелия, остается недостаточно ясной.

Возникновение ИБС у больных диабетом может быть связано с отклонением в системе гемостаза, для которого характерны нарушение функции тромбоцитов, повышение уровня ряда факторов свертывающей системы крови (фибриноген, факторы VII, VIII, фактор Виллебранда), уменьшение активности ингибиторов свертывания (антитромбина и протеина С), повышение уровня ингибитора активаторов

плазминогена I типа, являющегося ингибитором фибринолиза. Вышеупомянутые изменения приводят к гиперкоагуляции, а также к снижению фибринолитической активности и, как следствие, могут способствовать формированию внутрикоронарного тромба.

Воздействие гипергликемии на атерогенез в сосудистой стенке реализуется через генерализованную дисфункцию эндотелия сосудов и взрывообразное усиление окислительного стресса.

Эффект прилипания моноцитов крови к эндотелию сосудов является одним из главных пусковых механизмов в развитии атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

Основные причины повышения моноцит-эндотелиального взаимодействия при диабете — это окислительный стресс и повышение концентрации конечных гликозилированных продуктов обмена. Начальный этап этого процесса связан с воздействием окислительного стресса на липиды в крови.

Внутри сосудистой стенки моноциты, накапливая липиды, превращаются в «пенистые» клетки, которые выделяют провоспалительные факторы.

Под влиянием воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки увеличивают выработку молекул адгезии, усиливающих прилипание циркулирующих моноцитов к эндотелию и проникновение их в интиму сосудов.

Гипергликемия провоцирует возникновение первичных очагов атероматозного поражения сосудистой стенки и создает условия для формирования специфического клеточного компонента этих атером. У этих больных определенные нарушения липидного обмена сохраняются и после коррекции показателей глюкозы крови.

Выраженность диабетической дислипидемии, в первую очередь гипертриглицеридемии, достоверно связана с уровнем гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. С другой стороны, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность вне зависимости от нарушений липидного обмена служат независимым фактором риска ИБС.

Гиперинсулинемия является независимым предиктором риска инфаркта миокарда и смерти от ИБС вне зависимости от возраста, индекса массы тела, артериального давления, уровня холестерина, глюкозы, курения и физической активности.



Под воздействием гиперинсулинемии увеличивается агрегация тромбоцитов: снижаются концентрации цАМФ и цГМФ в тромбоцитах, повышается синтез тромбксана. Повышаются концентрации прокоагулянтов: фибриногена, фактора Виллебранда, прокоагуляционная активность, активность тромбина.

Тип атеросклеротической бляшки определяет течение ИБС. Нестабильные, склонные к разрыву бляшки называют «бляшками-убийцами». Гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, приводя к диффузному повреждению эндотелия, диабетической дислипидемии и окислительному стрессу, вызывая нарушения коагуляции и фибринолиза, приводят к возникновению атеросклеротических бляшек, клеточная и интерстициальная структура которых способствует разрыву их фиброзной капсулы. Как следствие — развитие ранних и тяжелых осложнений ИБС при отсутствии выраженного облитерирующего поражения коронарных сосудов. Именно разрыв и кровоизлияние в бляшку с тромбозом провоцирует внезапную смерть или острый коронарный синдром. Асимптомный разрыв бляшки приводит к быстрому развитию недостаточности кровообращения из-за возникающей обтурации микроциркуляторного русла дистальнее места разрыва. Подобные разрывы при сахарном диабете встречаются почти в 3 раза чаще, чем у лиц без диабета. Предотвратить разрыв бляшек, возможно, одна из важнейших терапевтических целей в борьбе с ишемической болезнью у больных сахарным диабетом. Тщательная компенсация углеводного обмена снижает частоту инфаркта миокарда у этих больных на 16%. Уровень глюкозы соответствует различному риску сосудистых осложнений. Основными средствами при этом являются статины и фибраты. Большие надежды на возможность комплексного воздействия на процессы формирования атеросклеротической бляшки у больных диабетом связывают с применением нового класса антидиабетических лекарственных средств — тиаглитазонов. Эти препараты воздействуют на специфические ядерные РАПП-g-рецепторы в жировой и мышечной ткани, в паренхиматозной ткани внутренних органов. Под воздействием этих препаратов увеличивается чувствительность ткани к инсулину, что ведет к улучшению показателей углеводного обмена. При этом, как оказалось, тиаглитазоны

нормализуют большинство факторов, играющих важную роль в развитии и дестабилизации атерогенной бляшки. Под их воздействием исчезает диабетическая дислипидемия, уменьшаются проявления эндотелиальной дисфункции, снижаются уровень провоспалительных показателей, протромбогенная активность. Будущие исследования покажут, сможет ли применение этих лекарственных средств уравнивать риск смерти от ИБС у больных сахарным диабетом с риском у лиц без нарушений углеводного обмена. Уже сейчас очевидно, что адекватное применение хорошо изученных средств (гипогликемических, гиполипидемических и гипотензивных) может достоверно продлить жизнь этих больных.

Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе сахарного диабета. J.M. Reaven в 1988 г. высказал предположения, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия связаны не только с диабетом, но и с такими факторами риска ИБС, как дислипидемия, артериальная гипертония и неферментативное гликирование аполипотеинов. Подобные изменения могут приводить к атеросклерозу в отсутствие количественных изменений липопротеидов.

#### Лечение дислипидемии

Рекомендации American Diabetes Association (ADA), касающиеся лечения дислипидемии у больных сахарным диабетом, в основном соответствуют рекомендациям экспертной комиссии National Cholesterol Education Program (NCEP), по мнению которой лечить дислипидемию у пациентов с диабетом следует в соответствии с теми же принципами, как у больных с ИБС.

Приоритетной задачей является нормализация холестерина липопротеидов низкой плотности, а из препаратов, которые можно использовать для его снижения, статины следует считать препаратами первого выбора. Целью лечения является достижение уровня этого холестерина  $<2,6$  ммоль/л (100 мг/дл), при уровне, равном или превышающем это значение, показана диета. Соблюдение строгой диеты позволяет снизить уровень этого холестерина на  $0,4-0,65$  ммоль/л (15–25 мг/дл). В связи с этим медикаментозную терапию следует назначить одновременно с лечебной диетой больным, у которых холестерин липопротеидов низкой плотности больше или равен  $3,4$  ммоль/л (130 мг/дл). Подобный подход необходим для лечения как

мужчин, так и женщин в связи с отсутствием у последних «защищенности» от ИБС. Некоторое снижение уровня этого холестерина (до 10–15%) у больных диабетом достигается оптимальным контролем гликемии.

Второй по значимости задачей лечения дислипидемии у больных диабетом является коррекция холестерина липопротеидов высокой плотности [12]. Оптимальным считают его уровень более 40 мг/дл (1,02 ммоль/л) у мужчин и более 40 мг/дл (1,28 ммоль/л) – у женщин. Связь между содержанием этого холестерина и контролем гликемии отсутствует или является низкой. Похудание, прекращение курения и повышение физической активности способствуют росту холестерина этой фракции, и может быть достигнуто терапией никотиновой кислотой (при тщательном контроле углеводного обмена) или фибратами.

Уменьшение содержания триглицеридов – третья по значимости задача лечения дислипидемии у больных диабетом. Цель лечения состоит в достижении концентрации триглицеридов менее 150 мг/дл (1,7 ммоль/л). Первым шагом следует считать контроль гликемии; однако уровень триглицеридов часто остается повышенным, несмотря на снижение уровня глюкозы крови. Коррекции их содержания способствует снижение массы тела и уменьшение употребления алкоголя. При отсутствии достаточного эффекта от этих мер рекомендуется терапия фибратами.

Коррекцию уровня липидов у больных диабетом со смешанной гиперлипидемией следует осуществлять, согласно рекомендациям ADA, прежде всего высокими дозами статинов и контролем гликемии. В том случае, когда подобная тактика не позволяет добиться желаемого эффекта, возможна комбинированная гиполипидемическая терапия статинами и фибратами (за исключением гемфиброзила, так как его совместный прием со статинами сопряжен с повышенным риском рабдомиолиза). В третью очередь рекомендовано использовать комбинацию фибратов с секвестрантами желчных кислот или статинов с никотиновой кислотой. Ведущая роль статинов в лечении дислипидемий обусловлена результатами исследований, в которых было показано уменьшение летальности от ИБС и заболеваемости при приеме препаратов этой группы. Доказана эффективность статинов с

целью как вторичной, так и первичной профилактики ИБС. Статины в сравнении с гиполипидемическими препаратами других групп вызывают наиболее выраженное снижение холестерина липопротеидов низкой плотности. Доказательства положительного влияния гиполипидемической терапии статинами на прогноз больных диабетом впервые были получены в исследованиях Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), Trial и Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study. Фибраты особенно эффективно снижают уровень триглицеридов и повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности и в меньшей степени, чем статины, снижают уровень холестерина липопротеидов низкой плотности. В связи с этим коррекцию триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности у больных диабетом, имеющих нормальный уровень холестерина липопротеидов низкой плотности, можно осуществлять фибратами. Благоприятное влияние фибратов на прогноз у больных диабетом и замедление у них прогрессирования коронарного атеросклероза было показано в ряде исследований: Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS) и Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA HIT).

В настоящее время основными средствами лечения гиперлипидемии являются статины. Лекарственная терапия должна продолжаться всю жизнь или в течение длительного времени (нескольких месяцев или лет). После 2–3 лет медикаментозного лечения можно на короткое время прекратить прием препаратов, чтобы решить вопрос о целесообразности их дальнейшего приема после повторных анализов. Даже относительно небольшие сдвиги в уровне сывороточных липидов, которые удается получить при помощи лекарственной и диетотерапии, могут снизить заболеваемость ИБС почти на 1/3 в течение 5–6 лет. Это сопровождается уменьшением общей смертности в группе лиц, уже имеющих ИБС. Статистический анализ результатов этих исследований показывает, что на каждый 1% сниженного сывороточного холестерина приходится 2% снижения риска ИБС.

Гиполипидемические препараты (на один день):

Холестирамин 4 г × 2–6 раз, колестипол 5 г × 2–6 раз, никотиновая кислота 1–2 г × 3 ра-

за, пробукол 500 мг × 2 раза, безафибрат 200 мг × 3 раза или 400 мг × 1 раз, ципрофибрат 100–200 мг × 1 раз, клофибрат 500 мг × 3–4 раза, фенофибрат 100 мг × 3 раза или 250 мг × 1 раз, гемофиброзил 600 мг × 2 раза, ловастатин 20–80 мг × 1 раз, симвастатин 20–40 мг × 1 раз, зокор 10–20 мг, липримар 10–40 мг × 1 раз.

Необходимо динамическое наблюдение за всеми больными, принимающими гиполипидемические препараты. Цель наблюдения – контроль за соблюдением диеты и приема лекарств, для того чтобы снизить повышенный уровень липидов, предупредить побочные эффекты и проследить за корригированием сопутствующих факторов риска.

Нитраты – эффективные антиангинальные препараты, однако они не оказывают влияния на прогноз больных и при сахарном диабете к ним может повышаться толерантность.

### β-Блокаторы

Длительное время β-блокаторы ограниченно применялись у больных с метаболическим синдромом, так как при их назначении вследствие блокады β<sub>2</sub>-рецепторов отмечалось нарушение углеводного обмена. В то же время назначение этих препаратов для лечения артериальной гипертензии при метаболическом синдроме может быть патогенетически оправданным, так как в ее генезе определенную роль играет активация симпатической нервной системы. Выход из этой ситуации был найден с созданием высокоселективных β<sub>1</sub>-блокаторов, таких, как метапролол, бисопролол, небиволол. Последний помимо высокой β<sub>1</sub>-селективности обладает очень важным дополнительным преимуществом – стимулирует выработку эндогенного оксида азота – мощного вазодилататора, поэтому небиволол можно считать одним из наиболее предпочтительных β-блокаторов для лечения пациентов с метаболическим синдромом.

Применение β-блокаторов у пациентов с сахарным диабетом уменьшает риск сердечно-сосудистых осложнений. Положительное влияние β-адреноблокаторов на прогноз больных с инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом было получено в многоцентровом исследовании. Прием тимолола пациентами сопровождался снижением летальности на 63% и повторного инфаркта миокарда на 83%. Дан-

ные других исследований также подтверждают положительное влияние β-адреноблокаторов на ранний и отдаленный прогноз у больных с инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом. Терапия β-адреноблокаторами уменьшает летальность пациентов с хроническими формами ИБС и сопутствующим диабетом. Чтобы уменьшить риск побочных явлений препаратов данной группы, у больных сахарным диабетом следует применять кардиоселективные β-адреноблокаторы.

### Ингибиторы АПФ

По данным крупных рандомизированных исследований, длительный прием ингибиторов АПФ больными, перенесшими инфаркт миокарда и имеющими сниженную фракцию выброса левого желудочка, сопровождается уменьшением летальности, а также вероятности развития застойной сердечной недостаточности и повторного инфаркта миокарда. Благоприятное влияние ингибиторов АПФ на отдаленный прогноз больных с сахарным диабетом и дисфункцией левого желудочка, обусловленной перенесенным инфарктом миокарда, показали исследования, в которые были включены подобные пациенты. В исследовании Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) прием рамиприла больными сахарным диабетом в возрасте 55 лет, с нормальной функцией левого желудочка и хотя бы с одним из основных факторов риска ИБС, сопровождался снижением на 25% сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний). Оценка результатов исследования HOPE позволяет предположить необходимость назначения ингибиторов АПФ всем больным ИБС в сочетании с сахарным диабетом типа II.

Антагонисты кальциевых каналов являются эффективными антиангинальными средствами, они не оказывают влияния на смертность (Braun и соавт. 1996). К положительным для больных диабетом качествам следует отнести отсутствие у них влияния на уровень липидов и глюкозы.

Имеющиеся в настоящее время сведения не позволяют делать категоричных утверждений о преимуществе в лечении пациентов с сахарным диабетом II типа, с ИБС и артериальной гипертензией гипотензивных препаратов какой-либо

одной лекарственной группы. Тем не менее, с учетом многочисленных свидетельств о положительном влиянии ингибиторов АПФ на течение макро- и микроангиопатии, их следует считать препаратами первого выбора. Эта рекомендация в особенности правомерна для больных с ИБС и микроальбуминурией или протеинурией. У них в качестве препаратов первого выбора могут рассматриваться также антагонисты рецепторов к ангиотензину II. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с диабетом можно начинать  $\beta$ -адреноблокаторами или мочегонными, в то время как антагонисты кальция следует считать препаратами второго выбора. Для достижения необходимого уровня АД у многих больных возможно назначение 3 препаратов и более.

#### Ацетилсалициловая кислота

Согласно рекомендациям ADA, назначение ацетилсалициловой кислоты показано всем больным сахарным диабетом II типа с целью вторичной профилактики ИБС при отсутствии к нему противопоказаний. Назначение ацетилсалициловой кислоты с целью первичной профилактики ИБС показано этим пациентам в возрасте старше 30 лет, имеющим высокий риск ее возникновения (неблагоприятная наследственность в отношении ИБС, курящие, с артериальной гипертензией, выраженным ожирением, альбуминурией, дислипидемией). Подобный подход обусловлен результатами больших рандомизированных исследований, продемонстрировавших возможность первичной и вторичной профилактики ИБС при помощи этого препарата у больных без сахарного диабета. Имеющиеся данные позволяют предположить идентичное влияние ацетилсалициловой кислоты на прогноз у пациентов с сахарным диабетом и больных без этого заболевания. Группой Antiplatelet Trialists' Collaboration был проведен мета-анализ результатов 145 рандомизированных исследований, посвященных вторичной профилактике ИБС дезагрегантами (преимущественно ацетилсалициловой кислотой). Прием ацетилсалициловой кислоты больными диабетом, вошедшими в эти исследования, сопровождался уменьшением на 17% риска серьезных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, летальный исход, обусловленный сердечно-сосудистыми заболеваниями), что достоверно не отличалось от пока-

зателей у пациентов без диабета, где снижение риска составило 22%.

Ацетилсалициловую кислоту следует назначать в суточной дозе 75–325 мг. Помимо риска кровотечений, который повышен особенно у пожилых пациентов, основной клинической сложностью являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Долгое время единственным решением проблемы считали применение кишечнорастворимых форм ацетилсалициловой кислоты. Однако результаты многоцентровых исследований показали, что эрозии и язвы желудка образуются даже при применении таких препаратов. Кроме того, в последние годы пристальное внимание врачей привлекает вызванная нестероидными противовоспалительными препаратами энтеропатия, которая часто приводит к развитию синдрома мальабсорбции, стеноза и стриктуры кишечника.

Применение препаратов ацетилсалициловой кислоты с кишечнорастворимой оболочкой может спровоцировать поражение кишечника, так как вся доза ацетилсалициловой кислоты приходится именно на этот отдел. Поэтому в последнее время основным направлением в создании безопасных препаратов ацетилсалициловой кислоты является ее комбинация с антацидами. Такое сочетание позволяет кислоте всасываться в «физиологических» отделах, начиная с желудка, а антацидный компонент является профилактикой язвообразования. Это происходит за счет снижения протеолитической активности желудочного сока, обволакивающего и цитопротективного действия — усиления секреции бикарбонатов, увеличения гликопротеидов желудочной слизи.

На сегодняшний день в России есть только один комбинированный препарат — кардиомагнил, который представляет собой комбинацию ацетилсалициловой кислоты в дозах 75 мг и 150 мг (таблетки форте) и гидроксида магния. Доза антацида, входящего в состав кардиомагнила, не влияет на всасываемость кислоты, что подтверждено клиническими испытаниями. При наличии аллергии к ацетилсалициловой кислоте может быть рекомендован клопидогрель 75 мг/сут.

#### Метаболические препараты

Традиционное медикаментозное лечение стенокардии направлено на улучшение доставки

кислорода к сердечной мышце и снижению потребности миокарда в кислороде. В происхождении ишемии миокарда у больных диабетом при главенствующей роли коронарного атеросклероза определенную роль играют специфические для сахарного диабета нарушения метаболизма. В последнее время появились новые препараты, получившие название цитопротекторов. Триметазидин — один из первых препаратов данного класса. Механизм его действия связан с переключением энергообеспечения кардиомиоцита с жирнокислого на глюкозный путь за счет селективного угнетения митохондриального фермента — длинноцепочечной 3-кето-ацил-КоА-тиолазы. Ингибирование окисления свободных жирных кислот приводит к усилению окислительного фосфорилирования, что выражается в уменьшении внутриклеточного ацидоза, нормализации энергетического обмена в миокарде и улучшении сократительной функции кардиомиоцитов. С учетом упомянутых нарушений метаболизма кардиомиоцитов у больных диабетом, использование триметазида в лечении стенокардии у больных с нарушением углеводного обмена подтвердили результаты исследования TRIMPOL-1 и ряда других исследований.

### Хирургическое лечение ИБС

Сведения, касающиеся влияния сахарного диабета II типа на результаты коронарного шунтирования, носят ограниченный характер. Анализ данных позволяет сделать вывод о том, что наличие диабета сопряжено с худшим отдаленным прогнозом у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. Тем не менее операция значительно улучшает их качество жизни. Результаты исследований не позволяют сделать однозначное заключение о выраженном негативном влиянии сахарного диабета на ранний прогноз. Периоперационная летальность больных гораздо в большей степени зависит от других факторов, таких, как возраст, пол, указание на предшествующую операцию на сердце, фракция выброса левого желудочка, степень стеноза основного ствола левой коронарной артерии, количество основных магистральных коронарных артерий со стенозированием просвета >70%, экстренность операции.

Общепризнанным фактом является то, что наличие сахарного диабета у больных ИБС со-

пряжено с повышенным риском рестеноза после транслюминальной баллонной ангиопластики коронарных артерий. Стентирование коронарных артерий и применение ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa уменьшает риск рестеноза и серьезных осложнений в последующем после ангиопластики периоде, но даже в этом случае он остается повышенным в сравнении с больными без диабета. Исследования последних лет показали значительное снижение вероятности рестеноза при использовании стентов, содержащих препараты, подавляющие пролиферацию сосудистых клеток. Однако исследований по применению подобных стентов у больных сахарным диабетом не проводилось.

### ВЫВОДЫ

- С целью первичной профилактики ИБС у больного сахарным диабетом применяются лекарственные препараты следующих групп: гипогликемические, антигипертензивные, гиполипидемические и метаболические средства.
- Адекватное лечение гликемии приводит к снижению сердечно-сосудистой заболеваемости и уменьшает риск микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом.
- Оптимальное лечение артериальной гипертонии способствует значительному уменьшению сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом.
- Гиполипидемическая терапия статинами способна снизить частоту развития сердечно-сосудистых событий на 29% как у больных сахарным диабетом, так и у лиц без этого заболевания.
- Выявление и лечение атеросклероза у больных сахарным диабетом способствует уменьшению заболеваемости и смертности, а также улучшает эффективность первичной профилактики.
- Антиангинальная терапия у больных сахарным диабетом может потребовать некоторых изменений.
- Использование для лечения стенокардии метаболических препаратов, не оказывающих влияние на гемодинамические показатели, особенно благоприятно у больных сахарным диабетом.

Поступила 21.02.2005

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И АНЕМИЯ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ. ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Р.Т. Сайгитов<sup>1</sup>, М.Г. Глезер<sup>2</sup>, Д.П. Семенцов<sup>2</sup>, Н.А. Малыгина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> РНИИ Геронтологии, г. Москва

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 59, г. Москва

Проанализированы возрастные особенности распределения метаболических нарушений и признаков анемии у больных с острым коронарным синдромом и их роль в прогнозе заболевания. Показано, что признаки дисфункции почек, нарушения толерантности к глюкозе, анемии встречаются преимущественно у больных пожилого возраста. При этом у мужчин преобладают признаки анемии, у женщин более частой и выраженной была гипергликемия. В прогнозе синдрома наиболее значимыми были комбинированные нарушения при одновременном определении эритропении, гиперазотемии (гиперкреатинемии у женщин) и гипергликемии. Изолированное определение метаболических нарушений и признаков анемии при прогнозировании исхода острого коронарного синдрома малоинформативно.

*Ключевые слова: острый коронарный синдром, пожилой возраст, факторы риска, прогноз*

*Key words: acute coronary syndrome, elderly age, risk factors, prognosis*

Прогнозирование исхода острого коронарного синдрома является ключевым направлением по снижению смертности от ишемической болезни сердца. Изучение в этой связи метаболических нарушений, сопровождающих течение этого синдрома, способно не только повысить качество прогноза, но и определить иные, не сердечные, механизмы прогрессирования острой ишемии миокарда. Роль дисфункции почек, нарушения толерантности к глюкозе и анемии в качестве предикторов летального развития острого коронарного синдрома отмечена в ряде эпидемиологических и клинических исследований [4,11,13,22]. В то же время в большинстве случаев роль указанных нарушений изучалась раздельно, что является недостаточным, учиты-

вая их возможную патогенетическую общность [17,25,26]. Кроме того, практически не изучены возрастные особенности распределения метаболических нарушений и анемии в структуре синдрома.

Целью данного исследования было изучение метаболических признаков дисфункции почек, нарушения толерантности к глюкозе и анемии у больных с острым коронарным синдромом разного возраста с последующей оценкой их роли в прогнозе госпитальной летальности.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В сплошное проспективное исследование (1.05.2003 г. – 31.12.2003 г., ГКБ № 59) включались больные с клиническими признаками или

симптомами, позволяющими подозревать острый инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию ( $n = 987$ ). Кроме того, ретроспективно анализировались случаи атипичного течения острой ишемии миокарда ( $n = 34$ ). Ограничения по возрасту, срокам госпитализации и иным признакам не вводились. Анализировались традиционные клинико-демографические признаки, такие, как пол, возраст, сроки и причина госпитализации, данные анамнеза. Изучали характер терапии в первые часы госпитального наблюдения. Учитывались изменения конечной части желудочкового комплекса (подъем сегмента ST  $\geq 0,5$  мм, депрессия ST  $\geq 1$  мм, инверсия зубца T  $\geq 1$  мм, патологический зубец Q), зарегистрированные в двух отведениях и более при поступлении в стационар. Клеточный и биохимический состав периферической крови представлен показателями эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, креатинина, мочевины и глюкозы, определенными в первые сутки госпитального наблюдения. Пороговые значения при анализе частоты анемии составили для эритроцитов  $<4/3,7 \times 10^{12}/л$ , гемоглобина  $<130/120$  г/л, гематокрита  $<40/36\%$  у мужчин и женщин соответственно. Для креатинина, мочевины и глюкозы крови верхняя граница нормы соответствовала 115 мкмоль/л, 8,3 и 6,1 ммоль/л соответственно. В течение всего госпитального срока регистрировались случаи неблагоприятного развития острого коронарного синдрома (смерть, рецидив/повторный инфаркт миокарда и др.).

Описание протяженных величин проводилось с использованием медианы (25 и 75 перцентилей), различия определялись методом Манна-Уитни. Дискретные переменные представлялись в виде частот (процентов) с анализом различий с использованием критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Влияние переменной оценивалось Cox регрессионным анализом с анализом вероятности события в виде кривых кумулятивного риска и определением отношения шансов и соответствующего 95% доверительного интервала. Обработку результатов исследования проводили в среде программы SPSS 11.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Краткая клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. В общей группе госпитализированных мужчины составили 48,1%, 29,6% больных были старше 75 лет. Артериальная гипертония в анамнезе регистрировалась у 87,6% пациентов, ИБС — у 80%, признаки хронической сердечной недостаточности — 15,1% больных, нарушения ритма сердца отмечал каждый пятый. Сахарный диабет был зафиксирован

в 17% случаев. Инфаркт миокарда в анамнезе отмечали 43,1% больных, каждый 10-й перенес инсульт. В структуре острого коронарного синдрома доля больных с подъемом ST или вновь возникшей (или предположительно таковой) блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ составила 28,4%, иные изменения на ЭКГ либо неопределенный характер этих изменений определялись в 54,2 и 17,4% случаев соответственно. У госпитализированных достаточно активно применялись антиишемические средства (нитраты,  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ), аспирин был использован в 85% случаев, гепарины (нефракционированный или низкомолекулярный) более чем у 80% больных. Госпитальная летальность при остром коронарном синдроме составила 5,4%, рецидив инфаркта миокарда наблюдался в 4,5% случаев, инсульт у — 0,9% больных. Максимальная летальность отмечена в

Таблица 1

### Характеристика больных с острым коронарным синдромом

Показатель	Частота, %
Всего	1021
Мужчины	48,1
Возраст, годы	68 (59; 76)
$\geq 75$ лет	29,6
В анамнезе:	
Артериальная гипертония	87,6
Нарушение ритма сердца	80,0
Хроническая СН	22,1
Сахарный диабет	15,1
Инфаркт миокарда	17,0
Инсульт	43,1
	9,4
Тип ОКС при поступлении:	
с подъемом ST	28,4
без подъема ST	54,2
с нормальной ЭКГ	17,4
Терапия при поступлении:	
нитраты	78,2
$\beta$ -блокаторы	63,5
ингибиторы АПФ	77,4
аспирин	84,6
гепарины (НФГ/НМГ)	81,9
Исход ОКС:	
смерть	5,4
рецидив/повторный ИМ	4,5
инсульт	0,9
Примечание. СН — сердечная недостаточность. НФГ/НМГ — нефракционированный/низкомолекулярный гепарин, ОКС — острый коронарный синдром.	

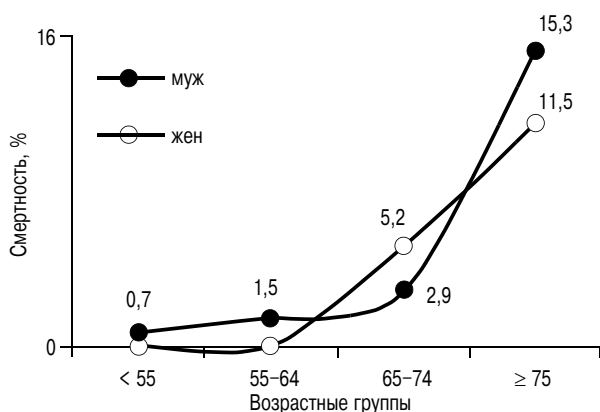


Рис. 1. Госпитальная летальность при остром коронарном синдроме.

старшей возрастной группе (>75 лет), составив 15,3 и 11,5% у мужчин и женщин соответственно (рис. 1).

Изучение состава периферической крови больных показало, что различия уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в возрастных группах наблюдаются только у мужчин (рис. 2). Так, медиана уровня эритроцитов у мужчин в возрасте до 55 лет составила  $4,63 \times 10^{12}/л$ , в старших возрастных группах (больные 55–64 лет, 65–74 лет и старше 75 лет) данный показатель был ниже ( $4,54$ ;  $4,46$  и  $4,45 \times 10^{12}/л$ , соответственно;  $p < 0,05$  во всех случаях). В то же время уровень эритроцитов у мужчин во всех возрастных группах оставался выше аналогичного значения у женщин ( $4,39$ ;  $4,36$ ;  $4,42$  и  $4,24 \times 10^{12}/л$ , соответственно;  $p < 0,05$  во всех случаях). Схожие изменения были зарегистрированы и при анализе уровня гемоглобина и ге-

матокрита. Так, медиана уровня гемоглобина у мужчин составила 148, 141, 141 и 138 г/л в исследуемых возрастных группах соответственно ( $p < 0,01$  при сравнении показателей больных <55, 65–74 и >75 лет). У женщин указанный показатель варьировал незначительно, от 130 г/л до 133 г/л, и во всех 4 возрастных группах значимо отличался от такового у мужчин ( $p < 0,001$  во всех случаях). Уровень гематокрита у мужчин составил 43, 41, 41 и 40% соответственно ( $p < 0,001$  при сравнении показателей больных <55, 65–74 и >75 лет), у женщин абсолютные значения данного показателя с возрастом практически не изменились (37–39%,  $p < 0,01$  в сравнении с мужчинами во всех возрастных группах).

Доля эритропении у больных мужчин также нарастала с возрастом, составив 10,1% у больных моложе 55 лет в сравнении с 21,3, 21,3 и 23,5% у больных старших возрастных групп ( $p < 0,01$  во всех случаях) (рис. 3, а). Низкий уровень гемоглобина и гематокрита был зарегистрирован у 10,1; 17,2; 25,9; 21% и 29,7; 41; 45,2; 51,3% мужчин соответственно ( $p < 0,05$  при сравнении возрастных групп <55, 65–74 и >75 лет). У женщин максимальное число больных с признаками анемии было зарегистрировано в старшей возрастной группе (>75 лет). В случае с гемоглобином отмечен U-образный характер различий с наибольшей частотой анемии в возрастных группах моложе 55 и старше 75 лет (23,1 и 25,7% соответственно) (см. рис. 3, б). Причем у молодых женщин этот показатель был значимо выше такового у мужчин

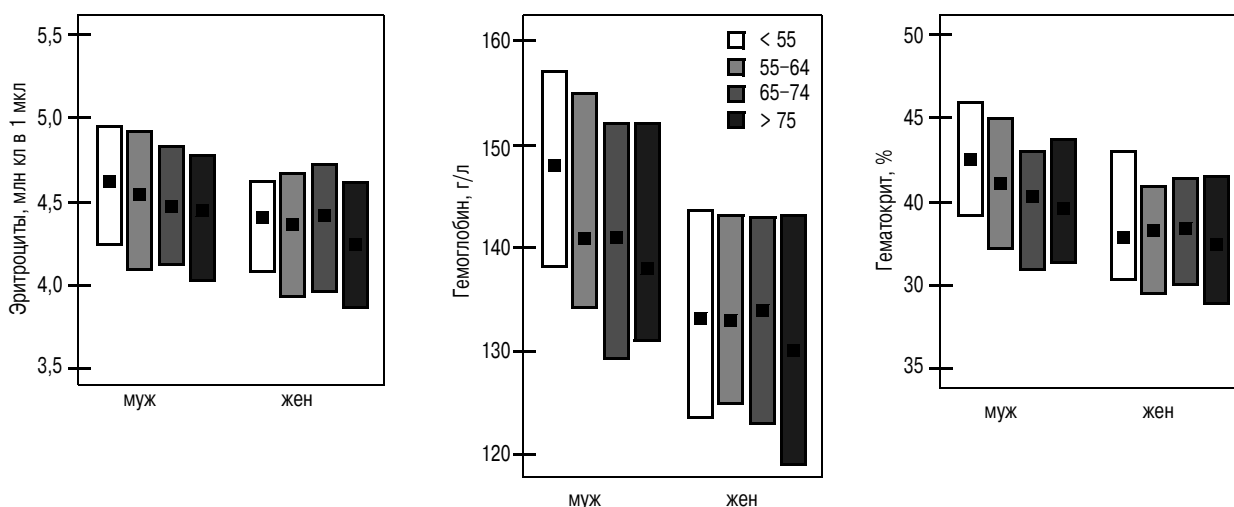


Рис. 2. Уровень эритроцитов, гемоглобина и гематокрита у больных с острым коронарным синдромом.



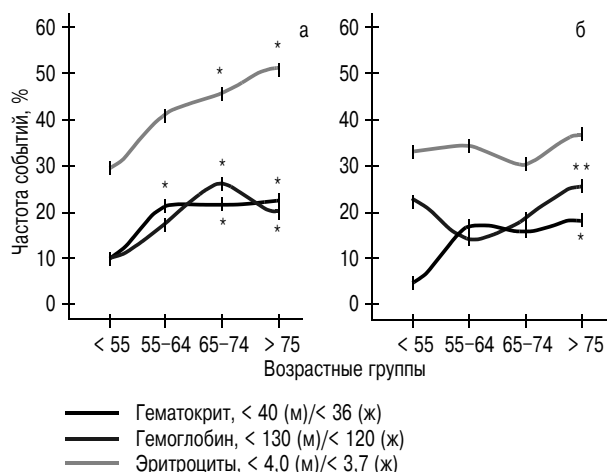


Рис. 3. Частота низкого уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита (а – мужчины; б – женщины).

\*  $p < 0,05$  в сравнении с показателем у больных в возрасте <55 лет

\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с показателем у больных в возрасте 55–64 лет

( $p = 0,035$ ). Напротив, уровень гематокрита ниже нормы у мужчин 65–74 и >75 лет был выше аналогичного у женщин ( $p = 0,008$  и  $p = 0,028$ ).

Значения мочевины, креатинина и глюкозы крови у больных с острым коронарным синдромом также изменялись с возрастом (рис. 4). Так, медиана уровня мочевины у мужчин в возрасте до 55 лет составила 5,3 ммоль/л, что было значимо ниже показателей в старших возрастных группах (6,2, 6,7 и 7,8 ммоль/л,  $p < 0,01$  во всех случаях). Причем уровень мочевины у больных старше 75 лет отличался и от аналогичных показателей пациентов в возрастных груп-

пах 55–64 и 65–74 лет ( $p = 0,002$  и  $p = 0,017$  соответственно). У женщин значения мочевины с возрастом также изменились, достигнув максимального уровня в пожилом возрасте (4,7; 5,8; 6,8 и 6,9 ммоль/л соответственно;  $p < 0,01$  при сравнении с показателем больных <55 лет).

Уровень креатинина у мужчин в возрастных группах составил 99, 97, 102 и 103 мкмоль/л ( $p < 0,05$  при сравнении групп <55, 55–64 и >75 лет), что было сопоставимо со значениями данного показателя у женщин (93, 98, 98 и 103 мкмоль/л,  $p < 0,05$  при сравнении групп <55, 65–74 и >75 лет).

Абсолютные значения уровня глюкозы крови у мужчин в возрастных группах различались незначительно (4,6; 5,0; 5,0 и 5,2 ммоль/л,  $p < 0,05$  в сравнении с показателем больных <55 лет), тогда как у женщин различия были выражены более существенно (4,7; 4,9; 5,7 и 6,0 ммоль/л соответственно;  $p < 0,05$  в сравнении с показателем больных <55 лет). Кроме того, в пожилом возрасте (возрастные группы 65–74 и >75 лет) уровень глюкозы у женщин превосходил и аналогичный показатель у мужчин ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Наибольшее число мужчин с признаками метаболических нарушений было в старшей возрастной группе (36,5; 34,1 и 30,1% больных старше 75 лет с высоким уровнем мочевины, креатинина и глюкозы) (рис. 5, а). При этом наиболее значимая динамика отмечена при анализе случаев гиперазотемии, частота которой у пациентов в возрасте старше 75 лет более чем втрое превышала аналогичный показатель в

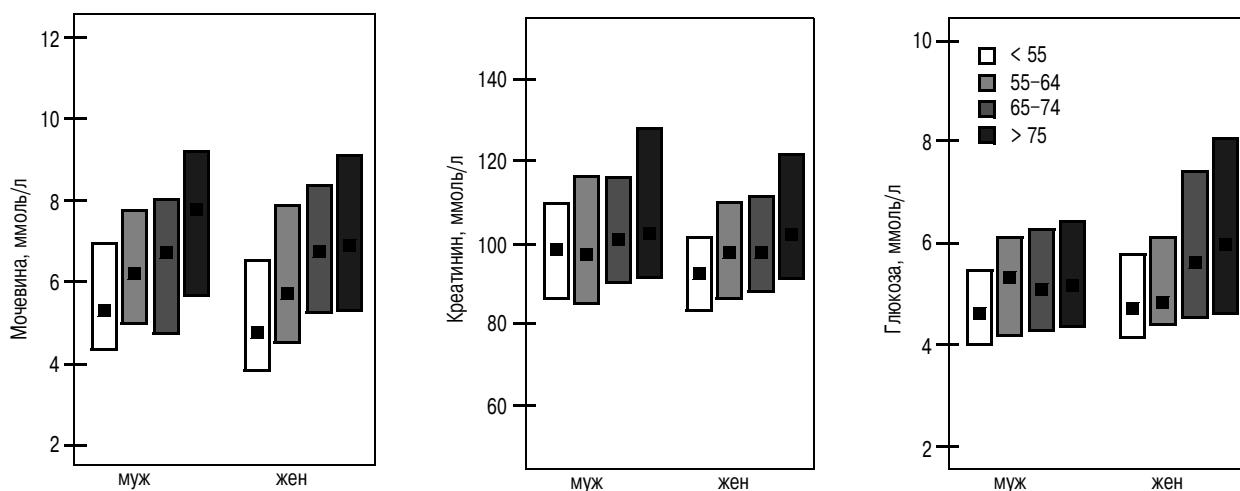


Рис. 4. Уровень мочевины, креатинина и глюкозы крови у больных острым коронарным синдромом в различных возрастных группах.

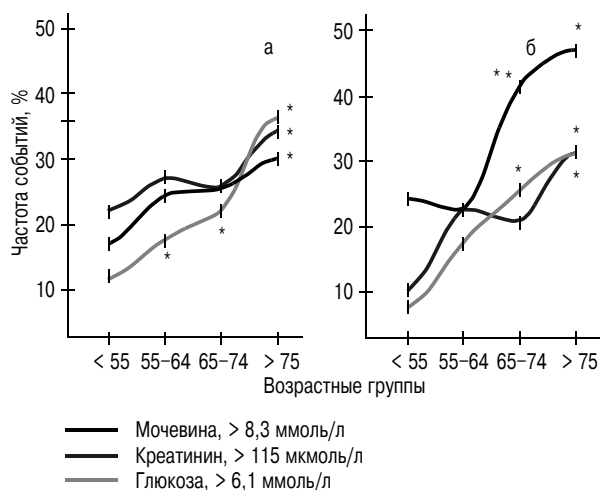


Рис. 5. Частота дисфункции почек и гипергликемии у больных (а – мужчины; б – женщины).

\*  $p < 0,05$  в сравнении с показателем больных в возрасте <55 лет

\*\*  $p < 0,05$  в сравнении с показателем больных в возрасте 55–64 лет.

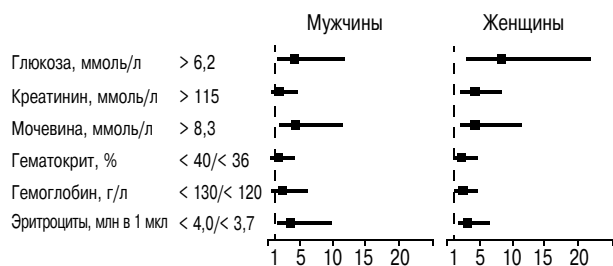


Рис. 6. Факторы риска летального исхода острого коронарного синдрома (однофакторный анализ).

группе больных моложе 55 лет ( $p < 0,001$ ). Схожее увеличение числа больных с признаками дисфункции почек и гипергликемией отмечено и в группе женщин (см. рис. 5, б). Как и у мужчин, наибольшие различия наблюдались в частоте гиперазотемии у больных с (7,7 и 31,3% у больных <55 и >75 лет соответственно;  $p = 0,002$ ). В свою очередь, частота гиперкреатининемии у женщин в указанных возрастных группах составила 10,3 и 31,3% ( $p = 0,049$ ), гипергликемии 24,2 и 44,8% соответственно ( $p = 0,027$ ). Кроме того, у женщин пожилого возраста гипергликемия при поступлении регистрировалась значительно чаще, чем у мужчин ( $p = 0,03$ ).

Распределение метаболических нарушений и признаков анемии в клинических группах больных также имело некоторые особенности. Так, если частота эритропении, а также низкого уровня гемоглобина или гематокрита у больных в группах с инфарктом миокарда и неста-

бильной стенокардией не различалась, то у мужчин с инфарктом миокарда в возрасте старше 65 лет уровень мочевины значительно превышал аналогичный показатель у больных с нестабильной стенокардией (медиана значения в возрастных группах 65–74 и >75 лет составила 7,1 и 8,3 ммоль/л в сравнении с 5,8 и 6,5 ммоль/л соответственно;  $p = 0,015$  и  $p = 0,041$ ). У женщин различия в указанных клинических группах были только в уровне глюкозы и только в возрасте >75 лет (6,4 и 5,6 ммоль/л соответственно;  $p = 0,033$ ). При этом отличались не только абсолютные значения указанных показателей, но и число больных с нарушением подобного рода. Так, частота гиперазотемии у мужчин с инфарктом миокарда в возрастных группах 65–74 и >75 лет составила 25,8 и 47,5%, что в 2 раза и более выше аналогичного показателя у больных с нестабильной стенокардией (13 и 20% соответственно;  $p = 0,08$  и  $p = 0,017$ ). В свою очередь, гипергликемия при поступлении регистрировалась у 55,8 и 37,8% женщин в возрасте старше 75 лет с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией соответственно ( $p = 0,017$ ).

Эритропения, зарегистрированная при поступлении в стационар, была более значима в прогнозе острого коронарного синдрома в сравнении с традиционно используемым для оценки анемии снижением уровня гемоглобина и гематокрита. Так, эритропения была связана с увеличением риска госпитальной смерти в 3,6 (1,3; 9,7) и 3,0 (1,4; 6,2) раза у мужчин и у женщин соответственно (рис. 6). В свою очередь, риск смерти при снижении уровня гемоглобина и гематокрита увеличивался незначительно и только у женщин (в 2,2 (1,0; 4,6) и 2,1 (1,0; 4,3) раза). Из показателей, отражающих функциональное состояние почек, уровень мочевины выше 8,3 ммоль/л увеличивал риск смерти в 4,3 (1,7; 11,1) и 3,9 (2,0; 7,9) раза у мужчин и женщин соответственно, тогда как гиперкреатининемия в прогнозе синдрома была значима только у женщин (отношение шансов 4,1 (2,0; 8,2)). Кроме того, обращает на себя внимание высокий риск смерти у женщин при гипергликемии (отношение шансов 8,1 (3,1; 21,4)), что более чем в два раза выше аналогичного показателя у мужчин (отношение шансов 4,1 (1,5; 11,5)). При многофакторном анализе в качестве предикторов летального исхода

острого коронарного синдрома выступили зарегистрированные при поступлении эритропения, признаки дисфункции почек (гиперазотемия у мужчин, гиперкреатининемия у женщин) и гипергликемия (табл. 2). Причем изолированное изменение какого-либо из данных признаков практически не влияло на риск смерти в период госпитального наблюдения ни у мужчин, ни у женщин (рис. 7). В то же время сочетание хотя бы двух анализируемых признаков (эритропения + гиперазотемия, эритропения + гипергликемия, дисфункция почек + гипергликемия) увеличивало риск смерти в 8,7 (1,4; 53,2) и 10,7 (3,0; 38,6) раза, а всех трех признаков одновременно — в 46,0 (7,5; 280,4) и 44,9 (11,6; 173,9) раза у мужчин и женщин соответственно. Необходимо отметить, что доля больных с комбинированными нарушениями (2 признака и более одновременно) в младших возрастных группах была значительно ниже таковой у пожилых (4,6; 12,2; 14,4 и 24,1%, соответственно;  $p < 0,001$ ). Напротив, доля больных с острым коронарным синдромом без признаков метаболических нарушений и (или) анемии в группе больных моложе 55 лет была максимальной (65,6; 53,6; 42,2 и 34,5% соответственно;  $p < 0,001$ ).

Исследованные нами нарушения широко распространены в популяции, особенно среди лиц, госпитализируемых в медицинские учреждения, в том числе и с сердечно-сосудистой патологией [2,18]. Наряду с этим, интенсивность проявлений метаболических нарушений и при-

Таблица 2  
**Факторы риска летального исхода острого коронарного синдрома (многофакторный анализ)**

Пол	Показатель	ОШ (95% ДИ)	p
Мужчины	Эритроциты, <4,0 млн в 1 мкл	3,1 (1,0;9,2)	0,047
	Мочевина, >8,3 ммоль/л	3,8 (1,3;11,1)	0,015
	Глюкоза, >6,2 ммоль/л	3,4 (1,1;10,2)	0,028
Женщины	Эритроциты, <3,7 млн в 1 мкл	2,3 (1,1;5,1)	0,035
	Креатинин, >115 мкмоль/л	5,0 (2,3;10,9)	0,001
	Глюкоза, >6,2 ммоль/л	7,0 (2,6;18,4)	0,001

Примечание. ОШ — отношение шансов. ДИ — доверительный интервал.

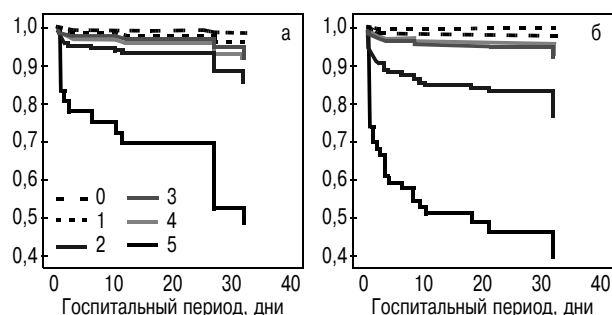


Рис. 7. Кривые кумулятивного риска смерти при остром коронарном синдроме (а — мужчины; б — женщины).

0 — нормальный уровень мочевины (креатинина у женщин), эритроцитов и глюкозы, 1 — изолированная эритропения, 2 — изолированная гиперазотемия/гиперкреатининемия, 3 — изолированная гипергликемия, 4 — сочетание 2 признаков одновременно, 5 — сочетание 3 признаков одновременно.

знаков анемии с возрастом увеличивается экспоненциально, причем динамика этих изменений может иметь существенные половые различия [2,24]. Так, по данным Guralnik с соавт., увеличение частоты анемии, определенной на основании снижения гемоглобина, в популяции (США) наблюдается начиная с 50-летнего возраста. В возрасте 85 лет и выше низкие уровни гемоглобина регистрируются уже у каждого пятого [14]. В целом, у 10% мужчин и женщин в возрасте старше 65 лет обнаруживаются признаки анемии, а в 1,6 и 2,8% случаев соответственно содержание гемоглобина составляет <110 г/л. По данным локальных регистров, частота анемии у мужчин может быть еще выше (до 45% в возрасте старше 85 лет), причем, если в возрасте до 55 лет имеется явное преобладание признаков анемии у женщин, то в старших возрастных группах отмечается прямо противоположная тенденция [2]. Схожим характер распределения анемии (гемоглобин <120/<130 г/л) в различных возрастных группах оказался и у больных с острым коронарным синдромом. В аналогичной с популяционными данными манере анемия у женщин в возрасте до 55 лет встречалась вдвое чаще, чем у мужчин, тогда как в возрасте старше 85 лет отмечена обратная тенденция (57,1 и 37,0% мужчин и женщин с анемией). Для женщин, кроме того, было характерно U-образное распределение анемии с преобладанием ее в возрастных группах до 55 и старше 75 лет. И если в первом случае высокая частота анемии связана, по всей видимости, с

предменопаузной физиологией женщин [2], то второй пик, вероятно, определяется выраженной коморбидностью, интенсивность которой с возрастом нарастает: почечная недостаточность, сахарный диабет и анемия [5,17].

Распространенность состояний, связанных с нарушением функции почек и толерантности к глюкозе в популяции, составляет 4–8%, и частота их с возрастом увеличивается [9,12,16]. Так, в возрасте 30–39 лет популяционная частота сахарного диабета составляет 3%, увеличиваясь до 23% в возрасте >70 лет. Интересно, что если в возрасте до 40–59 лет частота гипергликемических состояний у мужчин превышает аналогичный показатель у женщин (около 8 и 6% больных соответственно), то в старших возрастных группах (>80 лет) отмечается прямо противоположная ситуация (около 20 и 43% больных сахарным диабетом соответственно) [8]. Вместе с этим, частота сахарного диабета у больных при острых коронарных событиях соответствует таковой в популяции (в нашем случае диабет регистрировался у 17% больных) [10,19]. Вероятно, в развитии острой ишемии миокарда наибольшее значение имеет не анамнестическое указание на диабет, а уровень глюкозы, роль которой в прогнозе острого коронарного синдрома одинаково велика как при наличии сахарного диабета, так и при его отсутствии [4,10,20]. В свою очередь, частота дисфункции почек у пациентов с острыми коронарными событиями значительно превосходит таковую в популяции, особенно у пациентов пожилого возраста [3,23,7]. Данное обстоятельство, как и увеличение с возрастом частоты гипергликемии и признаков анемии у больных с острым коронарным синдромом, свидетельствует о патогенетической роли данных нарушений в прогрессировании хронической ишемии миокарда [1,6]. На это указывает и обнаруженная нами частая гиперазотемия (мужчины) и гипергликемия (женщины) у пожилых с инфарктом миокарда в сравнении со случаями нестабильной стенокардии. В то же время нельзя исключать и вторичный характер наблюдаемых метаболических нарушений, индуцируемых факторами, непосредственно связанными с обострением ИБС (выброс катехоламинов и др.) [21].

Увеличение с возрастом больных частоты метаболических нарушений и анемии, а также возможная связь этих состояний с развитием

прогностически неблагоприятной острой ишемии миокарда, определяет их значимость и в оценке риска летального исхода острого коронарного синдрома. И хотя об этом свидетельствовали результаты более ранних исследований [10,13], необходимо отметить существующую тенденцию рассматривать метаболические нарушения и анемию в качестве самостоятельных предикторов. В то же время, согласно данным нашего исследования, наибольшее значение в прогнозе исхода острого коронарного синдрома принадлежит сочетанным нарушениям, частота которых с возрастом значительно (более чем в 5 раз при сравнении больных моложе 55 и старше 75 лет) увеличивается. Причем доля умерших с метаболическими нарушениями (2 признака и более одновременно) может быть значительной, составив в нашем случае около 55% всех летальных исходов. Схожая ситуация наблюдается и при оценке риска коронарных событий у лиц без признаков ИБС. Так, согласно данным Jurkowitz с соавт., частота летальных событий при сочетании дисфункции почек (гиперкреатининемия) и анемии более чем втрое превышает частоту манифестных случаев ИБС при изолированной гиперкреатининемии и более чем в 6 раз при изолированном снижении уровня гемоглобина [15].

Важно отметить, что в 42,1% случаев причиной смерти больных с нормальными либо изолированно измененными метаболическими показателями был рецидив инфаркта миокарда, тогда как у больных с комбинацией признаков данное осложнение в качестве причины смерти регистрировалось лишь в 8,7% случаев ( $p = 0,011$ ). Данное обстоятельство указывает на важность выявления метаболических нарушений в прогнозе преимущественно первичных коронарных событий [23], в прогнозе фатальных осложнений острого коронарного синдрома их значимость минимальна.

## ВЫВОДЫ

1. У больных с острым коронарным синдромом отмечены связанные с возрастом различия как абсолютных, так и относительных показателей, характеризующих развитие дисфункции почек, нарушения толерантности к глюкозе и анемии преимущественно в старших возрастных группах.

2. Увеличение частоты анемии у больных с острым коронарным синдромом пожилого возраста характерно только для мужчин, тогда как у женщин в развитии синдрома наиболее весомой представляется роль гипергликемии.

3. Гиперазотемия у мужчин и гипергликемия у женщин в пожилом возрасте ассоциированы с развитием острого инфаркта миокарда.

4. Сочетание эритропении, гиперазотемии (гиперкреатининемии у женщин) и гипергликемии у больных с острым коронарным синдромом указывает на высокий риск летального исхода. Изолированные метаболические нарушения, а также признаки анемии в прогнозе госпитального исхода острого коронарного синдрома малоинформативны.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Anand I.S., Chandrashekhar Y., Ferrari R. *Brit. Heart J.* 1993; 70: 357-362.
- Ania B.J., Suman V.J., Fairbanks V.F., Melton L.J. *Mayo Clin. Proc.* 1994; 69(8): 730-5.
- Barrett-Connor E., Ferrara A. *Diabetes Care* 1998; 21(8): 1236-9.
- Bartnik M., Ryde L., Ferraric R., Malmberg K., Pyorala K., Simoons M., Standl E., Soler-Soler J., Ohrvik J. *Euro Heart J.* 2004; 25: 1880-1890.
- Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T., Macdougall I.C., Watkins P.J. 2001; 24(3): 495-9.
- Ceriello A., Quagliaro L., D'Amico M., Di Filippo C., Marfella R., Nappo F., Berrino L., Rossi F., Giugliano D. *Diabetes*. 2002; 51(4): 1076-82.
- Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W., Evans J.C., Parfrey P.S., Levy D. *Kidney Int.* 1999; 56(6): 2214-9.
- DECODE Study Group. *Diabetes Care* 2003; 26(1): 61-9.
- Hsu C.Y., McCulloch C.E., Curhan G.C. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2002; 13(2): 504-10.
- Foo K., Cooper J., Deaner A., Knight C., Suliman A., Ranjadayalan K., Timmis A.D. *Heart*. 2003; 89: 512-516.
- Franklin K., Goldberg R.J., Spencer F., Klein W., Budaj A., Brieger D., Marre M., Steg P.G., Gowda N., Gore J.M. *Arch. Intern. Med.* 2004; 164(13): 1457-63.
- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C. *New Engl. J. Med.* 2004; 351: 1296-305.
- Granger C.B., Goldberg R.J., Dabbous O.M., Pieper K.S., Eagle K.A., Goodman S.G., Flather M.D., Fox K.A.A. *Arch. Int. Med.* 2003; 163: 2345-2353.
- Guralnik J.M., Eisenstaedt R.S., Ferrucci L., Klein H.G., Woodman R.C. *Blood* 2004; 104(8): 2263-8.
- Jurkovitz C.T., Abramson J.L., Vaccarino L.V., Weintraub W.S., McClellan W.M. *J. Amer. Soc. Nephrol.* 2003; 14(11): 2919-25.
- King H., Aubert R.E., Herman W.H. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-1431.
- Korte W., Cogliatti S.B., Jung K., Riesen W. *Clin. Chim. Acta* 2000; 292(1-2): 149-54.
- Langston R.D., Presley R., Flanders W.D., McClellan W.M. *Kidney Int.* 2003; 64(4): 1398-1405.
- Malmberg K, Ryden L. *Europ. Heart. J.* 1988; 9: 256-64.
- Norhammar A., Tenerz A., Nilsson G., Hamsten A., Efendic S., Ryden L., Malmberg K. *Lancet* 2002; 359(9324): 2140-4.
- Oswald G.A., Smith C.C., Betteridge D.J., Yudkin J.S. *Brit. Med. J.* 1986; 293(6552): 917-22.
- Sabatine M.S., Morrow D.A., Giugliano R.P., Burton P.B., Murphy S.A., McCabe C.H., Gibson C.M., Braunwald E. *Circulation* 2005; 111(16): 2042-9.
- Santopinto J.J., Fox K.A., Goldberg R.J., Budaj A., Pinero G., Avezum A., Gulba D., Esteban J., Gore J.M., Johnson J., Gurfinkel E.P. *Heart*. 2003; 89(9): 1003-8.
- Scheidt-Nave C., Barrett-Connor E., Wingard D.L., Cohn B.A., Edelstein S.L. *Am J Epidemiol.* 1991; 133(6): 565-76.
- Sechi L.A., Catena C., Zingaro L., Melis A., De Marchi S. *Diabetes* 2002; 51: 1226-1232.
- Yun Y.S., Lee H.C., Yoo N.C., Song Y.D., Lim S.K., Kim K.R., Hahn J.S., Huh K.B. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999; 46(3): 223-229.

Поступила 20.05.2005

## ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

В.Г. Мозес

ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия

Приведен опыт консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин в пре- и постменопаузе. Полученные результаты лечения свидетельствуют об его эффективности при клиническом, ультразвуковом, доплерографическом исследовании.

*Ключевые слова: синдром тазовых болей, варикозная болезнь, консервативное лечение*  
*Key words: pelvic aches syndrome, varicose disease, conservative treatment*

Варикозное расширение вен малого таза — одна из главных причин развития синдрома хронической тазовой боли у женщин [4,11,15]. Особенностью заболевания является его прогрессирующее течение и тотальное поражение венозной системы малого таза с возрастом женщины [16]. Основное клиническое проявление этого варикоза — болевой синдром внизу живота различной силы и иррадиации [12]. Так, в медицинском бюллетене клиники Мэйо за 1999 г. отмечается, что болевой синдром на фоне варикоза малого таза явился основной причиной обращения к гинекологу в 10–20% случаев. При этом правильный диагноз поставлен лишь в 2% случаев. Следствием диагностических ошибок было 12–16% неоправданных гистерэктомий [21]. Причем если для подростков характерно доклиническое течение заболевания [10], то у женщин в пре и постменопаузе его частота, по данным нашего исследования, достигает 50,7%.

Полиморфизм клиники заболевания, рост частоты сопутствующей соматической патологии с возрастом женщины и несовершенство ди-

агностики маскируют варикоз малого таза под различную гинекологическую (воспалительные заболевания внутренних гениталий), урологическую (цистит, цисталгии), терапевтическую (колит, болезнь Крона), неврологическую (тазовый плексит, грыжа Шморля) и даже ортопедическую (заболевания тазобедренного сустава) патологию [11,17]. Наличие варикоза и изменения в свертывающей системе, обусловленные снижением эстрогенового фона у женщин в пре- и постменопаузе, значительно повышают риск тромботических осложнений, в том числе тромбоэмболию легочной артерии [14].

В то же время своевременная диагностика заболевания часто не дает облегчения женщинам, страдающим этим недугом, так как на современном этапе развития медицины эффективные схемы его лечения представлены чрезвычайно скудно.

Существуют два противоположных взгляда на лечение варикоза малого таза у женщин. Первый из них сформулирован сосудистыми хирургами в 1975 г., когда О. Craig и J. Hobbs детально разработали инструментальную диагнос-

тику и провели ряд малоуспешных хирургических вмешательств — резекцию широкой связки матки и овариэктомии [20]. На сегодняшний день применяют либо трансфеморальную эмболизацию, либо трансабдоминальное лигирование гонадных вен [2,3,18]. Однако следует отметить негативные стороны оперативных методов лечения: эффективность только при варикозном расширении гонадных вен (овариковарикоцеле); риск, обусловленный оперативным вмешательством у женщин пожилого возраста; высокая частота рецидивов заболевания, особенно при эмболизации гонадных вен [6].

Вторым направлением лечения варикоза является консервативная терапия. Консервативное лечение лишено недостатков оперативных методов лечения и позволяет воздействовать на все венозные коллекторы малого таза. В литературе изложен положительный опыт применения флеботропных препаратов [8], закаливания [9], использования эфферентных методов [13], гирудотерапии [19] у женщин репродуктивного возраста, и в то же время совершенно отсутствуют комплексные схемы консервативного лечения заболевания у женщин в пре- и постменопаузе.

Таким образом, разработка эффективной программы консервативного лечения и профилактики прогрессивного течения варикозного расширения вен малого таза у женщин в пре- и постменопаузе представляется актуальным.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 121 женщина в периоде пре- и постменопаузы — от 55 до 70 лет. Все пациентки были разделены на две группы. В I группу была включена 71 женщина с варикозом малого таза; в группу II вошли 50 женщин без этой патологии. Венозную систему малого таза у всех пациенток изучали клинически; при помощи ультразвукового определения диаметра основных венозных коллекторов малого таза: маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и аркуатных вен по общепринятой методике [5,7,11]; при помощи доплерографического определения пиковой систолической скорости венозного кровотока в маточных венах по общепринятой методике [7].

Всем пациенткам было предложено комплексное лечение заболевания по разработанной схеме, в которую входила фармакотерапия венотропным препаратом, фармакотерапия, направленная на укреп-

ление соединительной ткани, и комплекс лечебной гимнастики.

Из венотропных препаратов применяли детралекс либо эскузан, способные нормализовать тонус основных венозных коллекторов и улучшить венозный и лимфатический отток из малого таза. Флеботропные препараты рекомендовалось принимать в стандартных дозах, курсами по 30 дней. Из средств, направленных на укрепление соединительной ткани, использовался хондроитинсульфат в стандартных дозах, курсом по 30 дней.

Разработанный комплекс лечебной гимнастики решал задачу улучшения венозной гемодинамики в органах малого таза и был основан на применении упражнений, влияющих на экстракардиальные факторы кровообращения [11]. К ним относятся мышечный насос нижних конечностей, перепад внутрибрюшного давления и присасывающее действие диафрагмы [1]. Комплекс упражнений рекомендовалось выполнять ежедневно.

Для оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий I группа женщин с варикозом была разделена на две подгруппы. В группу Ia вошли 35 женщин, выполнявшие все рекомендации по лечению заболевания. В группу Ib вошли 25 женщин, не выполнявшие рекомендации по лечению. Эффективность лечебных мероприятий оценивали клинически, по данным ультразвукового исследования основных венозных коллекторов через 12 мес после проведенного лечения.

Для проверки распределения показателей применялся критерий Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении равенство выборочных средних проверялось при помощи коэффициента Стьюдента, в других случаях использовался критерий Манна-Уитни; относительные показатели сравнивались при помощи критерия  $\chi^2$ . Выборочные параметры, приводимые далее в таблицах, имеют следующие обозначения:  $M$  — среднее,  $m$  — ошибка среднего,  $n$  — объем анализируемой подгруппы,  $p$  — достигнутый уровень значимости. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин обеих групп был примерно одинаков и составил  $62 \pm 0,8$  года в I группе и  $64,6 \pm 0,6$  года во II группе,  $p > 0,05$ . Средняя продолжительность менопаузы у женщин I группы составила  $13 \pm 0,2$  года,  $14 \pm 0,4$  года во II. Основным клиническим симптомом болезни у женщин в пре- и постменопаузе был болевой синдром внизу живота, на который

Таблица 1

**Проявления варикозного расширения вен малого таза у женщин в пре- и постменопаузе при вагинальном исследовании**

Проявления	Группа, %	
	I n = 71	II n = 50
Цианоз стенки влагалища	12,6**	2
Болезненность матки	9,8	6
Тяжи и узелки, пальпируемые по стенке малого таза	49,2*	2
Болезненность внутренней стенки малого таза	49,2*	2
Геморрой	23,9*	8
Варикоз влагалища и вульвы	5,6	0

Примечание. \* – p < 0,001; \*\* – p < 0,05.

Таблица 2

**Данные ультразвукового и доплерографического исследования венозной системы малого таза у женщин**

Локализация	Группа, M ± m		P
	I n = 71	II n = 50	
Диаметр маточных вен (см)			
Справа	1,08 ± 0,05	0,45 ± 0,02	<0,0001
Слева	1,16 ± 0,05	0,49 ± 0,02	<0,0001
Диаметр магистральных (внутренних подвздошных) вен (см)			
Справа	1,7 ± 0,04	0,92 ± 0,02	<0,0001
Слева	1,73 ± 0,04	0,95 ± 0,02	<0,0001
Диаметр яичниковых вен (см)			
Справа	0,46 ± 0,03	0,24 ± 0,02	<0,0001
Слева	0,4 ± 0,03	0,24 ± 0,01	<0,0001
Диаметр аркуатных вен (см)			
	0,38 ± 0,02	0,14 ± 0,008	<0,0001
Пиковая систолическая скорость кровотока в маточных венах (см/сек)			
Справа	1,3 ± 0,4	6,9 ± 0,3	<0,0001
Слева	1,4 ± 0,4	6,3 ± 0,4	<0,0001

жаловались 50,7% женщин I группы, 8% во II, p > 0,001). Болевой синдром у женщин часто провоцировался физической работой (15,5% в I группе и 2% во II, p > 0,001), длительным пребыванием в положении стоя и сидя, 40,8 и 4% соответственно, p > 0,001).

При вагинальном исследовании женщин часто выявляются специфические симптомы заболевания вследствие хронического венозного застоя в малом таза – цианоз влагалища, тяжи и узелки вен, определяемые по внутренней стенке малого таза; болезненность внутренней стенки

малого таза; варикоз вен влагалища и вульвы (табл. 1).

Ультразвуковым критерием варикоза малого таза является дилатация основных венозных коллекторов малого таза. У всех пациенток I группы отмечалось статистически значимое увеличение диаметра маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и аркуатных вен.

Хронический венозный застой в малом таза и дилатация вен приводит к снижению скорости венозного кровотока и статистически значимому снижению пиковой систолической скорости венозного кровотока в маточных венах (табл. 2).

Таким образом, при варикозном расширении вен малого таза у женщин в пре- и постменопаузе характерны выраженные органические нарушения в его венозной системе.

Результатом применения комплекса консервативной терапии был положительный терапевтический эффект, который отметили 85,7% пациенток Ia группы (12% в Ib группе, p < 0,001). Большинство пациенток связывало благоприятный эффект лечения с купированием болевого синдрома внизу живота (табл. 3).

Данные вагинального исследования подтверждают эффективность разработанной схемы лечения (табл. 4). У пациенток Ia группы при вагинальном исследовании достоверно реже выявлялись признаки хронического венозного застоя в малом таза: цианоз влагалища; тяжи и узелки, пальпируемые по стенке малого таза;

Таблица 3

**Клиническая эффективность консервативного лечения**

Показатели	Подгруппа, %	
	Ia n = 35	Ib n = 25
Болевой синдром		
Без изменений	2,8*	76
Менее интенсивный	57,1*	8
Купировался	40**	16
Данные вагинального исследования		
Цианоз стенки влагалища	2,8*	20
Болезненность матки	5,7	16
Тяжи и узелки, пальпируемые по стенке малого таза	20*	76
Болезненность внутренней стенки малого таза	5,7*	88
Геморрой	5,7	16
Варикоз влагалища и вульвы	2,8	12

Примечание. \* – p < 0,001; \*\* – p < 0,05.



Таблица 4

**Эффективность консервативного лечения  
по данным ультразвукового  
и доплерографического исследования  
венозной системы малого таза**

Локализация	Подгруппа, M ± m		P
	Ia n = 35	Ib n = 25	
Диаметр маточных вен (см)			
Справа	0,87 ± 0,01	1,16 ± 0,08	<0,0001
Слева	0,81 ± 0,02	1,19 ± 0,08	<0,0001
Диаметр магистральных (внутренних подвздошных) вен (см)			
Справа	1,13 ± 0,03	1,48 ± 0,05	<0,0001
Слева	1,26 ± 0,01	1,5 ± 0,06	<0,0001
Диаметр яичниковых вен (см)			
Справа	0,52 ± 0,06	0,6 ± 0,01	<0,0001
Слева	0,53 ± 0,05	0,55 ± 0,01	<0,0001
Диаметр аркуатных вен (см)			
	0,16 ± 0,01	0,41 ± 0,05	<0,0001
Пиковая систолическая скорость кровотока в маточных венах (см\с)			
Справа	3,3 ± 0,6	1,3 ± 0,6	=0,024
Слева	3,4 ± 0,6	1,5 ± 0,5	=0,034

болезненность при пальпации внутренней стенки малого таза.

По данным ультразвукового исследования, применение разработанной схемы лечения позволяет приблизить к норме состояние венозной архитектоники органов малого таза (см. табл. 4). Диаметр основных венозных коллекторов органов малого таза у женщин Ia группы после лечения оказался достоверно ниже такового у женщин Ib группы.

Варикозное расширение вен малого таза у женщин — это хроническое рецидивирующее заболевание с выраженным органическим поражением венозной системы с возрастом больных. У женщин в пре- и постменопаузе оно часто осложняется болевым синдромом внизу живота, снижая качество жизни пациенток.

Предложенная схема консервативной терапии позволяет улучшить венозную гемодинамику в органах малого таза, нормализовать тонус

вен и улучшить венозный отток из малого таза. Она лишена недостатков оперативных методов лечения заболевания, а его эффективность, простота и доступность позволяют рекомендовать метод консервативной терапии для широкого использования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова Е.Х., Шапаров Э.А. Медицинский журнал Узбекистана. 1989;8: 34-35.
2. Галкин Е.В., Гранова Л.С., Наумова Е.Б. Вестник рентген. и радиол. 1991;5: 51-59.
3. Галкин Е.В. Материалы международного симпозиума по сосудистой и эндоваскулярной хирургии 26-27 сентября 1991. Алма-Ата; 1991. 110-112.
4. Герасимович Г.И., Сафина М.Р. Акушерство и гинекол. 1996;1: 46-53.
5. Демидов В.Н., Зыкин Б.И. Ультразвуковая диагностика в гинекологии. М.: Медицина; 1990. 221.
6. Згонник Ю.М. Урология и нефрология 1985; 4: 22-25.
7. Зыкин Б.И. Медведев М.В. Допплерография в гинекологии. М.: РАВУЗДПГ, Реальное время; 2000.
8. Кириенко А.И. Новый медицинский журнал 1996; 1-2: 3-7.
9. Мамамтавршвили Д.Г. Болезни вен. М.: Медицина; 1964.
10. Минаева Т.А., Мозес В.Г., Нагорная Н.Д. и др. Прогнозирование, диагностика, профилактика прогрессирующего течения варикозного расширения вен малого таза у женщин раннего репродуктивного возраста (15-20 лет). Кемерово, 2005. 4-7.
11. Мозес В.Г., Ушакова Г.А., Розенберг А.Б. Клиника, диагностика, лечение и профилактика болевого синдрома при варикозе тазовых вен у женщин, перенесших воспалительный процесс внутренних гениталий. Методические рекомендации. Кемерово; 2000. 6.
12. Мозес В.Г., Ушакова Г.А., Минаева Т.А. Мать и дитя в Кузбассе 2005;1: 112-114.
13. Петухов Е.Б., Каралкин А.В., Малютин И.Г. Клин. хирургия 1990;7: 16-18.
14. Репина М.А. Системная энзимотерапия в гинекологии. Санкт-Петербург: Человек, 2002. 5-10.
15. Рымашевский Н.В., Казарян Э.В., Окорочков А.А. Вестник российской ассоциации акушеров — гинекологов 1996; 4: 24-27.
16. Рымашевский Н.В., Маркина В.В., Волков А.Е. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин. Ростов-на-Дону; 2000. 34-49.
17. Савельев В.С., Алекперова Т.В., Адрияшкин В.В. Флебология. М: Медицина; 2001. 257-584.
18. Таразов П.Г., Рыжков В.К., Прозоровский К.В. и др. Акушерство и гинекол. 1995;4: 48-55.
19. Щекотов Г.М. Военный медицинский журнал 1980; 3: 6-8.
20. Craig O., Hobbs J. Clin. Radiol. 1975; 26: 517-525.
21. Mayo Clinic Rochester News, Wednesday, November. 1999; 3:34.

Поступила 14.01.2006

**SUMMARY**

---

V.G. Barskova, F.M. Kudaeva, I.A. Yakunina,  
V.A. Nasonova

**GOUT CLINICAL PECULIARITIES OF AGED**

*Rheumatology Insitution, Moscow*

We have observed 312 primary podagra patients, 59 of them were elder then 65 years old. We conclude that the age of the patient plays a crucial role in a gout clinical currency. The characteristics are short period between attacks, and big number of joints attacked. Podagra of aged is usually accompanied by the diaseases, connected with arteriosclerosis.

N.P. Shilkina, M.A. Lileeva, I.V. Dryazhenkova,  
E.V. Kaufman, A.V. Prokopenko

**THROMBOAGIITIS OBLITERANS  
AND ARTERIOSCLEROSIS OF LOWER  
EXTREMITIES: CLINCAL  
AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS**

*Yaroslavl State Medical academy*

We have observed 106 patients: 30 of them-with Arteriosclerosis, and 70-with Thromboagiitis obliterans. We have used morphological and angioscanning methods. We have created automatic bank of patients data and classified some criteria of Thromboagiitis obliterans. Some of them are: male sex, smoking, the disturbance of distal part of lower extremity of patients, younger then 45, and vasculitis, observed on a biopsy. In Thromboagiitis obliterans small and medium arteries are usually involved, in Arteriosclerosis – big and medium. Thrombophlebitis and phlebothrombosis are usual during Thromboagiitis obliterans.

U.I. Zhukov, V.I. Semin, V.V. Tsurko, E.V. Vinogradova

**ERYTHROCYTES MORPHOLOGICAL CHANGES IN  
GOUT**

*NIC BMT VILAR*

*Moscow Medical Academy of I.M. Sechenov*

We have carried out preliminary morphologic research of peripheral blood and sinovial liquid in podagra. Our aim was to study the structure of erythrocytes in this disease. We conclude that the shape of these cells is changed, there are many morphological types of changed cells and its impossible to predict podagra with these changed forms.

## ОГЛАВЛЕНИЕ—CONTENTS

**ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ**

БОЛЬ В СПИНЕ У ПОЖИЛЫХ

В.В. Цурко . . . . . 3

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДАГРЫ  
У ПОЖИЛЫХВ.Г. Барскова, Ф.М. Кудяева, И.А. Якунина,  
В.А. Насонова . . . . . 11ОБЛИТЕРИРУЮЩИЙ ТРОМБАНГИИТ И  
АТЕРОСКЛЕРОЗ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ:  
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКАН.П. Шилкина, М.А. Лилеева, И.В. Дряженкова,  
Е.В. Кауфман, А.В. Прокопенко . . . . . 15МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ  
ПРИ ПОДАГРЕЮ.И. Жуков, В.И. Семкин, В.В. Цурко,  
Е.В. Виноградова . . . . . 19**ЛЕКЦИИ**БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ:  
ПРОБЛЕМА РАЦИОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

К.А. Лыткина, П.А. Воробьев, В.В. Цурко . . . . . 23

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО  
СИНДРОМА ПРИ ПОДАГРЕ

М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, В.А. Насонова . . . . . 29

**ОБЗОР**РЕВМАТИЧЕСКАЯ ПОЛИМИАЛГИЯ И ВИСОЧНЫЙ  
АРТЕРИИТ

А.В. Глазунов, Е.В. Жилияев, Ф.А. Толдиева . . . . . 34

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЕ СВЯЗИ В  
ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ АРТРОЗА И ИХ ОПРЕДЕЛЯЮЩАЯ  
РОЛЬ В МЕТОДЕ ЛЕЧЕНИЯА.А. Надеев, Д.Н. Малютин, С.В. Иванников,  
А.А. Надеев . . . . . 47**EDITORIAL**

BACK PAIN OF AGED PATIENTS

V.V. Tsurko . . . . . 3

**ORIGINAL ARTICLES**GOUT CLINICAL PECULIARITIES  
OF AGEDV.G. Barskova, F.M. Kudaeva, I.A. Yakunina,  
V.A. Nasonova . . . . . 11THROMBOANGITIS OBLITERANS AND  
ARTERIOSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES:  
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICSN.P. Shilkina, M.A. Lileeva, I.V. Dryazhenkova  
E.V. Kaufman, A.V. Prokopenko . . . . . 15ERYTHROCYTES MORPHOLOGICAL CHANGES  
IN GOUTU.I. Zhukov, V.I. Semin, V.V. Tsurko,  
E.V. Vinogradova . . . . . 19**LECTURES**PAIN SYNDROME IN OSTEOARTHRITIS:  
PROBLEMS OF RATIONAL THERAPY

K.A. Lytkina, P.A. Vorobiev, V.V. Tsurko . . . . . 23

METABOLIC SYNDROME CLINICAL SENSE  
IN GOUT

M.S. Eliseev, V.G. Barskova, V.A. Nasonova . . . . . 29

**REVIEW**RHEUMATIC POLIMYALGY AND TEMPORAL  
ARTERITIS

A.V. Glazunov, E.V. Zhilyaev, F.A. Toldieva . . . . . 34

**PRACTITIONERS ASSISTANCE**CAUSAL AND CONSEQUENTIAL LINKS  
IN ARTHRITIS ETHIOPATHOGENESIS  
AND TREATMENT MEASURESA.A. Nadeev, D.N. Malutin, S.V. Ivannikov,  
A.A. Nadeev . . . . . 47

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ**

АРТРОФОН В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА  
 Б.А. Алиханов . . . . . 51

**СРОЧНО В НОМЕР**

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ  
 СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
 У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ. ЛЕЧЕНИЕ  
 ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ  
 С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ  
 А.И. Мартынов, Г.Н. Гороховская, А.И. Завьялова,  
 Э. Пресеchenская, И.Г. Аксенов . . . . . 55

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ И АНЕМИЯ  
 ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ.  
 ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
 Р.Т. Сайгитов, М.Г. Глезер, Д.П. Семенцов,  
 Н.А. Мальгина . . . . . 62

ЛЕЧЕНИЕ ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН  
 МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН В ПРЕ- И  
 ПОСТМЕНОПАУЗЕ  
 В.Г. Мозес . . . . . 70

**SUMMARY . . . . . 74**

**REMEDIES**

ATROPHON IN OSTEOARTHRITIS TREATMENT  
 B.A. Alikhanov . . . . . 51

**URGENT ISSUE**

CONTEMPORARY ASPECTS  
 OF CARDIO-VASCULAR DISEASES  
 OF DIABETES PATIENTS.  
 ISCHEMIA TREATMENT OF DIABETES  
 PATIENTS  
 A.I. Martynov, G.N. Gorokhovskaya, A.I. Zavyalova,  
 E. Presechenkaya, I.G. Aksenov . . . . . 55

METABOLIC DISTURBANCES AND ANEMIA  
 IN ACUTE CORONARY SYNDROME.  
 AGE PECULIARITIES  
 R.T. Saygitov, M.G. Glezer, D.P. Sementsov,  
 N.A. Malygina . . . . . 62

VARIX DILATATION TREATMENT  
 OF PRE- AND POSTMENOPAUSAL  
 PATIENTS  
 V.G. Mozes . . . . . 70

**SUMMARY . . . . . 74**