

*На правах рукописи*

**Широкова Ксения Юрьевна**

**КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ  
ДИАЦЕРЕИНА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ  
СУСТАВОВ, КОМОРБИДНЫХ ПО ОЖИРЕНИЮ И  
САХАРНОМУ ДИАБЕТУ 2 ТИПА**

**14.01.04 - внутренние болезни**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Ярославль – 2016**

Диссертация выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Носков Сергей Михайлович**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гематологии и гериатрии ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

**Цурко Владимир Викторович**

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России

**Наумов Антон Вячеславович**

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г. в \_\_\_\_\_ на заседании диссертационного совета Д 208.084.04 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, 9).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России: 390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук, профессор

**Бутов Михаил Александрович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность проблемы

Остеоартроз (ОА) представляет собой наиболее актуальную проблему для общетерапевтической практики и ревматологии. Он является одним из самых часто встречаемых возрастных заболеваний человека с распространенностью, достигающей 15% (Галушко Е.А., 2011; Алексеева Л.И. и др., 2014; Наумов А.В. и др., 2015; Hunter D. et al., 2014). В группе дегенеративно-дистрофических болезней костно-суставного аппарата вклад ОА равен 70–80% (Фоломеева О.М. и др., 2008). Хронические локальные и генерализованные боли с выраженным ухудшением функционального статуса при часто недостаточной эффективности консервативной терапии и хирургического лечения ухудшают качество жизни и способствуют ранней инвалидизации (Насонова В.А. и др., 2009; Шостак Н.А., 2012; Бадочкин В.В., 2013; Якушин С.С. и др., 2014).

В последнее десятилетие акценты в лечении ОА коленных суставов (КС) сместились в сторону противовоспалительной терапии (Каратеев А.Е., 2010, 2014; Михлина Н.М. и др., 2010; Vista E.S. et al., 2011). Согласно современным рекомендациям приоритеты отдаются пероральным и наружного применения нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и локальному введению кристаллических стероидных средств (Насонов Е.Л., 2010; Hochberg M.C. et al., 2012; McAlindon T.E. et al., 2014). Однако общепризнанным фактом является достаточно низкая приверженность лечению НПВП, в том числе, из-за недостаточной эффективности и высокой опасности риска осложнений сопутствующей кардиоваскулярной и гастроинтестинальной патологии (Цурко В.В. и др., 2014; Шостак Н.А. и др., 2014; Каратеев А.Е., 2015). Особенно важным это положение является для больных ОА КС, протекающим на фоне ожирения (Ож) и сахарного диабета (СД) 2 типа—при метаболическом субфенотипе ОА.

Открытия в области изучения роли интерлейкинов (ИЛ) в воспалении привели к появлению новых лекарственных средств с анти-ФНО-альфа и

анти-ИЛ-1 эффектом. Применение анти-ИЛ-1 препаратов обосновывается также гиперэкспрессией ИЛ-1 в синовиальной оболочке, хряще и субхондральной кости суставов при ОА и доказательством его важной роли в патогенезе заболевания (Цурко В.В., 2011; Алексеева Л.И., 2015; Shin K. et al., 2013). В терапии ОА на сегодня используются следующие биологические препараты с анти-ИЛ-1 эффектом: антагонист рецептора ИЛ-1 (анакинра) и активированная кондиционированная сыворотка (Носков С.М., 2012; Moser S., Baltzer A.W., 2012). Однако в связи с большим предпочтением для пациентов применения пероральных медикаментозных средств более актуальным для длительного лечения ОА является использование перорального препарата с анти-ИЛ-1 эффектом – диацереина (Балабанова Р.М., 2010, 2013; Наумов А.В., 2015, 2016). Диацереин относится к группе симптоматических препаратов медленного действия, отличающихся хорошей переносимостью и минимальным количеством нежелательных эффектов в терапии ОА (Лила А.М. и др., 2016; Лучихина Л.В., Каратеев Д.Е., 2016; Pavelka K. et al., 2007, 2016). Имеющиеся рекомендации по применению диацереина при ОА разработаны без учета возможного наличия у пациентов сопутствующего ожирения и СД 2 типа, присутствие которых может в большей или меньшей степени оказывать влияние на фармакокинетику и фармакодинамику лекарства. Имеющиеся данные о позитивных результатах применения диацереина у больных СД 2 типа делают вопрос изучения особенностей применения этого препарата у больных ОА, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, еще более значимым (Ramos-Zavala M.G. et al., 2011).

### **Цель исследования**

Для оптимизации и персонализации терапии больных ОА оценить клиническое значение лечения диацереином больных ОА коленных суставов с сопутствующим СД 2 типа в сравнении с пациентами, коморбидными по ожирению; обосновать оптимальную длительность курсового лечения с анализом динамики показателей углеводного и липидного обмена и маркеров сосудистого поражения.

### **Задачи исследования**

1. Определить клиническую эффективность трехмесячного курса лечения диацереином у больных ОА коленных суставов, коморбидных по Ож и СД 2 типа с анализом его переносимости и безопасности.
2. Выяснить влияние диацереина на нарушения углеводного обмена и инсулинорезистентность у пациентов с Ож и СД 2 типа.
3. Изучить показатели липидного обмена, компонентный состав тела у больных ОА при лечении диацереином.
4. Исследовать действие приема диацереина на концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и нитрат-ионов в периферической крови.
5. Определить показатели скорости распространения пульсовой волны по артериям у больных ОА при лечении диацереином.

### **Научная новизна работы**

Впервые показано, что у пациентов с ОА коленных суставов, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, курсовое применение диацереина в дозе 100 мг в сутки в течение трех месяцев обеспечивает явное положительное клиническое действие с максимальной эффективностью к окончанию курса терапии.

Установлено, что у больных ОА с сопутствующим СД 2 типа диацереин способствует улучшению нарушенных показателей углеводного обмена: снижает препрандиальную гликемию, увеличивает концентрацию С-пептида, улучшает метаболический индекс и функциональную способность  $\beta$ -клеток. Нежелательное воздействие диацереина на состояние углеводного и липидного обмена у больных ОА с сопутствующим ожирением отсутствует.

Выявлено, что применение диацереина при ОА у коморбидных по ожирению и СД 2 типа пациентов нормализует уровень нитрат-ионов в крови и снижает скорость распространения пульсовой волны по артериям у больных ОА с ожирением.

**Теоретическая значимость исследования:** полученные данные расширяют знания о возможностях консервативного лечения первичного ОА с коморбидными состояниями, особенностях действия диацереина на суставной статус, показатели углеводного и липидного обмена и маркеры сосудистого поражения. Они могут быть использованы в качестве теоретического обоснования выбора препарата для терапии пациентов с ОА с преимущественным поражением КС с коморбидным ожирением и СД 2 типа.

### **Практическая значимость исследования**

Показано, что для достижения развернутого клинического эффекта у больных ОА, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, требуется как минимум трехмесячный курс лечения диацереином в дозе 100 мг в сутки.

Доказана способность диацереина улучшать состояние углеводного обмена, что предполагает его избирательное назначение именно больным ОА, коморбидным по СД 2 типа.

В качестве методов объективного контроля эффективности лечения диацереином больных ОА с сопутствующим ожирением и СД 2 типа можно использовать определение нитрат-ионов в плазме или цельной крови или исследование жесткости сосудистой стенки.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Курсовая трехмесячная терапия диацереином ОА КС с коморбидным ожирением и СД 2 типа обладает значимым позитивным клиническим эффектом, плавно нарастающим к окончанию курса лечения.
2. Обнаружено положительное влияние диацереина на углеводный обмен и отсутствие влияния на липиды крови и концентрацию С-реактивного белка у больных ОА с ожирением и СД 2 типа.
3. Жесткость сосудистой стенки артерий у пациентов с ОА достоверно коррелировала с болевыми характеристиками суставного синдрома и снижалась при ОА с Ож после трехмесячного курса применения диацереина.
4. В группе пациентов с ОА КС и коморбидным ожирением терапия диацереином сопровождалась нарастанием внутриклеточной гидратации,

увеличением активной (мышечной) клеточной массы тела и снижением концентрации нитрат-ионов в периферической крови.

5. Терапия диацереином в течение трех месяцев больных ОА с ожирением и СД 2 типа характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой нежелательных явлений.

### **Достоверность результатов**

Результаты, полученные автором, основаны на изучении достаточного объема фактического материала. Достоверность показателей определялась с помощью t-критерия Стьюдента, основанного на предположении, что сравниваемые выборки принадлежат к нормальным распределениям. При непараметрическом распределении использовались тесты Уилкоксона, Манна-Уитни. Для оценки различий качественных и полуколичественных показателей, анализа таблиц сопряженности использовали критерий  $\chi^2$ . Выявление взаимосвязей изучаемых признаков осуществлялось с помощью корреляционного анализа с вычислением коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). За уровень достоверности принимали  $p < 0,05$ .

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации представлены на V и VI съездах ревматологов России (Москва, 2009, 2013), конкурсе студенческих научных работ «Ярославль на пороге тысячелетия» (Ярославль, 2009), Европейском конгрессе EULAR (Рим, 2010), II Всероссийском Конгрессе ревматологов (Ярославль, 2011), I Евразийском Конгрессе ревматологов (Алматы, 2012), VII Всероссийской конференции ревматологов России (Владимир, 2012), Всероссийской научно-практической конференции с Международным участием (Ярославль, 2013), XIII Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии (Санкт-Петербург, 2013), III съезде терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 2016).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты работы внедрены в практику работы терапевтического, ревматологического и поликлинического отделений ГАУЗ ЯО «Клиническая

больница №3», терапевтического и поликлинического отделений ГУЗ ЯО «Клиническая больница №9» г. Ярославля, ревматологического и поликлинического отделений, эндокринологического центра НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ярославль ОАО «РЖД», терапевтического и ревматологического отделений ОГБУЗ «Городская больница г. Костромы», терапевтического отделения ОГБУЗ «Костромской областной госпиталь для ветеранов войн», а также используются при обучении студентов на кафедрах факультетской терапии с военно-полевой терапией и госпитальной терапии с профпатологией ЯГМУ, клинических ординаторов и интернов на кафедре терапии института последипломного образования ЯГМУ.

### **Публикации**

По теме диссертации издано 1 учебное пособие и опубликовано 22 печатных работы, в том числе 7 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, шести глав, включающих литературный обзор, материалы и методы исследования, собственные данные и обсуждение результатов, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 142 страницах машинописного текста, иллюстрирована 27 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает 215 источников, из них 78 отечественных и 137 зарубежных работ.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа основана на наблюдении за 104 пациентами с достоверным диагнозом ОА КС согласно критериям Американской ревматологической ассоциации, имеющими коморбидную патологию в виде Ож и СД 2 типа. По направлению терапевта, ревматолога или эндокринолога они обследовались и находились под наблюдением на кафедре госпитальной терапии с профпатологией ЯГМУ. Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия коморбидности по Ож и СД 2 типа:

ОА+Ож=40 человек (38,5%), ОА+Ож+СД 2 типа=64 человека (61,5%). Так как все больные с ОА, коморбидные по СД 2 типа, страдали также и Ож, далее по тексту эта группа будет обозначаться как ОА+СД 2 типа.

Критерии включения больных в исследование: пациенты в возрасте 18-70 лет с первичным ОА и наличием клинически выраженного достоверного гонартроза с признаками синовита и неэффективностью приема НПВС; боль в суставах по ВАШ не менее 40 мм; сопутствующий СД 2 типа на терапии сахароснижающими препаратами; ИМТ не менее 30 кг/м<sup>2</sup>; отсутствие приема любого медленно действующего симптом-модифицирующего препарата в течение 6 мес. до включения в исследование; отсутствие внутрисуставных вливаний глюкокортикостероидных препаратов в течение 1 месяца до включения в исследование; согласие подписать информированное согласие и приходить на осмотры 1 раз в месяц в течение 3 месяцев.

Критерии исключения из исследования: 0 и IV рентгенологическая стадия гонартроза по Келлгрэн-Лоуренс; другие ревматические заболевания суставов и мягких тканей; артериальная гипертензия выше 2-й степени; тяжелые формы заболеваний внутренних органов и сосудов (ИБС, варикозная болезнь вен ног, атеросклероз сосудов нижних конечностей и головного мозга); застойная ХСН III–IV функционального класса по NYHA; терминальные стадии диабетических микроангиопатий (отслойка сетчатки, хроническая болезнь почек); синдром диабетической стопы в стадии декомпенсированных инфицированных трофических язв; онкозаболевания; беременность и лактация; неадекватность оценки своего состояния, психические расстройства.

Контрольная группа в потенциометрических методах обследования состояла из 26 субъектов, которые были сопоставимы с основной группой по возрасту и полу и не предъявляли жалоб на болевые ощущения в суставах, с ранее не установленным диагнозом ОА.

Клиническая характеристика больных ОА КС, коморбидных по Ож и СД 2 типа, на момент их первичного обследования представлена в табл. 1.

Основные клинико-демографические характеристики исследуемых групп пациентов с остеоартрозом коленных суставов

Показатели	Всего	ОА+Ож	ОА+СД 2 т
Число больных, абс.	104	40	64
Пол: женщины, абс., (%)	98 (94,2)	38 (95,0)	60 (93,8)
мужчины, абс., (%)	6 (5,8)	2 (5,0)	4 (6,2)
Средний возраст, лет, М±δ	58,5±6,1	57,5±5,2	59,2±6,5
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> , М±δ	40,9±5,8	41,2±5,2	40,7±6,2
Степень ожирения: М±δ	2,3±0,7	2,5±0,6	2,3±0,7
1, абс., (%)	10 (9,6)	2 (5,0)	8 (12,5)
2, абс., (%)	48 (46,2)	18 (45,0)	30 (46,9)
3, абс., (%)	46 (44,2)	20 (50,0)	26 (40,6)
Коэффициент талия/бедра, М±δ	0,88±0,06	0,85±0,05	0,89±0,06
Окружность талии, см, М±δ	110,3±10,4	108,8±9,8	111,3±10,8
Окружность бедер, см, М±δ	126,1±11,3	128,8±11,8	124,6±10,8
Длительность СД, лет, Ме (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	2,25 (1,5-6)	-	2,25 (1,5-6)
среднее значение, лет	[3,6]		[3,6]
Длительность ОА, лет, Ме (Q <sub>25</sub> -Q <sub>75</sub> )	10 (5,75-11)	7(3,75-12)	10(7,75-11,5)
среднее значение, лет	[9,7]	[8,9]	[10,2]
Течение ОА:			
медленнопрогрессирующее, абс.,(%)	104 (100)	40 (100)	64 (100)
Локализованный ОА, абс., (%)	38 (36,5)	8 (20,0)	30 (46,9)
Генерализованный ОА: всего, абс.,(%)	66 (63,5)	32 (80,0)	34 (53,1)
в том числе узелковый, абс., (%)	41 (62,1)	24 (75,0)	17 (50,0)
в том числе безузелковый, абс., (%)	25 (37,9)	8 (25,0)	17 (50,0)
Рентгенологическая стадия: I, абс.(%)	8 (7,7)	0 (0)	8 (12,5)
II, абс.(%)	48 (46,15)	20 (50,0)	28 (43,75)
III, абс.(%)	48 (46,15)	20 (50,0)	28 (43,75)
Сопутствующая патология: абс., (%)			
ГБ	88 (84,6)	36 (90,0)	52 (81,3)
ИБС	32 (30,8)	14 (35,0)	18 (28,1)
Заболевания ЖКТ	52 (50,0)	13 (32,5)	39 (60,9)
Заболевания щитовидной железы	38 (36,5)	9 (22,5)	29 (45,3)
Варикозная болезнь вен ног	53 (50,9)	25 (62,5)	28 (43,8)
Заболевания мочевыводящих путей	10 (9,6)	5 (12,5)	5 (7,8)
Заболевания органов дыхания	2 (1,9)	0 (0)	2 (3,1)
Остеохондроз позвоночника	20 (19,2)	8 (20,0)	12 (18,8)

Информированное согласие, которое в письменном виде давалось всеми пациентами, вошедшими в исследование, прошло экспертную оценку и было одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава

России. Обследуемым пациентам проведено подробное клиническое исследование, включая измерение антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, коэффициент талия/бедра) и физикальный осмотр по органам и системам. Суставной статус, в том числе КС, оценивался с помощью определения боли по ВАШ, опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index); болезненности при пальпации суставной щели и периартикулярных точек; утренней скованности в минутах и баллах; окружности, хруста, амплитуды движений КС; времени при выполнении шаговых проб; работоспособности мышц бедра в динамической гравиметрической пробе (ДГП); тяжести ОА КС по индексу Лекена. Оценка качества жизни (КЖ) осуществлялась с помощью опросника EuroQol – 5D (European Quality of Life Questionnaire), суммарного индекса WOMAC, анкеты оценки здоровья пациентов HAQ (Health Assessment Questionnaire).

Исследования лабораторных показателей крови проводились в лицензированных учреждениях г. Ярославля: диагностический центр «МедИнКом» (директор – д.м.н., профессор А.А. Баранов), клиническо-диагностическая лаборатория ГАУЗ ЯО «КБ №3» (главный врач – С.В. Якушев), а также на кафедре биоорганической и общей химии ЯГМУ (заведующий кафедрой – д.м.н., профессор П.П. Потапов). Инструментальные методы исследования проводились на клинической базе кафедры госпитальной терапии с профпатологией ЯГМУ в ГАУЗ ЯО «КБ №3» в отделениях лучевой и функциональной диагностики.

Панель лабораторных тестов включала: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови на билирубин, трансаминазы, креатинин, липидный спектр, общий белок, мочевую кислоту, МНО, препрандиальную глюкозу в плазме крови. Определение гликированного гемоглобина (HbA1c) в плазме крови (в %) осуществлялось стандартными наборами, сертифицированными в соответствии с NGSP (Национальная программа по стандартизации HbA1c, США) или IFCC (Международная федерация клинической химии) на автоматическом

биохимическом анализаторе «Сапфир-400» (Япония). Для определения С-пептида (в нг/л) и свободного инсулина в сыворотке крови (в мкЕ/мл) использовался иммунохемилюминесцентный метод, осуществляемый на автоматическом анализаторе Immulite 2000; производитель наборов США. Рассчитывались математические модели индексов инсулинорезистентности НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), НОМА %В, индекс CARO, метаболический индекс (МИ). Уровень hsCRP (в мг/л) в крови определяли высокочувствительным методом лазерной нефелометрии согласно инструкции набора реагентов CardioPhase hsCRP компании Siemens (США). Титр нитрат-ионов (в ммоль/л) в плазме и цельной крови измерялся с помощью потенциометра ЭВ-74. Рентгенография КС производилась в двух стандартных проекциях. Ультразвуковое исследование КС осуществлялось на ультрасонографе «Vivid-3» (Japan) с использованием линейных датчиков с частотой 7,5-10 МГц. Для исследования компонентного состава тела у пациентов применяли биоимпедансный анализатор внутренних сред организма «Диамант АИСТ-мини» (Россия). Определение региональной жесткости сосудистой стенки по скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) по сосудам эластического и мышечного типа осуществлялось на аппарате Поли-Спектр-СПВ (Нейрософт, Россия).

В табл. 2 отражена структура клинического испытания.

Таблица 2

Структура клинического испытания

Этапы исследования	ОА КС, n=104	
	ОА+Ож, n=40	ОА+СД 2 типа, n=64
1	Анализ корреляционной зависимости клинических показателей и ряда параметров, отражающих нарушения углеводного и липидного обмена, ультразвуковых характеристик суставного поражения и маркеров сосудистого поражения	
2	Терапия диацереином 100 мг/сутки в течение 3 месяцев	
	ОА+Ож, n=21	ОА+СД 2 типа, n=32
	Оценка эффективности, безопасности и влияния диацереина на суставной статус, углеводный и липидный обмен, компонентный состав тела и маркеры сосудистого поражения	

Первый этап включал обследование 104 больных ОА с Ож и СД 2 типа. На втором этапе производилась оценка комплексной эффективности и безопасности антиревматического противовоспалительного средства, обладающего симптом-модифицирующим эффектом замедленного действия при ОА, диацереина (Артродарин®, TRB Chemedica International S.A.). Диацереин назначался по 50 мг 2 раза в сутки в течение трех месяцев. Группа больных ОА+Ож, участвующих во втором этапе исследования, состояла из 21 человека, группа ОА+СД 2 типа - из 32 человек. В ходе второго этапа исследования по одному пациенту из каждой группы были выведены из-за послабления стула до 5 раз в день и дискомфорта в животе в течение первой недели лечения, 1 больной с ОА+СД 2 типа выбыл из-за перемены места жительства. Пациентов наблюдали в течение трех месяцев с контрольными точками: исходно, через 1, 2 и 3 месяца от начала терапии диацереином.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение величины дневной боли по ВАШ и индексу WOMAC после проведения трехмесячного курса терапии диацереином представлено в таблице 3. Результаты динамики боли по ВАШ к третьему месяцу терапии достоверно лучше итогов после первого месяца лечения в обеих группах. В отличие от больных ОА с Ож, у пациентов с ОА и СД 2 типа снижение боли по WOMAC наблюдается каждый месяц по сравнению с предыдущим.

Таблица 3

Динамика суставной боли по ВАШ и WOMAC при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
<b>ОА КС + Ож</b>				
ВАШ день (мм)	55(50-70) [57,3]	47(32-60) * [46,9]	40(30-40) * [38,3]	36(20-40) *# [32,7]
WOMAC – боль (баллы)	13(12-14) [13,8]	11(10-12) * [11,5]	10(9-10) * [10,2]	9(8-10) *# [9,4]
<b>ОА КС + СД 2 типа</b>				
ВАШ день (мм)	53(20-100) [57,8]	36(10-100) * [40,6]	36(0-80) * [37,4]	31,5(10-80) *# [35]
WOMAC – боль (баллы)	14(13-17) [14,3]	12(9,5-13) * [12,05]	11(8-14) *# [11,15]	8(7-11) *# [9,31]

Примечание: знаками \* и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ( $p < 0,05$ )

Результаты изучения пальпаторной болезненности целевого КС при лечении больных ОА диацереином представлены в табл. 4 и на рис. 1.

Таблица 4

## Динамика болезненности КС у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
<b>ОА КС + Ож</b>				
Суставная щель (баллы)	2(0,1-3) [1,78]	0,3(0,1-1) * [0,5]	0,75(0,1-1) * [0,73]	0,3(0,1-1) * [0,6]
Периартикулярн. индекс (баллы)	1,13(0,23-2,03) [1,17]	0,63(0,1-1,6) [0,74]	0,52(0,23-1,6) * [0,68]	0,42(0,1-0,97) * [0,74]
<b>ОА КС + СД 2 типа</b>				
Суставная щель (баллы)	2(1-3) [1,88]	1(0,5-2) * [1,34]	0,5(0,1-1) * [0,66]	0,1(0,1-0,5) * [0,43]
Периартикулярн. индекс (баллы)	1,06(3-1,61) [1,34]	0,84(0,62-1,06)* [0,91]	0,57(0,27-0,64)*# [0,54]	0,25(0,22-0,56)*# [0,41]

Примечание: знаками \* и # обозначены достоверные различия с исходными данными и результатами 1-го месяца наблюдения по парному критерию Уилкоксона ( $p < 0,05$ )

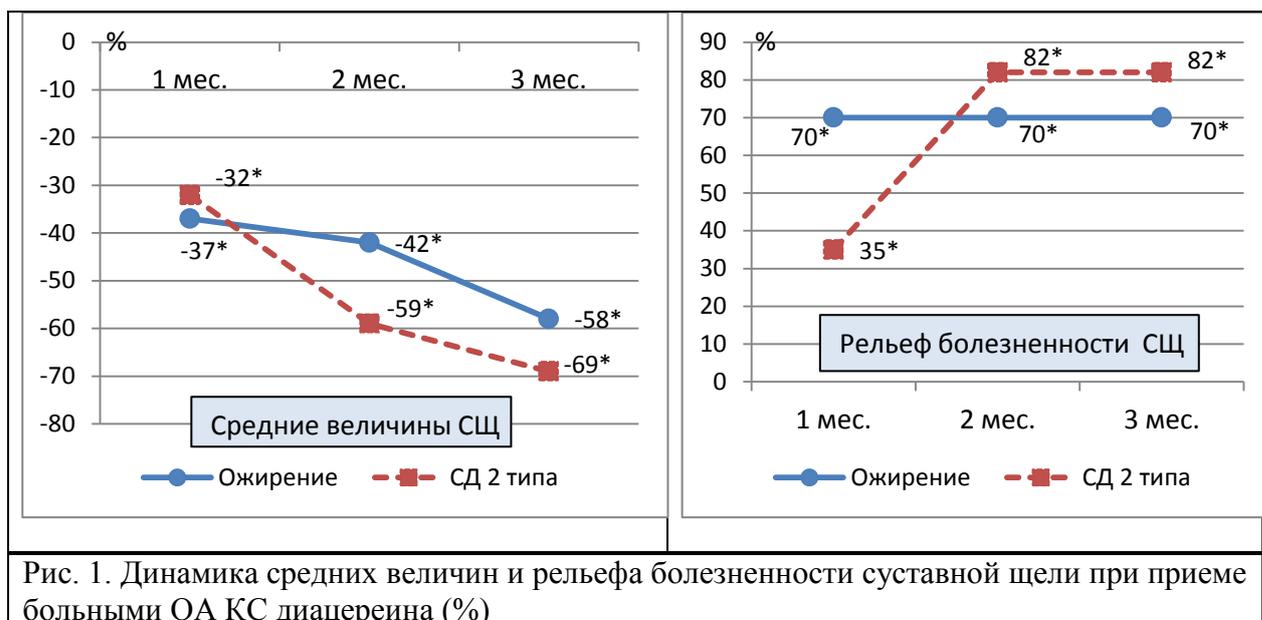


Рис. 1. Динамика средних величин и рельефа болезненности суставной щели при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак \* ( $p < 0,05$ ) внутри группы по сравнению с исходно

Степень уменьшения болезненности суставной щели при пальпации и число лиц, достигших 50%-го снижения боли, сравнимо в группах с сопутствующим Ож и СД 2 типа. Профиль периартикулярной болезненности у больных ОА+Ож достоверно возрастает только к окончанию трех месяцев лечения ( $\chi^2_{0-3}=7,91$ ,  $p=0,005$ ). У пациентов с СД 2 типа улучшение профиля также отсутствует после одного месяца терапии, но отмечается к окончанию второго месяца наблюдения ( $\chi^2_{0-2}=10$ ,  $p=0,002$ ) и сохраняется на этом уровне до окончания 3-го месяца наблюдения.

Динамика функциональной несостоятельности КС по опросникам Лекена и WOMAC при лечении диацереином представлена на рис. 2. И у больных ОА КС с Ож, и у пациентов с ОА КС и СД 2 типа этот показатель при терапии диацереином снижается в равной степени, начиная с первого месяца лечения, достигая максимума к окончанию третьего месяца терапии.

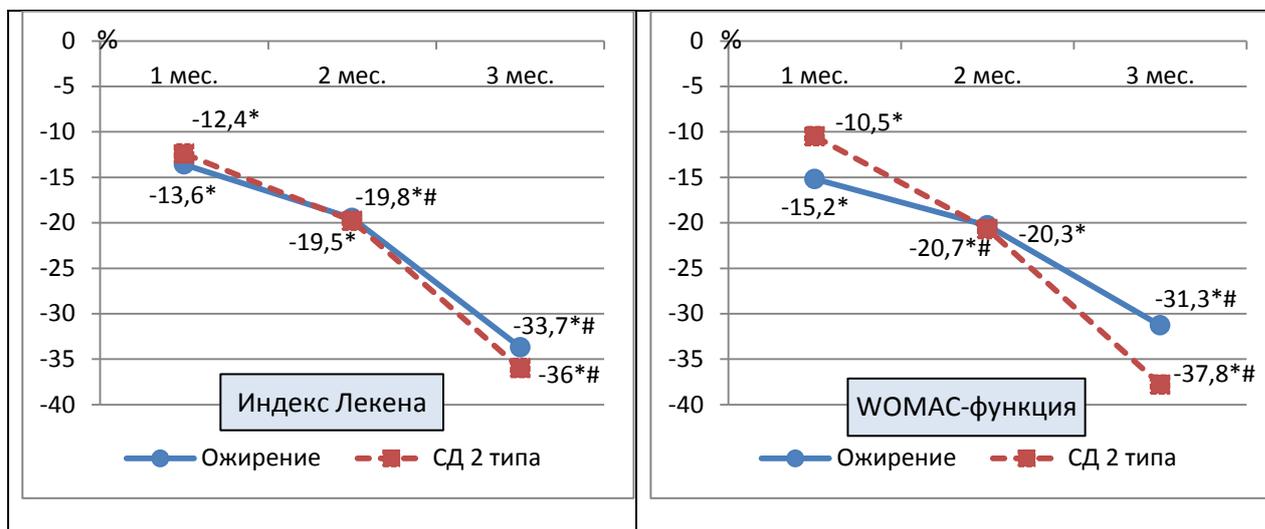


Рис. 2. Трехмесячная динамика средних величин индекса Лекена и функциональной компоненты индекса WOMAC при приеме больными ОА КС диацереина (%)

Примечание: знак \* ( $p < 0,05$ ) внутри группы по сравнению с исходно, # ( $p < 0,05$ ) – внутри группы по сравнению с 1-м месяцем терапии

Результаты изменения функции КС у больных ОА при проведении курса лечения диацереином представлены в табл. 5. Только к окончанию трехмесячного курса терапии наблюдается увеличение объема движений, сравнимое у лиц с сопутствующим Ож и с коморбидным СД 2 типа.

Таблица 5

Изменение функции КС у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
<b>ОА КС + Ож</b>				
Гониометрия (градусы)	90(79-100) [90,8]	96(86-99) [93,6]	98(91-99) [101,7]	103(101-109) *# [104]
Мощность разгибателей (Дж)	26,7(13,7-42,9) [33,1]	32,7(26,1-48,3) [38,9]	43,5(29,9-56,5) [57,2]	89,9(49,9-121,7)* [97,5]
<b>ОА КС + СД 2 типа</b>				
Гониометрия (градусы)	100(86-106) [93,8]	102(90-108) [98,6]	103(90-108) [98,8]	111(95-120) *# [105,6]
Мощность разгибателей (Дж)	22,6(13,1-38,9) [27,4]	26,8(12,9-39,3) [29,8]	43,9(28,8-56,6)* [45,8]	68,6(26,6-97,2)*# [65,6]

Примечание: \* - по сравнению с исходно; # - по сравнению с 1-м месяцем ( $p < 0,05$ )

Достоверный характер изменений мощности мышц разгибателей КС в группе ОА+Ож отмечен только после третьего месяца наблюдения ( $Z_{0-3}=2,38$ ;

$p=0,017$ ), в группе ОА+СД 2 типа - к завершению как второго ( $Z_{0-2}=2,11$ ;  $p=0,03$ ), так и третьего ( $Z_{0-3}= 2,93$ ;  $p=0,003$ ) месяца приема препарата.

Средние величины времени выполнения лестничной пробы у пациентов ОА+Ож в сроки 0, 1, 2 и 3 месяца составляют 25,8; 23,4; 22,4 и 21,7 сек. У больных ОА+СД 2 типа - 28,4; 24,8; 23,3 и 21 сек. Но, если в группе ОА+Ож скорость ходьбы стабилизируется на достигнутом уровне, то при СД 2 типа к окончанию 3-го месяца применения диацереина результаты достоверно лучше итогов первого месяца лечения ( $Z=2,48$ ;  $p=0,01$ ).

Качество жизни по индексам НАQ, WOMAC, опроснику EQ-5D у больных ОА прогрессивно улучшается от окончания первого месяца к завершению лечения совершенно одинаково как при ОА+Ож, так и при ОА+СД 2 типа. При ОА+Ож не наблюдается изменений по шкалам «передвижение» и «боль и дискомфорт» по опроснику EQ-5D (табл. 6).

Таблица 6

## Показатели качества жизни у больных ОА при терапии диацереином

Показатели	Исходно	1 мес.	2 мес.	3 мес.
<b>ОА КС + Ож</b>				
Индекс НАQ (у.е.)	1(0,75-1,25) [1,05]	0,75(0,625-1) * [0,81]	0,688(0,625-1) * [0,77]	0,625(0,25-0,875)*# [0,64]
Индекс WOMAC (б.)	66,5(61-72) [68,5]	55(50-61) * [57,2]	53,5(49-55) *# [52,8]	45,5(41-51) *# [46,5]
EQ-5D (у.е.)	2(2-2,2) [2,07]	1,8(1,8-2) * [1,82]	1,8(1,6-2) * [1,77]	1,6(1,4-1,6) *# [1,57]
<b>ОА КС + СД 2 типа</b>				
Индекс НАQ (у.е.)	1(0,875-1,125) [1,02]	0,875(0,75-1,125)* [0,87]	0,75(0,375-0,875)*# [0,72]	0,5(0,375-0,75)*# [0,56]
Индекс WOMAC (б.)	68(62-80) [70,4]	60,5(56,5-70) [62,1]	54(49-65) *# [55,5]	42(37-49) *# [44,1]
EQ-5D (у.е.)	2,2(2-2,2) [2,11]	1,9(1,8-2) * [1,88]	1,8(1,6-2) *# [1,79]	1,6(1,4-1,6) *# [1,51]

Примечание: \* - по сравнению с исходно; # - по сравнению с 1-м месяцем ( $p<0,05$ )

Проведенный корреляционный анализ показывает, что все исследуемые параметры углеводного обмена (препрандиальная глюкоза в плазме крови, HbA1c, C-пептид, инсулин крови, индекс НОМА-IR) определенным образом ассоциируются с клиническими проявлениями ОА КС. Так, все они корреляционно связаны с продолжительностью утренней скованности ( $r$  от 0,36 до 0,48). Уровень гликемии в значительной степени

определяет интенсивность субъективной боли ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ), тогда как С-пептид и инсулин соотносятся также и с выраженностью функциональной недостаточности коленных суставов ( $r=0,60$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Выявлена обратная зависимость С-пептида с толщиной синовиальной оболочки ( $r=-0,50$ ,  $p<0,05$ ) и длительностью СД ( $r=-0,63$ ,  $p<0,05$ ), инсулина - с массой тела ( $r=-0,32$ ,  $p<0,05$ ). Гликемия и С-пептид прямо коррелируют с жесткостью стенки артерий эластического типа ( $r=0,30$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ), инсулин - с количеством внеклеточной и внутриклеточной жидкости в организме ( $r=0,32$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ).

Прием диацереина на протяжении трех месяцев больными ОА КС, коморбидными по СД 2 типа, приводит к достоверному снижению уровня препрандиальной глюкозы в плазме крови ( $-20,1\%$ ,  $p<0,05$ ), повышению концентрации С-пептида ( $+115\%$ ,  $p<0,05$ ) и тенденции к снижению HbA1c в сыворотке крови ( $-6,7\%$ ,  $Z=0,97$ ,  $p=0,33$ ). В этой группе процент лиц с HbA1c выше  $8\%$  до начала лечения диацереином достигал  $50\%$ , по окончании  $-30\%$ . Исходно нормальные значения С-пептида имели  $66,5\%$  пациентов, пониженные –  $14,25\%$ , повышенные –  $19,25\%$ . По окончании курса лечения диацереином нормальные значения зафиксированы у  $62\%$  больных, повышенные – у  $38\%$ , ниже нормы – ни у кого. У всех больных с уровнем инсулина менее  $10$  мкЕ/мл регистрируется повышение концентрации инсулина ( $+67,8\%$ ,  $p<0,05$ ), тогда как у лиц с концентрацией инсулина более  $10$  мкЕ/мл влияние диацереина проявляется отсутствием динамики изучаемого параметра ( $13,1$  мкЕ/мл и  $12,8$  мкЕ/мл).

Анализ индексов инсулинорезистентности у пациентов ОА+СД 2 типа выявляет существенную позитивную динамику в процессе лечения диацереином по значениям функциональной активности  $\beta$ -клеток, которая возрастает на  $72\%$  ( $p=0,01$ ) и МИ, изменяющемуся на  $40\%$  ( $p=0,04$ ). По индексам HOMA-IR и CARO не достигнуто статистически достоверной разницы через 3 месяца терапии, однако число инсулиночувствительных лиц увеличивается по показателю HOMA-IR с  $28,1\%$  до  $40,6\%$ ; по показателю

CARO с 78,1 до 84,3%. По МИ процент инсулиночувствительных пациентов возрастает с 18,7 до 65,6. У больных ОА КС, коморбидных по ожирению, прием диацереина на протяжении трех месяцев не влияет на уровень гликемии. Одновременно отмечено достоверное повышение концентрации инсулина в сыворотке крови (+47,9%,  $p=0,01$ ). В этой группе пациентов индексы инсулинорезистентности НОМА-IR, НОМА-%В, CARO, МИ не претерпевают значимых изменений через 3 месяца терапии диацереином.

Никаких существенных сдвигов со стороны показателей липидного обмена при трехмесячном лечении диацереином больных ОА коленных суставов, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, не выявляется.

Методом биоимпедансометрии установлено, что у больных ОА КС с ожирением трехмесячный курс диацереина не влияет на содержание жировой массы, но приводит к увеличению содержания внутриклеточной жидкости (рис. 3) на 4,1%, ( $p<0,05$ ), что сочетается с возрастанием активной клеточной массы (+7,0%,  $p<0,05$ ). У больных ОА+СД 2 типа по вышеперечисленным показателям достоверной динамики не наблюдается. В этой группе выявлена тенденция к возрастанию внутриклеточной жидкости (+1,7%,  $p=0,07$ ).

Наращение титра СРБ в крови пациентов с ОА и коморбидной патологией в виде Ож и СД 2 типа напрямую коррелирует с показателями, характеризующими ожирение (масса тела, ИМТ, степень ожирения), в том числе и по компонентному составу тела (масса жира), и с затруднениями при выполнении двигательной нагрузки на КС (время на шаговые пробы).

Уровень СРБ изначально на 11,6% выше верхней границы нормы у группы ОА+Ож и на 54,8% выше верхней границы нормы у пациентов группы ОА+СД 2 типа. При проведении трехмесячного курса приема 100 мг диацереина существенных изменений количества СРБ в крови у пациентов с обеих групп не обнаружено. В группе ОА+Ож первоначальные значения количества нитрат-ионов в плазме крови на 27,7% ( $p=0,008$ ) больше группы контроля, в группе ОА+СД 2 типа – на 21,1% ( $p<0,05$ ) (рис. 4). Однокурсовое трехмесячное лечение диацереином пациентов с ОА КС как с коморбидным

ожирением, так и СД 2 типа существенно снижает NO-зависимое окисление по уровню нитрат-ионов в периферической крови.

Жесткость сосудистой стенки артерий у больных ОА КС, коморбидных по ожирению и СД 2 типа, зависит от уровня компенсации сахарного диабета по показателю HbA1c ( $r=-0,43$ ,  $p<0,05$ ). Ухудшение жесткости сосудистой стенки ассоциируется с нарастанием клинической симптоматики ОА (ВАШ ночь,  $r=0,33$ ,  $p<0,05$ ; периартикулярный индекс,  $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ; фрагмент боль опросника EQ-5D,  $r=0,44$ ,  $p<0,05$ ), ухудшением качества жизни пациентов (индекс HAQ,  $r=0,36$ ,  $p=0,09$ ) и возрастанием уровней в большей степени систолического АД ( $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ).

СРПВ по артериям мышечного и эластического типа отличается от референсных значений у 61,0% и 82,9% лиц с ОА+СД 2 типа. В группе ОА+Ож завышенные показатели по СРПВ по артериям мышечного типа зафиксированы у 67,5%, по артериям эластического типа – у 92,5% больных.

В ходе трехмесячного курса применения диацереина у больных ОА+Ож наблюдается снижение СРПВ по артериям как мышечного (-31,2%,  $p<0,05$ ), так и эластического типа (-25,7%,  $p<0,05$ ). В группе ОА+СД 2 типа значимых изменений со стороны жесткости сосудов не отмечено (рис. 5).

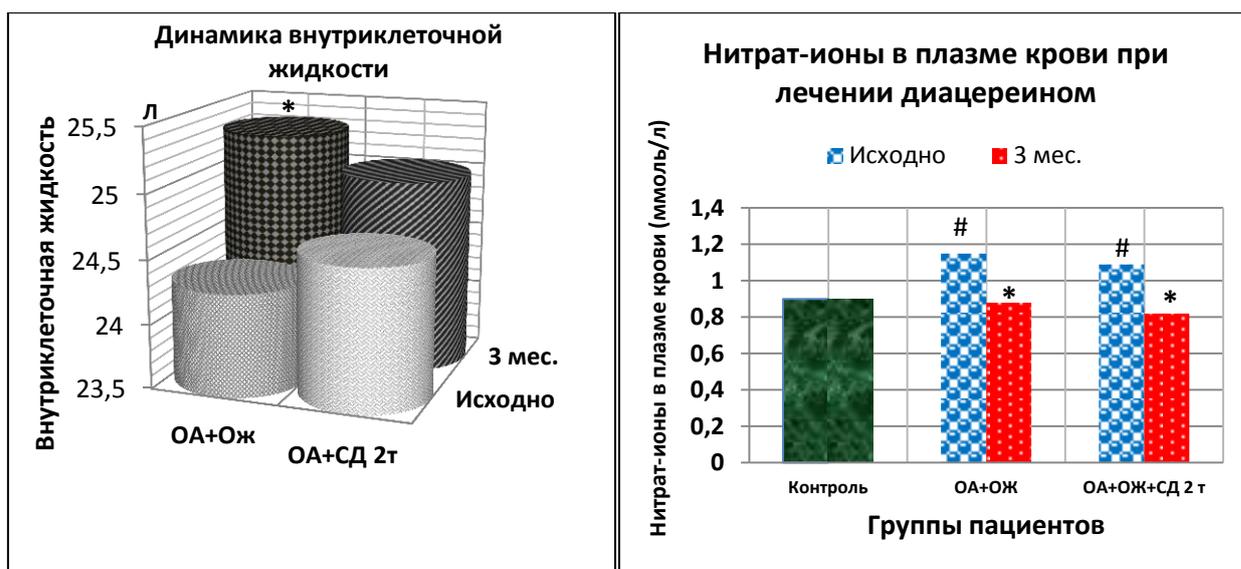


Рис. 3. Динамика внутриклеточной жидкости при терапии диацереином больных ОА КС с ожирением и СД 2 типа

Рис. 4. Динамика уровней нитрат-ионов в плазме крови при терапии диацереином больных ОА КС с ожирением и СД 2 типа

Примечание: знаком \* обозначены достоверные различия внутри группы исходно и через три месяца лечения, знаком # по сравнению с контролем (уровень достоверности  $p<0,05$ )

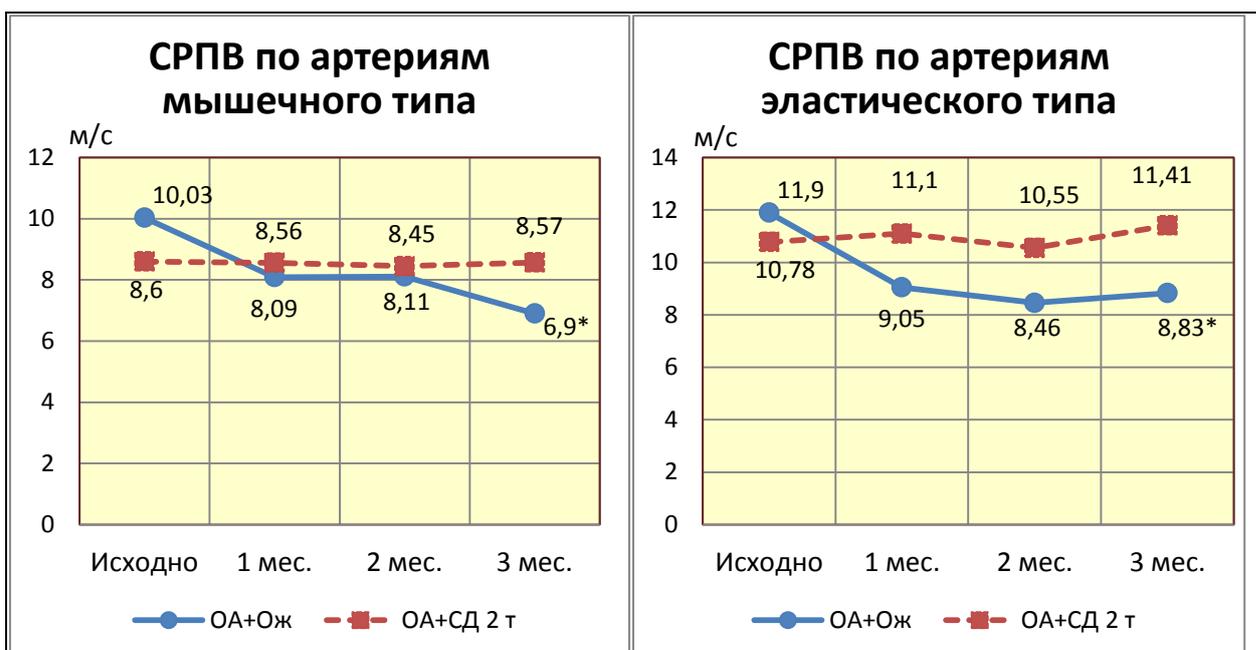


Рис. 5. Динамика СРПВ по артериям мышечного и эластического типа при терапии диацереином больных ОА КС с ожирением и СД 2 типа

Примечание: \* ( $p < 0,05$ ) внутри группы по сравнению с исходно

## ВЫВОДЫ

1. У больных ОА КС как с сопутствующим ожирением, так и СД 2 типа применение 100 мг диацереина в течение трех месяцев приводит к достоверному снижению боли по ВАШ и улучшению функциональной несостоятельности по индексу WOMAC до значений, не наблюдаемых через 1 и 2 месяца приема препарата. Достигнутое в ходе терапии улучшение качества жизни и объективных параметров суставного синдрома у пациентов с ОА при коморбидном ожирении и СД 2 типа сравнимо.
2. Применение диацереина у лиц с коморбидным ожирением не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен, при СД 2 типа наблюдается достоверное снижение препрандиальной гликемии, увеличение концентрации С-пептида, улучшение метаболического индекса и функциональной способности  $\beta$ -клеток.
3. При лечении диацереином у больных ОА с ожирением отмечено достоверное нарастание внутриклеточной гидратации и увеличение активной клеточной массы тела, при ОА и коморбидном СД 2 типа выявлена тенденция к увеличению внутриклеточной жидкости.

4. Повышенный уровень высокочувствительного С-реактивного белка у больных ОА с ожирением и СД 2 типа значимо корреляционно связан с абсолютной массой жира в организме и показателями, связанными с ожирением в виде степени ожирения, времени ходьбы и не изменяется при терапии диацереином.
5. Жесткость сосудистой стенки артерий мышечного типа превышает референсные значения у 61% больных ОА с СД 2 типа и у 67,5% больных ОА с ожирением, артерий эластического типа – у 82,9% пациентов с ОА и СД 2 типа и у 92,5% больных ОА с ожирением. После лечения диацереином скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластического типа у пациентов с ОА и ожирением достоверно снижается, при коморбидном СД 2 типа не изменяется.
6. Титры нитрат-ионов в плазме крови у больных ОА с ожирением и СД 2 типа достоверно увеличены по сравнению со здоровыми лицами и полностью нормализуются к окончанию курса лечения диацереином.
7. Терапия 100 мг диацереина в течение трех месяцев характеризуется хорошей переносимостью. Основными нежелательными явлениями были послабление стула и дискомфорт в животе, которые наблюдались у 6 человек (11,3%) в течение первых 7-14 дней приема препарата.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Диацереин может использоваться для снижения болевых характеристик и улучшения функционального состояния суставов у больных ОА в сочетании с СД 2 типа. Эффективность лечения сопоставима с применением диацереина у больных ОА с сопутствующим ожирением. Для достижения развернутого клинического эффекта у пациентов с ОА, коморбидных как по ожирению, так и по СД 2 типа, требуется как минимум трехмесячный курс лечения диацереином в дозе 100 мг в сутки.
2. Диацереин у больных ОА с сопутствующим СД 2 типа может применяться в составе комплексной терапии для достижения более глубокой компенсации гипергликемии.

3. Оценка жесткости сосудистой стенки артериальных сосудов и исследование плазменной концентрации нитрат - ионов могут быть применены в качестве средств дополнительного объективного контроля эффективности терапии диацереином больных ОА, коморбидных по ожирению и СД 2 типа.

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Интенсивность липидной пероксидации при заболеваниях суставов [Текст] / М.М. Кузнецов [и др.] // Сб. материалов V Съезда ревматологов России. – М., 2009. – С.130. – (Соавт.: Л.Ю. Широкова, **К.Ю. Широкова**, А.В. Снигирева).

2. **Широкова, К.Ю.** Влияние физических тренировок на клинические проявления суставного синдрома у больных остеоартрозом коленных суставов [Текст] / К.Ю. Широкова, А.А. Спрыгачева // Ярославль на пороге тысячелетия: сб. лучших студ. науч. работ городского конкурса. – Ярославль, 2009. – С. 138-142.

3. Влияние физических тренировок на клинико-лабораторные показатели метаболического синдрома и субклинические признаки атеросклероза [Текст] / А.В. Грачева [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 1 (Прил.). – С. 22–23. – (Соавт.: И.Г. Красивина, А.А. Заводчиков, А.С. Носкова, **К.Ю. Широкова**).

4. Comparative analysis of the impact of training in the static-dynamic and aerobic modes on vasomotor function of vascular endothelium in osteoarthritis (AB0701) [Text] / A.V. Gracheva [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2010. – Vol. 69 (Suppl. 3). – P.702. – (Co-auth.: I.G. Krasivina, A.A. Zavodchikov, A.A. Lavrukhina, A.S. Noskova, L.Shirokova, **K.Yu. Shirokova**).

5. Диеновые конъюгаты и нитрат-ионы синовиальной среды суставов в динамике лечения производными аутологичной крови больных гонартрозом [Текст] / М.В. Смекалова [и др.] // II Всерос. Конгр. ревматологов: сб. материалов. – Ярославль, 2011. – С. 90. – (Соавт.: А.С. Башкина, Л.Ю. Широкова, **К.Ю. Широкова**).

6. Болезни отложения кристаллов кальция: клиника и лечение [Текст] / Т.С. Носкова [и др.] // **Клиническая геронтология. –2012.–Т.18, № 3-4.–С. 59-63.** – (Соавт.: **К.Ю. Широкова**, Т.И. Бахтиярова, Н.С. Филимонова).

7. Влияние диацереина на болевой синдром у больных остеоартрозом коленных суставов, коморбидных по ожирению и сахарному диабету 2 типа [Текст] / **К.Ю. Широкова** [и др.] // Инновационные процессы в лекарствоведении: материалы Всерос. науч. - практ. конф. с Междунар. участием (Ярославль, 18-19 декабря 2012). – Ярославль, 2012. – С. 357-360. – (Соавт.: С.М. Носков, М.В. Смекалова, О.П. Речкина, М.В. Мокроусова, Л.Ю. Широкова, С.О. Симионова).

8. Влияние диацереина на состав тела у больных остеоартрозом и ожирением [Текст] / С.М. Носков [и др.] // I Евразийский Конгресс ревматологов (Алматы, 15-17 мая 2012): материалы тезисов. – Алматы, 2012. – С.63-64. – (Соавт.: **К.Ю. Широкова**, А.А. Заводчиков, И.Г. Красивина, Т.С. Носкова).

9. Диацереин в терапии больных остеоартрозом и ожирением [Текст] / С.М. Носков [и др.] // Ревматология в реальной клинической практике: VII Всерос. конф. ревматологов России (Владимир, 23-26 мая 2012): материалы тезисов. – Владимир,

2012. – С.37. – (Соавт.: И.Г. Красивина, **К.Ю. Широкова**, А.А. Заводчиков, А.А. Лаврухина, Т.С. Носкова и др.).

10. Когда ждать улучшения при лечении диацереином больных остеоартрозом и ожирением [Текст] / С.М. Носков [и др.] // I Евразийский Конгресс ревматологов (Алматы, 15-17 мая 2012): материалы тезисов. – Алматы, 2012. – С. 61. – (Соавт.: **К.Ю. Широкова**, И.Г. Красивина, А.А. Заводчиков, А.А. Лаврухина).

11. Стратегия применения хондропротекторов при остеоартрозе [Текст] / С.М. Носков [и др.] // **Врач. – 2012. – № 10. – С. 14-15.** – (Соавт.: А.А. Лаврухина, **К.Ю. Широкова**, А.А. Пряничникова, А.А. Заводчиков).

12. Влияние диацереина на уровень стабильных метаболитов оксида азота у больных остеоартрозом коленных суставов в сочетании с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [Текст] / **К.Ю. Широкова** [и др.] // Актуальные вопросы лабораторной диагностики: сб. тез. науч. работ специалистов клинич. лаб. диагностики. – Ярославль, 2013.– С. 59-60.– (Соавт.: С.М. Носков, О.П. Речкина, Ю.В. Голикова, Л.Ю. Широкова, Е.В. Андрейченко).

13. Значение воспаления в развитии жесткости сосудистой стенки [Текст] / С.М. Носков [и др.] // **Научно-практическая ревматология. – 2013. – № 2. – С. 159-162.** – (Соавт.: А.А. Заводчиков, **К.Ю. Широкова**, И.Г. Красивина, А.А. Лаврухина).

14. Остеоартроз: современные концепции и роль метаболических нарушений в повреждении суставных компонентов [Текст] / Л. Широкова [и др.] // **Врач. – 2013. – № 10. – С. 8-10.** – (Соавт.: М. Мокроусова, С. Симионова, **К. Широкова**, Р. Буланов, Е. Андрейченко).

15. Симптоммодифицирующие препараты медленного действия при остеоартрозе коленных суставов [Текст] / С. Носков [и др.] // **Врач. – 2013. – № 5. – С. 47-51.** – (Соавт.: **К. Широкова**, Т. Шерина, А. Заводчиков, И. Красивина, Т. Носкова, А. Лаврухина, М. Гульнева).

16. Сравнительная оценка медленнодействующих симптоматических препаратов при гонартрозе [Текст] / С.М. Носков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2013. – Спец. выпуск. – С. 109. – (Соавт.: **К.Ю. Широкова**, Т.А. Шерина, А.А. Заводчиков, А.А. Лаврухина, И.Г. Красивина). – (Спец. выпуск: Тезисы VI съезда ревматологов России. М., 2013).

17. Стратегия применения хондропротекторов при остеоартрозе [Текст] / С.М. Носков [и др.] // **Терапевтический архив. - 2013. – № 5. – С. 92-94.**– (Соавт.: А.А. Лаврухина, **К.Ю. Широкова**, А.А. Пряничникова).

18. **Широкова, К.Ю.** Динамика нитрат ионов при терапии диацереином пациентов с гонартрозом на фоне ожирения и сахарного диабета [Текст] / К.Ю. Широкова, Н.В. Долгов // Актуальные вопросы медицинской науки: сб. науч. работ студентов и молодых ученых Всерос. науч.-практ. конф. – Ярославль, 2013. – С. 97.

19. **Широкова, К.Ю.** Динамика содержания стабильных метаболитов оксида азота у больных гонартрозом в сочетании с ожирением и сахарным диабетом 2 типа при применении диацереина [Текст] / К.Ю. Широкова // XIII Северо-Западная науч. - практ. конф. по ревматологии: сб. материалов. – СПб., 2013. – С. 135.

20. Показатели оксидативного стресса в динамике лечения остеоартроза симптоммодифицирующими препаратами быстрого и медленного действия [Текст] / Л. Широкова [и др.] // **Врач. – 2014. – № 3. – С. 30-34.**– (Соавт.: С. Носков, **К. Широкова**, С. Дыбин, Я. Политов, М. Мокроусова, Е. Андрейченко).

21. Ревматология: заболевания суставов, системные заболевания соединительной ткани, системные васкулиты: учебное пособие для студентов [Текст] / Л.Ю. Широкова [и др.]. – Ярославль, 2015. – 69 с. – (Соавт.: Я.В. Политов, Р.М. Нагибин, Л.Н. Луцкова, **К.Ю. Широкова**, С.М. Носков).

22. **Shirokova, K.** Evaluation of the clinical efficacy of autologous conditioned serum in patients with coxarthrosis [Text] / K. Shirokova, S. Noskov, L. Shirokova // Osteoarthritis and Cartilage. – 2015. – Vol. 23 (Suppl.2). – A 404.

23. **Широкова, К.Ю.** Влияние терапии диацереином на маркеры сосудистого поражения у больных остеоартрозом коленных суставов в сочетании с ожирением и сахарным диабетом 2 типа [Текст] / К.Ю. Широкова // III съезд терапевтов Северо-Кавказского федерального округа (Ставрополь, 19-20 мая 2016): сб. тез. – Ставрополь, 2016. – С. 117.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГБ – гипертоническая болезнь

ДГП – динамическая гравиметрическая проба

Дж - джоуль

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ - интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

КЖ – качество жизни

МГц – мегагерц

МИ – метаболический индекс

МНО – международное нормализованное отношение

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОА КС – остеоартроз коленных суставов

Ож – ожирение

СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

США – Соединенные Штаты Америки

СЩ – суставная щель

ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

EQ-5D - EuroQol five dimensions questionnaire

HAQ – Health Assessment Questionnaire

HbA1c – гликированный гемоглобин

НОМА - Homeostatic Model Assessment

hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок

IFCC – Международная федерация клинической химии

NGSP – Национальная программа по стандартизации HbA1c, США

NO – оксид азота

NYHA - New York Heart Association

WOMAC - Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index