

### Выводы

1. Препарат «Стимфорте» содержит нуклеиновые кислоты, преимущественно РНК, в количестве  $217,5 \pm 110$  мкг/дозу в пересчете на двухцепочечную РНК.

2. Нуклеиновые кислоты модулируют иммунный ответ, обуславливающий противовирусную и противоопухолевую активность препарата «Стимфорте».

3. При действии препарата «Стимфорте» интерфероны (ИФН), которые регистрируются через 24 ч (ИФН 1-й группы), обеспечивают противовирусный иммунитет, а ИФН 2-й группы, продуцирующиеся через 72 ч, необходимы для противоопухолевого иммунитета.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мальдов Д.Г., Муругин В., Чубарова Г.Д. и др. Гиалуриновая кислота в составе Стимфорте // Фармация. – 2013; 4: 40–43.
2. Бельков А.П., Муругин В., Григорян С.С. и др. Активность веществ препарата «Стимфорте» и их физико-химическая характеристика // Фармация – 2012; 4: 39–42.
3. Schmidt D.M., Ernst J.D. Fluorometric assay for the quantification of RNA in solution with nanogram sensitivity // Anal. Biochem. – 1995, Nov 20; 232(1): 144–146.

4. Рыкова Е.Ю. Экзогенные и секретируемые клетками нуклеиновые кислоты, их взаимодействия с компонентами крови в норме и при онкологических заболеваниях: Дисс...Докт. биол. наук. – Новосибирск, 2009. – 294 с.

5. Chakrabarti A.B., Kant Jha, Silverman R.H. New Insights into the Role of RNase L in Innate Immunity // J. Interferon Cytokine Res. – 2011, January; 31(1): 49–57.

6. Sköld A.E., Hasan M., Vargas L. et al. Single-stranded DNA oligonucleotides inhibit TLR3-mediated responses in human monocyte-derived dendritic cells and in vivo in cynomolgus macaques // Blood. – 2012; 120(4): 768–777.

7. Salaun B., Zitvogel L., Asselin-Paturel C. et al. TLR-3 as a biomarker for the therapeutic efficacy of double-stranded RNA in breast cancer // Cancer Res. – 2011; 71(5): 1607–1614.

### SUMMARY

#### NUCLEIC ACIDS AS PART OF STIMFORTE

D.G. Maldov<sup>1</sup>, PhD; A.V. Ilyichev<sup>1</sup>, PhD; G.D. Chubarova<sup>1</sup>, PhD; I.V. Manukhov<sup>4</sup>, PhD; Professor S.S. Grigoryan<sup>2</sup>, MD; A.P. Belkov<sup>1</sup>; V.L. Andronova<sup>3</sup>, PhD; Professor G.A. Galegov<sup>3</sup>, MD  
<sup>1</sup>ZAO Sky Ltd, Moscow; <sup>2</sup>N.F. Gamaleya Institute of Microbiology, Epidemiology, and Immunology, Moscow; <sup>3</sup>D.I. Ivanovsky Institute of Virology, Moscow; <sup>4</sup>Institute for Genetics of Microorganisms

Stimforte has been experimentally established to contain nucleic acids, primarily RNA. They modulate an immune response determining the antiviral and antitumor activities of the drug.

**Key words:** nucleic acids, Stimforte, determination, immunostimulants, interferon production, herpesvirus infection, antitumor activity.

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 615.32.036:616.71=007.234

## СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ОСТЕОПОРОЗА И ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

В.И. Струков<sup>1</sup>, докт. мед. наук, профессор,  
Д.Г. Елистратов<sup>2</sup>, М.Н. Максимова<sup>1</sup>, Ю.Г. Щербакова<sup>1</sup>, Т.А. Купцова<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Пензенский институт усовершенствования врачей, <sup>2</sup>ООО «Парафарм»

**E-mail:** DGE117@mail.ru

Изучена возможность определения оптимального препарата в лечении постменопаузального остеопороза на примере 3 препаратов: «Остеомед форте», «Кальций D<sub>3</sub> Никомед», «Бивалос». До назначения препаратов и по завершении терапии больным определяли минеральную плотность костей и размеры полостных образований рентгеноабсорбционным методом. После завершения лечения (10 мес) наиболее эффективным оказался препарат «Остеомед форте».

**Ключевые слова:** постменопаузальный остеопороз, «Остеомед форте», «Кальций D<sub>3</sub> Никомед», «Бивалос», денситометрия.

Остеопороз относят к ведущим заболеваниям человека, таким как рак, инфаркт миокарда, инсульт. Для его диагностики и определения терапевтической активности препаратов используются различные методы исследования: лабораторные, гистологические, лучевые, в частности изуча-

ют биохимические маркеры костного метаболизма – остеокальцин, паратгормон, 25(OH)D, β-Cross Laps сыворотки крови и др. Определение последних для контроля эффективности терапии остеопороза далеко не всегда приемлемо, особенно при остеопорозе на фоне ревматоидного артрита, множественной миеломе и др. Гистоморфологический анализ биоптата гребня подвздошной кости считается наиболее достоверным в диагностике остеопороза. Однако инвазивный характер исследования ограничивает его использование. Стандартная рентгенограмма – наиболее доступный метод диагностики остеопороза. Однако его можно отнести к поздней диагностике, так как он позволяет выявить остеопороз только при потере костной массы свыше 30–40%, что для оценки эффективности терапии мало приемлемо.

Наиболее точным и информативным методом определения минеральной плотности костей (МПК) *in vivo* в различных частях скелета с целью диагностики остеопороза и определения эффективности терапии является рентгеновская абсорбциометрия. Современные остеометры позволяют рассчитать основные показатели, характеризующие костную массу: минеральное содержание кости (ВМС); минеральную плотность кости (ВМД в г/см<sup>2</sup>). По классификации ВОЗ, норма МПК – по T-критерию от +1 до -1 стандартных отклонений (СО) от пиковой костной массы. Остеопения I–III степени – МПК от -1 до -2,5 СО. Остеопороз – МПК от -2,5 СО и менее. В соответствии с этими критериями в настоящее время диагностируется остеопороз. При этом по одному признаку увеличения или уменьшения МПК не всегда можно правильно поставить диагноз и тем более дать объективную оценку эффективности препарата в лечении остеопороза.

Как оказалось, степень тяжести постменопаузального остеопороза и эффективность препарата можно установить с учетом морфометрических проявлений [1–3]. Без этого тяжесть заболевания и эффективность того или иного препарата определить затруднительно, невозможно, или ошибочно, например при атипичном остеопорозе. Приводим пример остеоденситометрического исследования пациентки, у которой диагноз остеопороза по результатам определения МПК не ставился (рис. 1).

Таким образом, выявление «полостных» образований в костях имеет важное значения для уточнения диагноза. Кроме того, положительная или отрицательная динамика размеров полостей может указывать на эффективность лечебного препарата. Однако большинство остеометров «не видят» полости, так как настроены только на количественное определение МПК, что является недостатком таких аппаратов. Остеометры типа DTX-100 позволяют одновременно определять не только количественные параметры МПК, но и морфометрические (полости и избыточное отложение солей в мягких тканях). К сожалению, эти функции не были востребованы.

В ходе исследования пришли к выводу, что нельзя судить об эффективности препарата для лечения остеопороза только по одному количественному показателю МПК [2, 3]. Так, пациентке С. был назначен препарат «Бивалос». Результаты терапии через 10 мес: увеличилась минерализация с -3,4 до -2,4 СО, а также полостные образования. Поэтому, если оценивать эффективность лечения по МПК, то можно считать это положительным результатом и, следовательно, препарат эффективен. Если же давать оценку динамики заболевания с учетом морфометрии (полостей), то заключение будет другим – нарастание тяжести остеопороза за счет увеличения размеров полостных образований, в результате – увеличение риска костных пере-

ломов, т.е. бивалос неэффективен, так как отсутствует эффект восстановления структуры костной ткани.

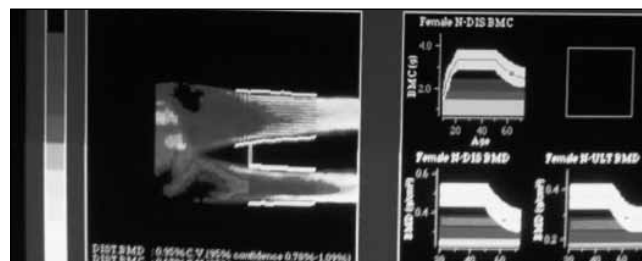
В настоящее время для профилактики и лечения остеопороза применяется огромное число препаратов, в основном импортных. В этих условиях практичному врачу достаточно трудно выбрать эффективный остеопротектор для лечения остеопороза. Хорошо поставленная реклама затрудняет выбор необходимого препарата. Поэтому разработка методов диагностики остеопороза и способов определения эффективности препарата в лечении заболевания имеет практическое значение.

Цель работы – установить возможность выбора оптимального препарата в лечении постменопаузального остеопороза, оценка его эффективности у женщин с андрогенным дефицитом на примере отечественного препарата «Остеомед форте».

### Экспериментальная часть

С 2009 по 2013 г. на базе Центра остеопороза Пензенского института усовершенствования врачей обследовано 82 женщины в возрасте 49–85 лет. Критериями включения в исследование были: женщины с постменопаузальным остеопорозом, гормонально и клинически подтвержденным андрогенным дефицитом; с минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) менее -2,5 СО и наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. Определение МПКТ проводилось рентгенабсорбционным методом на аппарате «Остеометр DTX-100». Аппараты этого типа позволяют одновременно определять МПКТ и полостные образования в костях. Обследование включало объективный осмотр, общеклиническое лабораторное определение общего тестостерона. Гормональное исследование проводилось иммунохемилюминесцентным методом на аппарате Immulite 2000. Тяжесть остеопороза оценивали по классификации ВОЗ.

В качестве критериев оценки эффективности терапии взяты: способность препарата увеличивать МПК, закрывать или уменьшать размеры полостных образований в трабекулярных отделах костей, увеличение мышечной силы; снижение частоты падений; отсут-



**Рис. 1.** Пациентка Б. Минеральная плотность костей соответствует остеопении II степени (-1,8 СО). Однако в трабекулярных отделах костей – участки с выраженной деминерализацией, отсутствием трабекулярного рисунка – «полости», т.е. это не остеопения, а настоящий остеопороз

ствии новых переломов, повышение двигательной активности. По разработанной нами компьютерной системе на языке программирования Delphi проводился численный анализ изображений. Для этих целей графическое изображение представляется в виде двумерного массива данных-пикселей. Вычисление площади интересующих цветовых зон или полостей, анализ их динамики осуществлялись путем подсчета количества соответствующих пикселей. При повторном исследовании, учитывая размер исходного графического изображения, вычислялась фактическая площадь зон поражения после проведенного лечения.

В зависимости от способа лечения остеопороза все пациентки были распределены в 3 сравнимые группы по возрасту и тяжести заболевания. В 1-й группе (38 женщин) получали «Остеомед форте» перорально (в 1 таблетке: цитрат Ca 500 мг, тругневый расплод 100 мг, витамин D<sub>3</sub> 500 МЕ) по 1 таблетке утром и на ночь, трехмесячными курсами 3 раза в год с месячными перерывами. Разрешение этического комитета имеется.

Во 2-й группе (34 женщины) назначали «Кальций D<sub>3</sub> Никомед», содержащий в 1 таблетке витамин D<sub>3</sub> 500 МЕ, Ca 0,5 г, 2 раза в день такими же курсами, как и в 1-й группе. 3-я группа (10 женщин) – препарат «Бивалос» (стронция ранелат) в дозе 1 саше (2 г/сут) постоянно на ночь. Пациентам всех групп до назначения препаратов и по завершении терапии определяли МПК, размеры полостных образований рентгенабсорбционным методом.

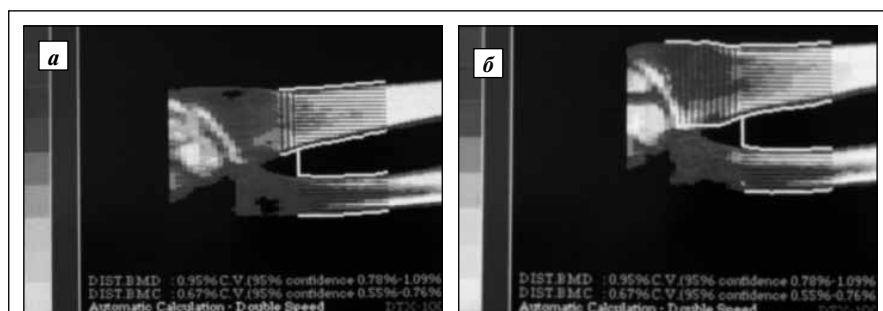
Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакета программ StatSoft для Windows XP. Количественные признаки описывались средними и среднеквадратическими отклонениями. Данные представлены в формате:  $M \pm m$ , где  $M$  – средняя арифметическая,  $m$  – ошибка средней. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

После завершения 10-месячного лечения в группе женщин, получавших «Остеомед форте», отмечен положительный клинический эффект у 29 (76±7%) больных: у 19 (49±8%) уменьшились размеры полостей; у 10 (27±7%) наблюдалось закрытие полостей. У получавших «Кальций D<sub>3</sub> Никомед» (2-я группа) положительные сдвиги были у 13 (38±8%) женщин, при сравнении результатов с 1-й группой ( $M \pm m = 76 \pm 7\%$ ),  $p < 0,05$ . В 3-й группе (препарат «Бивалос») положительная динамика в размерах полостей была отмечена у 2 (20±13%) пациенток из 10, в сравнении с 1-й группой  $p < 0,05$ .

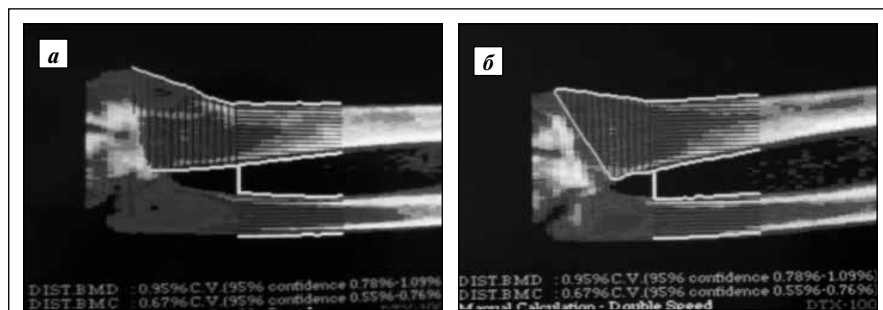
Лучший результат лечения «Остеомедом форте» обусловлен содержанием в этом препарате гормонов тругней – субстрат для синтеза в организме пациенток собственных гормонов. Так, при анализе гормональных показателей выявлено, что концентрация общего тестостерона у женщин обследованных групп до лечения составляла: в 1-й группе –  $1,1 \pm 0,4$  нмоль/л; во 2-й –  $1,2 \pm 0,5$  нмоль/л ( $p > 0,05$ ), при референсных значениях для данного метода  $1,7–3,4$  нмоль/л. При терапии «Остеомедом форте» через 10 мес отмечалось

повышение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови с  $1,1 \pm 0,4$  до  $2,3 \pm 0,6$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). Во 2-й группе («Кальций D<sub>3</sub> Никомед») положительных сдвигов в содержании тестостерона не отмечалось. В 3-й группе женщин достоверных изменений в гормональном статусе до и после лечения не выявлено.

У пациенток, получавших препарат «Бивалос», эффективность лечения была самой низкой, так как для получения положительных результатов требуется длительный срок лечения – до 60 мес [4]. Это в 3–4 раза дольше, чем при терапии «Остеомедом форте». Главный недостаток «Бивалоса» – высокая цена: 28 саше (доз) от 2000 руб./мес и выше, это в 4–5 раз выше цены «Остеомедом форте». По этой причине 3-я группа оказалась малочисленной. Большинству пенсионерок «Бивалос» просто не по карману. Кроме того, в процессе терапии



**Рис. 2.** Пациентка С., 52 года:  
а – полости до лечения; б – через 10 мес терапии, полости закрылись



**Рис. 3.** Пациентка Е., 72 года:  
а – полостные образования до лечения; б – через 10 мес терапии полостей нет

отмечены побочные реакции в виде диареи (2), обострения гастрита (2), головных болей (1). При приеме «Остеомеда форте» и «Кальций D<sub>3</sub> Никомеда» подобных реакций не отмечено.

На рис. 2, 3 представлены примеры закрытия полостей у пациенток, получавших «Остеомед форте». При остеометрии до назначения препарата выявлены полостные образования (см. рис. 2, а, 3, а). Через 10 мес лечения полости закрылись (рис. 2, б, 3, б).

Результаты проведенного исследования наглядно демонстрируют, что препарат «Остеомед форте» в отличие от других испытуемых препаратов содействует нормализации уровня андрогенов у женщин. Это ведет к улучшению общего состояния, увеличению МПК и уменьшению размеров полостей в трабекулярных отделах или их закрытию. Механизм положительного действия «Остеомеда форте» на морфологические проявления остеопороза не изучен. Согласно мнению ряда авторов, в развитии постменопаузального остеопороза важную роль играет дефицит андрогенов [5–8]. При возрастном остеопорозе у женщин наблюдается значительное снижение уровня всех андрогенов. S. Kalinchenko и др. считают, что использование андрогенов в лечении остеопороза обосновано. Так как применение естественных эстрогенов и андрогенов не лишено ряда недостатков, нами было предложено использование трутневого расплода в качестве донатора половых гормонов (патенты №2497533, 2498811) [1–3].

На основе полученных результатов считаем, что высокий лечебный эффект препарата «Остеомед форте» обусловлен содержанием в нем трутневого расплода. Последний как донатор андрогенов стимулирует продукцию собственных половых гормонов у пациенток, что воздействует на МПК. Это подтверждается тем, что у женщин с постменопаузальным остеопорозом после курса терапии концентрация общего тестостерона в сыворотке крови повышалась с  $1,1 \pm 0,4$  до  $2,5 \pm 0,6$  нмоль/л ( $p < 0,05$ ). В группах, получавших препараты «Кальций D<sub>3</sub> Никомед» и «Бивалос», положительных сдвигов в уровне тестостерона не отмечалось.

Таким образом, дефицит половых гормонов в постменопаузе обуславливает морфометрические изменения в трабекулярных костях с формированием полостей вследствие усиленной резорбции трабекул. Морфометрический контроль за этими изменениями позволяет с большей точностью верифицировать диагноз остеопороза и определять эффективность выбранного препарата или комплекса препаратов. В Пензенском институте усовершенствования врачей проводятся исследования, направленные на изучение возможностей различных остеопротекторов закрывать полостные образования. Полученные данные по закрытию полостей имеют большое значение для дальнейшей разработки стратегий лечения постменопаузального остеопороза.

## Выводы

1. Определение минеральной плотности костей в сочетании с морфометрией позволяет не только улучшить диагностику остеопороза, но и провести индивидуальный подбор более эффективного препарата для его терапии.

2. Из 3 препаратов, выбранных для определения наибольшей эффективности 10-месячного лечения остеопороза, «Остеомед форте» обладал более сильным действием. Путем улучшения гормонального (андрогенного) статуса пациенток в постменопаузе можно не только приостановить, но и добиться обратного развития болезни.

3. Предложенные способы диагностики остеопороза, а также определение более эффективного и дешевого препарата(ов) в лечении заболевания позволяют не только повысить эффективность терапии остеопороза у пенсионеров, но и дадут экономический эффект, исчисляемый в миллиардах рублей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Струков В.И., Джоунс О.В., Крутяков Е.Н., Елистратов К.Г. Способ и препарат для профилактики и лечения атипичного остеопороза с нормальной или повышенной минерализацией костной ткани с наличием полостных образований в трабекулярных отделах костей. Патент на изобретение №2497533. Приоритет изобретения от 19.04.2012 г.
2. Струков В.И., Джоунс О.В., Крутяков Е.Н., Елистратов Г.К. Способ профилактики и лечения остеопороза и переломов костей и препарат для профилактики и лечения остеопороза и переломов костей. Патент на изобретение №2498811. Приоритет изобретения от 19.04.2012 г.
3. Струков В.И., Катюшина Ю.Г., Филиппова О.В. Остеомед – эффективный регулятор минеральной плотности костей и закрытия полостных образований при лечении пресенильного и сенильного остеопороза // Поликлиника. – 2013; 1(1): 90–91.
4. Bruyere O. et al. Strontion Ranelate on spinal osteoarthritis progression // Annual Rheumatology Disorder. – 2008. – Vol.67: 335–339.
5. Kalinchenko S., Vishnevskiy E. L., Koval A. N., Mskhalaya G. J., Saad F. Beneficial effects of testosterone administration on symptoms of the lower urinary tract in men with late-onset hypogonadism: A pilot study // The Aging Male. – 2008. – Vol. 11; 2: 57–61.
6. Mudali S., Dobs A. S., Ding J. et al. Endogenous postmenopausal hormones and serum lipids: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2005. – Vol. 90: 1202–1209.
7. Nathorst-Boos J., Floter A., Jarcander-Rolf M. Treatment with percutaneous testosterone gel in postmenopausal women with decreased libido-effects on sexuality and psychological well-being // Maturitas. – 2006. – Vol. 53: 11–18.
8. Riverra-Woll L. M., Papalia M., Davis S. R., Burger H. G. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications // Human Reproduction Update. – 2004. – Vol. 10; 5: 421–432.

## SUMMARY

### A WAY OF DIAGNOSING OSTEOPOROSIS AND DETERMINING THE EFFICIENCY OF A DRUG IN ITS TREATMENT

V.I. Strukov<sup>1</sup>, D.G. Elistratov<sup>2</sup>, M.N. Maximova<sup>1</sup>, Yu.G. Sherbakova<sup>1</sup>, T.A. Kuptsova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Penza Institute for Postgraduate Training of Physicians, Ministry of Health of the Russian Federation; <sup>2</sup>OOO Parafarm, Penza, Russia

Whether an optimal drug might be determined for the treatment of postmenopausal osteoporosis was studied using as an example of 3 drugs: Osteomed forte, Calcium D<sub>3</sub> Nycomed, and Bivalos. Bone mineral density and cavity mass dimensions were estimated by an X-ray absorption technique before and after drug therapy. After completion of its 10-month treatment, Osteomed forte proved to be most effective.

**Key words:** postmenopausal osteoporosis, Osteomed forte, Calcium D<sub>3</sub> Nycomed, Bivalos, densitometry.