

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени
Абуали ибни Сино»

На правах рукописи

РИЗОЕВА ОЙТИЛЛО РУСТАМОВНА

**Комплексная оценка эффективности современных
медленнодействующих противовоспалительных препаратов в терапии
первичного остеоартрита коленных суставов**

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни**

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Саидов Ё. У.

Душанбе – 2020

Оглавление

Список сокращений и условных обозначений	4
Введение	5
Общая характеристика работы	11
Глава 1. Первичный остеоартрит: этиопатогенетические аспекты, классификационные критерии, индикаторы неблагоприятного прогноза, спектр коморбидных состояний, подходы к терапии - современное состояние проблемы (обзор литературы)	15
1.1. Остеоартрит: современная клиническая концепция, этиопатогенетические аспекты.....	15
1.2. Факторы риска развития и прогрессирования первичного ОА, классификация и диагностические критерии.....	24
1.3. Концепция раннего ОА	27
1.4. Современные подходы и перспективные направления в терапии первичного ОА	29
Глава 2. Материал и методы исследования	39
2.1. Клиническая характеристика больных	39
2.2. Методы исследования.....	44
2.3. Статистические методы исследования	51
Глава 3. Первичный остеоартрит коленных суставов: современные подходы к ранней диагностике, анализу и оценке распространенности и спектра коморбидных заболеваний	53
3.1. Ранний первичный ОА коленных суставов: клинико-лабораторная и инструментальная характеристика, диагностика	53
3.2. Анализ и оценка распространенности и спектра коморбидных заболеваний у больных первичным ОА коленных суставов.....	59

3.3. Комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния кардиоваскулярной системы у больных первичным ОА коленных суставов	63
Глава 4. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлекса с остенилом у больных первичным остеоартритом коленных суставов ...	76
Обсуждение результатов.....	99
Заключение.....	114
Список литературы	117

Список сокращений и условных обозначений

АСГ	- артросонография
ВАШ	- визуальная аналоговая шкала
ГлК	- глюкуроновая кислота
ГЛЖ	- гипертрофия левого желудочка
ГК	- глюкокортикоиды
ГС	- глюкозамина сульфат
ДДЛЖ	- диастолическая дисфункция левого желудочка
ИЛ-6	- интерлейкин-6
КВП	- кардиоваскулярная патология
КВН	- кардиоваскулярных нарушений
КИМ	- комплекс интима-медиа
МС	- метаболический синдром
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МДПВП	- медленнодействующие противовоспалительные препараты
НПВП	- нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	- остеоартрит
СД	- сахарный диабет
СРБ	- С-реактивный белок
СХК	- субхондральный кость
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
ФР	- факторы риска
ФНО-а	- фактор некроза опухоли альфа
ХС	- хондроитина сульфат
ACR	- American College of Rheumatology
ESCEO	- European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis
OARSI	- Osteoarthritis Research Society International и
WOMAC	- Western Ontario and McMaster University

Введение

Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации. Остеоартрит (ОА) - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний [8,11,15,20,35], прежде всего кардиоваскулярной патологии (КВП) и отдельных компонентов метаболического синдрома (МС) [3,30,98,125,130].

Высокая и повсеместная распространенность ОА, способность поражать людей в наиболее трудоспособном возрасте, неуклонно-прогрессирующий характер течения с перманентным поражением всех компонентов сустава, а также высоко неблагоприятные отдалённые исходы делают ОА одной из серьезных проблем не только ревматологии, но и медицины в целом, поскольку ОА является тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства и требует долгосрочного и дорогостоящего лечения [7,19,23,42,49,182].

При ОА в первую очередь поражаются нагрузочные суставы (коленные и тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни и ограничивает трудоспособность пациентов [3,4, 13-15]. Хотя ОА непосредственно не влияет на жизненный прогноз пациентов, однако он является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом отношении только ишемической болезни сердца (ИБС) [24,64,94,118,137,182].

По современным представлениям в основе патогенеза и прогрессирования ОА лежит сложное взаимодополняющее влияние генетических, иммунологических, биохимических и механических факторов [5,17,22,50,62]. Облигатными чертами первичного ОА считаются

дегенерация суставного (гиалинового) хряща, обусловленная недостаточным синтезом хондроцитами протеогликанов, и фрагментация протеогликановых агрегатов, которые являются общепризнанными компонентами патологического процесса при ОА [1,6,29,37,78].

Последние годы во взглядах исследователей на причинно-патогенетические аспекты первичного ОА произошли существенные изменения. Так, если первоначально исследователи приоритет отдавали поражению суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в субхондральной кости (СХК) рассматривались как вторичный процесс, то в настоящее время поражению СХК и провоспалительным цитокинам (интерлейкин-1 - ИЛ-1, фактор некроза опухоли альфа - ФНО-а и простагландины) отводится иницирующая роль в патогенезе ОА [43,50,89,152,162].

Итоги многолетнего изучения сложных вопросов, связанных с возможными патогенетическими аспектами первичного ОА способствовали постепенной трансформации существующих взглядов и представлений о патогенезе заболевания. В первую очередь, это касается изменения представлений о роли хронического воспаления и системных метаболических нарушений в патогенезе заболевания. В современной ревматологии уже не вызывают сомнения, что именно хроническое низкоинтенсивное воспаление ("low-grade") [20,104,128,167,199]. и системные метаболические нарушения, такие как ожирение и сахарный диабет (СД), выступают в роли важнейших факторов развития и прогрессирования ОА [86,131,138,179,208].

Известно, что элементы воспалительного процесса, которые проявляются активностью "резидентных" макрофагальных клеток и локальным синтезом протеолитических ферментов, являются естественным приспособительным механизмом, необходимым для нормальной жизнедеятельности живой ткани. Все структурные элементы сустава, испытывающие ежедневную статическую и динамическую нагрузку

("механический стресс"), постепенно разрушаются [28,38,70,80]. Данный процесс охватывает как высокоспециализированные клетки, так и элементы межклеточного матрикса. В физиологических условиях постепенное "изнашивание" биологических структур компенсируется естественным механизмом репарации и ремоделирования, что, собственно является целью локальной физиологической воспалительной активности [50,86,87,251].

Однако при ОА существуют целый ряд факторов, наличие которых препятствует успешному разрешению "физиологического" или "катаболического" воспаления. В итоге локальный воспалительный процесс постепенно приобретает черты хронического низкоинтенсивного ("Low-grade») воспаления [86,198,199,213,219].

В последние годы принципиальное значение в патогенезе ОА придается системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и СД, которые по современным представлениям способны изменить естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе, вызванной механическим стрессом, поскольку МС сам по себе является постоянным источником воспалительной активности [54,86,130,214,222]. Полученные в последние годы данные, свидетельствуют о том, что ожирение ассоциируется не только с развитием ОА, но и с его прогрессированием [223,224,252,262]. В недавно опубликованном метаанализе было показано, что риск развития ОА коленных суставов возрастает на 35% при увеличении индексы массы тела (ИМТ) на каждые 5 единиц [33,165,254].

По современным представлениям первичный ОА характеризуется тяжелым и непрерывно прогрессирующим поражением всех структурных компонентов сустава, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенностью, а также иммунологическими, биохимическими и механическими факторами, ведущими к глобальным нарушениям структуры и функции сустава [7,32,51,88,168,207]. В этом аспекте первичный ОА имеет мультифакториальный патогенез со многими общепризнанными факторами

риска (ФР). Современная фармакотерапевтическая стратегия ОА, а также подходы к первичной и вторичной профилактике заболевания диктуют необходимость тщательного анализа и оценки всех общеизвестных ФР развития и прогрессирования первичного ОА [8,11,27,54,56,142].

Факторы риска развития и прогрессирования первичного ОА подразделяются на: а) модифицированные (травмы в анамнезе, физическая активность, избыточный вес, гормональная заместительная терапия, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки), которые могут быть подвергнуты коррекции; б) немодифицированные (возраст, женский пол, дефекты развития, наследственная предрасположенность), которые не подвергаются коррекции [7,11,15,31,50,86].

Результаты 5-летнего проспективного исследования, проведенного на базе "Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой", свидетельствуют о том, что избыточная масса тела, интенсивная боль, наличие синовита и отека костного мозга в субхондральных отделах большеберцовой кости по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются ведущими предикторами прогрессирования первичного ОА коленных суставов [7,86].

Имплементация современной фармакотерапевтической стратегии ОА в реальной клинической практике требует установление диагноза заболевания в раннем периоде развития болезни, когда еще отсутствуют типичные рентгенологические симптомы, наличие которых свидетельствует о присутствии грубых и необратимых изменений в структурных компонентах сустава, что соответствует дорентгенологической стадии болезни [55,60,72,187,222]. Однако в реальной клинической практике отсутствие по настоящему патогномичных симптомов серьезно затрудняет раннюю диагностику ОА. В настоящее время из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев раннего ОА, наиболее перспективными являются критерии, проект которых был представлен группой международных экспертов в 2012 г [181,269]. В указанном проекте наиболее

информативными клинико-инструментальными проявлениями ОА в ранней диагностике заболевания считаются: а) субъективные симптомы поражения коленного сустава; б) объективные симптомы поражения суставов, определяемых врачом; в) минимальный уровень рентгенологических признаков заболевания; г) данные артроскопии, МРТ и артросонографии (АСГ) коленных суставов [188,210,238,246,247].

В практической ревматологии первичный ОА и другие иммуновоспалительные ревматические заболевания обосновано рассматриваются как ФР развития тяжелых коморбидных хронических заболеваний [39,69,74,75,141,169]. Пик дебюта первичного ОА обычно наблюдается в возрасте старше 50 лет. В этом возрастном периоде подавляющее большинство пациентов с ОА имеют другие коморбидные и/или мультиморбидные заболевания, что с одной стороны отрицательно модифицирует течение и исходы ОА, а с другой, - диктует необходимость пересмотра и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом [30,98,189,248,259].

Согласно рекомендации Osteoarthritis Research Society International (OARSI) и European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) в современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА центральное место занимают медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС) (так называемые "хондропротекторы") [147,154,232]. В последние годы установлено, что ключевым компонентом в патогенетических механизмах лечебного эффекта МДПВС является постепенное подавление катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [10,63,70,188], и, что не менее важно, эти препараты обладают собственным анальгетическим и противовоспалительным потенциалом (наподобие действия нестероидных противовоспалительных препаратов - НПВП) и практически не вызывают серьезных нежелательных реакций [97,116,121]. Установлено, что длительный прием (не менее шести месяцев в году на

протяжении пяти лет) таких пероральных МДПВП, как глюкозамина сульфата (ГС) [183,191,241,257,249] и хондроитина сульфата (ХС) [21,119,129,257] в виде моно- или комбинированной терапии (артра, терафлекс), которые являются препаратами "первой линии" при комплексном лечении ОА), в 2,4 раза снижает риск прогрессирования ОА. Среди МДПВП наибольшую доказательную базу имеют ХС и ГС [97,116,191,249]. Этим и определяется их совместное использование и создание комбинированных препаратов, таких как Терафлекс и Артра ("Юнифарм Инк", США), эффективность и безопасность которых подтверждена во многих исследованиях [9,37,63,97,202].

В терапевтической стратегии ОА одним из популярных, и вместе с тем дискуссионных методов лечения заболевания является интраартикулярные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГлК) [41,58,59,61,146,153]. Среди многочисленных препаратов ГлК в реальной клинической практике наиболее полноценно изученными являются синвиск (гилан GF-20, гиалган (Италия) и остенил (Германия), которые нашли достаточно широкое практическое применение при лечении ОА коленных суставов, так как они положительно модифицируют симптомы заболевания и предположительно оказывают и структурно-модифицирующую активность [95,145,171,205,278].

Однако, с одной стороны, существующие сложности в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов и идентификации спектра и частоты встречаемости коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, а с другой, - малочисленность данных о сравнительной эффективности современных комбинированных МДПВП, особенно в сочетании с препаратами ГлК, в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания, а также необходимость в оптимизации тактики применения указанных препаратов, являются вопросами, которые актуализируют проблемы имплементации современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА в реальной клинической практике и требуют дальнейшего исследования.

Общая характеристика работы

Связь работы с научными программами (проектами), темами

Диссертационная работа выполнялась в рамках научно-исследовательской работы кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино «Ревматические и неревматические поражения сердца и сосудов; половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (срок выполнения 2016-2020 гг.). Отдельные этапы работы являлись частью научного исследования, выполненного в рамках государственной программы «Национальная стратегия здоровья населения Республики Таджикистан», параграф 3 (Снизить уровень частоты неинфекционных и хронических заболеваний) и параграф 4 (Детерминанты здоровья и пропаганда здорового образа жизни) срок выполнения 2010-2020 гг.

Цель исследования: идентификация индикаторов неблагоприятного прогноза и сравнительная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлекса с остенилом у больных с ранним и развернутым первичным ОА коленных суставов.

Задачи исследования:

1. Изучить и представить результаты применения современных международных рекомендаций, применяющихся в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов, в реальной клинической практике.
2. Изучить частоту распространенности, спектр и наиболее вероятные общепатогенетические аспекты коморбидных и мультиморбидных заболеваний у больных первичным ОА коленных суставов.
3. Изучить и сравнительно оценить эффективность моно- и комбинированной терапии терафлекса с остенилом у больных с ранним и развернутым первичным ОА коленных суставов.

4. Разработать и представить алгоритм по ранней диагностике, идентификации индикаторов неблагоприятного прогноза и оптимизации терапевтической стратегии при первичном ОА коленных суставов

Научная новизна

Впервые установлено, что ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов требует комплексного подхода с всесторонним анализом и оценкой как субъективных и объективных симптомов поражения коленного сустава, так и данные МРТ и АСГ.

Установлено, что наиболее распространенными и прогностический неблагоприятными коморбидными заболеваниями у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются КВП и МС, которые имеют тесные ассоциативные взаимосвязи с патогенетическими аспектами ОА.

Впервые установлено, что курсовое применение терафлекса в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом, позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно регрессирует болевой синдром, скованность, заметно улучшается функциональное состояние пациентов и максимально лимитируется приема НПВП.

Внутрисуставное введение остенила у пациентов с первичным ОА коленных суставов II и III стадии демонстрирует хорошую эффективность при II стадии заболевания и является своего рода альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами заболевания.

Практическая значимость работы

В реальной клинической практике диагноз раннего первичного ОА коленных суставов считается верифицированным у тех больных, которые имеют типичный болевой синдром, характерные объективные симптомы, и что особенно важно, ряд характерных изменений со стороны мягких пери- и

интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, идентифицированных с помощью МРТ и АСГ коленного сустава.

Высокая частота встречаемости, широкий спектр, трудности диагностики и гетерогенность патогенетических механизмов коморбидных и мультиморбидных заболеваний при первичном ОА коленных суставов требуют необходимость динамического обследования всех пациентов с применением современных методов диагностики.

Высокая эффективность применения терафлекса в виде как монотерапии, так и в сочетании с остенилом у пациентов с первичным ранним и развернутым ОА коленных суставов диктует необходимость широкого применения указанных препаратов в терапии заболевания.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

Существующие трудности диагностики раннего первичного ОА коленных суставов, эффективность современных международных рекомендаций, применяющихся в ранней диагностике заболевания в реальной клинической практике.

Распространенность, спектр, диагностика и наличие возможных ассоциативных взаимосвязей патогенетических механизмов коморбидных и мультиморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов.

Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная эффективность моно- и комбинированной терапии терафлекса с остенилом у больных с ранним и развернутым первичным ОА коленных суставов.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные положения и полученные научные и практические результаты диссертации внедрены в практику работы ревматологического отделения ГМЦ №2 г. Душанбе, а также нашли широкое применение в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней Таджикского государственного медицинского университета (ТГМУ) имени Абуали ибни Сино.

Опубликование результатов диссертация. Основные положения и выводы диссертационного исследования изложены в 7 печатных работах, в том числе в 3 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ для публикации основных результатов диссертационных работ.

Апробация работы. Результаты исследований доложены и обсуждены на 65 и 66 годичных научно-практических конференциях ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018, 2019), XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ (Душанбе, 2019) и IV Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2018), на Конгрессе кардиологов и терапевтов Азии и СНГ (Душанбе, 2019), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ТГМУ им. Абуали ибни Сино (.2019, №).

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 148 страницах и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Указатель литературы содержит 284 источника, из них 145 на русском языке и 139 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 21 таблицами и 13 рисунками.

Глава 1. Первичный остеоартрит: этиопатогенетические аспекты, классификационные критерии, индикаторы неблагоприятного прогноза, спектр коморбидных состояний, подходы к терапии - современное состояние проблемы (обзор литературы)

1.1. Остеоартрит: современная клиническая концепция, этиопатогенетические аспекты

Остеоартрит - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также СХК, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц), приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний [8,16,38,40,120,235].

Согласно современным представлениям о клиническом сценарии первичного ОА исходы, возможные осложнения и общий прогноз заболевания можно представить следующим образом [50,68,84,197,230,235]:

А. Исходы: 1) хроническая боль; 2) деформация и дефигурация суставов; 3) длительная иммобилизация; 4) эндопротезирование суставов.

Б. Осложнения: 1) вторичный синовит; 2) инсомния; 3) тревожно-депрессивные расстройства (ТДР); 4) асептический некроз костной ткани.

В. Прогноз: благоприятный при рациональном и таргетно-мультимодальном лечении больных (комплексное лечение больных, включающее немедикаментозные и медикаментозные интервенции).

Повсеместная и широкая распространенность, хронический и неуклонно прогрессирующий характер течения, приводящий в исходе заболевания к эндопротезированию пораженных суставов, являются теми отличительными особенностями, которые определяют высокую социально-экономическую и клиническую значимость ОА [42,66,87,124,209,236].

Последние годы в процессе применения инновационных методов диагностики и полученные данные эпидемиологических, клинических и молекулярно-генетических исследований привели к существенному изменению существующих представлений у специалистов о природе ОА [7,11,250,258,261,263].

Первичный ОА является наиболее распространенным заболеванием, включенным в XIII классе Международной классификации болезней 10-го пересмотра [42,282,197]. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ОА занимает первое место среди причин развития нетрудоспособности у лиц старше 60 лет практически повсеместно во всем мире и 10% населения мира страдает этой болезнью [245,267].

Согласно современным представлениям вопросы, связанные с проблемой ОА - это серьезный вызов медицинской науке и обществу в целом. Среди патологий ревматического профиля, ОА, который обычно манифестирует в возрасте старше 40 лет, это наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, вызывающее тяжелые страдания и инвалидизацию сотен миллионов людей во всем мире [7,11,113,114,193,206].

По эпидемиологическим данным, которые были представлены в 2010 г. ОА коленного сустава был выявлен у 250 млн жителей нашей планеты, что составляет 3,8% общей популяции [283]. Проведенные эпидемиологические исследования в странах Европейского Союза, показывают, что количество пациентов с ОА в таких странах как Германия, Италия, Франция, Великобритания и Испания составляет 81 млн больных и 383 млн больных [4,7,86]. По данным официальной статистики, в Российской Федерации (РФ) насчитывается примерно 4 млн больных, страдающих этим заболеванием (около 2,9% популяции) [19,42]. Однако современные эксперты считают, что это, несомненно, заниженная оценка, поскольку данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что реальная распространенность ОА в РФ выше более чем в 4 раза и составляет около 15 млн человек [8,19]. Более того, эпидемиологи из США

демонстрируют еще более высокие цифры, свидетельствующие о распространенности ОА - 52 млн человек, среди которых около 50% были люди старше 65 лет [7,50]. При этом показано, что большая распространенность и высокий темп роста частоты встречаемости ОА обусловлено прежде всего увеличением продолжительности жизни и нарастающей долей людей с повышенной массой тела [7,21,50].

При ОА прежде всего поражаются нагрузочные суставы (коленные и тазобедренные), что приводит к снижению качества жизни больного и снижению его работоспособности [23,93,99,102,103,119]. Несмотря на то, что сам ОА не оказывает прямого воздействия на жизненный прогноз больного, данное заболевание может привести к ранней утрате работоспособности и инвалидизации пациента, при этом ОА по этим показателям уступает только ИБС [4,65,77,127,197,229]. Согласно отчету экспертов ВОЗ о социальных последствиях хронических заболеваний человека, только ОА коленных суставов занимает 4-е место в структуре этиологического фактора потери трудоспособности среди женского населения и 8-е место среди мужского населения [283]. Постоянно прогрессирующий характер ОА, не только ограничивает трудоспособность пациентов и резко ухудшает качество жизни больных, но и приводит к разрушению социальных связей и социальной изоляции пациентов, а так же к ухудшению отношений в семье, формированию чувства ущербности и развитию тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) в связи с ОА у 24% больных [7,16,84,123,124,134].

В недавнем прошлом считалось, что ОА - это дегенеративный процесс, возникающий в результате естественного - возрастного "износа" суставных поверхностей [7,20,29,38]. И господствующие длительные годы представления об первичном ОА как о естественном и эволюционном проявлении старения организма, с которым необходимо было смириться, в настоящее время имеет лишь историческую значимость. Поскольку, в действительности эта патология имеет более высокую распространенность среди лиц старших возрастных групп, но в современном мире (особенно в

развитых странах) немолодые люди сохраняют значительный трудовой потенциал и высокую социальную активность, что в значительной степени актуализирует вопросы, связанные с возрастным аспектом патогенеза ОА [8,16,50,54,150].

В целом современное определение ОА предполагает участие целого комплекса патологических механизмов. Согласно современным представлениям, остеоартрит относится к патологиям, поражающим суставы, при которых происходит клеточный стресс и изменения внеклеточного матрикса в результате возникновения макро- и микроповреждений. В комплексе данные изменения приводят к активации патологических компенсаторных процессов регенерации, в том числе запуску провоспалительных иммунных реакций, структурной трансформации костной системы с формированием остеофитов [5,7,31,116,215].

Все вышеизложенное диктует необходимость активной терапии ОА, направленной на эффективный контроль ведущих симптомов заболевания (прежде всего болевого синдрома и сохранения функциональной активности пациента), что соответствует современной концепции фармакотерапии первичного ОА [36,67,83,85,122].

Следует отметить, что общепринятое определение ОА принятое еще в эпоху СССР и позже в РФ и странах СНГ - "остеоартроз" отражало устойчивое отношение к ОА как к "возрастному - естественному старению суставного хряща" дегенеративно-дистрофической патологии. При этом общепризнанными диагностическими критериями ОА являлись: а) характерные клинические симптомы: боль "механического ритма", визуально определяемая деформация сустава, хруст при пальпации и движениях; б) типичные рентгенологические симптомы: сужение суставной щели, наличие субхондральных кист и остеофитов. Согласно современным представлениям, все было тогда просто: диагноз верифицирован, а лечить уже поздно [8,59,113,114].

Однако в последние годы ситуация коренным образом подвергается преобразованию и все больше экспертов приходят к заключению, что ОА можно лечить вполне успешно. В этом аспекте современные исследователи весьма аргументировано полагают, что прежде всего надо начинать с осознания ОА как "полноценной" болезни, при которой в орбиту патологических нарушений, наряду с суставным хрящом вовлекаются все структурные компоненты сустава как целостного органа, включая кость, синовиальную оболочку, связочный аппарат, мышцы и элементы нервной системы, ответственные за иннервацию этих биологических структур [6,7,86,89,115].

Все вышеизложенное с одной стороны, а с другой, - возможности имплементация современной фармакотерапевтической стратегии ОА в реальную клиническую практику требуют установления диагноза ОА в раннем периоде развития болезни, когда еще отсутствуют типичные рентгенологически симптомы, наличие которых свидетельствует о присутствии грубых и необратимых изменений в структурных компонентах сустава, что соответствует дорентгенологической стадии болезни [64,87,111,155,194,220].

В этом плане концепция раннего ОА с целью визуализации начальных (дорентгенологических) симптомов заболевания базируется на широком применении в практической ревматологии МРТ, АСГ (УЗИ суставов) и диагностической артроскопии [35,50,181,238,247,263].

По современным представлениям в основе патогенеза и прогрессирования ОА лежат сложное взаимодополняющее влияние генетических, иммунологических, биохимических и механических факторов [8,50,164,182,207,234]. Согласно большинству современных исследователей, облигатной чертой первичного ОА считается дегенерация суставного (гиалинового) хряща, обусловленная недостаточным синтезом хондроцитами протеогликанов и фрагментацией протеогликановых агрегатов, которые являются общепризнанными компонентами патологического процесса при

ОА [8,16,50,235-237]. Установлено, что в старте и прогрессировании указанных изменений активно участвуют как клеточные факторы (хондроциты, остециты, остеобласты, синовиоциты), так и растворимые медиаторы (провоспалительные цитокины, протеиназы, оксид азота и липидные медиаторы) [5,17,43,62,253]. Данные литературы показывают, что вышеперечисленные патогенетические факторы в конечном этапе способствуют дегенерации суставного хряща с уменьшением его объема, формированию остеофитов, склерозу СХК и фиброзу суставной кости [16,86,88,89]. Представленные данные свидетельствуют о том, что первичный ОА следует рассматривать не как дегенеративный процесс, а как аномальное ремоделирование всех структурных компонентов сустава [7,62,128,164,170].

Последние годы во взглядах исследователей на причинно-патогенетические аспекты первичного ОА произошли существенные изменения. Так, если первоначально исследователи приоритет отдавали поражению суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в СХК рассматривались как вторичный процесс, то в настоящее время СХК и провоспалительным цитокинам (ИЛ-1, ФНО- α и простагландины) отводится иницирующая роль в патогенезе ОА [19,131,136,144,164]. Действительно, в серии исследований, проводимых в последние десятилетия, были получены весьма убедительные данные, свидетельствующие о ключевой роли патологических нарушений в СХК (нарушение архитектоники СХК с усилением костной резорбции и замедлением костеобразования, а также неполноценная минерализация костной ткани как в патогенезе ОА, так и в прогрессировании заболевания [5,86]. Установлено, что с этими процессами, неразрывно связаны гиперэкспрессия провоспалительных медиаторов, приводящая к воспалительно-дегенеративным процессам в различных структурах сустава и апоптозу хондроцитов [12,104,110,148,167].

Действительно за последние два десятилетия постепенно произошла трансформация во взглядах исследователей в вопросах патогенеза ОА и постепенно сформировалось новое понимание патогенеза заболевания. В первую очередь это касается изменения представлений о роли хронического воспаления как в патогенезе, так и в прогрессировании ОА [17,43,133,167,180,198]. На современном этапе развития ревматологической науки положение о том, что именно хроническое низкоинтенсивное ("Low-grade") воспаление выступает в роли важнейшего фактора развития и прогрессирования ОА является общепризнанным [213,219,168,199,221,260].

По современным представлениям во всех структурных компонентах сустава, которые ежедневно подвергаются статистической и динамической нагрузке ("механический стресс"), неизбежно стартуют дегенеративно-приспособительные перестройки, причем этот процесс охватывает как высокоспециализированные клетки (хондроциты, остециты, синовиальные фибробласты), так и элементы межклеточного матрикса (МКМ) [50,166,172,260].

При этом установлено, что поврежденные клетки и элементы МКМ выступают в роли источника DAMP (damage-associated molecular pattern - молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждением) – большого числа биологических веществ, которые стимулируют активацию клеток "воспалительного ответа" [50,162,199,221]. На этом фоне первоначально последует синтез провоспалительных цитокинов, прежде всего ФНО-α и ИЛ-6, а затем циклооксигеназы 2 и ферментов синтезирующих ММП, которые и приводят к развитию субклинического воспалительного ответа, запускают катаболические воспалительные процессы. Последние, в свою очередь, приводят к регенераторным изменениям [152,162,198,216,217,251].

Однако представленный сценарий воспалительного ответа реализуется лишь при остром тканевом повреждении. При ОА существуют целый ряд причин наличие которых нарушает благоприятное разрешение "катаболического воспаления" и тем самым создает реальные предпосылки

для хронизации воспалительного процесса. Наиболее признанными факторами, которые играют центральную роль в сценарии хронизации низкоинтенсивного - "low-grade" воспаления при ОА являются: а) генетически детерминированное или приобретенное нарушение регуляции воспаления, вследствие чего "провоспалительные" клетки и гуморальные стимулы значительно преобладают над "антивоспалительными"; б) стойкие и необратимые структурные и биомеханические изменения, которые сопровождаются возникновением в клеточных суставных структурах механического стресса [50,162,166,167,180].

В современной научной ревматологии большинство исследователей принципиальное значение в патогенезе и дальнейшем прогрессировании ОА придают системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и СД, которые способны негативно модифицировать естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе, вызванной механическим стрессом [166,173,186,201,225].

Согласно экспертам ВОЗ ожирение следует признавать как новую "эпидемию". поскольку около 2 млрд человек в мире имеет избыточную массу тела [283]. Полученные за последние годы данные свидетельствуют о том, что МС ассоциируется не только с развитием ОА, но и с его прогрессированием [32,86,130,170]. Результаты недавно опубликованных работ показывают, что риск развития ОА и эндопротезирования коленного сустава возрастает на 35% при увеличении индекса массы тела на каждые 5 единиц [130,169,254,256].

До настоящего времени истинные патогенетические механизмы взаимосвязи МС и ОА остаются недостаточно изученными. Однако установлено, что присутствие МС при ОА само по себе считается постоянным источником воспалительной активности. В этом аспекте, с одной стороны важную роль играют гормоны, вырабатываемые жировой тканью: лептин, адипонектин, апелин, а с другой - факт о том, что масса жировой ткани находится в состоянии гипоксии, вследствие чего адипоциты

систематически подвергаются апоптозу и разрушаются, что сопровождается экспрессией "гипоксия-ассоциированных генов", таких как HIF1a и HIF2a - регуляторных молекул, способствующих активации процессов ангиогенеза и фиброза и выполняющих функцию индукторов процессов воспаления [86,130,264-266].

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что все компоненты МС (чрезмерно повышенный вес, увеличение концентрации глюкозы в крови, дислипидемия, увеличение АД, устойчивость к инсулину) активно участвуют в патолого-физиологических процессах при остеоартрите [86,170,186,244,266] в результате продукции медиаторов воспаления (прежде всего ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-а и др.), повышения окислительного стресса и функциональных нарушений митохондрий, в результате чего возникает воспалительная реакция и развивается апоптоз хондроцитов [86,130,172,244].

Учитывая тесную ассоциативную взаимосвязь патогенетических аспектов ОА и МС, ряд исследователей обоснованно полагает, что раннее выявление и во время начатая коррекция отдельных структурных компонентов МС окажет положительное влияние на течение остеоартрита [3,30,46,86,96,184]. В связи с этим наибольший интерес вызывают препараты, фармакологическое действие которых направлено не только на лечение ОА, но и одновременно на коррекцию присутствующих метаболических нарушений. В этом плане наиболее перспективным лекарственным препаратом является диациреин, применение которого в терапии ОА является объектом интенсивного изучения современных исследователей [132,142,185,192,242].

В целом анализ и оценка данных представленных в литературе последних лет показывают, что системное метаболическое воспаление может вмешиваться в естественное течение воспалительной реакции локального характера при ОА, вызванной "механическим стрессом" отдельно взятого сустава. При этом, сохраняющийся системный фон воспалительных цитокинов и других активных провоспалительных медиаторов препятствует

реализации механизма "обратной связи", подавляя эффекты противовоспалительных медиаторов и дифференцировку альтернативных М2-макрофагов [32,50,56,86,130]. При этом, наряду представленному "коморбидному сценарию" патогенеза ОА и МС, дополнительными патогенетическими факторами являются трофические расстройства в тканях, возникающие вследствие недостатка энергии, а также развития диабетической ангиопатии [50,86,169,179,266].

Таким образом, широкая распространенность остеоартрита, частая её встречаемость среди лиц трудоспособного возраста, постоянное прогрессирование заболевания с поражением суставных структур, а также неудовлетворительные результаты в отдаленном периоде, делают ОА одной из серьезных проблем не только ревматологии, но и медицины в целом [7,16,29,50,86].

1.2. Факторы риска развития и прогрессирования первичного ОА, классификация и диагностические критерии

В реальной клинической практике общеизвестный клинический сценарий ОА демонстрирует высокую гетерогенность как клинических, так и структурных проявлений: ведущие симптомы заболевания - болевой, функциональные нарушения, активность, характер и скорость прогрессии и клинические исходы заболевания отличаются чрезвычайной вариабельностью у отдельно взятых больных [62,128,142,182,235]. Гетерогенность как клинических, так и инструментальных симптомов ОА и его исходы, диктует необходимость поиска и идентификации индикаторов прогрессирования заболевания, что позволит разработать новые, персонафицированные подходы терапии и профилактики ОА [144,161,182,207,230].

В современной ревматологии общепринятым ведущим ФР развития и прогрессирования первичного ОА считается возраст [7,50,86,150]. В этой

связи поиск и идентификация ФР ОА должно быть облигатным методом при оценке объективного статуса любого пациента с ОА в среднем и пожилом возрасте.

В настоящее время многие исследователи серьезное внимание уделяют поиску и выделению ФР или так называемым предикторам прогрессирования ОА и развития интенсивного болевого синдрома [8,11,13,44,54,88]. В этом аспекте объектами активного исследования являются изучение вклада всех тканей сустава в прогрессию ОА, что по современным представлениям позволит, с одной стороны разработать новые и более персонафицированные подходы к терапии и профилактики заболевания, а с другой - обеспечит более рациональное использование финансовых ресурсов здравоохранения [7,50,62].

Факторы риска развития и прогрессирования первичного ОА подразделяются на: а) модифицированные (травмы в анамнезе, физическая активность, избыточный вес, гормональная заместительная терапия, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки), которые могут быть подвергнуты коррекции; б) немодифицированные (возраст, женский пол, дефекты развития, наследственная предрасположенность), которые не подвергаются коррекции [8,11,16,31,50].

Более современным и прогрессивным подходом к оценке ФР развития и прогрессирования ОА, которое нашло своего отражение в клинических рекомендациях консенсуса экспертов РФ, является разделение ФР ОА на: а) генетические; б) не генетические, спектр которых представлен в таблице 1.1.- [30].

В настоящее время выделяют первичный (генуинный, идиопатический) и вторичный ОА. Первичный ОА развивается в ранее неизмененных (непораженных) суставах. В зависимости от количества пораженных суставов различают: а) первичный локализованный ОА (<3 различных суставных групп); б) первичный генерализованный ОА (> 3 различных

суставных групп). Вторичный ОА является следствием ранее имевшихся заболеваний опорно-двигательного аппарата [8,16,50].

Широкий круг вопросов, касающихся изучаемой патологии, всегда вызывал большой интерес со стороны ученых и специалистов. Это обусловлено, прежде всего, широким распространением заболевания и неуклонным его ростом, а также большим разнообразием патогенетических особенностей остеоартрита [62,86,128,182,231]. Следует отметить, что клинические проявления остеоартрита являются довольно типичными (болевым синдром и функциональные нарушения в суставах), при этом патогенез развития заболевания характеризуется своим многообразием и, по-прежнему, остается не до конца изученным [16,77,81,100,133,149].

Таблица 1. 1. - Факторы риска развития и прогрессирования ОА

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ	НЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
Женский пол	Возраст старше 45 лет
Мутация гена коллагена (?)	Метаболический синдром
Наследственная патология костей и суставов (дисплазия головки бедренной кости, гипермобильный синдром)	Профессиональные и механические перегрузки, травмы суставов и артриты
Этническая принадлежность	Постменопауза
	Артериальная гипертензия. гиперурикемия

В клинической картине ОА наряду с типичным, постоянно прогрессирующим деструктивным суставным синдромом, наблюдается широкий спектр коморбидных и/или мультиморбидных состояний, наличие которых создает дополнительные проблемы в терапии основной патологии с необходимостью её изменения, в связи с чем в несколько раз возрастают расходы на данную терапию [30,86,98,176,179]. Это заставляет по-новому

взглянуть на этиопатогенетические аспекты заболевания и альтернативные пути его терапии [2,7,203,29.236,267].

По современным представлениям первичный ОА характеризуется тяжелым и непрерывно прогрессирующим поражением всех структурных компонентов сустава, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды, наследственностью, а также иммунологических, биохимических и механических факторов, ведущих к глобальным нарушениям структуры и функции сустава [7,11,16,167,182,207]. В этом аспекте первичный ОА имеет мультифакторальный патогенез со многими общепризнанными ФР. Современная фармакотерапевтическая стратегия ОА, а также подходы к первичной и вторичной профилактике заболевания диктует необходимость тщательного анализа и оценки всех общеизвестных ФР развития и прогрессирования первичного ОА [20,31,86,209,218,229].

На современном этапе развития ревматологии существует несколько вариантов диагностических критериев первичного ОА. Однако при постановке диагноза первичного ОА по-прежнему широко применяются классификационные диагностические критерии Американской коллегии ревматологов (АКР) для коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей (Althman R. et al., 1991 г.) [7,113,114]. Согласно диагностическим критериям АКР верификация диагноза "первичный ОА" требует тщательного анализа и оценки клинических (возраст 38 лет и старше, типичный болевой синдром, утренняя скованность менее 30 мин, крепитация при активном движении сустава), рентгенологических (наличие остеофитов, сужение суставной щели) и лабораторных (синовиальная жидкость характерная для ОА, СОЭ<30 мм/ч) симптомов заболевания.

1.3. Концепция раннего ОА

В современной научной ревматологии наподобие широко известной концепции "раннего ревматоидного артрита" [45,65,73,113-116], которая, с одной стороны за более четверть века является объектом интенсивного изучения в мировом ревматологическом сообществе, а с другой, - итоговые результаты, которой нашли широкое практическое применение в терапии РА в рамках современной фармакотерапевтической стратегии «Тreat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели» [105,117,271,274,281], постепенно формируется и концепция "Ранний ОА" [106,187,220,237,246].

Многочисленные результаты изучения фармакотерапии ОА показали, что активная терапевтическая интервенция является особенно эффективной на ранней стадии заболевания. Применяемая в этот период терапия способствует торможению либо полному прекращению прогрессирования остеоартрита [50,106,187,237,269]. Также отмечается значительное улучшение результатов лечения данной патологии и в отдаленном периоде [2,22,80,86,158,229].

Установлено, что с одной стороны на ранней стадии заболевания снижается контроль "механического стресса" со стороны естественных адаптивных механизмов, а с другой - еще отсутствуют грубые необратимые структурные изменения со стороны суставов [8,50,60,64,237].

Отсутствие в практической деятельности патогномичных клинических проявлений остеоартрита значительно осложняет его раннее выявление (в дорентгенологической стадии болезни). В обобщенном виде наиболее характерными и ранними симптомами ОА являются: а) отек и набухание хрящевой ткани, нарушение трехмерной пространственной структуры протеогликанов со снижением вязкоэластических свойств синовиальной жидкости (СЖ) и хряща; б) прерывистый характер поверхности суставного хряща, где отчетливо определяются слоистость и вертикальные трещины; в) наличие ряда характерных изменений в СХК (утолщение за счет воспалительного отека, снижение минерализации костей), а также со стороны менисков и связочного аппарата [50,187,237,261]. В

отличие от рентгенологической стадии ОА в ранней стадии заболевания большая часть поверхности суставного хряща еще сохранена, а костные эрозии и остеофиты отсутствуют [50,188,237].

Среди характерных признаков ОА, независимо от эволюционных стадий заболевания кардинальным симптомом является суставная боль [13,44,49,77,273]. В этой связи, возникающие и длительно продолжающиеся неприятные ощущения в области сустава можно считать начальным проявлением заболевания [11,16,50,77,261].

В настоящее время из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев раннего ОА, наиболее перспективными являются критерии, проект которого был представлен сперва в 2012 г. [181], а затем в 2017 г. группой международных экспертов [269]. В представленных проектах наиболее информативными клинико-инструментальными проявлениями ОА в ранней диагностике заболевания являются: а) субъективные симптомы поражения коленного сустава; б) объективные симптомы поражения суставов, определяемых врачом; в) минимальный уровень рентгенологических признаков заболевания; г) данные артроскопии, МРТ и АСГ [92,111,210,238,269].

1.4. Современные подходы и перспективные направления в терапии первичного ОА

С учетом роли ФР или предикторов развития и прогрессирования ОА, современная терапевтическая стратегия заболевания (как медикаментозная, так и немедикаментозная) в первую очередь диктует необходимость устранения указанных факторов [7,62,76,80,150,155]. В настоящее время в комплексной терапевтической программе лечения ОА большое значение имеют медикаментозные и немедикаментозные средства борьбы с метаболическими расстройствами, усиление двигательной активности больного, а также уровень его образования [8,29,67,71,80,90,112].

В современной практической ревматологии, с целью адекватной терапии пациентов с ОА, особое отношение и взвешенный подход требует ранний период заболевания. Поскольку оптимальная и таргетная фармакотерапия раннего ОА в интенсивном режиме позволяет не только минимизировать болевой синдром [49,57,131,133,135,277], но и снизить прогрессивный характер течения заболевания либо перевести его в репаративную стадию [21,50,80,107,270,284].

Современная терапевтическая стратегия первичного ОА диктует необходимость решения следующих задач: а) поиск и идентификации ФР прогрессирования заболевания (определение лиц с высоким риском прогрессирования заболевания) и по возможности максимальная минимизация отрицательного влияния указанных факторов на течение заболевания [8,16,29,80,88,222]; б) максимальное снижение интенсивности болевого синдрома [28,77,155,273]; в) адекватная противовоспалительная терапия [57,85,155,255], которая с учетом ключевой роли воспаления в патогенезе заболевания, рассматривается как один из центральных элементов современной фармакотерапевтической стратегии ОА; г) нормализация или позитивное влияние на нарушение метаболизма суставного хряща - проведение противоартрозной (хондропротективной) терапии [37,54,63,80,97,109]; д) улучшение функциональной способности пораженных суставов. ограничение прогрессирования заболевания и улучшение качества жизни пациентов [16,80]; е) широкое применение большого спектра реабилитационных мероприятий, включая и методы хирургической коррекции (эндопротезирование) [66,68,124,155]; ж) улучшение приверженности больных к терапии [67,80]; з) оптимизация терапии ОА с учетом коморбидных состояний, прежде всего при наличии МС и патологии кардиоваскулярной системы (КВС), которые практически являются постоянными спутниками ОА [30,47,82,160,176,203].

В фармакотерапевтической стратегии ОА НПВП традиционно занимают центральное место среди симптом-модифицирующих препаратов

[39,47,51,91,100]. Известный эксперт по вопросам, связанным с проблемой ОА J.P. Pelletier [270] в недавно опубликованном обзоре указал, что НПВП - краеугольный камень в лечении ОА. Действительно это очень точное замечание, поскольку основное действие НПВП направлено на устранение боли - самого важного проявления ОА [13,27,49,81,133,200], которое вызывает наибольшие страдания и инвалидизацию пациентов и является не только главной причиной обращения больных за медицинской помощью, но и одновременно фактором прогрессирования заболевания [28,49,131,133]. Более того болевой синдром при ОА считается также одним из главных факторов прогрессирования коморбидной и/или мультиморбидной патологии, прежде всего отдельные компоненты МС и КВП, которые, не только с высокой частотой наблюдаются в клиническом сценарии ОА, но и по данным литературы занимают лидирующую позицию среди причин летальности пациентов данной категории [26,148,156,160,186,203]. В этом плане большое практическое значение приобретают работы, направленные на поиск и выделение факторов, обуславливающих интенсивную боль в пораженном суставе.

Среди лекарственных препаратов, которые нашли широкое применение в терапии ОА, НПВП и ГК (локально) традиционно занимают важнейшую позицию [16,80,175,191,218,270]. Учитывая важную роль воспаления в патогенезе ОА [213,219,221,260], другим немаловажным аргументом, который еще больше укрепляет позиции НПВП (отчасти и ГК) в качестве одного из важнейших элементов терапии ОА является противовоспалительный эффект этих препаратов [16,80,113,114,175].

В целом эффективность НПВП в терапии ОА не вызывает сомнения, свидетельством тому является описание в журнале Lancet проведенного исследователями метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые были проведены среди большого количества пациентов - 58556 человек. Результаты исследования показали наибольшую эффективность лечения ОА при использовании НПВП при сравнении с

плацебо [38,272]. Сами пациенты с ОА также отмечали наилучший результат при использовании НПВП, предпочитая последние другим обезболивающим средствам. Об этом также свидетельствуют результаты исследования Т. Milder с коллегами [38,255]. Данные авторы провели исследование среди пациентов с остеоартритом, которым назначались нестероидные противовоспалительные препараты, а также парацетамол и опиоиды.

Согласно данным литературы положительное влияние НПВП на клинические симптомы ОА обусловлено их противовоспалительными свойствами и выраженным обезболивающим действием, что позволяет существенно уменьшать интенсивность болевого синдрома, способствовать разрешению воспалительных явлений и восстановлению объема движений [57,80,113]. В целом применение НПВП в реальной клинической практике демонстрирует эффективное воздействие на наиболее значимые субъективные и объективные симптомы ОА. Показано, что регулярное применение НПВП в течение продолжительного времени способствует улучшению мониторинга клинических проявлений заболевания в отличие от краткосрочных курсов их применения (в режиме "по требованию") [80,113,270].

Наряду с вышеотмеченными положительными свойствами, прием НПВП может ассоциироваться с широким спектром нежелательных реакций, прежде всего со стороны ЖКТ и КСС [38,46,47,113,114]. По данным современных исследователей длительный, особенно бесконтрольный прием НПВП при ОА может существенно ухудшит течение хронических заболеваний почек, АГ и КВП [57,80,91,203] Данные обстоятельства делает коморбидность и/или мультиморбидность принципиальным фактором, который необходимо учитывать при выборе рациональной терапии ОА, особенно это касается такой небезопасной группы лекарственных средств, как НПВП и ГК [80,113,114].

Наряду с НПВП, мощным противовоспалительным потенциалом обладают ГК [80,113,190]. У пациентов с ОА локальное (интраартикулярное) введение ГК (дипроспан, сертоспан) весьма эффективно купирует симптомы синовита [190,193,212,268,280]. Прямым показанием к применению локальных ГК при ОА является вариант заболевания с выраженной картиной синовита и выпотом в полость сустава [80,114,190].

В литературе последних лет встречаются сообщения об эффективном применении при ОА и других классов противовоспалительных средств, таких как метотрексат и генно-инженерные биологические препараты [18,211,226,279]. Однако эти препараты пока не нашли широкого применения в практической медицине при терапии больных с ОА, а вопросы необходимости их использования у пациентов данной категории требует дальнейших серьезных исследований.

В современной фармакотерапевтической стратегии ОА центральное место занимают МДПВС, так называемые "хондропротекторы" (или структурно-модифицирующие препараты) [9,37,71,97,177,185]. В ходе проходящего конгресса ESCEO, который проводился в Малаге (Испания, 2016), состоялся семинар, на котором обсуждался алгоритм терапии больных с артритическим поражением коленных суставов и целесообразность его использования в клинической практике [2]. Согласно рекомендации, ESCEO применению МДПВС или структурно-модифицирующих препаратов, включая глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) для лечения ОА считается терапией первой линии [192,202,231,233,240,259]. Сегодня не вызывает сомнения, что постепенное подавление катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [10,21,37,63,249], является ключевым компонентом в патогенетических механизмах лечебного эффекта МДПВС. Кроме того, МДПВС обладают собственным (хотя достаточно умеренным) анальгетическим и противовоспалительным потенциалом - НПВП-подобного действия и практически не вызывают серьезных НР [22,137,233,259].

По современным представлениям, длительный прием таких пероральных МДПВП, как ГС и ХС в виде моно- или комбинированной терапии (артра, терафлекс), а также диацереин, неомыляемые соединения авакадо и сои, которые с одной стороны, являются препаратами "первой линии" при комплексном лечении ОА [21,63,80,233,249], а с другой - демонстрирует подавление хронического катаболического воспаления, и тем самым позволяет замедлить прогрессирование структурных изменений сустава [10,22,202,231,259]. Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что прием комбинированной терапии ХС и ГС (в виде артра или терафлекса) не менее шести месяцев в году в течение пяти лет способствует уменьшению риска прогрессирования заболевания в 2,4 раза [9,63,97,233,259].

С целью повышения биодоступности и достижения более быстрого положительного эффекта широкое практическое применение в лечении ОА получили и парентеральные лекарственные формы МДПВС. К парентеральным (отчасти и интраартикулярным) лекарственным формам МДПВС относятся: алфлутоп, глобавикс, румалон - гликозаминогликан и др. [71,80,101,113,143], которые достаточно успешно применяются в лечении ОА.

Одной из отличительных особенностей ОА является высокая коморбидность [98,120,169,208,224]. В реальной клинической практике ОА наиболее часто сочетается с КВП (АГ, ИБС, хроническая сердечная недостаточность - ХСН) [14,139,156,160,175] и МС [86,130,138,224,222,276], наличие которых в значительной степени осложняет не без того трудную задачу лечения ОА и диктует необходимость оптимизации фармакотерапевтической стратегии заболевания в целом [80,86,113,115].

Полученные за последние годы данные свидетельствуют о том, что: а) МС ассоциируется не только с развитием ОА, но и с его прогрессированием; б) прогрессирование ОА имеет тесные ассоциативные взаимосвязи и с

количеством компонентов МС; в) все компоненты МС (ожирение, дислипидемия, АГ, инсулинорезистентность) активно участвуют в патогенезе ОА, за счет синтеза и гиперпродукции различных медиаторов воспаления, прежде всего ФНО-α и ИЛ-6 [86,170,201,203,224,225].

В этом аспекте, своевременная диагностика и соответствующая коррекция отдельных компонентов МС, несомненно, будут положительно модифицировать течение ОА. В данной ситуации особое внимание уделяется поиску средств, которые оказывают эффективное влияние не только на терапию больных с ОА, но и на восстановление метаболических изменений. Такими свойствами обладает диацереин [96,99,138,184,252]. По современным представлениям ведущий механизм действия диацереина является ингибированием выработки ИЛ-1 и связанных с ним сигнальных путей [185,242,253]. Вследствие этого снижается продукция таких цитокинов противовоспалительного характера, как ИЛ-1, ФНО-α и ИЛ-6, а также оксида азота, металлопротеиназ, что в итоге оказывает благоприятное влияние как на течение самого ОА, так и на отдельные компоненты МС [86,146,185,253].

В современной фармакотерапевтической стратегии ОА одним из популярных, и вместе с тем дискуссионных методов лечения заболевания являются интраартикулярные инъекции препаратов ГЛК [58,103,107,109,146,151]. Применение препаратов ГЛК в терапии ОА началась в начале 80-х годов прошлого века и в дальнейшем получило повсеместное распространение [126,157,158,250]. В современной практической ревматологии накоплен большой позитивный опыт применения различных препаратов ГЛК (синвиск - гилан G-F 20, ферматрон, гиалган, остенил, дьюралан) [41,61,175,280] в терапии ОА. В литературе накапливается все больше информации о высокой эффективности препаратов ГЛК в сочетании с пероральными МДПВП препаратами в лечении первичного ОА коленных суставов [24,93,193,206,228,255]. Среди многочисленных препаратов ГЛК в реальной клинической практике наиболее

полноценно изученными являются синвиск (гилан GF-20, гиалган (Италия) и остенил (Германия) [59,145,205,278].

В целом, согласно существующим общим представлениям большинство препаратов ГЛК (остенил, гиалган, гилан GF-20), которые нашли достаточно широкое практическое применение при лечении ОА коленных суставов, положительно модифицируют симптомы заболевания и предположительно оказывают и структурно-модифицирующую активность [41,58,175,250,278].

В современной ревматологии одним из средств, направленных не только на торможение прогрессирования остеоартрита, но и на стимуляцию репаративных процессов, является локальное введение обогащенной тромбоцитами плазмы - ОТП ("platelet-rich plasma") [50,174,178,195,204,244]. В серии опубликованных работ за последние годы [163,227,244,268] авторы этих исследований отмечают высокую эффективность и переносимость внутрисуставного введения ОТП. Однако многие вопросы, связанные с применением ОТП в терапии ОА остаются дискуссионными и требуют дальнейшего исследования [204,243,272,284].

Согласно рекомендации Международного общества исследования ОА - OARSI и Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита - ESCEO) и совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO, которые впервые представлены в виде поэтапного мультимодального алгоритма практического ведения и терапии больных с первичным остеоартритом коленных и тазобедренных суставов, центральное место в терапии ОА занимают МДПВП [147,154,232]. В обобщенном виде указанные рекомендации (всего существуют 25 рекомендаций) делятся на три категории: рекомендации по немедикаментозным (образовательные программы, снижение массы тела, физические упражнения, ортопедическая коррекция - использование ортопедической обуви и других ортопедических изделий, физиолечение), медикаментозным и хирургическим методам лечения.

В настоящее время основные медикаментозные средства, применяемые в лечении первичного ОА, подразделяются на две большие категории: а) симптом-модифицирующие (НПВП, парацетамол, опиоидные анальгетики - трамадол, ГК, миорелаксанты); б) структурно-модифицирующие (ГС и ХС, диацереин, препараты ГЛК, алфлутоп) [80,113-116].

Рекомендации OARSI и ESCEO [2,147,154,232,240] по медикаментозной терапии первичного ОА коленных и тазобедренных суставов включают поэтапное применение следующих фармакотерапевтических препаратов: а) парацетамол и короткие курсы трамадола; б) НПВП (неселективные и селективные) - перорально и местно; в) ГК (кеналог, дипроспан, сертоспан) внутрисуставно; г) препараты ГК (синвиск - гилан G-F 20, ферматрон, гиалган, остенил, дьюралан) внутрисуставно; д) структурно-модифицирующие препараты - ГС и ХС, преимущественно в комбинированной форме (артра, терафлекс) и диацереин; е) артроскопический лаваж (промывание полости пораженных суставов) и закрытая ирригация суставов.

В современной практической ревматологии с целью объективной оценки эффективности проводимой терапии у пациентов с первичным ОА широко применяются общепринятые международные индексы и опросники: индексы WOMAC (Western Ontario and McMaster University - индекс оценки состояние суставов по трем параметрам: болевой синдром, скованность и функция суставов) и Leguesne (индекс оценки тяжести заболевания), опросник HAQ (Health Assesment Questionery - шкала оценки здоровья) и анкета оценки качества жизни больного - SF - 36 [113,239,275].

Однако, с одной стороны, существующие сложности в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов и идентификации спектра и частоты встречаемости коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, а с другой, - малочисленность данных о сравнительной эффективности современных комбинированных МДПВП, особенно в сочетании с препаратами ГЛК, в зависимости от эволюционных

этапов развития заболевания, а также необходимость в оптимизации тактики применения указанных препаратов, являются вопросами, которые актуализируют проблемы имплементации современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА в реальной клинической практике, а также нуждаются в более тщательном изучении.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Нами исследованы 98 пациентов с достоверным диагнозом первичного ОА коленных суставов (по критериям ACR, 1986 г.), проходивших стационарное лечение и в дальнейшем наблюдавшихся в ревматологическом отделении ГМЦ №2 (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино) г. Душанбе в период с 2017 по 2019 гг. Протокол исследования представлен на рисунке 1.

Исследуемую группу (n=98) составляли 79 (80,6%) женщин и 19 (19,4%) мужчин, средний возраст - $58,6 \pm 8,4$ года, общая продолжительность болезни - $8,6 \pm 2,8$ года, ИМТ - $29,2,1 \pm 1,9$ кг/м². У подавляющего большинства обследованных лиц - 39 (39,8%) определялась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Келлгрону-Лоуренсу и у 35 (35,7%) - III стадия заболевания.

Возраст пациентов к началу исследования колебался от 37 до 81 лет, средний возраст составил $58,4 \pm 3,8$ года, что в целом соответствует общей тенденции при ОА [80,113,114]. Среди обследованных больных было 79 (80,6%) женщин и 19 (19,4%) мужчин, т.е. преобладали женщины (1:4), что соответствует литературным данным о половом диморфизме у больных с ОА [80,114].

В настоящее исследование при условии подписания добровольного информированного согласия, включались пациенты, соответствующие нижеперечисленным критериям.

Критериями включения пациентов в исследования являлись:

1. Возраст 18 лет и старше
2. Установленный диагноз первичный ОА коленных суставов согласно критериям ACR, 1986 г.) [80];
3. Длительность болезни > 18 мес;

4. Боль при ходьбе в коленном суставе (боль "механического ритма") >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ);
5. Рентгенологическая стадия I-III по Келлгрену-Лоуренсу;
6. Прием НПВП в стабильной дозе на протяжении не менее 30 дней за предшествующие 3 мес;
7. Прием МДПВП за 6 мес до включения пациента в исследовании.

Критериями исключения являлись:

1. Рентгенологическая стадия IV по Келлгрену-Лоуренсу.
2. Прием симптоматических препаратов замедленного действия и интраартикулярные инъекции ГК и препаратов ГлК за последние 3 мес до начала исследования.
3. Вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция.
4. Туберкулез легких в анамнезе и по данным скрининга.
5. Онкологические заболевания в течение последних 5 лет.
6. Психические и ментальные расстройства, затрудняющие контакт и выполнение протокола исследования.
7. Тяжёлая застойная ХСН (III-IV функциональный класс по NYHA).
8. Активная бактериальная или вирусная инфекция.
9. Беременность и кормление грудью.

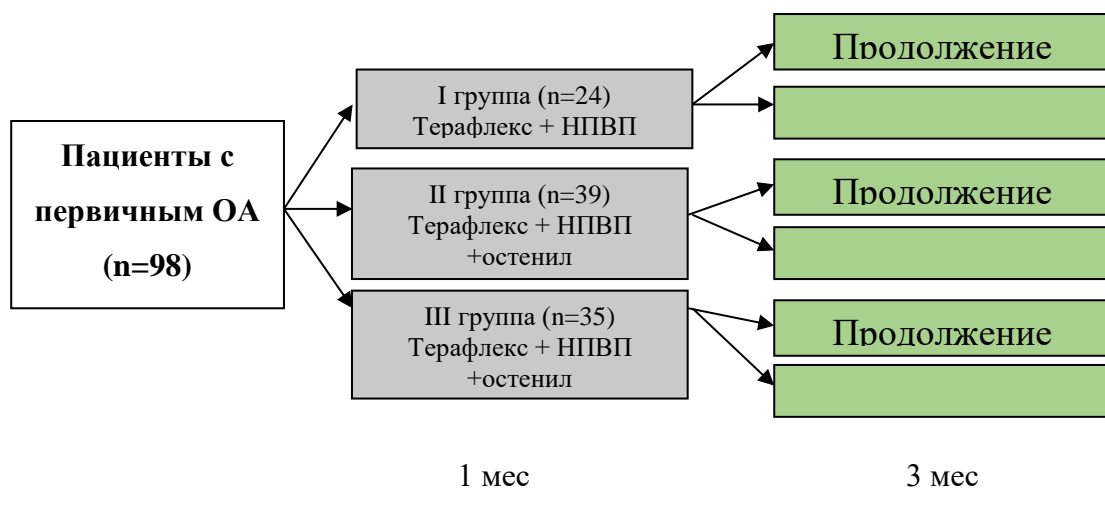


Рисунок 2.1. - Протокол исследования

Общая клинико-иммунологическая характеристика больных с ОА коленных суставов представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1. - Исходная клиническая характеристика пациентов с ОА, включенных в исследование, Me[25q;75q], абс(%)

Показатель	Ранний ОА (n=24)	Развернутый ОА (n=74)	p
Пол, м/ж, n (%) м=19; ж=79	5 (20,8)/19 (79,2)	14 (18,9)/60 (81,1)	>0,05
Возраст, годы	49,2 [37;64]	63,5[43;81]	<0,05
Длительность ОА<5 лет, n(%)	17 (70,8)	19 (25,7)	<0,001
Длительность ОА>5 лет, n(%)	7 (29,2)	55 (74,3)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,2±1,6	30,1±2,2	>0,05
Реактивный синовит, n (%)	8 (33,3)	30 (40,5)	<0,05
Суммарный индекс, Womac, мм	1015,9[822;1392]	1137,9[706;1486]	<0,01
Индекс Лекена 7,6	5,4[4,2;6,3]	9,8[6,8;12,2]	<0,01
Коморб-е заболевания, n (%)	14 (58,3)	59 (79,7)	<0,001
СОЭ, мм/ч	24,5[18;29]	27,4[21;33]	>0,05
СРБ, мг/л	14,5[9;20]	19,4[13;25]	<0,05
ФНО-а, пг/мл	3,2[1,5;5,5]	4,3[3,0;6,0]	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	4,4[2,5;6,5]	4,9[3,5;6,5]	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни, по критерию χ^2)

Из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев раннего ОА, в диагностике ранней – дорентгеннегативной стадии заболевания (0 - 1) нами были учтены: а) критерии ACR 1986 г.; б) проект предложения по классификационным критериям раннего ОА коленных суставов (таблица 2.2) [181,269]; в) данные МРТ и АСГ коленного сустава.

В настоящее время наиболее перспективным подходом в ранней диагностике заболевания являются критерии, проект которых были

представлены сперва в 2012 г. [181], а затем в 2017 г. группой международных экспертов (таблица 2.2) [269]. В представленных проектах, после исключения других известных ревматических заболеваний с поражением коленных суставов, наиболее информативными клинико-инструментальными проявлениями ОА в ранней диагностике заболевания являются: а) субъективные симптомы поражения коленного сустава; б) объективные симптомы поражения суставов, определяемых врачом; в) минимальный уровень рентгенологических признаков заболевания; г) данные артроскопии, МРТ и АСГ суставов.

С целью ранней диагностики первичного ОА коленных суставов, после всестороннего анализа и оценки ранних клинико-лабораторных и инструментальных проявлений заболевания, и в зависимости от протокола данного исследования, прежде всего от характера проводимой терапии в свете современной фармакотерапевтической стратегии ОА, на начальном этапе исследования, наряду с группой с развернутой ОА (n=74), нами была образована группа пациентов с ранним ОА (n=24).

В группу раннего ОА коленных суставов были включены 24 больных, которым диагноз впервые был верифицирован при продолжительности заболевания не более 18 месяцев с момента появления суставного синдрома в ревматологическом отделении ГМЦ №2 г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино) в период с 2017 по 2019 гг.

Первичный ОА и другие распространенные воспалительные заболевания ревматического профиля (прежде всего РА, диффузные болезни соединительной ткани и системные васкулиты) обосновано рассматриваются медицинском сообществом как ФР развития коморбидных хронических заболеваний [3,7,30,74]. Большой и безусловно оправданный интерес современных исследователей к коморбидным патологиям при ОА и других ревматических заболеваниях не угасает в последнее десятилетие и обусловлен их влиянием на течение и прогноз основного заболевания [30,74].

Таблица 2.2. - Проект предложения по классификационным критериям раннего ОА коленного сустава

<p>1. Анкета самооценки состояния пациентом KOOS (Knee injury Osteoarthritis Outcome score), 2 из 4 шкал должны оцениваться как "положительные":</p> <p>а) боль (9 пунктов, включая информацию об интенсивности боли, частоте и продолжительности);</p> <p>б) симптомы, скованность (7 пунктов);</p> <p>в) функция, повседневная активность (короткая версия: 7 пунктов);</p> <p>г) качество жизни, связанное с коленным суставом (OOL, 4 пункта).</p>
<p>2. Клинический осмотр: должен присутствовать как минимум один критерий:</p> <p>а) болезненность в области сустава;</p> <p>б) крепитация.</p>
<p>3. Рентгенологические изменения: стадия 0-1 по Келлгрэну-Лоуренсу, при нагрузке весом (не менее двух позиций: фиксированное сгибание вперед-назад и горизонтальная для пателлофemorального ОА).</p>

Согласно академику, Е.Л. Насонову [74] на современном этапе развития ревматологии назрела настоятельная необходимость рассмотреть наиболее распространенные РЗ (в первую очередь РА и ОА) через призму своеобразной "мультиморбидной болезни".

У обследованных нами пациентов с первичным ОА коленных суставов наличие один и более коморбидных заболеваний было диагностировано у 74,5% больных. В целом у обследованных пациентов с первичным ОА коленных суставов (n=98) наиболее распространенными коморбидными спутниками являются: КВП (67,3%), МС (55,1%), - ЖКТ (19,4%), СД 2-го типа (16,3%) и патологии органов дыхания (12,2%). При этом было установлено, что подавляющее большинство больных со II (56,3%) и III (68,4%) стадиями заболевания имели два и более коморбидных заболеваний,

что подтверждает актуальность концепции мультиморбидности в практической ревматологии [74].

С целью диагностики, спектральной оценки и динамики коморбидных спутников ОА, на фоне активной симптоматической и противоартрозной терапии, применяли современные клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования органов и систем.

2.2. Методы исследования

Все пациенты, как с ранним, так и с развёрнутым ОА обследовались проспективно с использованием стандартных методик на базе ревматологического отделения ГМЦ №2 г. Душанбе, осматривались лично автором в качестве соискателя кафедры.

Обследование в стационаре проводилось при включении больного в исследование и далее во время каждого визита (через 3, 6 и 9 мес), до момента завершения настоящего исследования. Длительность исследования в зависимости от общей цели работы и поставленных задач составила 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения, с целью окончательного анализа и оценки эффективности проводимой комплексной терапии ОА). Во время каждого визита обследованным больным проводилась комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности и безопасности проводимой терапии. При этом суммарное число визитов составило - 4: а) визит 0 -скрининг; б) визит 1 - начало терапии; в) визит 2 - через 3 мес от начала терапии; г) визит 3 - через 6 мес от начала терапии; д) визит 4 - через 9 мес от начала терапии. Согласно протоколу исследования, на каждом этапе наблюдения у обследованных лиц изучался и регистрировался комплекс параметров, отражающих клинический сценарий ОА и эффективность проводимой терапии.

Согласно протоколу исследования, на каждом этапе наблюдения у обследованных лиц изучался и регистрировался комплекс параметров,

отражающих клинический сценарий ОА и эффективность проводимой терапии. Обследование пациентов с ОА проводилось с использованием современных клинико-лабораторных и инструментальных методов диагностики. Диагностика и оценка тяжести коморбидных спутников ОА основывалась на клинико-лабораторных параметрах и данных инструментальных методов исследования (рентгенологическое и ультразвуковое исследование внутренних органов и, по показаниям, МРТ отдельных органов и суставов) в соответствии с общепринятыми критериями.

Контрольную группу составили 40 здоровых лиц (28 женщин и 12 мужчин), не имевших патологию внутренних органов, средний возраст которых составил $53,2 \pm 3,4$ года (26-66 лет).

В процессе комплексного обследования больных ОА в момент включения пациента в исследование и далее в динамике применялись общепринятые в ревматологии методы исследования: общеклинические (расспрос, осмотр, пальпация и аускультация), анализ и оценка показателей суставного синдрома. У обследованных пациентов после верификации диагноза ОА, помимо подробной оценки состояния коленных суставов, позволяющие оценить интенсивность болевого синдрома и активность заболевания, изучали и данные о проводимой медикаментозной терапии до момента включения больного в настоящее исследование.

В процессе анализа и оценки характера суставного синдрома и идентификации наиболее отличительных особенностей данного синдрома в рамках ОА коленных суставов, в качестве основных объектов исследования были выбраны: а) болевой синдром; б) наличие синовита коленного сустава.

При оценке болевого синдрома характеризовались: а) интенсивность боли при ходьбе; б) время возникновения болевых ощущений: "стартовые" боли (боль при начале движения), боль в покое, ночные боли (пробуждение больного ночью из-за боли), боль во время пробуждения; в) наличие "дискрипторов" невропатической боли (когда пациенты описывают эти боли

как "жгучие" или как "удар током"); г) эпизоды, во время которых пациент из-за боли не сможет самостоятельно передвигаться.

С целью клинической верификации возможности присутствия реактивного синовита и воспалительного поражения периартикулярных структур коленного сустава нами были учтены: наличие припухлости коленного сустава, боль при пассивном сгибании коленного сустава, пальпаторная боль в области "гусиной лапки", боль в области энтезисов боковых связок и надколенника, наличие кисты Беккера.

В момент включения больных с развернутым первичным ОА коленных суставов (n=74) в настоящее исследование первоначально у всех пациентов были изучены и оценены данные о проводимой терапии до первой госпитализации в клинику. Сведения, о ранее проводимой терапии были получены в ходе опроса пациентов и сбора анамнестических данных, изучения записей в амбулаторных и стационарных картах больных. В этом аспекте у каждого пациента были изучены и оценены следующие параметры: длительность болезни (в основном болевого синдрома) к моменту назначения отдельных препаратов из группы НПВП, МДПВП и ГК, продолжительность его применения, дозы и причины отмены.

Ретроспективно было установлено, что практически все пациенты из группы развернутого первичного ОА с длительностью заболевания >5 лет до первой госпитализации в клинику длительно (практически в постоянном режиме) принимали НПВП. Основными НПВП, которые принимали пациенты с развернутым ОА, являлись: нимесулид (32,6%), мелоксикам (24,5%), диклофенак (19,4%), индометацин (13,4%) и целебрекс (10,2%).

Глюкокортикостероиды, в основном кеналог и дипроспан в виде интраартикулярных инъекций (не менее 3 раз за последние 6 месяцев) принимали пациенты, у которых имело место рецидивирующий реактивный синовит коленного сустава (n=30).

Препараты из группы МДПВП пациентам с развернутым ОА коленных суставов назначались небольшому числу больных - 25 (33,8%). В целом

МДПВП - структум (12,2%), артра (9,5%), терафлекс (8,1%) и диацереин (4,1%) принимали нерегулярно и короткими курсами (1 - 1,5 мес) всего 25 пациентов (33,8%), что в корне противоречит современным взглядам на фармакотерапию первичного ОА.

2.2.1. Методы лабораторно-инструментальных исследований

В процессе выполнения настоящей работы комплекс лабораторно-инструментальных исследований осуществлялся на базе отделений лабораторной, функциональной, рентгенологической и ультразвуковой диагностики ГМЦ №2, (г Душанбе), Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии (РНЦСХ).

Исследование иммунологических параметров крови проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории ТГМУ им. Абуали ибни Сино. Исследование клинических, биохимических показателей крови и анализов мочи осуществляли унифицированным методом в биохимической лаборатории ГМЦ №2, г. Душанбе (зав. лабораторией – к.б.н. Б.А. Амонов).

У всех больных с первичным ОА коленных суставов исход и в момент завершения настоящего исследования были анализированы и оценены следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови и мочи, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), глюкоза крови, гликированный гемоглобин, параметры липидного спектра крови (общий холестерин - ОХС, триглицериды - ТГ, ХС липопротеидов высокой и низкой плотности - ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, индекс атерогенности - ИА), креатинин, мочевая кислота.

Всем обследованным больным с первичным ОА коленных суставов (n=98) проводились рентгенологическое исследование грудной клетки, УЗИ внутренних органов. У всех обследованных больных регистрировалась ЭКГ в 12 общепринятых отведениях в динамике (минимум 2 раза). Некоторым пациентам при соответствующих показаниях проводилась МРТ суставов и внутренних органов.

Уровень концентрации СРБ (в мг/л) определяли методом латекс-агглютинации согласно инструкции фирмы изготовителя (ООО "Ольвекс Диагностикум", 193029, С.П.б, РФ).

Рентгенологические стадии ОА определялись по классификации Келлгрена-Лоуренса путем стандартной рентгенографии коленных суставов. Рентгенологическое обследование пациентов проводилось на **аппарате ?**. При этом рентгенограммы коленного сустава проводились в прямых и боковых проекциях. Полученные рентгенограммы оценивали по следующим показателям: а) сужение суставной щели в медиальном и латеральном отделах коленного сустава; б) наличие и размер остеофитов на бедренной, большеберцовой костях, надколеннике, межмышечковых возвышениях (в мм); в) наличие или отсутствие кистовидных просветлений костной ткани, краевых дефектов и костных некрозов.

2.2.2. Специальные методы исследования:

а) ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) проводили секторным датчиком 3,5 МГц на ультразвуковом аппарате высокого разрешения «PHILLIPS-8D-800» (Германия) в М-, В- и Допплер-режимах;

У обследованных пациентов оценивали следующие морфофункциональные параметры левого желудочка (ЛЖ): конечные диастолический и систолический размеры (КДР и КСР, см), конечные диастолический и систолический объемы (КДО и КСО, мл), толщину межжелудочковой перегородки в диастоле и систоле (МЖПд и МЖПс, см), толщину задней стенки в диастоле и систоле (ТЗСд и ТЗСс, см), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²). Гипертрофию ЛЖ констатировали при наличии двух ее признаков - МЖПд и ТЗСд = 11 мм и более;

б) ультрасонографию сонных артерий проводили в режиме реального времени с определением толщины комплекса интима-медиа (КИМ, мм);

в) АСГ - (УЗИ) коленных суставов выполняли на **аппарате ??** широкополосным линейным датчиком с частотой 7-10 МГц, в режиме

реального времени. Сканирование проводилось по общепринятой схеме: по передней, задней и боковым поверхностям коленного сустава в продольном и поперечном сечениях [48].

В процессе АСГ коленных суставов были проанализированы и оценены следующие параметры: 1. толщина (мм), эхогенность и четкость контуров гиалинового хряща на мыщелках бедренных костей; 2. интраартикулярное воспаление (наличие экссудата в супрапателлярной сумке с оценкой площади, в боковых, нижних, задних заворотах и под коллатеральными связками); 3. толщина синовиальной оболочки (>3 мм); 4. наличие остеофитов на краях мыщелков бедренной и большеберцовой костей; 5. выраженность сужения суставной щели в баллах [48].

в) стратификацию кардиоваскулярного риска по традиционной шкале SCORE;

г) исследование содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6) (методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «Вектор Бест» (г. Новосибирск РФ) в соответствии с прилагаемыми инструкциями);

Основными инструментами для оценки интенсивности болевого синдрома, функционального состояния пациента и эффективности проводимой терапии у обследованных пациентов с ОА являлись: а) боль по визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, мм); б) индекс WOMAC (Western Ontario and McMAster Universities Osteoarthritis Index), разработанного Университетами Онтарио и Макмастера [276]; в) индекс Lequesne (Лекена) - индекс тяжести (или альго-функциональный индекс) - в баллах [239].

В реальной клинической практике ВАШ - это прямая горизонтальная линия длиной 100 мм, конечные точки которой обозначают противоположные значения оцениваемого показателя (например, болей нет и максимально выраженная боль или затруднений нет и невозможность выполнения какого-либо действия) [113]. При этом больному следует объяснить, что чем ближе отметка к левому краю шкалы, тем слабее, напри-

мер, боль. Отметка, приближенная к правому краю, означает усиление ощущений.

Индекс WOMAC представляет собой опросник для самостоятельного заполнения его больным, и содержит 24 вопроса, характеризующих боль, скованность и функциональную активность за 48 часов до момента оценки с использованием ВАШ. В итоге подсчитываются общий показатель и показатели по подшкалам боли, скованности и функциональному статусу. Общая оценка WOMAC складывается из показателей трех нормализованных подшкал и максимальная оценка индекса составляет 300 мм, при этом чем меньше показатель, тем лучше состояние пациента [276].

С целью комплексной оценки тяжести состояния у обследованных пациентов применялся индекс тяжести ОА - Индекс Lequesne. Индекс Lequesne (Лекена) - индекс тяжести (или альго-функциональный индекс) - характеризует не только болевой синдром, но и тяжесть состояния больного с ОА. Каждый признак, включенный в этот индекс оценивается в баллах (0 – 3 балла), а тяжесть состояния пациента основывается на сумме баллов.

Максимальное значение индекса Lequesne составляет 30 баллов. В процессе широкой имплементации ИТ ОА в реальной клинической практике было установлено, что показатели индекса выше 12 баллов характеризуют значительную тяжесть состояния пациента с ОА и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом [239].

Эффективность проводимой комбинированной терапии на всех этапах исследования (исходно, через 3, 6 и 9 мес) оценивали: а) по динамике утренней скованности (УС), общепринятые лабораторные параметры активности воспаления (СРБ, СОЭ) и интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм); б) индекс WOMAC в целом, а также отдельных его параметров (значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности) [??]; в) потребности в НПВП на протяжении всего периода исследования.

В момент завершения исследования (через 9 мес) отдельно проводилась оценка эффективности проводимой комбинированной терапии врачом (автором данной работы) и пациентом. В ходе глобальной оценки эффективности терапии у больных с ОА коленных суставов врачом и пациентом использовались следующие градации: а) "Отличный эффект" - нормализации всех оцениваемых параметров; б) "Хороший эффект" - уменьшение оцениваемых параметров на 40-50%; в) "Удовлетворительный эффект" - снижение уровни оцениваемых показателей на 20-30%; г) "Отсутствие эффекта" - уменьшение оцениваемых показателей менее чем на 20% или ухудшение состояния пациента на фоне проводимой терапии.

2.3. Статистические методы исследования

Статистическая обработка материала проводилась на компьютере с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения выборки определялась по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественные величины описывались в виде их среднего значения (M) и стандартной ошибки (m), при распределении, не соответствующем нормальному, количественные величины описывались в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей $[25q;75q]$. Качественные показатели приведены в виде абсолютных значений с вычислением процентов. Парные межгрупповые сравнения количественных показателей проводились с помощью U-критерия Манна-Уитни (независимые группы) и T-критерия Вилкоксона (зависимые группы). Для сравнения качественных показателей использовался критерий χ^2 (в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Первичный остеоартрит коленных суставов: современные подходы к ранней диагностике, анализу и оценке распространенности и спектра коморбидных заболеваний

3.1. Ранний первичный ОА коленных суставов: клинико-лабораторная и инструментальная характеристика, диагностика

При ОА прежде всего поражаются нагрузочные суставы (коленные и тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни и ограничивает трудоспособность пациентов [64,80,94,118,137]. По эпидемиологическим данным, которые были представлены в 2010 г. ОА коленного сустава был выявлен у 250 млн. жителей нашей планеты, что составляет 3,8% общей популяции [283]. В целом повсеместная и широкая распространенность первичного ОА, хронический и неуклонно прогрессирующий характер течения, приводящий в исходе заболевания к эндопротезированию пораженных суставов, а также существующие серьезные трудности в ранней диагностике и практически постоянное присутствие коморбидных и мультиморбидных спутников, являются тем отличительными особенностями, которые определяют высокую социально-экономическую и клиническую значимость ОА [7,19,49,182].

В современной научной и, что не менее важно, и в практической ревматологии в свете широко известной концепции "раннего ревматоидного артрита - РА" [45,65,73,113] , которая, с одной стороны за более четверть века является объектом интенсивного изучения в мировом ревматологическом сообществе, а с другой - итоговые результаты, которой нашли широкое практическое применения в терапии РА в рамках современной фармакотерапевтической стратегии «Тreat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели» [117,271,274], постепенно формируется и концепция "Раннего ОА" [50,237,269].

Действительно, за последние годы при анализе и оценке результатов многолетнего изучения широкого спектра вопросов, связанных с проблемой фармакотерапии ОА, были получены весьма убедительные данные, свидетельствующие о том, что ранняя стадия заболевания является тем критическим периодом, когда активная терапевтическая интервенция позволяет положительно модифицировать клиническое течение ОА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания [50,187,237]. В результате радикально изменяется не только характер течения ОА, но происходит существенное улучшение и отдаленных исходов заболевания. Однако в реальной клинической практике отсутствие, с одной стороны по-настоящему патогномоничных симптомов в дебюте ОА, а с другой, - общепринятых международных диагностических критериев и несоответствие диагностических критериев ACR (1991 г.) требованиям концепции "раннего ОА", серьезно затрудняет раннюю диагностику ОА (в дорентгенологической стадии болезни).

В настоящее время из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев раннего ОА, наиболее перспективными подходами в ранней диагностике заболевания являются критерии, проект которых был представлен сперва в 2012 г. [181], а затем в 2017 г. группой международных экспертов [269]. В представленном проекте, после исключения других известных ревматических заболеваний с поражением коленных суставов, наиболее информативными клинико-инструментальными проявлениями ОА в ранней диагностике заболевания являются: а) субъективные симптомы поражения коленного сустава (по опроснику ??); б) объективные симптомы поражения суставов, определяемых врачом; в) минимальный уровень рентгенологических признаков заболевания; г) данные артроскопии, МРТ и АСГ коленных суставов.

С целью ранней диагностики первичного ОА коленных суставов, всестороннего анализа и оценки ранних клинико-лабораторных и инструментальных проявлений заболевания, и в зависимости от протокола

данного исследования, прежде всего от характера проводимой терапии в свете современной фармакотерапевтической стратегии ОА, на начальном этапе исследования, наряду с группой с развернутой ОА (n=78), нами была образована группа пациентов с ранним ОА.

В группу раннего ОА коленных суставов были включены 24 больных, которым диагноз впервые был верифицирован при продолжительности заболевания не более 18 месяцев с момента появления суставного синдрома в ревматологическом отделении ГМЦ №2 г. Душанбе (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино) в период с 2017 по 2019 гг. Общая характеристика больных как с ранним, так и с развернутым первичным ОА коленных суставов в таблице 3.1.

В группе раннего первичного ОА коленных суставов, также как в группе пациентов с развернутым ОА (таблица 3.1), подавляющее большинство больных (79,2%) составляли женщины. Данные представленные в таблице 3.1, показывают, что у пациентов с ранним первичным ОА коленных суставов степень патологических отклонений ведущих клинико-лабораторных параметров, характеризующих тяжесть заболевания и активность воспалительного процесса (суммарный индекс Womac, индекс Лекена, СОЭ, СРБ, число коморбидных заболеваний), была заметно меньше, по сравнению с больными с развернутым ОА, что вполне объяснимо, учитывая среднюю длительность заболевания к моменту начала наблюдения в группе раннего ОА (<18 месяцев).

Среди характерных признаков первичного ОА коленных суставов, независимо от эволюционной стадии заболевания, кардинальными симптомами являются суставной и болевой синдромы, и объективные изменения со стороны коленного сустава (туго подвижность, нарушение функции, атрофия окружающих мышц, деформация и увеличение объема сустава, крепитация) [1,15,16]. В этой связи длительно сохраняющиеся неприятные ощущения в области сустава (не только боль, но и чувство

скованности, туго подвижности, нестабильности) должны вызывать настороженность в плане возможности развития раннего ОА.

В связи с вышеизложенным и согласно международному проекту по классификационным критериям раннего ОА коленных суставов [269], нами с целью верификации диагноза и диагностического поиска наиболее типичных и ранних симптомов заболевания (после исключения других известных ревматических заболеваний с поражением коленных суставов) прежде всего, были тщательно проанализированы и оценены: а) субъективные (наиболее отличительные особенности болевого синдрома); б) объективные симптомы (туго подвижность, крепитация, признаки вторичного синовита) поражения коленного сустава.

Полученные нами в этом аспекте результаты свидетельствуют о том, что среди субъективных и объективных характеристик поражения коленных суставов в рамках раннего первичного ОА коленных суставов наиболее характерными симптомами, предшествовавшими появлению типичной рентгенологической картины заболевания, которые обладают наиболее высоким рейтинговым значением в ранней диагностике заболевания, являлись (рисунки 3.1 и 3.2): а) типичный болевой синдром "механического ритма" умеренной или выраженной (ВАШ 55-75 мм) интенсивности (боль при ходьбе - у 74,9%; боль при начале движения "стартовая боль" - у 62,4%; ощущение скованности и туго подвижности - у 16,6%); б) стойкая артралгия с эпизодами вялотекущего синовита коленного сустава, в основном после механической перегрузки - у 16,6% (в качестве единого дебютного симптома заболевания); в) пальпаторная болезненность в области энтезисов коллатеральных связок, надколенника и в проекции "гусиной лапки" - у 54,08%; г) крепитация при пассивном движении, особенно во время аускультации коленного сустава (точками аускультации являлись латеральные и медиальные суставные поверхности); д) кисты Беккера - у 12,5%.

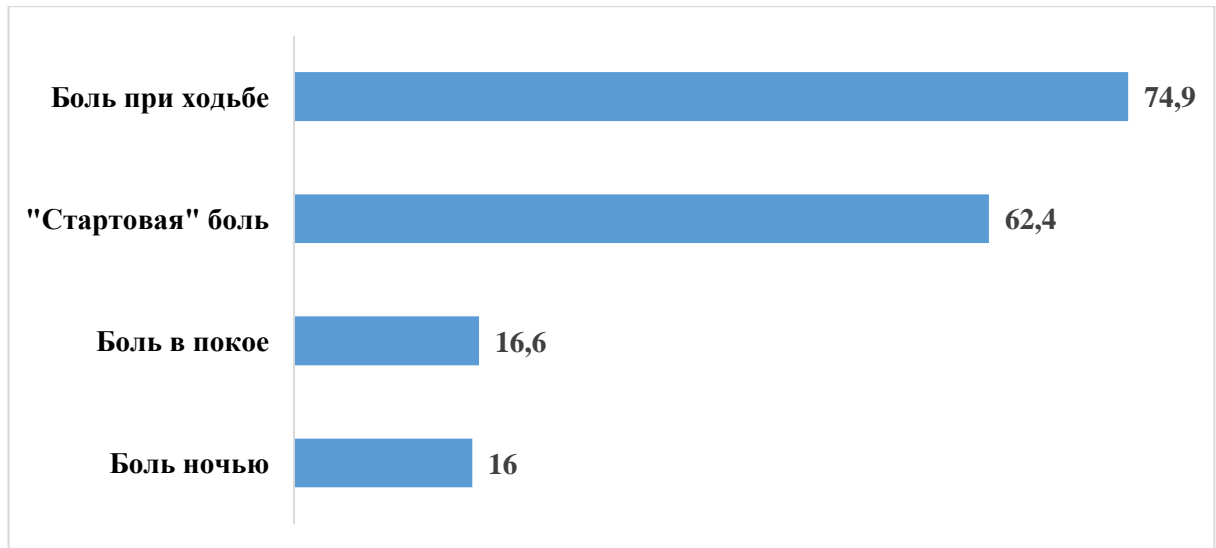
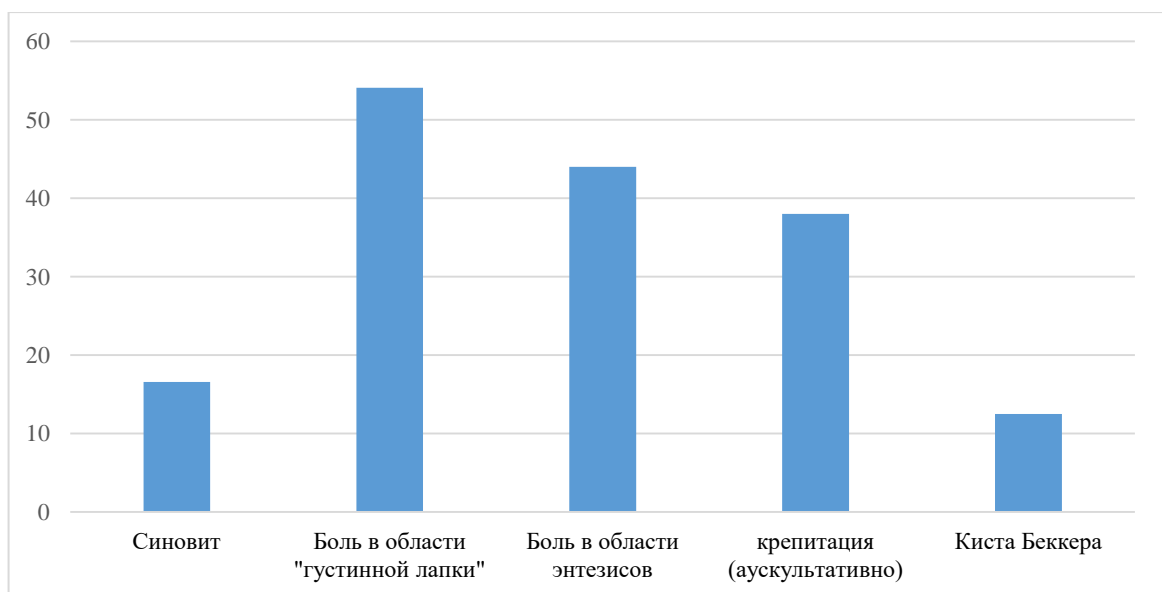
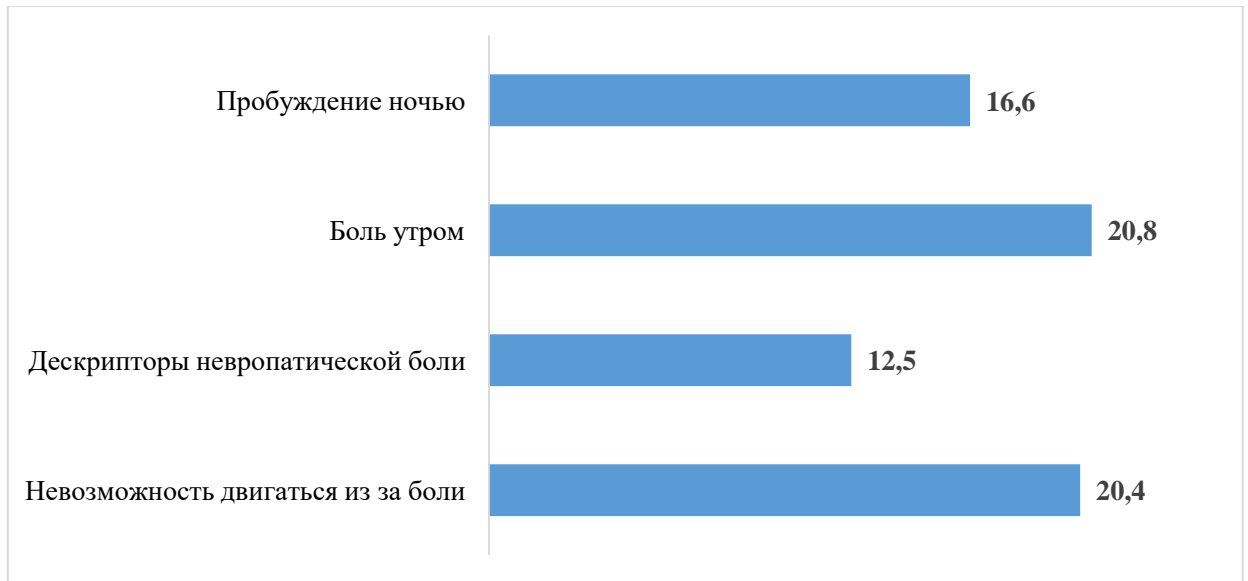


Рисунок 3.1. - Наиболее отличительные особенности болевого синдрома при раннем ОА коленных суставов

Другими и немаловажными особенностями болевого синдрома при раннем первичном ОА коленных суставов (рисунок 3.2) являлись: а) пробуждение ночью из-за боли в коленном суставе - у 16,6%; б) боль в коленном суставе в момент пробуждения пациента - 20,8%; г) присутствие, так называемых "дескрипторов" неврологической боли (когда пациенты описывают боли как "жгучие", "леденящие", "удар током", "разрывающие") - 12,5%; д) эпизоды, когда из-за боли невозможно двигаться - 16,6%.



**Рисунок 3.2. - Наиболее типичные объективные симптомы при раннем
ОА коленных суставов**



**Рисунок 3.3. - Менее распространенные особенности болевого синдрома
при раннем ОА коленных суставов**

В связи с широким внедрением в практической ревматологии таких современных и высокоинформативных инструментальных методов диагностики как МРТ и АСГ, нами также как и другими исследователями были проведены анализ и оценка роли этих инновационных инструментальных методов в окончательной верификации нозологической принадлежности суставного синдрома в рамках раннего первичного ОА коленных суставов. Результаты применения как МРТ, так и АСГ в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов в нашей работе расширяют и дополняют данные других исследователей о высокой диагностической значимости МРТ и АСГ в ранней диагностике заболевания. С помощью МРТ и АСГ нами были выявлены и документированы ряд характерных изменений со стороны мягких пери- и интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, наличие которых играет ключевую роль в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов. Наиболее информативными симптомами являлись: неравномерное истончение, трещины и локальное

разрушение суставного хряща, избыточная васкуляризация синовиальной оболочки, субхондральный склероз и небольшие остеофиты, субклинический синовит.

Таким образом, ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов является довольно трудной задачей и требует комплексного подхода с всесторонним анализом и оценкой как субъективных и объективных симптомов поражения коленного сустава, так и данных МРТ и АСГ. В этом аспекте, в реальной клинической практике диагноз раннего первичного ОА коленных суставов считается верифицированным у тех больных, которые имеют типичный болевой синдром, характерные объективные симптомы, свидетельствующие о вовлечение коленного сустава в орбиту патологического процесса в рамках ОА, и что особенно важно, ряд характерных изменений со стороны мягких пери- и интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, идентифицированных с помощью МРТ и АСГ коленного сустава.

3.2. Анализ и оценка распространенности и спектра коморбидных заболеваний у больных первичным ОА коленных суставов

Первичный ОА и другие распространенные воспалительные заболевания ревматического профиля (прежде всего РА, диффузные болезни соединительной ткани и системные васкулиты) обосновано рассматриваются медицинском сообществом как ФР развития коморбидных хронических заболеваний. Большой и безусловно оправданный интерес современных исследователей к коморбидным патологиям при ОА и других ревматических заболеваний (РЗ) не угасает в последнее десятилетие и обусловлен их влиянием на течение и прогноз основного заболевания.

Согласно академику Е.Л. Насонову [74] на современном этапе развития ревматологии назрела настоятельная необходимость рассмотреть наиболее

распространенные РЗ (в первую очередь РА и ОА) через призму своеобразной "мультиморбидной болезни".

Пик дебюта первичного ОА обычно наблюдается в возрасте старше 50 лет. В этом возрастном периоде подавляющее большинство пациентов с ОА имеют другие коморбидные и/или мультиморбидные заболевания, поскольку в реальной клинической практике практически отсутствуют больные, у которых ОА является единственным заболеванием. В практической ревматологии большой интерес исследователей к проблеме коморбидных и мультиморбидных состояний при ОА обусловлен, с одной стороны, их влиянием на качество жизни пациентов, течение и прогноза самого заболевания, а с другой, - необходимости в пересмотре и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом.

У обследованных нами пациентов с первичным ОА коленных суставов наличие одного и более коморбидных заболеваний было диагностировано у 80,6% больных, спектр и частота встречаемости которых в целом, и в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания представлены в таблице 3. 1. Представленные на рисунке 3.4 результаты свидетельствуют о том, что у больных с первичным ОА коленных суставов наиболее распространенными коморбидными спутниками являются: КВП (67,3%), МС (55,1%), патология ЖКТ (19,4%), СД 2-го типа (17,3%) и патологии органов дыхания (12,2%). При этом было установлено, что подавляющее большинство больных со II (56,4%) и III (68,6%) стадией заболевания имели два и более коморбидных заболеваний, что подтверждает актуальность концепции мультиморбидности в практической ревматологии.

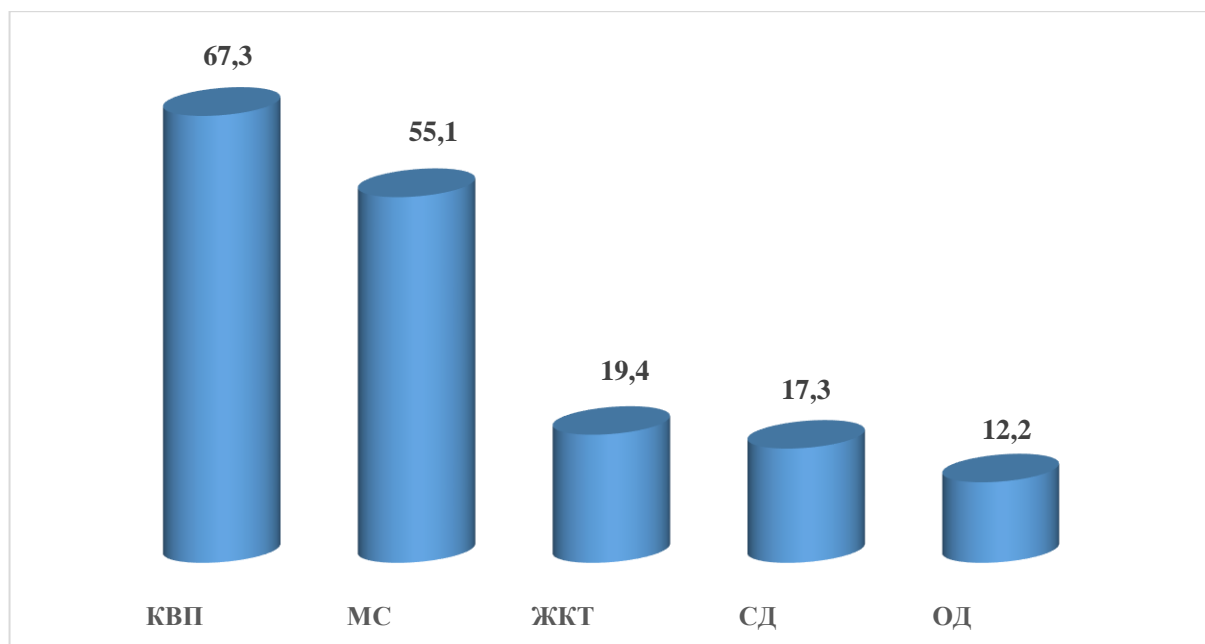


Рисунок 3.4. - Спектр и частота встречаемости коморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов (%)

При раздельном изучении частоты встречаемости и спектра встречаемости коморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии выявлено колебание изучаемых показателей, как в количественном, так и в спектральном плане, в широком диапазоне (таблица 3.1). Из данных, представленных в таблице 3.1, обращает на себя внимание закономерное увеличение как частоты встречаемости, так и спектра коморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов, по мере прогрессирования заболевания. Так, если подавляющее большинство пациентов с I стадией заболевания (70,8%) имели лишь менее 3 коморбидных заболеваний, то распространенность коморбидных заболеваний у пациентов со II и, особенно с III стадией ОА носила многочисленный и мультиморбидный характер, что вполне согласуется с данными, представленными в литературе последних лет.

В целом итоговые результаты настоящего исследования однозначно свидетельствуют о том, что наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными коморбидными и/или мультиморбидными

патологическими состояниями у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются КВП и МС в целом, и отдельные его компоненты в частности. Более того, нами в процессе исследования определена положительная корреляционная зависимость между концентрацией СРБ, ФНО-а и ИЛ-6 и маркерами МС и КВП: систолическое артериальное давление, комплекс интима-медиа (КИМ), общий холестерин. Эти данные свидетельствуют о ключевой роли хронического низкоинтенсивного ("Low-grade") аутоиммунного воспаления как в патогенезе ОА, так и КВП и МС, что предполагает мультифакторальный характер и "коморбидный патогенез" кардиоваскулярных и метаболических нарушений при первичном ОА.

Таблица 3.1. - Частота встречаемости коморбидных и мультиморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов (n=98)

Коморбидные заболевания	Стадии ОА				
	I (n=24)	II (n=39)	III (n=35)	Всего	%
Кардиоваскулярная патология, n (%):					
а. ГБ,	10 (41,7%)	27 (69,2%)	29 (82,9%)	66	67,3
б. ИБС	4 (16,7%)	8 (20,5%)	16 (45,7)	28	28,6
в. ХСН	2 (8,3%)	4 (10,3%)	8 (22,9%)	14	14,3
г. ИМ (в анамнезе)	1 (4,2%)	2 (5,1%)	5 (14,3%)	8	8,2
г. Инсульт (в анамнезе)	0	1 (2,6%)	3 (8,6%)	4	4,1
Ведущие компоненты метаболического синдрома, n (%):					
а. Ожирение	9 (37,5%)	15 (38,5%)	19 (54,3%)	43	43,9
б. Дислипидемия	10 (41,7%)	18 (46,2%)	26 (74,3%)	54	55,1
в. Гипергликемия	6 (25,0%)	11 (28,2%)	15 (42,9%)	32	32,7
Патологии ЖКТ	3 (12,5%)	7 (17,9%)	9 (25,7%)	19	19,4
СД 2-го типа	3 (12,5%)	5 (12,8%)	9 (25,7%)	17	17,3
Патологии органов дыхания	2 (8,3%)	4 (10,3%)	6 (17,1%)	12	12,2
Число КЗ > 3	7 (29,2%)	22 (56,4%)	24 (68,6%)	53	54,1

Примечание: КЗ - коморбидные заболевания

С учетом гетерогенности ФР прогрессирования и патогенетических механизмов первичного ОА в современной научно-практической ревматологии выделение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений изучения этой болезни. Последние годы многие исследователи выделяют метаболический ОА, что, с одной стороны, вполне согласуется с полученными нами результатами, а с другой, - еще больше актуализирует проблемы коморбидности первичного ОА с МС и КВП.

Таким образом, наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными коморбидными патологическими состояниями у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются КВП и МС. Наличие тесных ассоциативных взаимосвязей причинно-патогенетических механизмов МС, КВП (большинство компонентов МС одновременно являются ФР развития сердечно-сосудистых осложнений - ССО) и первичного ОА негативно модифицирует естественное течение ОА, ухудшает прогноз заболевания, что требует серьезного пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом.

3.3. Комплексная клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния кардиоваскулярной системы у больных первичным ОА коленных суставов

Полученные в последние годы данные свидетельствуют том, что одной из ведущих причин преждевременной летальности при первичном ОА являются ССО (инфаркт миокарда - ИМ, инсульт, внезапная коронарная смерть) [30,53]. Установлено, что в основе высокого риска развития фатальных ССО у пациентов с первичным ОА лежат раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза (АС) и частое присоединение артериальной гипертензии [82,108,125]. По современным представлениям в основе высокого риска развития широкого спектра кардиоваскулярных нарушений (КВН) у пациентов с первичным ОА крупных суставов (прежде

всего тазобедренных и коленных) лежит комплекс тесно взаимосвязанных между собой факторов, прежде всего традиционные ФР развития ССО, ведущие компоненты МС, хроническое низкоинтенсивное ("low-grade") воспаление, а также бесконтрольный и длительный прием НПВП и глюкокортикоидов - ГК (локально) и хронический болевой синдром, что позволяет рассматривать КВН при ОА как мультифакторный и единый патологический процесс [53,114,125].

В связи с вышеизложенным, нами в начальном этапе данного исследования, была поставлена задача провести комплексную клинико-лабораторную и инструментальную оценку состояния КВС у обследованных пациентов с первичным ОА коленных суставов.

3.3.1. Клиническая оценка состояния кардиоваскулярной системы, спектр и частота встречаемости традиционных факторов риска развития ССО у пациентов с первичным ОА коленных суставов

В ходе комплексного анализа и оценки состояния КВС у больных первичным ОА коленных суставов (n=98) с учетом высокой распространенности АГ все пациенты соответственно были распределены на две группы: группа больных ОА без АГ (n=32) и группа ОА с АГ (n=66) (таблица 3.2).

При расспросе и сборе анамнестических данных, с целью поиска характерных симптомов КВН у обследованных больных, обращала на себя внимание скудность субъективной симптоматики. В целом было установлено, что большинство обследованных пациентов с первичным ОА коленных суставов (n=68,3) активно не предъявляли жалоб, свидетельствующих о наличии КВП. При этом, только у немногочисленных пациентов (31,6%) удалось идентифицировать типичные загрудинные боли по типу стенокардии, сердцебиение и перебои в работе сердца и одышку при физической нагрузке.

Вместе с тем, в ходе тщательного и целенаправленного расспроса и объективного исследования у более значительной части пациентов с первичным ОА коленных суставов без и в сочетании с АГ были идентифицированы ряд характерных симптомов, указывающих на наличие КВП, спектр и частота встречаемости которых представлена в таблице 3.2.

Таблица 3.2. - Распространенность субъективных и объективных симптомов кардиоваскулярного нарушения у больных первичным ОА коленных суставов без и с АГ

Симптом	ОА без АГ (n=32)	ОА с АГ (n=66)	Всего (n=98)	%
Сердцебиение	9 (28,1%)	22 (33,3%)	31	31,6
Стенокардия	4 (12,5%)	13 (19,7)	17	17,3
Одышка	3 (9,4%)	15 (22,7%)*	18	18,4
Усиленный ВТ	6 (18,8%)	23 (34,8%)*	29	29,6
Ослабление I и II тонов	8 (25,0%)	26 (39,4%)*	34	34,7
Акцент II тона на аорте	5 (15,6%)	54 (81,8%)**	59	60,2

Примечание: ВТ - верхушечный толчок; *p<0,05; **p<0,001 – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Данные, представленные в таблице 3.2, показывают, что у подавляющего большинства больных ОА без АГ - 23 (71,8%) клинические симптомы КВН отсутствовали, и лишь у 28,2% обследованных были выявлены ряд симптомов, характерных для КВП: сердцебиение (у 28,1%), одышка при физической нагрузке (у 9,4%), глухость (ослабление) тонов сердца (у 25,0%), типичные приступы стенокардии (у 12,5%), усиленный верхушечный толчок (у 18,8%). В то же время у больных ОА с АГ симптомы, свидетельствующие о наличии КВН встречались довольно часто и в целом были выявлены у 59 (60,2%) обследованных лиц, и у подавляющего большинства больных они были многочисленными (от 2 до 5 различных симптомов). В группе больных первичным ОА коленных суставов в

сочетание с АГ, симптомы КВН были не только многочисленными, но и весьма стойкими, и как показали результаты последующих инструментальных исследований, чаще носили органический характер.

В целом результаты анализа и оценки субъективных симптомов КВН у больных с первичным ОА коленных суставов (особенно в поздних стадиях заболевания) с ярко выраженным болевым синдромом и функциональными нарушениями показывают, что постоянный прием НПВП и других анальгетиков, а также ограничение физической активности пациентов, являются факторами, которые в определенной степени могут маскировать клинические симптомы КВН у пациентов данной категории.

У обследованных больных следующими объектами анализа и оценки являлись распространенность традиционных ФР развития ССО, поиск субклинических симптомов АС и роль иммуновоспалительного компонента (СРБ, ФНО-а, ИЛ-6) в атерогенезе при первичном ОА коленных суставов в зависимости от наличия АГ. Полученные в этом аспекте результаты представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3. - Распространенность традиционных факторов риска и частоты встречаемости кардиоваскулярных заболеваний у больных первичным ОА коленных суставов (n=98) без и с АГ

Показатель	ОА без АГ (n=32)	ОА с АГ (n=66)	Контроль (n=40)
Дислипидемия, n (%)	14 (43,8)	44 (66,7)*	8 (20,0)
ОХС, >5,1 ммоль/л, n (%)	13 (40,6)	42 (63,6)*	9 (22,5)
ТГ >1,8 ммоль/л, n (%)	4 (12,5)	34 (51,5)***	15 (37,5)
ИМТ, >25 кг/м ²	22 (68,8)	59 (89,4)*	14 (35,0)
Курение, n (%)	4 (12,5)	9 (13,6)	11 (27,5)
Наследственность по КВП, n (%)	8 (25,0)	17 (25,8)	12 (30,0)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	3 (9,4)	13 (19,7)*	2 (5,0)
SCORE, >5%, n (%)	9 (28,1)	32 (48,5)*	1 (2,5)

КВП, n (%):			
Стенокардия	3 (9,4)	14 (21,2)	1 (2,5)
ИМ (в анамнезе)	1 (3,1)	7 (10,6)	0
Инсульт (в анамнезе)	0	4 (6,1)	0
Постинфарктный кардиосклероз	2 (6,3)	9 (13,6)	0
ХСН	1 (3,1)	13 (19,7)*	1 (2,5)
Любые из вышеперечисленных	7 (21,9)	47 (71,2)***	2 (5,0)

Примечание: * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ - статистическая значимость различия показателей между группами больных с ОА без АГ и ОА с АГ (по критерию χ^2 и точному критерию Фишера)

Данные представленные в таблице 3.3 показывают, что у обследованных больных первичным ОА коленных суставов без и с АГ, наряду с АГ другими распространенными традиционными ФР являлись: дислипидемия (43,8 и 66,7%, соответственно) и ожирение (ИМТ >25 кг/м²) (68,8 и 89,4% соответственно), отягощенная наследственность по КВП (25,0 и 25,8%) и СД 2-го типа (9,4 и 19,7%, соответственно). Частота встречаемости других традиционных ФР развития ССО у больных ОА без и с АГ и лиц контрольной группы не различались.

У больных с первичным ОА коленных суставов при анализе распространенности традиционных ФР развития ССО была выявлено, что наряду с АГ, другим значимым ФР является дислипидемия, частота встречаемости которой составила 59,2%. Полученные результаты исследования параметров липидного спектра крови у больных ОА без и с АГ представлены в таблице 3.4.

Данные, представленные в таблице 3.4 показывают, что у больных первичным ОА коленных суставов без и с АГ независимо от наличия сопутствующей АГ, наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение концентрации ОХС, ТГ и индекса атерогенности, и снижение уровня ХС ЛПВП. В то же время было замечено, что степень патологических

сдвигов показателей липидного спектра крови была наиболее ярко представлена у пациентов ОА с АГ (таблица 3.4).

Таблица 3.4. - Показатели липидного спектра крови заболеваний у больных первичным ОА коленных суставов без и с АГ

Показатели	ОА без АГ (n=32)	ОА с АГ (n=66)	Группа контроля (n=40)
ОХС, ммоль/л	6,2±1,3	7,4±1,4*	4,5±0,6
ТГ, ммоль/л	1,52±0,03	1,58±0,04*	0,48±0,02
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,3±0,03	3,4±0,04	2,1±0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,76±0,02	0,68±0,03*	1,51±0,04
Индекс атерогенности	4,2±0,04	4,8±0,04*	3,1±0,02

Примечание: * $p < 0,05$ - статистическая значимость различия показателей между группами больных с ОА без АГ и ОА с АГ (по U-критерию Манна-Уитни)

С учетом статистически достоверного изменения большинства параметров липидного спектра крови у больных с первичным ОА коленных суставов и с целью более целенаправленного поиска и оценки возможных патогенетических аспектов нарушения липидного обмена все обследованные пациенты в зависимости от уровня СРБ, были распределены на две группы (таблица 3.5). В первую группу вошли 19 пациентов с умеренным увеличением концентрации СРБ (< 10 мг/л), а во вторую - 79 больных с более выраженным увеличением уровня СРБ (> 10 мг/л).

Таблица 3.5.- Уровень СРБ и параметры липидного спектра крови у больных первичным ОА коленных суставов (n=98)

Показатели	Концентрация СРБ, мг/л		p
	< 10 мг/л (n=19)	> 10 мг/л (n=79)	
ОХС, ммоль/л	4,9±0,04	7,8±0,06	$< 0,001$
ТГ, ммоль/л	1,1±0,02	1,72±0,03	$< 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7±0,03	4,8±0,04	$< 0,001$
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,5±0,02	0,86±0,02	$< 0,001$

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Данные, представленные в таблице 3.5 показывают, что при разделении больных с первичным ОА коленных суставов на 2 подгруппы со значением СРБ менее и более 10 мг/л определяется статистически значимое различие между уровнем СРБ и параметрами липидного спектра крови, что свидетельствует о активной роли хронического низкоинтенсивного ("Low-grade") воспаления в нарушение липидного обмена.

При более тщательном и целенаправленном изучении частоты встречаемости и спектра традиционных ФР развития ССО у пациентов с первичным ОА коленных суставов без и в сочетании с АГ выявлено колебание изучаемых показателей, как в количественном, так и в спектральном плане, в широком диапазоне. В целом, в этом плане было выявлено, что у пациентов с ОА, наличие сопутствующего АГ обуславливает закономерное увеличение частоты встречаемости, традиционных ФР. Так, если подавляющее большинство больных ОА без АГ - 22 (68,6%) имели менее 3 традиционных ФР развития ССО, то два и более традиционных ФР наблюдались у подавляющего большинства больных ОА с АГ (63,0%) (таблица 3.6).

Таблица 3.6. - Частота встречаемости субклинических и клинических симптомов КВП в зависимости от количества традиционных ФР у больных ОА с АГ

Показатели	Больные ОА с АГ (n=66)		p
	I группа (1 ФР, n=24)	II группа (>2 ФР, n=42)	
Длительность ОА, мес	<60	>60	
Увеличение толщины КИМ + АТБ, n (%)	5 (20,8)	34 (81,0)	<0,001
АТБ, n (%)	6 (18,8)	19 (47,5)	<0,05
Стенокардия, n (%)	2 (6,3)	12 (30,0)	<0,05

Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	1 (3,1)	8 (20,0)	<0,05
ИМ (в анамнезе), n (%)	1 (3,1)	6 (15,0)	<0,05
Инсульт (в анамнезе), n (%)	0	4 (10,0)	<0,05
ХСН, n (%)	2 (6,3)	11 (27,5)	<0,05

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

В этом аспекте было установлено, что у обследованных больных частота встречаемости субклинических (увеличение толщины КИМ, наличие АТБ) и клинически манифестных кардиоваскулярных нарушений (различные формы ИБС, инсульт, ХСН) была статистически значимо более высокой у больных ОА, имеющих два и более традиционных ФР развития ССО (таблица 3.6).

С целью поиска субклинических симптомов АС и верификации участия иммунновоспалительных реакций в атерогенезе у обследованных больных с первичным ОА коленных суставов и лиц контрольной группы проводили ультразвуковое сканирование сонных артерий с вычислением среднего значения толщины КИМ и определяли концентрацию СРБ и ФНО-а (таблица 3.7).

У пациентов с первичным ОА коленных суставов уровень СРБ непосредственно зависел от эволюционных этапов развития заболевания (от стадии ОА), и в целом средний уровень СРБ составил $17,6 \pm 0,8$ мг/л и был статистически значимо выше, чем в контроле ($p < 0,01$).

Таблица 3.7.- Сравнительная оценка уровня СРБ, ФНО-а и толщины КИМ сонных артерий у больных ОА без и с АГ и лиц контрольной группы

Показатели	ОА без АГ (n=32)	ОА с АГ (n=66)	Группа контроля
СРБ, мг/л	$14,5 \pm 1,2$	$20,8 \pm 1,4^{***}$	$5,8 \pm 1,2$

ФНО-а, пг/мл	3,7±0,8	4,4±1,2	1,3±0,04
Толщина КИМ:			
а) средняя	0,86±0,06	0,88±0,06	0,68±0,04
б) максимальная	0,94±0,08	0,96±0,08	0,79±0,06
Процент пациентов с АТБ (КИМ>1,2 мм), n (%)	5 (15,6)	21 (31,8)	2 (5,0)

Примечание: *** $p < 0,001$ - статистическая значимость различия показателей между группами больных с ОА без АГ и ОА с АГ (по U-критерию Манна-Уитни)

В ходе выполненного корреляционного анализа была установлена положительная корреляция между концентрацией СРБ и уровнем ОХС и значением толщины КИМ, что свидетельствует об активном участии хронического воспаления в атерогенезе и нарушении в системе липидного спектра крови у больных первичным ОА. Данное обстоятельство, с одной стороны, дает основание предполагать участие хронического низкоинтенсивного ("low-grade") воспаления в патогенезе ведущих компонентов МС и КВП, а с другой, - еще больше актуализирует проблему коморбидности ОА с МС и КВП.

У подавляющего большинства обследованных больных с ОА коленных суставов (78%) при ультразвуковом сканировании сонных артерий было верифицировано наличие статистически значимого увеличения ($p < 0,01$) толщины КИМ и АТБ (78 и 43%, соответственно), что свидетельствует о том, что субклинические симптомы АС являются практически постоянными спутниками у больных с ОА.

Всем обследованным пациентам с первичным ОА коленных суставов ($n=98$) с целью функциональной оценки состояния сердечно-сосудистой системы была осуществлена запись ЭКГ в 12 общепринятых отведениях. При этом объектами анализа и оценки являлись такие стандартные электрокардиографические параметры, как наличие гипертрофии отделов сердца (прежде всего гипертрофии левого желудочка - ГЛЖ), частота и

характер нарушений сердечного ритма и проводимости, смещением сегмента ST и состояние зубца Т.

Спектр и частота встречаемости наиболее распространенных электрокардиографических нарушений у обследованных больных с первичным ОА коленных суставов в зависимости от наличия АГ представлены на рисунке 3.5 и в таблице 3.8.

Таблица 3.8. - Спектр и распространенность электрокардиографических изменений у больных первичным ОА коленных суставов (n=98)

ЭКГ-изменения	ОА без АГ (n=32)	ОА с АГ (n=66)	p
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	4 (12,5)	54 (81,8)	<0,001
Предсердная экстрасистолия,	6 (18,8)	11 (27,5)	>0,05
Желудочковая экстрасистолия, n (%)	5 (15,6)	9 (22,5)	>0,05
Блокада правой ножки пучка Гисса, n(%)	6 (18,8)	10 (25,0)	>0,05
Блокада левой ножки пучка Гисса, n(%)	2 (6,3)	5 (12,5)	>0,05
Мерцательная аритмия, n (%)	1 (3,1)	4 (10,0)	>0,05
Безболевая ишемия миокарда, n (%)	4 (12,5)	13 (32,5)	<0,05
Постинфарктный кардиосклероз, n(%)	2 (6,3)	6 (15,0)	>0,05
Эпизоды СВПТ	2 (6,3)	4 (10,0)	>0,05

Примечание: СВПТ - суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия; p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Полученные в этом плане результаты свидетельствуют о том, что у больных с первичным ОА коленных суставов выявленные электрокардиографические нарушения носят многочисленный и разнообразный характер и в основном были представлены признаками нарушения ритма и проводимости сердца и коронарной гемодинамики, гипертрофии отделов сердца (чаще всего левого желудочка), и довольно редко мерцательной аритмией и эпизодами транзиторной

суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии(СВПТ) (рисунок 3.5, таблица 3.8).

У обследованных больных при сравнительном анализе и оценке частоты встречаемости и спектра электрокардиографических нарушений в зависимости от наличия или отсутствия АГ было установлено широкое колебание выявленных электрокардиографических нарушений, как в количественном, так и спектральном аспектах. Из результатов, представленных на рисунке 3.5 и в таблице 3.8, обращает на себя внимание закономерное увеличение частоты встречаемости различных электрокардиографических нарушений у больных ОА в сочетании с АГ.

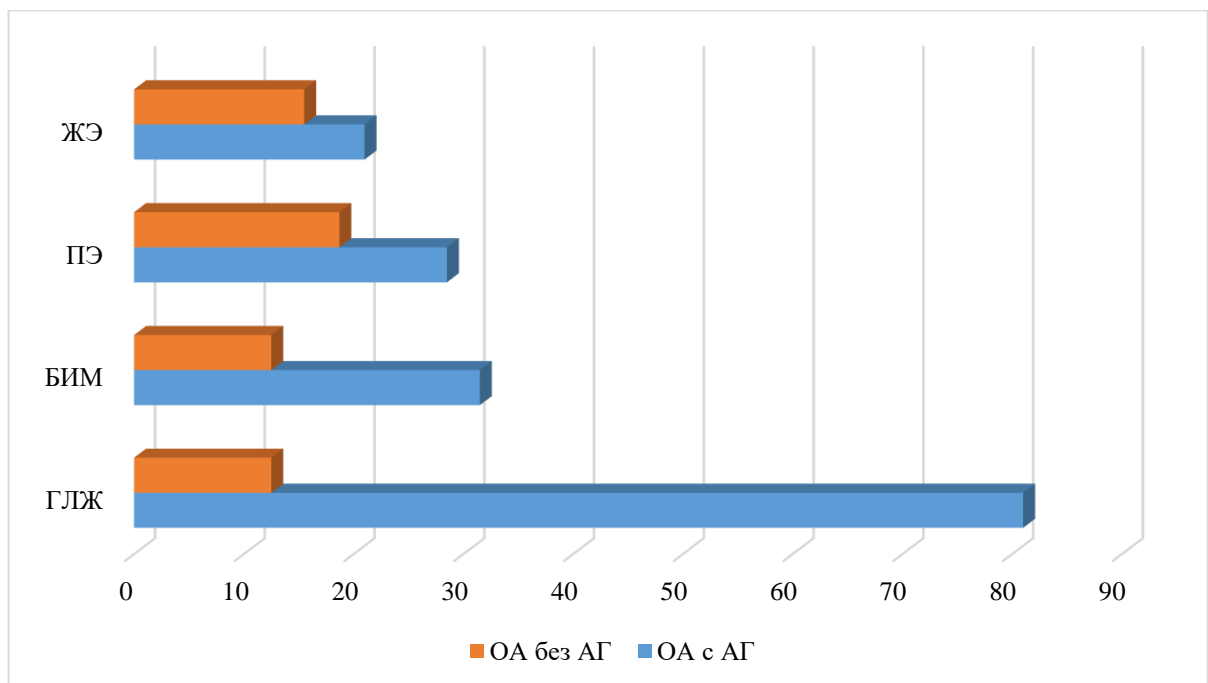


Рисунок 3.5. - Частота распространенности ЭКГ-изменений у больных первичным ОА коленных суставов

В целом у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно при наличии сопутствующего АГ) наиболее распространенными электрокардиографическими находками являлись: ГЛЖ, желудочковая и предсердная экстрасистолия, безболевая ишемия миокарда, внутрижелудочковые блокады. Наиболее редкими электрокардиографическими находками являлись: мерцательная аритмия,

блокада левой ножки пучка Гисса. эпизоды суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии и ЭКГ - признаки постинфарктного кардиосклероза, которые преимущественно наблюдались у больных ОА в сочетании с АГ (таблица 3.8). Это были больные с тяжелыми формами ОА с АГ с длительным болевым анамнезом и многочисленными ФР прогрессирования заболевания и традиционными ФР развития ССО.

Всем обследованным больным с первичным ОА коленных суставов, с целью анализа и оценки структурно-функционального состояния левых отделов сердца (ЛОС) проводилось ЭхоКГ- исследование по стандартной методике (таблица 3.9).

Таблица 3.9. - Спектр и распространенность ведущих ЭхоКГ-изменений у больных первичным ОА коленных суставов (n=98)

ЭхоКГ- симптом	ОА без АГ (n=32)	ОА с АГ (n=66)	p
Гипертрофия левого желудочка, n (%)	4 (12,5)	48 (72,7)	<0,001
Систолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	1 (3,1)	12 (30,0)	<0,05
Диастолическая дисфункция ЛЖ, n (%)	5 (15,6)	27 (67,5)	<0,05
ФМР, n (%)	3 (9,4)	16 (40,0)	<0,05
Эндокардит, n (%)	2 (6,3)	11 (27,5)	>0,05
Перикардит, n (%)	3 (9,4)	12 (30,0)	>0,05
Клапанные пороки сердца, n(%)	1 (3,1)	5 (12,5)	>0,05

Примечание: ЛЖ - левый желудочек; ФМР - функциональная митральная регургитация; p - статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

У обследованных больных с первичным ОА коленных суставов ЭхоКГ-изменения в различных вариациях были зафиксированы у 52 (53,04%) пациентов, спектр и частота встречаемости которых в целом и в зависимости от наличия АГ представлены в таблице 3.9. В целом полученные нами результаты свидетельствуют о том, что наиболее распространенными ЭхоКГ-изменениями, характеризующими морфофункциональные особенности перестройки ЛОС у обследованных пациентов с первичным ОА коленных

суставов без и с АГ, являлись: ГЛЖ (преимущественно по концентрическому типу), ДДЛЖ (преимущественно по типу "замедленной релаксации"), функциональная митральная регургитация, адгезивный перикардит. Частота встречаемости указанных ЭхоКГ-изменений у больных ОА без АГ составляло соответственно: у 4 (12,5%), 5 (15,6%), 3 (9,4%) и 3 (9,4%) а у пациентов с ОА в сочетании с АГ соответственно у 48 (72,7%), 12 (30,0%), 16 (40,0%) и 12 (30,0%) обследованных (таблица 3.9). В ходе анализа и оценки ЭхоКГ-изменений у больных с первичным ОА коленных суставов в зависимости от наличия АГ было замечено, что наиболее редкими симптомами являлись поражение эндокарда и клапанные пороки сердца (таблица 3.9).

В процессе анализа и оценки показателей ФВ и состояния систолической функции левого желудочка у больных ОА без и с АГ, наличие систолической дисфункции левого желудочка было верифицировано лишь у 1 (3,1%) и 12 (30,0%) обследованных, соответственно. В тоже время частота встречаемости ДДЛЖ у обследованных пациентов ОА без и с АГ была значительно больше. В целом наличие ДДЛЖ (преимущественно по типу "замедленной релаксации") у больных первичным ОА коленных суставов без и с АГ была зафиксирована у 5 (15,6%) и 27 (67,5%) обследованных пациентов, соответственно.

Таким образом, результаты комплексного клинико-лабораторного и инструментального анализа и оценки состояния КВС у больных с первичным ОА коленных суставов, свидетельствуют о том, что у подавляющего большинства пациентов данной категории наблюдается вовлечение в орбиту патологических нарушений КВС. Наличие тесных ассоциативных взаимосвязей причинно-патогенетических механизмов МС, КВП (большинство компоненты МС одновременно являются ФР развития ССО и первичного ОА, негативно модифицирует естественное течение ОА, ухудшает прогноз заболевания, что требует серьезного пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом.

Глава 4. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлекса с остенилом у больных первичным остеоартритом коленных суставов

Согласно рекомендации OARSI и ESCEO в современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА центральное место занимают МДПВС (так называемые "хондропротекторы") [147,154,232]. В

последние годы установлено, что ключевым компонентом в патогенетических механизмах лечебного эффекта МДПВС является постепенное подавление катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [10,63,70,188], и, что не менее важно, эти препараты обладают собственным анальгетическим и противовоспалительным потенциалом (наподобие действия НПВП) и практически не вызывают серьезных нежелательных реакций [97,116,121]. Установлено, что длительный прием (не менее шести месяцев в году на протяжении пяти лет) таких пероральных МДПВП, как глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата (ХС) в виде моно- или комбинированной терапии (артра, терафлекс), которые являются препаратами "первой линии" при комплексном лечении ОА), в 2,4 раза снижает риск прогрессирования ОА коленных суставов [119,129,257]. Среди МДПВП наибольшую доказательную базу имеют ХС и ГС [21,129,183,241]. Этим и определяется их совместное использование и создание комбинированных препаратов, таких как Терафлекс и Артра ("Юнифарм Инк", США), эффективность и безопасность которых подтверждена во многих исследованиях [9,37,63,97,202].

В терапевтической стратегии ОА одним из популярных, и вместе с тем дискуссионных методов лечения заболевания является интраартикулярные инъекции препаратов ГЛК [41,58,59,61,146,153]. Среди многочисленных препаратов ГЛК в реальной клинической практике наиболее полноценно изученными являются синвиск (гилан GF-20, гиалган (Италия) и остенил (Германия), которые нашли достаточно широкое практическое применение при лечении ОА коленных суставов, положительно модифицируя симптомы заболевания и предположительно оказывают и структурно-модифицирующую активность [95,145,171,205,278].

По современным представлениям в основе патогенеза первичного ОА лежит аномальное ремоделирование суставных тканей, управляемое множеством провоспалительных факторов (прежде всего провоспалительными цитокинами - ФНО-а, ИЛ-6, а также матриксных

металлопротеиназ, оксида азота и др.), продуцируемых прежде всего субхондральной костью и синовиальной оболочкой [43,50,89,152]. Действительно, в настоящее время положение о том, что именно хроническое низкоинтенсивное ("Low-grade") воспаление выступает в роли важнейшего фактора развития и прогрессирования ОА является общепризнанным [20,104,128,199].

В этой связи можно предположить, что одновременное и активное воздействие по трем направлениям: подавление воспаления, замедление деструкции - "хондропротекция" (сдвиг баланса в сторону анаболических процессов в хряще) и вискосупплементация, безусловно способствует добиться не только симптоматического эффекта, но и воздействия на ведущие патогенетические факторы ОА, что будет обеспечивать более высокую эффективность терапии.

Однако малочисленность данных о сравнительной эффективности современных комбинированных МДПВП, особенно в сочетании с препаратами ГЛК, в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания, представляется актуальной задачей.

В связи с вышеизложенным во втором этапе настоящего исследования нами было проведено исследование с целью сравнительного анализа и оценки эффективности комплексной терапии первичного раннего и развернутого ОА коленных суставов с применением современных МДПВП и препаратов из группы ГЛК.

В качестве основных лекарственных средств использовались комбинированный препарат из группы МДПВП - терафлекс (одна капсула которого содержит: глюкозамин гидрохлорид - 500 мг и хондроитина сульфат натрия - 400 мг) и гиалуронат натрия 1%-2,0 мл в преднаполненном шприце (торговое название "Остенил" - TRB Chemedica, Германия-Швейцария).

Выбор препаратов обусловлен, с одной стороны, - наличием обширной доказательной базы по применению терафлекса и остенила в реальной

клинической практике, а с другой, - тем фактов, что данные препараты обладают хорошей переносимостью и рекомендованы ведущими международными экспертными организациями для лечения первичного ОА [97,116,191,249].

В момент включения больных с развернутым первичным ОА коленных суставов (n=74) в настоящее исследование первоначально у всех пациентов были изучены и оценены данные о проводимой терапии до первой госпитализации в клинику. Сведения, о ранее проводимой терапии были получены в ходе опроса пациентов и сбора анамнестических данных, изучения записей в амбулаторных и стационарных картах больных. В этом аспекте у каждого пациента были изучены и оценены следующие параметры: длительность болезни (в основном болевого синдрома) к моменту назначения отдельных препаратов из группы НПВП, МДПВП и ГК, продолжительность его применения, дозы и причины отмены.

Спектр, частота назначения и дозировки, как НПВП и ГК (интраартикулярно), так и препаратов из группы МДПВП пациентам из группы развернутого ОА до первой их госпитализации в клинику представлены в таблице 4.1.

Данные, представленные в таблице 4.1 показывают, что практически все пациенты из группы развернутого первичного ОА с длительностью заболевания >5 лет до первой госпитализации в клинику длительно (практически в постоянном режиме принимали) НПВП. Основными НПВП, которые принимали пациенты с развернутым ОА, являлись: нимесулид (32,6%), мелоксикам (24,5%), диклофенак (19,4%), индометацин (13,4%) и целебрекс (10,2%).

Таблица 4.1.- Спектр, частота приема и дозировки НПВП, ГК и МДПВП пациентам с развернутым первичным ОА коленных суставов до первой госпитализации (n=74)

Препарат	Число больных, n (%)	Длительность приема
----------	----------------------	---------------------

НПВП	Нимесулид	24 (32,4)	Постоянно (24,5%) и по потребности (8,1%)
	Мелоксикам	18 (24,3)	Постоянно (18,9%) и по потребности (5,6%)
	Диклофенак	14 (18,9)	Постоянно (14,9%) и по потребности (4,5%)
	Индометацин	10 (13,5)	Постоянно (9,4%) и по потребности (4,1%)
	Целебрекс	8 (10,8)	Постоянно (8,1%) и по потребности (2,7%)
МДПВП	Структум	9 (12,2)	< 2 мес
	Арта	7 (9,5)	< 2 мес
	Терафлекс	6 (8,1)	< 2 мес
	Диациреин	3 (4,1)	< 2 мес
ГК (интраарти кулярно)	Кеналог	19 (25,7)	Не менее 3 инъекции за 6 мес до госпитализации
	Дипроспан	11 (14,9)	Не менее 3 инъекции за 6 мес до госпитализации

Данные, представленные в таблице 4.1, показывают, что практически все пациенты из группы развернутого первичного ОА с длительностью заболевания >5 лет до первой госпитализации в клинику длительно (практически в постоянном режиме принимали) НПВП. Основными НПВП, которые принимали пациенты с развернутым ОА, являлись: нимесулид (32,4%), мелоксикам (24,3%), диклофенак (18,9%), индометацин (13,5%) и целебрекс (10,8%).

Глюкокортикостероиды, в основном кеналог - 40 и дипроспан в виде интраартикулярных инъекций (не менее 3 раза за последние 6 месяцев) принимали пациенты, у которых имел место рецидивирующий реактивный синовит коленного сустава (n=30).

Из данных, представленных в таблице 4.1, обращает на себя особое внимание частота и характер применения современных МДПВП (структум.

артра, терафлекс и диацереин), которые являются препаратами "первой линии" при комплексном лечении ОА, (оптимальная продолжительность приема данных препаратов - не менее 6 месяцев в году). Препараты из группы МДПВП пациентам с развернутым ОА коленных суставов назначались небольшому числу больных - 25 (33,8%). В целом МДПВП - структурм (12,2%), артра (9,5%), терафлекс (8,1%) и диацереин (4,1%) принимали нерегулярно и короткими курсами (1 - 1,5 мес) всего 25 пациентов (33,8%).

Таким образом, итоги ретроспективного анализа и оценки характера и особенности терапии больных с первичным развернутым ОА коленных суставов показывает, что подавляющее большинство больных (66,2%) до первой госпитализации в клинику в основном принимали НПВП и ГК (интраартикулярно) и довольно редко МДПВП (33,8%), что в корне противоречит современным взглядами на фармакотерапию первичного ОА.

У обследованных больных с развернутым ОА коленных суставов с учетом присутствия АГ у подавляющего большинства пациентов - 56 (75,7%), также ретроспективно были изучены и оценены данные о проводимой фармакотерапии АГ до первой госпитализации в клинику (таблица 4.2).

Результаты ретроспективного анализа и оценки характера фармакотерапии АГ у пациентов с развернутым ОА коленных суставов свидетельствуют о том, что пациентам с АГ на фоне ОА чаще приходится назначать комбинации двух и более гипотензивных препаратов (таблица 4.2). При этом, было констатировано, что ни в одном случае больным с ОА в сочетании с АГ не была назначена монотерапия гипотензивных препаратов.

В структуре гипотензивных препаратов у больных с первичным ОА в сочетании с АГ (n=56) преобладали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы (таблица 4.2.).

Таблица 4.2.- Ретроспективный анализ структура гипотензивная терапия у больных с развернутым первичным ОА коленных суставов в сочетании с АГ (n=56)

Гипотензивные препараты	Пациенты с ОА коленных суставов в сочетании с АГ (n=56)
Ингибиторы АПФ, n (%)	30 (53,6)
Бета-адреноблокаторы, n (%)	19 (33,9)
Диуретики, n (%)	11 (19,6)
Антагонисты кальция, n (%)	10 (17,9)
Монотерапия, n (%)	-
Комбинация 2 препаратов, n (%)	27 (48,2)
Комбинация 3 препаратов, n (%)	24 (42,9)
Комбинация более 3-х препаратов, n (%)	5 (8,9)

В ходе дальнейшего наблюдения, пациенты с первичным ОА у которых были диагностированы АГ (75,6%), ИБС (32,4%) и ХСН (16,2%) продолжили прием ИАПФ, бета-адреноблокаторов, нитратов, антиагрегантов и статинов (под наблюдением кардиолога).

В целом полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ОА фармакотерапия кардиоваскулярных заболеваний, которые являются наиболее распространенными коморбидными спутниками ОА, требует большего числа лекарственных препаратов и более высоких их доз.

Сравнительная общая характеристика больных ОА, распределенных согласно протоколу настоящего исследования, на 3 группы, представлены на рисунке 4.1 и в таблице 4.3. Как следует из таблицы 4.3, большинство больных с ОА были женского пола, имели II и III рентгенологические стадии заболевания. Большинство обследованных пациентов имели коморбидные заболевания. Основными коморбидными спутниками являлись: МС, КВП, патологии ЖКТ, СД 2-го типа, которые регистрировались соответственно у

66,3, 73,4, 19,4 и 16,3% обследованных пациентов. Среди пациентов I, II и III групп присутствие вторичного реактивного синовита коленного сустава было верифицировано клинически и артросонографически соответственно у 33,3, 36,6 и 45,5% обследованных больных. Все пациенты на момент включения в исследование принимали различные НПВП, практически в постоянном режиме.

Таблица 4.3. - Исходная клиническая характеристика пациентов I, II и III групп, Me[25q;75q], абс(%)

Показатель	I (n=24)	II (n=39)	III (n=35)	
Пол, n (%)	муж	5 (20,8)	8 (20,5)	6 (17,1)
	жен	19 (79,2)	31 (79,5)	29 (82,9)
Возраст, годы	49,2 [34;58]	62,1[49;86]	64,9[48;89]	
Длительность ОА<5 лет, n (%)	17 (70,7)	13 (33,3)	6 (17,1)	
Длительность ОА>5 лет, n (%)	7 (29,3)	26 (66,7)	29 (82,9)	
Реактивный синовит, n (%)	8 (33,3)	14 (35,8)	16 (45,6)	
ИМТ, кг/м ²	28,2 ±1,3	29,4± 1,5	30,8± 2,2	
Боль по WOMac, мм	206,8 [138;278]	246,3[173;314]	264,5[188;319]	
Скованность по WOMac, мм	86,4[52;109]	103,4[87;114]	112,3[72;128]	
Функция по WOMac, мм	722,7[671;816]	758,4[706;848]	794,6[728;856]	
Суммарный индекс, WOMac, мм	1015,9[822;1292]	1104,3[908;1358]	1171,4[1112;1266]	
СОЭ, мм/ч	24,5[12;28]	26,2[14;30]	28,6[16;32]	
СРБ, мг/л	14,5[5,5;18]	18,4[10;22]	20,4[12;28]	

Длительность исследования в зависимости от общей цели работы и поставленных задач составила 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения, с целью окончательного анализа и оценки эффективности проводимой комплексной терапии ОА).

До начала исследования, в динамике и по окончании курса лечения всем обследованным пациентам с ОА коленных суставов было проведено необходимое лабораторное исследование: клинический анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением серомукоида,

концентрации СРБ (методом латекс-агглютинации), показатели липидного обмена, мочевой кислоты, креатинина, билирубина, трансаминазы.

Согласно протоколу исследования на каждом этапе наблюдения у обследованных лиц изучался и регистрировался комплекс параметров, отражающих клинический сценарий ОА и эффективность проводимой терапии.

В зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания и дизайну настоящего исследования все обследованные пациенты с ОА (n=98) были распределены на 3 группы: а) I группа (n=24) - больные с первой стадии ОА; б) II группа (n=39) - больные со второй стадии ОА; в) III группа (n=35) - больные с третьей стадии заболевания. Всем пациентам I, II и III групп был назначен комбинированный препарат из группы МДПВП терафлекс по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение первых трех недель, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 мес.

Согласно современным рекомендациям по ведению пациентов с первичным ОА, применение НПВП является одной из важнейших компонентов комплексной терапии заболевания, так как в клиническом сценарии ОА ведущим симптомом является боль в суставах различной интенсивности и продолжительности. В этой связи современная терапевтическая стратегия ОА диктует необходимость адекватное обезболивание больного. Поскольку хронический болевой синдром, который практически является постоянным спутником пациентов с ОА и коррелирует с уменьшением продолжительности их жизни даже в большей степени, чем наличие сопутствующих КВП.

В связи с болевым синдромом, все пациенты, наряду с терафлексом и остенилом, дополнительно принимали НПВП: нимесулид в суточной дозы 100 мг - 45 (45,9%), мелоксикам в суточной дозе 15 мг - 31 (31,7%), целебрекс в суточной дозе 200 мг - 10 (10,2%) и кетонал Дуо в суточной дозе 150 мг - 12 (12,2%), структура и режим приема которых в момент включения пациентов в исследование представлены на рисунке 4.1. Данные,

представленные на рисунке 4.1, показывают, что подавляющее большинство пациентов - 72 (73,4%) исходно имели потребность в приеме НПВП в постоянном режиме.

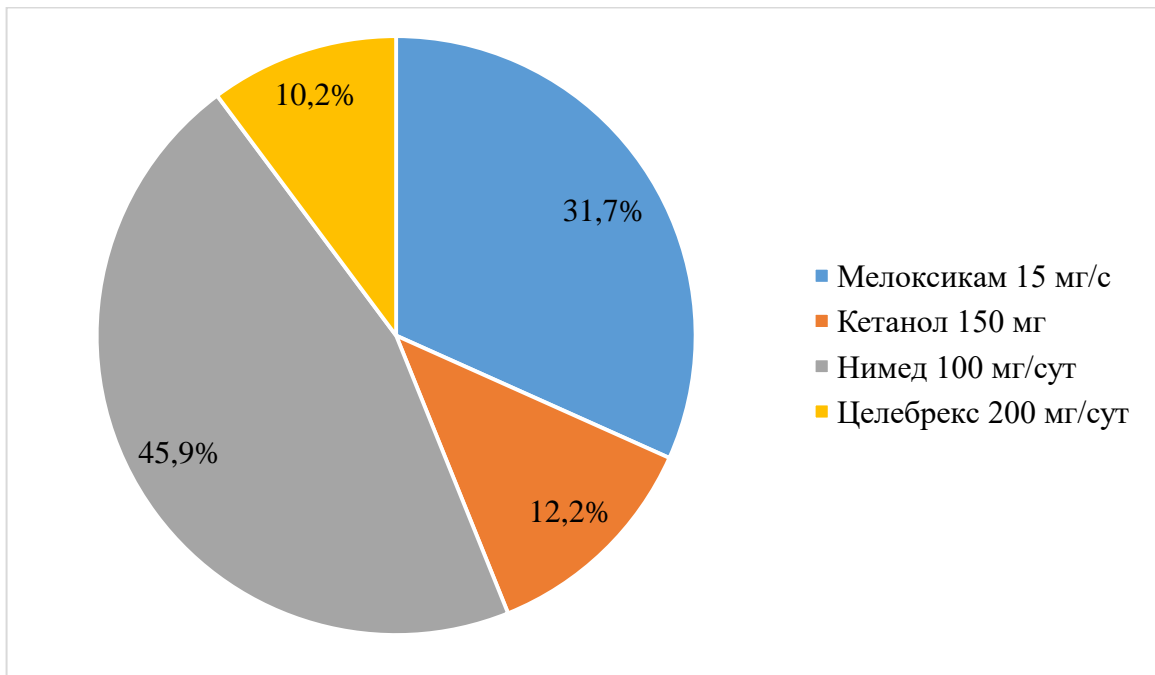


Рисунок 4.1. - Исходная структура и режим приема НПВП у обследованных пациентов с первичным ОА коленных суставов

При наличии реактивного синовита коленного сустава пациенты, наряду с НПВП, дополнительно получали однократную интраартикулярную инъекцию ГК (кеналог-40 - 1,0 мл).

Среди пациентов II и III групп были идентифицированы больные - соответственно - 16 (40,9%) и 18 (51,3%), у которых имело место наличие ФР прогрессирования ОА (возраст >60 лет, МС, рецидивирующий хронический синовит коленного сустава, интенсивный болевой синдром). Данным категориям пациентов с ОА коленных суставов, с целью интенсификации терапии заболевания были осуществлены интраартикулярные введения (по 3 еженедельной инъекции в каждый коленный сустав) препарата ГлК - остенила 2,0 мл из семейства гиланов (Швейцария-Германия).

Эффективность проводимой комбинированной терапии на всех этапах исследования (исходно, через 3, 6 и 9 мес) оценивали: а) по динамике

утренней скованности (УС), общепринятых лабораторных параметров активности воспаления (СРБ, СОЭ) и интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм); б) индекс WOMAC в целом, а также отдельных его параметров (значение уровня боли, скованности и функциональной недостаточности); в) потребности в НПВП на протяжении всего периода исследования.

В момент завершения исследования (через 9 мес) отдельно проводилась оценка эффективности проводимой комбинированной терапии врачом (автором данной работы) и пациентом. В ходе глобальной оценки эффективности терапии у больных с ОА коленных суставов врачом и пациентом использовались следующие градаций: а) "Отличный эффект" - нормализации всех оцениваемых параметров; б) "Хороший эффект" - уменьшение оцениваемых параметров на 40-50%; в) "Удовлетворительный эффект" - снижение уровни оцениваемых показателей на 20-30%; г) "Отсутствие эффекта" - уменьшение оцениваемых показателей менее чем на 20% или ухудшение состояния пациента на фоне проводимой терапии.

К началу данного исследования выраженность боли в покое по ВАШ у обследованных пациентов с ОА коленных суставов (n=98) варьировала от 45 до 90 мм (медиана 60 мм), боли при движении - от 35 до 95 мм (медиана 75 мм). Через 9 мес наблюдения у подавляющее большинство обследованных - 89,7% боль в покое и у 72,4% боль при ходьбе (в том числе и в начале движения - "стартовая боль") отсутствовала. В ходе исследования положительная динамика наблюдалась и в отношении других как субъективных, так и объективных симптомов ОА (рисунки 4.2. и 4.3).

Так, у обследованных пациентов существенно снизилась (более чем в 2 раза) эпизодов боли, возникающей ночью или в ранние утренние часы. Также гораздо реже стали наблюдаться "дискрипторы" невропатических болей с эпизодами очень сильных болей в области коленных суставов. В конце наблюдения только в единичных случаях (n=2) наблюдались объективные

симптомы синовита коленного сустава, болезненности при пальпации в области энтезисов и кисты Беккера (рисунок 4.4).

В анализе и оценке влияние проводимой терапии на отдельные субъективные и объективные симптомы ОА коленных суставов особый интерес представляет динамика симптомов, связанные с хроническом воспалении. У обследованных пациентов, наряду с существенного снижение интенсивности болевых ощущений, возникающие в ночное время или в ранние утренние часы, наблюдалось практически полное ликвидации признаков синовита коленного сустава. Эти результаты позволяют говорит о наличие у терафлекса и остенила активного противовоспалительного эффекта.

У пациентов I, II и III групп были проанализированы и оценены динамика болевого синдрома (по ВАШ), УС и общепринятых показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ). Исходно степень патологических сдвигов большинства представленных параметров, отражающих активность и тяжесть ОА, наиболее ярко была представлена у пациентов II и III групп (таблица 4.4.).

В нашем исследовании, так же как и в аналогичных исследованиях, целью которых, также являлась комплексная и динамическая оценка эффективности комбинированной терапии ОА с применением терафлекса и по показаниям интраартикулярных инъекций препаратов ГлК (остенила), была получена существенная ($p < 0,05-0,001$) положительная динамика всех изучаемых параметров как у пациентов с ранним (I группа), так и с развернутым ОА II и III групп. Однако полученные результаты и данные других исследователей [4,8,13,16] свидетельствуют о том, что наиболее яркая положительная динамика при сравнительной оценки изучаемых клинико-лабораторных параметров активности воспалительного процесса и эффективности терапии ОА у пациентов I, II и III групп к 6 мес терапии имеет место у пациентов I группы и наиболее худшая динамика - у пациентов III группы. Другим немаловажным моментом пациентов I группы является отсутствие отрицательной динамики изучаемых показателей после

отмены препаратов (период наблюдения составил 3 мес), что по данным литературы отражает хороший эффект последствия современных МДПВП и препаратов ГлК именно в самых ранних стадиях заболевания [2,4,16,41].

Таблица 4.4. - Мониторинг клинико-лабораторных параметров активности и тяжести ОА у пациентов I, II и III групп через 3, 6 и 9 мес терапии

Пациенты	Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	p
I группа (n=24)	УС, мин	55[40;65]	40[30;55]	20[15;30]	10[5;15]	<0,001
	ВАШ, мм	60[45;80]	45[30;55]	25[15;35]	10[5;20]	<0,001
	СРБ, мг/л	14,5[10;18]	8,4[5;14]	5,5[5;10]	5,0[4;10]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	24,5[16;28]	16,4[14;22]	14,6[12;18]	12,8[10;15]	<0,01
II группа (n=39)	УС, мин	60[45;70]	45[40;65]	30[20;45]	35[25;45]	<0,001
	ВАШ, мм	65[40;85]	45[35;60]	25[15;35]	30[20;35]	<0,001
	СРБ, мг/л	16,4[14;20]	12,5[10;14]	10,2[5;12]	11,4[6;12]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	26,2[18;30]	18,2[14;22]	14,8[12;20]	16,2[14;22]	<0,01
III группа (n=35)	УС, мин	70[50;85]	45[30;65]	30[25;35]	35[25;45]	<0,001
	ВАШ, мм	75[55;90]	50[30;60]	30[20;45]	35[25;50]	<0,001
	СРБ, мг/л	20[12;25]	14[10;18]	10,5[5;15]	12[8;16]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	28,6[20;32]	20[18;26]	18[16;22]	18[16;24]	<0,01

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

В настоящем исследовании, также как в работах других авторов в качестве одного из главных критериев оценки эффективности современных МДПВП и препаратов ГлК у пациентов с первичным ОА был выбран индекс WOMAC. Исходные показатели WOMAC боль, WOMAC функциональной недостаточности, WOMAC скованность и WOMAC общий у пациентов I, II и III групп и их динамика на фоне проводимой терапии представлены в таблицах 4.5, 4.6., 4.7. и на рисунках 4.6., 4.7., 4.8.

Таблица 4.5. - Динамика индекса WOMAC у пациентов I группы, Me[25q;75q]

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	р
WOMAC, боль	206,8 [188;319]	166,5 [122;209]	111,3 [86;135]	108,6 [85;132]	<0,001
WOMAC, скованность	86,4 [52;109]	62,2 [44;81]	50,4 [36;65]	52,6 [38;69]	<0,01
WOMAC, функция	722,7 [671;816]	496,9 [469;504]	411,4 [387;433]	416,5 [392;437]	<0,001
WOMAC, общий	1015,9 [822;1292]	725,8 [691;754]	573,4 [552;595]	577,6 [556;598]	<0,001

Примечание: р - статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

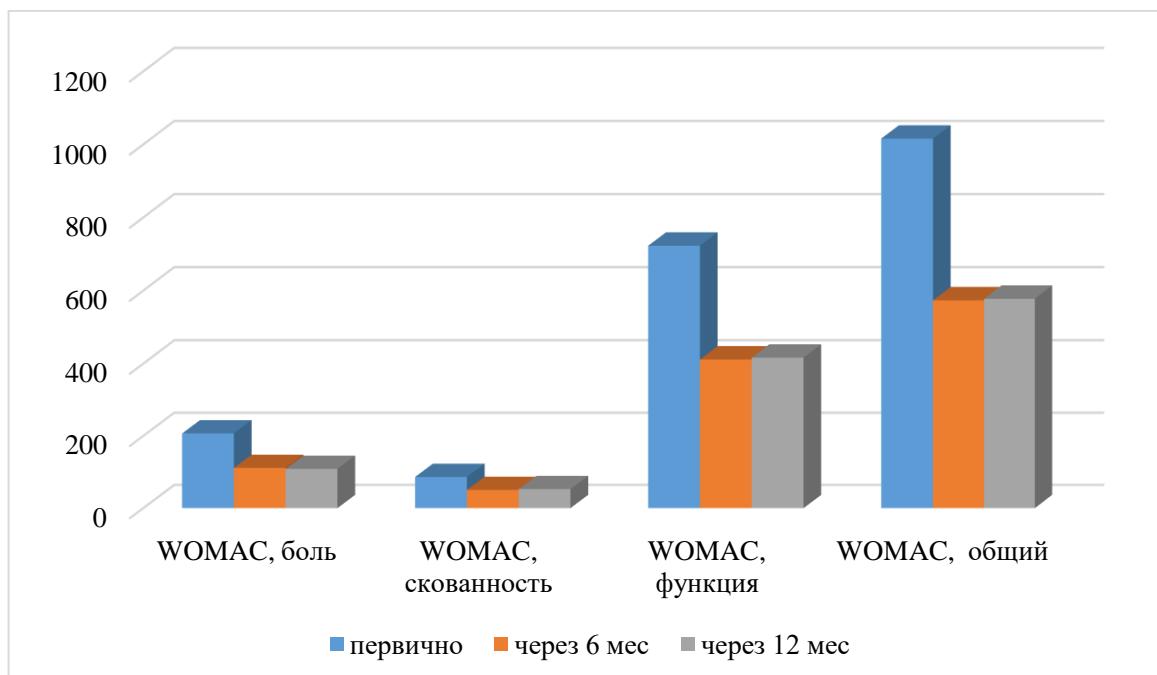


Рисунок 4.6. - Динамика показателей WOMAC у пациентов I группы

Данные, представленные в таблицах 4.5, 4.6 и 4.7, свидетельствуют о прогрессивной и статистически значимой ($p < 0,01$) динамике индекса WOMAC - всех его субшкал и общего значения на фоне проводимой терапии

у пациентов I, II и III групп через 3, 6 и 9 мес. В то же время следует отметить, что после окончания запланированного срока наблюдения (через 9 мес) если статистически значимая большая динамика нивелирования индекса WOMAC в целом, а также отдельных его параметров (значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности) имела место у пациентов I (на фоне монотерапии терафлекса) и II (на фоне комбинированной терапии) групп, то менее значимая динамика индекса WOMAC наблюдалась у пациентов III группы (также на фоне комбинированной терапии). Аналогичные данные ранее были получены в работах других современных исследователей.

Таблица 4.6. - Динамика индекса WOMAC у пациентов II группы, Me[25q;75q]

Показатель	Исходно	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	Через 9 месяцев	p
WOMAC, боль	246,3 [173;314]	207,9 [182;216]	152,6 [131;176]	158,3 [134;182]	<0,001
WOMAC, скованность	103,4 [67;114]	78,2 [59;91]	65,6 [52;82]	71,4 [57;85]	<0,01
WOMAC, функция	754,6 [706;848]	556,2 [528;584]	461,4 [422;479]	468,8 [427;485]	<0,001
WOMAC, общий	1104,3 [908;1358]	842,3 [798;873]	679,6 [653;696]	698,5 [662;702]	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

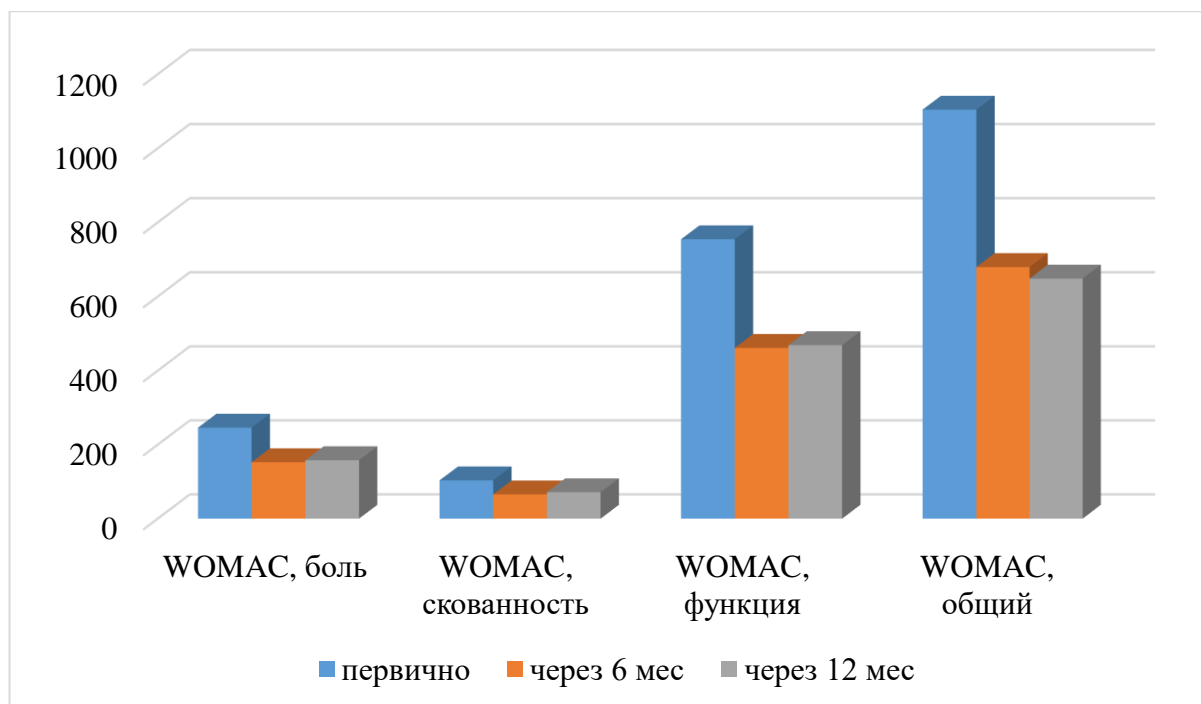


Рисунок 4.7. - Динамика показателей WOMAC у пациентов II группы

Указанное обстоятельство и данные литературы показывают, что применение МДПВП у пациентов с I стадией ОА в виде монотерапии и у пациентов со II и III стадией заболевания в комбинированном варианте - в сочетании с остенилом демонстрируют практически одинаковые результаты и подтверждают положение о том, что ранняя стадия ОА является тем критическим периодом, когда активная терапевтическая интервенция позволяет положительно модифицировать клиническое течение ОА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания. В результате радикально изменяется не только характер течения ОА, но происходит существенное улучшение и отдаленных исходов заболевания.

Таблица 4.7. - Динамика индекса WOMAC у пациентов III группы, Me[25q;75q]

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	p
WOMAC, боль	264,5 [188;319]	225,7 [196;252]	171,3 [157;193]	179,2 [163;197]	<0,01
WOMAC, скованность	112,3 [72;128]	87,6 [59;114]	71,3 [53;108]	82,6 [59;111]	<0,01
WOMAC, функция	794,6 [728;856]	603,8 [571;629]	502,3 [478;524]	512,6 [486;531]	<0,01
WOMAC, общий	1171,4 [1112;1466]	917,1 [873;944]	744,9 [721;765]	774,4 [758;788]	<0,001

Примечание: p - статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

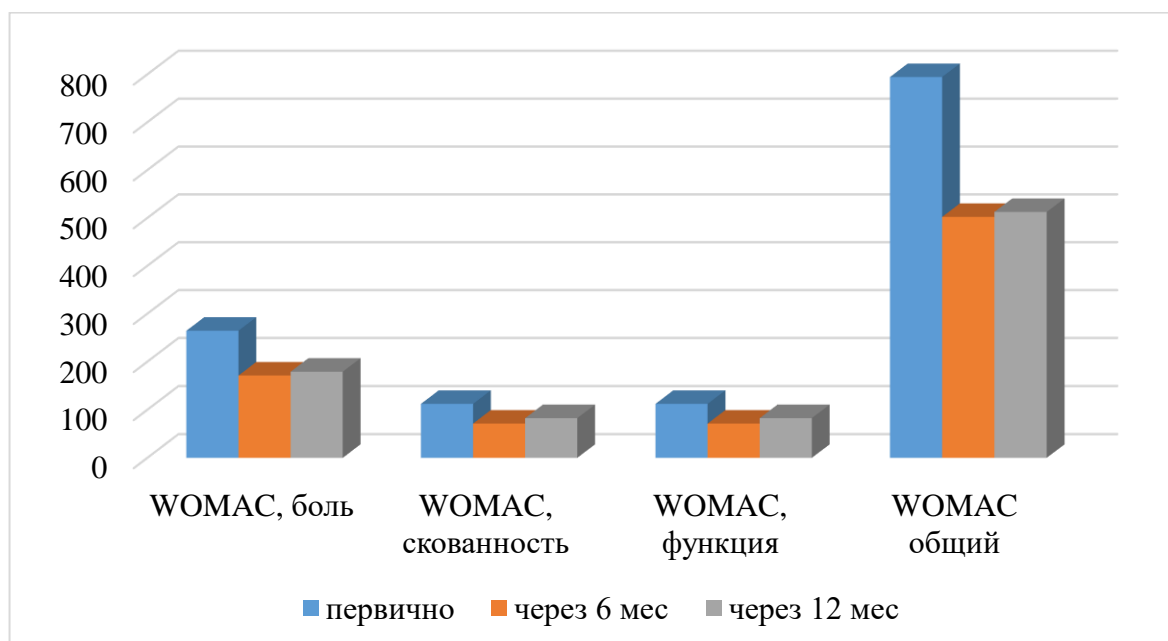


Рисунок 4.7. - Динамика показателей WOMAC у пациентов III группы

При сравнительной оценке индекса WOMAC в целом, а также его отдельных параметров (значения уровня боли, скованности и

функциональной недостаточности) у пациентов со II и III стадиями, получавших МДПВП в виде монотерапии (59,1 и 48,7%, соответственно) и в сочетании с остенилом (40,9 и 51,3%, соответственно) было установлено, что наиболее выраженная положительная динамика индекса WOMAC имеет место у больных на фоне комбинированной терапии МДПВП и остенилом. В целом результаты комбинированного применения МДПВП и остенила как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов показывают, что у пациентов с первичным ОА коленных суставов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза (возраст > 60 лет, МС, КВП и рецидивирующий синовит), дополнительное применение препаратов ГлК является своего рода альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами заболевания.

Согласно данными современных исследователей с клинической точки зрения в анализе и оценке эффективности терапии ОА, наиболее важной представляется оценка данных об анальгетическом и противовоспалительном действии МДПВП и препаратов ГлК, а также определение потребности пациента в обезболивающих препаратах, прежде всего в НПВП.

У обследованных нами пациентов с ОА I, II и III групп динамика боли по ВАШ и индекса WOMAC - боль, а также такие общепринятые показатели "острой фазы воспаления" как СОЭ и СРБ была статистически значима на фоне шестимесячной терапии МДПВП и остенила, что на наш взгляд, и согласно данными, представленными другими авторами, демонстрируют наличие у терафлекса и остенила не только структурно-модифицирующего эффекта. но и собственной противовоспалительной и анальгетической активности. Другим немаловажным аргументом, который как по данным литературы [9,12,16,19,20,22], так и по результатам нашего исследования демонстрирует наличие у терафлекса и остенила противовоспалительной активности является нивелирование клинических и артросонографических симптомов реактивного синовита без интраартикулярное введения ГК (у 26,5% обследованных).

С учетом высокой распространенности КВП (прежде всего АГ) и ведущих компонентов МС у пациентов с ОА коленных суставов с клинической точки зрения в оценке эффективности комбинированной терапии (с применением НПВП и ГК) чрезвычайно важными положениями представляются, с одной стороны, определение потребности пациентов к НПВП и отчасти к ГК (интраартикулярно) до и после завершения исследования, а с другой, - данные об анальгетическом и противовоспалительном действии терафлекса и остенила. Представленные критерии мы посчитали очень важными. Поскольку у подавляющее большинство обследованных нами больных с ОА коленных суставов, присутствовали КВП и различные компоненты МС, наличие которых всегда требует минимизации применения НПВП и ГК.

В начале исследования для купирования болевого синдрома подавляющее большинство пациентов - 72 (73,4%) имели потребности в приеме различных НПВП в постоянном режиме и лишь - 26 (26,6%) принимали НПВП в режиме по потребности.

Спустя 6 мес от начала терапии все пациенты I, II и III групп могли снизить дозу и изменить режим приема применяемых НПВП (таблица 4.8.-). Данные, представленные в таблице 4.8, показывают, что число пациентов, отказавшихся от приема НПВП, являлась наибольшим (54,2%) в группе пациентов с I стадии ОА, что в два раза больше, чем в группе больных с III стадии заболевания. Во всех группах значительная часть больных смогли снизить дозу НПВП.

Более того в момент завершения исследования количество больных, нуждающихся в приеме НПВП, увеличивалось незначительно (на 11,2%), в основном среди пациентов III группы, что подтверждает высокую отдаленную эффективность применения современных МДПВП и препаратов из группы ГЛК в терапии ОА.

Таблица 4.8. - Потребность пациентов с ОА коленных суставов I, II и III групп в НПВП через 6 месяцев после начала лечения (n=98), абс (%)

Режим приема НПВП	ОА I стадии (n=24)	ОА II стадии (n=39)	ОА III стадии (n=35)
Отказались от приема НПВП	13 (54,2)	16 (41,0)	10 (28,6)
Снизили дозу НПВП на более 50%	6 (25,0)	8 (20,5)	6 (17,1)
Снизили дозу НПВП на 25%	3 (12,5)	4 (10,3)	3 (8,6)
Сохраняли прежнюю дозу НПВП	2 (8,3)	11 (28,2)	16 (45,7)

В оценке эффективности проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА коленных суставов особое внимание заслуживает наличие существенных положительных сдвигов в приеме НПВП: а) 39 больных (39,8%) - полностью прекратили прием НПВП; б) 30 (30,6%) - смогли снизить суммарную недельную дозу НПВП на 25-50%. Полное прекращение системного приема НПВП (в 39,8% случаев) и минимизации суммарную недельную дозу этих препаратов, наряду с существенными положительными сдвигами со стороны ведущих клинико-лабораторных проявлений ОА на наш взгляд является важнейшим результатом. Поскольку подавляющее большинство обследованных пациентов с ОА имели высокий риск развития ССО, что является прямым показанием для минимизации системного приема НПВП.

Итоговые результаты лечения были оценены пациентами и врачом (рисунки 4.9, 4.10 и 4.11). Данные, представленные на рисунках 4.9 - 4.11, показывают, что если у пациентов с I стадией ОА преобладали отличные и хорошие оценки терапии (пациентами и врачом), то у пациентов с III стадией, наоборот, доминирующими являлись удовлетворительные и неудовлетворительные результаты. В целом представленные данные

свидетельствуют о том, что у пациентов с ОА коленных суставов эффективность терапии непосредственно зависит от эволюционных этапах прогрессирования заболевания.

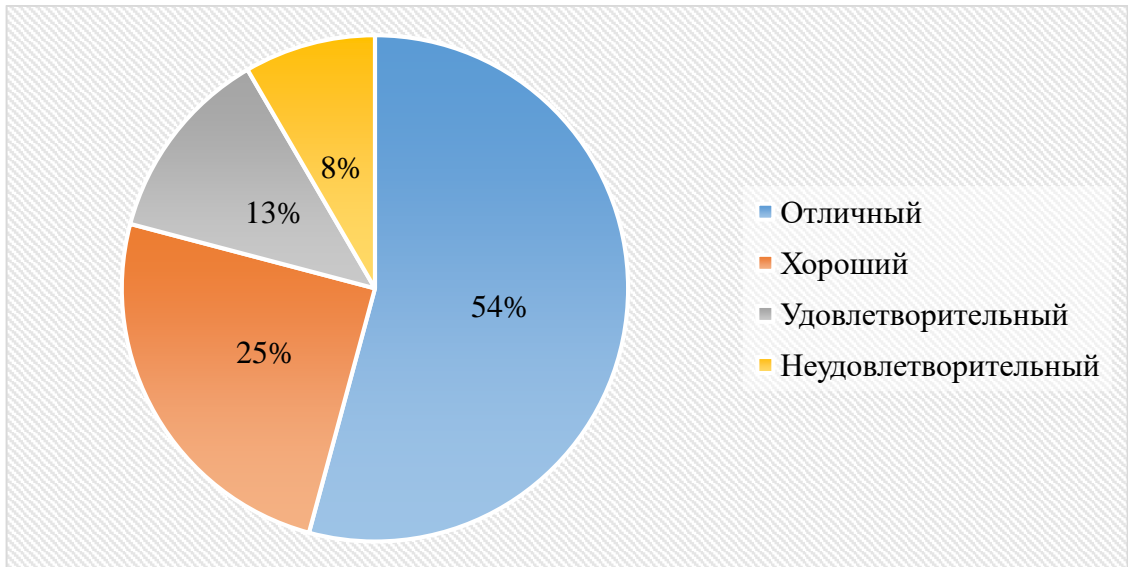


Рисунок 4.9. - Результаты через 6 месяцев лечения у больных I группы

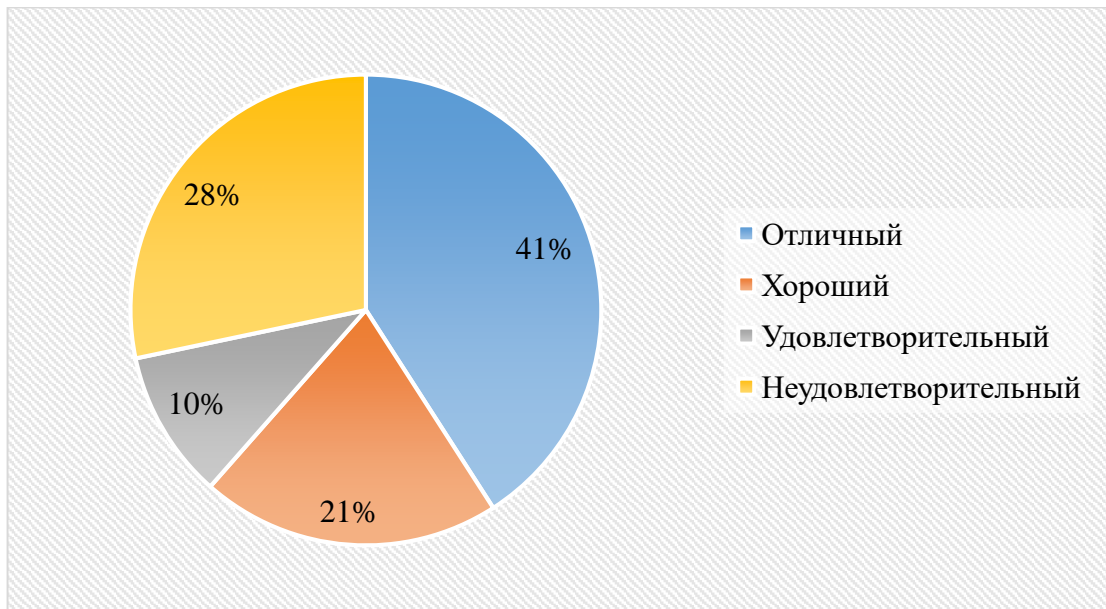


Рисунок 4.10. - Результаты через 6 месяцев лечения у больных II группы

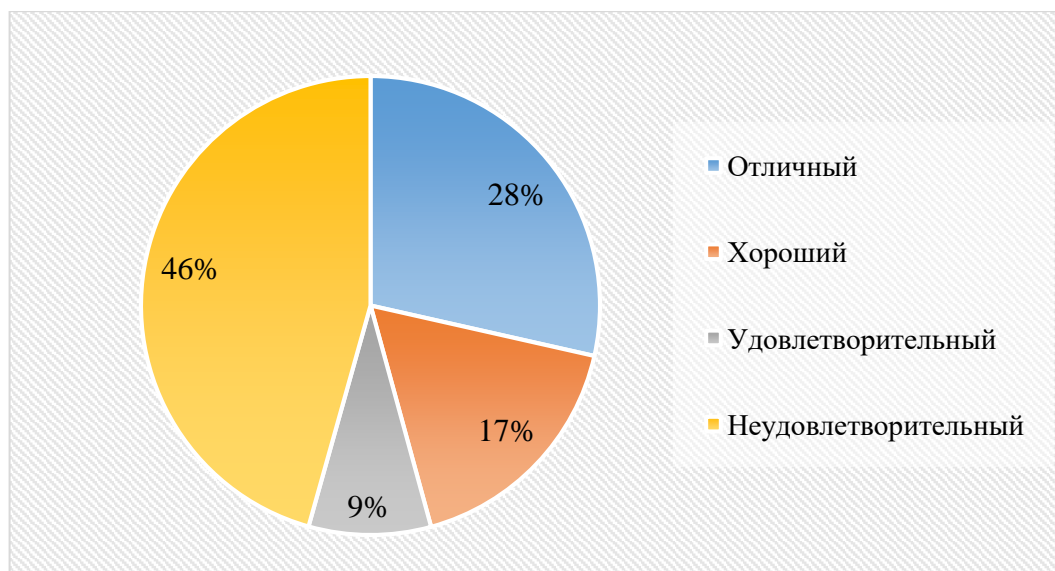


Рисунок 4.11. - Результаты через 6 месяцев лечения у больных III группы

На всех этапах проводимой активной терапии терафлекс и остенил демонстрировали удовлетворительный профиль переносимости / безопасности. Выявленные нежелательные реакции были легкими и транзиторными, в основном наблюдались в самые ранние сроки лечения (2-4 нед) без необходимости отмены препаратов.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что курсовое применение терафлекса в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом, позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно регрессирует болевой синдром, скованность, заметно улучшает функциональное состояние пациентов и максимально лимитирует приема НПВП. Внутрисуставное введение остенила у пациентов с первичным ОА коленных суставов II и III стадии демонстрирует хорошую эффективность при II стадии заболевания и является своего рода альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами заболевания. Дальнейшее изучение эффективности комбинированного применения терафлекса и остенила в терапии первичного

ОА безусловно создает предпосылки для разработки клинических рекомендаций по их персонифицированному применению с учетом фенотипа заболевания.

Обсуждение результатов

Высокая и повсеместная распространенность ОА, способность поражать людей в наиболее трудоспособном возрасте, неуклонно-прогрессирующий характер течения с перманентным поражением всех компонентов сустава, а также высоко неблагоприятные отдалённые исходы делают ОА одной из серьезных проблем не только ревматологии, но и медицины в целом, поскольку ОА является тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства и требует долгосрочного и дорогостоящего лечения [7,19,23,42,49,182].

При ОА в первую очередь поражаются нагрузочные суставы (коленные и тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни и ограничивает трудоспособность пациентов [23,93,99,102,119]. Хотя ОА непосредственно не влияет на жизненный прогноз пациентов, однако он является одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидности, уступая в этом отношении только ИБС [24,64,94,118,137].

Последние годы во взглядах исследователей на причинно-патогенетические аспекты первичного ОА произошли существенные изменения. Так, если первоначально исследователи приоритет отдавали поражению суставного хряща, а сужение суставной щели с сопутствующими изменениями в СХК рассматривались как вторичный процесс, то в настоящее время поражению СХК и провоспалительным цитокинам (ИЛ-1, ФНО- α и простагландины) отводится иницирующая роль в патогенезе ОА [43,50,89,152,162].

Итоги многолетнего изучения сложных вопросов, связанных с возможными патогенетическими аспектами первичного ОА способствовали постепенной трансформации существующих взглядов и представлений о патогенезе заболевания. В первую очередь, это касается изменения представлений о роли хронического воспаления и системных

метаболических нарушений в патогенезе заболевания. В современной ревматологии уже не вызывают сомнения, что именно хроническое низкоинтенсивное воспаление ("low-grade") [20,104,128,167,199]. и системные метаболические нарушения, такие как ожирение и СД, выступают в роли важнейших факторов развития и прогрессирования ОА [86,131,138,179,208].

В последние годы принципиальное значение в патогенезе ОА придается системным метаболическим нарушениям, таким как ожирение и СД, которые по современным представлениям способны изменить естественное течение локальной воспалительной реакции в суставе, вызванной механическим стрессом, поскольку метаболический синдром сам по себе является постоянным источником воспалительной активности [54,86,130,214,222]. Полученные в последние годы данные, свидетельствуют о том, что ожирение ассоциируется не только с развитием ОА, но и с его прогрессированием [223,224,252,262]. В недавно опубликованном метаанализе было показано, что риск развития ОА коленных суставов возрастает на 35% при увеличении ИМТ на каждые 5 единиц [33,165,254].

По современным представлениям первичный ОА характеризуется тяжелым и непрерывно прогрессирующим поражением всех структурных компонентов сустава, развитие которого определяется сложным взаимодействием факторов внешней среды, генетической предрасположенностью, а также иммунологическими, биохимическими и механическими факторами, ведущими к глобальным нарушениям структуры и функции сустава [7,32,51,88,168,207]. В этом аспекте первичный ОА имеет мультифакториальный патогенез со многими общепризнанными ФР. Современная фармакотерапевтическая стратегия ОА, а также подходы к первичной и вторичной профилактике заболевания диктуют необходимость тщательного анализа и оценки всех общеизвестных ФР развития и прогрессирования первичного ОА [8,11,27,54,56,142].

Факторы риска развития и прогрессирования первичного ОА подразделяются на: а) модифицированные (травмы в анамнезе, физическая активность, избыточный вес, гормональная заместительная терапия, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки), которые могут быть подвергнуты коррекции; б) немодифицированные (возраст, женский пол, дефекты развития, наследственная предрасположенность), которые не подвергаются коррекции [7,11,15,31,50,86].

Результаты 5-летнего проспективного исследования, проведенного на базе "Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой", свидетельствуют о том, что избыточная масса тела, интенсивная боль, наличие синовита и отека костного мозга в субхондральных отделах большеберцовой кости по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) являются ведущими предикторами прогрессирования первичного ОА коленных суставов [7,86].

Имплементация современной фармакотерапевтической стратегии ОА в реальной клинической практике требует установления диагноза заболевания в раннем периоде развития болезни, когда еще отсутствуют типичные рентгенологические симптомы, наличие которых свидетельствует о присутствии грубых и необратимых изменений в структурных компонентах сустава, что соответствует дорентгенологической стадии болезни [55,60,72,187,222]. Однако в реальной клинической практике отсутствие по настоящему патогномоничных симптомов серьезно затрудняет раннюю диагностику ОА. В настоящее время из-за отсутствия общепринятых классификационных критериев раннего ОА, наиболее перспективными является критерии, проект которых был представлен группой международных экспертов в 2012 г [181,269]. В указанном проекте наиболее информативными клинико-инструментальными проявлениями ОА в ранней диагностике заболевания считаются: а) субъективные симптомы поражения коленного сустава; б) объективные симптомы поражения суставов, определяемых врачом; в) минимальный уровень рентгенологических

признаков заболевания; г) данные артроскопии, МРТ и АСГ коленных суставов [188,210,238,246,247].

В практической ревматологии первичный ОА и другие иммуновоспалительные ревматические заболевания обосновано рассматриваются как факторы риска развития тяжелых коморбидных хронических заболеваний [39,69,74,75,141,169]. Пик дебюта первичного ОА обычно наблюдается в возрасте старше 50 лет. В этом возрастном периоде подавляющее большинство пациентов с ОА имеют другие коморбидные и/или мультиморбидные заболевания, что с одной стороны, отрицательно модифицирует течение и исход ОА, а с другой, - диктует необходимость пересмотра и оптимизации терапевтической стратегии заболевания в целом [30,98,189,248,259].

Согласно рекомендации OARSI и ESCEO в современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА центральное место занимают МДПВС (так называемые "хондропротекторы") [147,154,232]. В последние годы установлено, что ключевым компонентом в патогенетических механизмах лечебного эффекта МДПВС является постепенное подавление катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [10,63,70], и, что не менее важно, эти препараты обладают собственным анальгетическим и противовоспалительным потенциалом (наподобие действия НПВП) и практически не вызывают серьезных нежелательных реакций [97,116,121]. Установлено, что длительный прием (не менее шести месяцев в году на протяжении пяти лет) таких пероральных МДПВП, как ГС и ХС в виде моно- или комбинированной терапии (артра, терафлекс), которые являются препаратами "первой линии" при комплексном лечении ОА, в 2,4 раза снижает риск прогрессирования ОА коленных суставов [21,116,183,191,241,257]. Среди МДПВП наибольшую доказательную базу имеют ХС и ГС [97,116,191,249]. Этим и определяется их совместное использование и создание комбинированных препаратов, таких как

Терафлекс и Артра ("Юнифарм Инк", США), эффективность и безопасность которых подтверждена во многих исследованиях [9,37,63,97,202].

В терапевтической стратегии ОА одним из популярных, и вместе с тем дискуссионных методов лечения заболевания является интраартикулярные инъекции препаратов ГЛК [41,58,59,61,146,153]. Среди многочисленных препаратов ГЛК в реальной клинической практике наиболее полноценно изученными являются синвиск (гилан GF-20, гиалган (Италия) и остенил (Германия), которые нашли достаточно широкое практическое применение при лечении ОА коленных суставов, так как они положительно модифицируют симптомы заболевания и предположительно оказывают и структурно-модифицирующую активность [95,145,171,205,278].

Однако, с одной стороны, существующие сложности в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов и идентификации спектра и частоты встречаемости коморбидных и/или мультиморбидных патологических состояний, а с другой, - малочисленность данных о сравнительной эффективности современных комбинированных МДПВП, особенно в сочетании с препаратами ГЛК, в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания, а также необходимость в оптимизации тактики применения указанных препаратов, являются вопросами, которые актуализируют проблемы имплементации современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА в реальной клинической практике и требуют дальнейшего исследования.

Последние годы при анализе и оценке результатов многолетнего изучения широкого спектра вопросов, связанных с проблемой фармакотерапии ОА, были получены весьма убедительные данные, свидетельствующие о том, что ранняя стадия заболевания является тем критическим периодом, когда активная терапевтическая интервенция позволяет положительно модифицировать клиническое течение ОА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания [50,106,187,237,269]. В результате радикально изменяется не только характер

течения ОА, но происходит существенное улучшение и отдаленных исходов заболевания [2,22,80,86,158,229]. Однако в реальной клинической практике отсутствие, с одной стороны по-настоящему патогномоничных симптомов в дебюте ОА, а с другой, - общепринятых международных диагностических критериев и несоответствие диагностических критериев ACR (1991 г.) требованиям концепции "раннего ОА", серьезно затрудняет раннюю диагностику ОА (в дорентгенологической стадии болезни).

В связи с вышеизложенным и согласно международному проекту по классификационным критериям раннего ОА коленных суставов [181,269], нами с целью верификации диагноза и диагностического поиска наиболее типичных и ранних симптомов заболевания (после исключения других известных ревматических заболеваний с поражением коленных суставов) прежде всего, были тщательно проанализированы и оценены: а) субъективные (наиболее отличительные особенности болевого синдрома); б) объективные симптомы (тугоподвижность, крепитация, признаки вторичного синовита) поражения коленного сустава.

Полученные нами в этом аспекте результаты и данные литературы [16,50,64,80] свидетельствуют о том, что среди субъективных и объективных характеристик поражения коленных суставов в рамках раннего первичного ОА коленных суставов наиболее характерными симптомами, предшествовавшими появлению типичной рентгенологической картины заболевания, которые обладают наиболее высоким рейтинговым значением в ранней диагностике заболевания, являлись: а) типичный болевой синдром "механического ритма" умеренной или выраженной (ВАШ 55-75 мм) интенсивности (боль при ходьбе - у 74,9%; боль при начале движения "стартовая боль" - у 62,4%; ощущение скованности и тугоподвижности - у 16,6%); б) стойкая артралгия с эпизодами вялотекущего синовита коленного сустава, в основном после механической перегрузки - у 16,6% (в качестве единого дебютного симптома заболевания); в) пальпаторная болезненность в области энтезисов коллатеральных связок, надколенника и в проекции

"гусиной лапки" - у 54,08%; г) крепитация при пассивном движении, особенно во время аускультации коленного сустава (точками аускультации являлись латеральные и медиальные суставные поверхности); д) кисты Бейкера - у 12,5%.

В связи с широким внедрением в практическую ревматологию таких современных и высокоинформативных инструментальных методов диагностики как МРТ и АСГ [7,16,33,55,80,111], нами также как и другими исследователями [60,72,80,106,111] были проведены анализ и оценка роли этих инновационных инструментальных методов в окончательной верификации нозологической принадлежности суставного синдрома в рамках раннего первичного ОА коленных суставов. Результаты применения как МРТ, так и АСГ в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов в нашей работе расширяют и дополняют данные других исследователей о высокой диагностической значимости МРТ и АСГ в ранней диагностике заболевания [33,55,80,106,111]. С помощью МРТ и АСГ нами были выявлены и документированы ряд характерных изменений со стороны мягких пери- и интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, наличие которых играет ключевую роль в ранней диагностике первичного ОА коленных суставов [16,33,72,80,106]. Наиболее информативными симптомами являлись: неравномерное истончение, трещины и локальное разрушение суставного хряща, избыточная васкуляризация синовиальной оболочки, субхондральный склероз и небольшие остеофиты, субклинический синовит. Аналогические результаты ранее были получены в работах других современных исследователей [7,16,106,111,113].

Таким образом, ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов является довольно трудной задачей и требует комплексного подхода с всесторонним анализом и оценкой как субъективных и объективных симптомов поражения коленного сустава, так и данных МРТ и АСГ. В этом аспекте, в реальной клинической практике диагноз раннего первичного ОА коленных суставов считается верифицированным у тех больных, которые

имеют типичный болевой синдром, характерных объективные симптомы, свидетельствующие о вовлечение коленного сустава в орбиту патологического процесса в рамках ОА, и что особенно важно, ряд характерных изменения со стороны мягких пери- и интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, идентифицированных с помощью МРТ и АСГ коленного сустава, о чем ранее сообщали и другие исследователи [72,106,111,114,118].

В проблеме первичного ОА одним из сложных и дискуссионных вопросов является высокая распространенность коморбидных и мультиморбидных патологических состояний наличие которых оказывает существенное влияние на течение и прогноз самого заболевания и требует оптимизации терапевтических мероприятий [39,69,74,141,169].

У обследованных нами пациентов с первичным ОА коленных суставов наличие одного и более коморбидных заболеваний было диагностировано у 80,6% больных. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [26,47,91,108,130,224,] и свидетельствуют о том, что у пациентов с первичным ОА коленных суставов наиболее распространенными коморбидными спутниками являются: КВП (73,4%), МС (66,3%), патология ЖКТ (19,4%), СД 2-го типа (16,3%) и патология органов дыхания (12,2%). При этом было установлено, что подавляющее большинство больных со II и III стадией заболевания (66,5%) имели два и более коморбидных заболевания, что подтверждает актуальность концепции мультиморбидности в практической ревматологии [40,47,50,74].

При раздельном изучение частоты встречаемости и спектра встречаемости коморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии выявлены колебания изучаемых показателей, как в количественном, так и в спектральном плане, в широком диапазоне. Из анализа полученных результатов обращало на себя внимание закономерное увеличение как частоты встречаемости, так и спектра коморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов,

по мере прогрессирования заболевания. Так, если подавляющее большинство пациентов с I стадией заболевания - 17 (70,7%) имели лишь менее 3 коморбидных заболеваний, то распространенность коморбидных заболеваний у пациентов со II (56,3%) и, особенно с III стадией (68,4%) ОА носил многочисленный и мультиморбидный характер, что вполне согласуется с данными, представленными в литературе последних лет [3,15,16,53].

В целом итоговые результаты настоящего исследования и данные полученные в работах других исследователей [26,53,82,86,108,224] однозначно свидетельствуют о том, что наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными коморбидными и/или мультиморбидными патологическими состояниями у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются КВП и МС в целом, и отдельные его компоненты в частности. Более того, нами в процессе исследования определена положительная корреляционная зависимость между концентрацией СРБ, ФНО-а и ИЛ-6 и маркерами МС и КВП: систолическое артериальное давление, комплекс интима-медиа, общий холестерин. Эти данные согласуются с данными других исследователей [20,104,128,199] и свидетельствуют о ключевой роли хронического низкоинтенсивного ("low-grade") аутоиммунного воспаления как в патогенезе ОА, так и в патогенезе КВП и МС, что предполагает мультифакторальный характер и "коморбидный патогенез" кардиоваскулярных и метаболических нарушений при первичном ОА [53,86,130,222].

Во втором этапе настоящего исследования нами было проведено исследование с целью сравнительного анализа и оценки эффективности комплексной терапии раннего и развернутого ОА коленных суставов с применением современных МДПВП и препаратов ГлК.

В качестве основных лекарственных средств использовались комбинированный препарат из группы МДПВП – терафлекс (одна таблетка которого содержит ГС – 500 мг и ХС – 400 мг) и гиалуронат натрия 1%-2,0

мл в преднаполненном шприце (торговое название «Остенил» - TRB Chemedica, Германия-Швейцария).

Выбор препаратов обусловлен, с одной стороны, - наличием обширной доказательной базы по применению терафлекса и остенила в реальной клинической практике, а с другой, - тем фактов, что данные препараты обладают хорошей переносимостью и рекомендованы ведущими международными экспертными организациями для лечения первичного ОА [9,97,116,202,249].

Длительность исследования в зависимости от общей цели работы и поставленных задач составила 9 мес (6 мес терапии и 3 мес наблюдения, с целью окончательного анализа и оценки эффективности проводимой комплексной терапии ОА).

Все пациенты на момент включения в исследование принимали различные НПВП, практически в постоянном режиме. Основными НПВП, которые принимали пациенты, являлись: нимесулид (32,6%), мелоксикам (24,5%), диклофенак (19,4%), индометацин (13,4%) и целебрекс (10,2%).

В зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания все обследованные пациенты с ОА (n=98) были и распределены на 3 группы: а) I группа (n=24) - больные с первой стадией ОА; б) II группа (n=39) - больные со второй стадией ОА; в) III группа (n=35) - больные с третьей стадией заболевания. Всем пациентам I, II и III групп был назначен комбинированный препарат из группы МДПВП терафлекс по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение первых трёх нед, затем по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 мес. При наличии реактивного синовита коленного сустава пациенты, наряду с НПВП, дополнительно получали однократную интраартикулярную инъекцию ГК (кеналог-40 - 1,0 мл).

Среди пациентов II и III групп были идентифицированы больные - соответственно - 16 (40,9%) и 18 (51,3%), у которых имело место наличие ФР прогрессирования ОА (возраст>60 лет, МС, рецидивирующий синовит коленного сустава, интенсивный болевой синдром). Данным категориям

пациентов с ОА коленных суставов с целью интенсификации терапии заболевания были осуществлены интраартикулярные введения (по 3 еженедельные инъекции в каждый коленный сустав) препарата ГлК - остенила 2,0 мл из семейства гиланов (Швейцария-Германия).

Эффективность проводимой комбинированной терапии на всех этапах исследования (исходно, через 3, 6 и 9 мес) оценивали: а) по динамике утренней скованности (УС), общепринятых лабораторных параметров активности воспаления (СРБ, СОЭ) и интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, мм); б) индекс WOMAC в целом, а также отдельных его параметров (значение уровня боли, скованности и функциональной недостаточности); в) потребность в НПВП на протяжении всего периода исследования.

У пациентов I, II и III групп первоначально были проанализированы и оценены динамика болевого синдрома (по ВАШ), УС и общепринятых показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ). Исходно степень патологических сдвигов большинства представленных параметров, отражающих активность и тяжесть ОА, наиболее ярко были представлены у пациентов II и III групп.

В нашем исследовании, так же как и в аналогичных исследованиях [9,10,24,41,59,93], целью которых, также являлась комплексная и динамическая оценка эффективности комбинированной терапии ОА с применением терафлекса и по показаниям интраартикулярных инъекций препаратов ГлК (остенила), была получена существенная ($p < 0,05-0,001$) положительная динамика всех изучаемых параметров как у пациентов с ранним (I группа), так и с развернутым ОА II и III групп. Однако полученные результаты и данные других исследователей [24,102,107,119,126] свидетельствуют о том, что наиболее яркая положительная динамика при сравнительной оценке изучаемых клинико-лабораторных параметров активности воспалительного процесса и эффективности терапии ОА у пациентов I, II и III групп к 6 мес терапии имеет место у пациентов I группы

и наиболее худшая динамика - у пациентов III группы. Другим немаловажным моментом у пациентов I группы является отсутствие отрицательной динамики изучаемых показателей после отмены препаратов (период наблюдения составил 3 мес), что по данным литературы отражает хороший эффект последствия современных МДПВП и препаратов ГЛК именно в самих ранних стадиях заболевания [9,24,93,119,121].

В настоящем исследовании, также как в работах других авторов [5,7,13,20] в качестве одной из главных критериев оценки эффективности современных МДПВП и препаратов ГЛК у пациентов с ОА был выбран индекс WOMAC. Исходные показатели WOMAC боль, WOMAC функциональной недостаточности, WOMAC скованность и WOMAC общий у пациентов I, II и III групп и их динамика на фоне проводимой терапии представлены в табл. 3-5.

Полученные нами результаты и данные литературы [9,24,31,54,61] свидетельствуют об прогрессивной и статистически достоверной ($p < 0,05-0,01$) динамики индекса WOMAC - всех его субшкал и общего значения на фоне проводимой терапии у пациентов I, II и III групп через 3, 6 и 9 мес. В тоже время следует отметить, что после окончания запланированного срока наблюдения (через 9 мес) если достоверно большая динамика нивелирования индекса WOMAC в целом, а также отдельных его параметров (значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности) имела место у пациентов I группы (на фоне монотерапии терафлекса) и II группы (на фоне комбинированной терапии) групп, то менее значимая динамика индекса WOMAC наблюдалась у пациентов III группы (также на фоне комбинированной терапии). Аналогичные данные ранее были получены в работах других современных исследователей [9,24,31,54,126].

Указанное обстоятельство и данные литературы [9,10,31,54,93] показывают, что применение МДПВП у пациентов с I стадией ОА в виде монотерапии и у пациентов со II и III стадиями заболевания в комбинированном варианте - в сочетании с остенилом демонстрируют

практически одинаковые результаты и подтверждают положения о том, что ранняя стадия ОА является тем критическим периодом, когда активная терапевтическая интервенция позволяет положительно модифицировать клиническое течение ОА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания [9,31,54,93]. В результате радикально изменяется не только характер течения ОА, но происходит существенное улучшение и отдаленных исходов заболевания [10,41,54,93,126].

При сравнительной оценки индекса WOMAC в целом, а также его отдельных параметров (значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности) у пациентов с II и III стадиями ОА, получавших МДПВП в виде монотерапии (59,1 и 48,7% соответственно) и в сочетании с остенилом (40,9 и 51,3% соответственно) было установлено, что наиболее выраженная положительная динамика индекса WOMAC имеет место у больных на фоне комбинированной терапии МДПВП и остенилом. В целом результаты комбинированного применения МДПВП и остенила как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов [59,64,86,93,98,119] показывают, что у пациентов с первичным ОА коленных суставов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза (возраст > 60 лет, МС, КВП и рецидивирующий синовит), дополнительное применение препаратов ГлК является своего рода альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами заболевания.

Согласно данным современных исследователей с клинической точки зрения в анализе и оценке эффективности терапии ОА, наиболее важной представляется оценка данных об анальгетическом и противовоспалительном действии МДПВП и препаратов ГлК, а также определение потребности пациента в обезболивающих препаратах, прежде всего в НПВП [121,122,125,129,139,143].

У обследованных нами пациентов с ОА I, II и III групп динамика боли по ВАШ и индексу WOMAC - боль, а также таких общепринятых показателей "острой фазы воспаления" как СОЭ и СРБ была статистически

значима на фоне шестимесячной терапии МДПВП и остенила, что на наш взгляд, и по данным, представленным другими авторами [59,86,119,121,139] демонстрирует наличие у терафлекса и остенила не только структурно-модифицирующего эффекта, но и собственной противовоспалительной и анальгетической активности. Другим немаловажным аргументом, который как по данным литературы [64,93,122,139,143], так и по результатам нашего исследования демонстрирует наличие у терафлекса и остенила противовоспалительной активности является нивелирование клинических и артрозонографических симптомов реактивного синовита без интраартикулярное введения ГК (у 26,5% обследованных).

В начале нашего исследования практически все обследованные пациенты с ОА коленных суставов с целью купирования болевого синдрома НПВП принимали постоянно (72,4%) или в режиме по потребности (27,6%). Спустя 6 мес от начала терапии только 34,7% больных нуждались в дополнительном приеме препаратов из группы НПВП (в основном в режиме по потребности), что согласуется с данными литературы [2,9,30,40,47]. Более того в момент завершения исследования количество больных, нуждающихся в приеме НПВП, увеличивалось незначительно (на 11,2%), в основном среди пациентов III группы, что подтверждает высокую отдаленную эффективность применения современных МДПВП и препаратов из группы ГК в терапии ОА [2,64,86,98,139].

На всех этапах проводимой активной терапии терафлекс и остенил демонстрировали удовлетворительный профиль переносимости/безопасности. Выявленные нежелательные реакции были легкими и транзиторными, в основном наблюдались в самые ранние сроки лечения (2-4 нед) без необходимости отмены препаратов.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что курсовое применение терафлекса в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом,

позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно регрессирует болевой синдром, скованность, заметно улучшается функциональное состояние пациентов и максимально лимитируется приема НПВП. Внутрисуставное введение остенила у пациентов с первичным ОА коленных суставов II и III стадии демонстрирует хорошую эффективность при II стадии заболевания и является своего рода альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами заболевания. Дальнейшее изучение эффективности комбинированного применения терафлекса и остенила в терапии первичного ОА безусловно создает предпосылки для разработки клинических рекомендаций по их персонифицированному применению с учетом фенотипа заболевания.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов является довольно трудной задачей и требует комплексного подхода. В реальной клинической практике диагноз раннего первичного ОА коленных суставов считается верифицированным у тех больных, которые имеют типичный болевой синдром, характерные объективные симптомы, и что особенно важно, ряд характерных изменений со стороны мягких пери- и интраартикулярных тканей и костных структур коленного сустава, идентифицированных с помощью МРТ и АСГ коленного сустава [1].
2. Коморбидные заболевания при ОА имеют высокую распространенность, широкий спектр и отличаются чрезвычайную гетерогенностью и неоднородностью, как в патогенетических аспектах, так и в прогностическом плане. Наиболее распространенными и прогностически неблагоприятными коморбидными патологическими состояниями у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются КВП и МС. Наличие тесных ассоциативных взаимосвязей причинно-патогенетических механизмов МС, КВП (большинство компонентов МС одновременно являются ФР развития сердечно-сосудистых осложнений - ССО) и первичного ОА, негативно модифицирует естественное течение ОА, ухудшает прогноз заболевания, что требует серьезного пересмотра терапевтической стратегии заболевания в целом [2].
3. Курсовое применение терафлекса в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом, позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно регрессирует болевой синдром, скованность, заметно улучшает функциональное состояние пациентов и максимально лимитирует приема НПВП. Внутрисуставное введение

остенила у пациентов с первичным ОА коленных суставов II и III стадии показывает хорошую эффективность при II стадии заболевания и является своего рода альтернативным способом в терапии больных с тяжелыми и поздними формами заболевания [1].

4. Применение терафлекса и остенила у больных первичным ОА коленных суставов, одной стороны, демонстрирует хороший профиль эффективности/безопасности и отсутствие заметных осложнений со стороны КВС и компоненты МС, а с другой, - наряду с хондропротективной эффективностью, демонстрирует и противовоспалительной активности (достоверное снижение концентрации «острофазовых параметров воспаления») [1].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В диагностике раннего первичного ОА коленных суставов наряду с всестороннего анализа и оценки суставного синдрома, существенную роль играют МРТ и АСГ коленных суставов.
2. Динамическое обследование больных с первичным ОА коленных суставов с применением современных методов диагностики (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗИ, МРТ, исследование липидного спектра) в подавляющем большинстве случаев обеспечивают своевременную диагностику кардиоваскулярных нарушений и МС.
3. У больных первичным ОА коленных суставов курсовое применение терафлекса в виде моно – или комбинированной терапии в сочетании с остенилом демонстрирует хороший профиль эффективности/безопасности и требует широкое практическое применение.
4. Современные международные инструменты, применяемые в объективные оценки эффективности проводимой терапии и тяжести заболевания у

пациентов с первичным ОА коленных суставов: ВАШ, индексы WOMAC (характеризующий боль, скованность и функциональную активность больного) и Leguesne (индекс оценки тяжести заболевания) являются информативными, доступными и требуют широкого внедрения в практическую деятельность врачей-ревматологов.

Список литературы

Список использованных источников

1. Авдеева О.С. Фенотипы остеоартрита в различных возрастных группах / О.С. Авдеева, Е.А. Беляева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.5-6.
2. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту / Л.Н. Денисов [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 6 (54) - С. 641-653.
3. Алексеев Л.И. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) / Л.И. Алексеева, А.В. Наумов // Доктор ру. - 2017. - №134 (5). - С. 51-69.
4. Алексеева Л.И. Современное лечение остеоартроза / Л.И. Алексеева // Фарматека. - 2012. - №12. -С. 22-27.
5. Алексеева Л.И. Взаимосвязь минеральной плотности кости с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, А.В. Смирнов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.14-15.
6. Алексеева Л.И. Перспективные направления терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева, Е.М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. - 2014. - №52 (3). - С. 247-250.
7. Алексеева Л.И. Развитие проблемы остеоартрита в России / Л.И. Алексеева // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.30-36.

8. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова // Современная ревматология. - 2019. - 13(2) - С. 9-11.
9. Алексенко Е.Ю. Изменение показателей липидов и цитокинов крови у больных первичным остеоартрозом на фоне лечения препаратом артра / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин // Научно-практическая ревматология. - 2011. - №3. - С. 37-40.
10. Анализ влияния симптом-модифицирующих препаратов медленного действия на объем синовиальной жидкости в полости коленного сустава / С.М. Носков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.57-58.
11. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции / О.О. Портянникова [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – №13 (2). – С.105-111.
12. Аникин С.Г. Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита /С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева, А.М. Лиля // Современная ревматология. - 2019. - 13(2) - С. 90-95.
13. Ассоциация болевого синдрома с уровнем экспрессии генов в крови больных остеоартрозом / Е.В. Четина [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 365-367.
14. Афолина А.Ю. Десквамационный апоптоз (ANOIKIS) эндотелиальных клеток и распространенность атеросклероза артерий у пациентов с ревматоидным артритом / А.Ю. Афолина, А.М. Литвяков // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 39-41.
15. Бадюкин В.В. Клиника и диагностика ревматоидного артрита / В кн. Бадюкин В.В. (и др.): под ред. В.В. Бадюкина. – М.: Изд. «Литтерра», 2012. – 587с.
16. Бадюкин В.В. Остеоартроз коленного сустава: клиника, диагностика, лечение. / В.В. Бадюкин // Современная ревматология. - 2013. - №3. - С. 70-75.

17. Балабанова Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. - 2013. - № 2 - С. 95-98.
18. Балабанова Р.М. Ревматологической службе России 90 лет: от кабинетов по борьбе с ревматизмом до центров генно-инженерной терапии / Р.М. Балабанова // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С.20-25.
19. Балабанова Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. / Р.И. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2015. - № 53 (2) - С. 120-124.
20. Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении / Р.М. Балабанова // Современная ревматология. - 2013. - №7 (3). - С. 67-70.
21. Барсук А.Л. Современные аспекты фармакотерапии остеоартроза: хондропротекторы для местного и перорального применения / А.Л. Барсук // Российский медицинский журнал. - 2013. - № 6 - С. 346-349.
22. Бекетова Т.В. Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (?). рассмотренных в 2018 г. / Т.В. Бекетов // Современная ревматология. - 2019. - № 13(2). - С. 22-24.
23. Беляева Е.А. Вискозаплементарная терапия при остеоартрите тазобедренного сустава / Е.А. Беляева, В.Н. Разин // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.21-22.
24. Беляева Е.А. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава / Е.А. Беляева, О.С. Авдеева // Терапевтический архив. - 2019. - № 91 (5). - С. 96-102.
25. Богдан Н.М. Эффективность лечебной физкультуры в комплексной терапии деформирующего остеоартроза коленных суставов с метаболическим синдромом / Н.М. Богдан [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 61-63.

26. Болевой синдром, качество жизни, маркеры сердечно-сосудистого риска и течение остеоартроза коленных суставов при метаболическом синдроме / Л.Н. Ефременкова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 131-133.
27. Борисова О.А. Применение транскраниальной электростимуляции в комплексном лечении хронической боли при остеоартрите / О.А. Борисова, Е.А. Беляева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.22-23.
28. Бурьянов А.А. Боль в суставах-остеоартроз: диагностика и лечение на современном этапе / А.А. Бурьянов // Практикуючий лікар. - 2017. - №3 (4). - С. 18-24.
29. Вакуленко О.Ю. Остеоартроз: современные подходы к лечению. / О.Ю. Вакуленко, Е.В. Жилиев // Русский медицинский журнал. - 2016. - №24 (22). - С. 1494-1498.
30. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации) / А.В. Наумов [и др.]. - М., 2015. - 44 с.
31. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов: влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование) / Н.Г. Кашеварова [и др.] // Фарматека. - 2017. - №7 (340). - С. 40-45.
32. Влияние ожирения на показатели липидного обмена у больных остеоартрозом / Д.К. Маманазарова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 192-193.
33. Влияние изменения массы тела на динамику МРТ-картины у больных остеоартрозом коленных суставов / С.М. Носков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.58-59.
34. Герасимова Е.В. Функциональные нарушения макрофагов при ревматоидном артрите и атеросклерозе / Е.В. Герасимова, Т.В. Попкова. // Научно-практическая ревматология. - 2018. - №56 (4), С. 486-493.

35. Герасименко М.А. Результаты артроскопического лечения поражения коленного сустава у детей с ювенильным ревматоидным артритом / М.А. Герасименко, С.И. Третьяк, В.Н. Гурко // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 82-88.
36. Добровольская О.В. Боль в спине и остеопороз: возможности симптоматического применения ацеклофенака / О.В. Добровольская, Н.В. Торощова // Клиническая фармакология и терапии. - 2017. - №2. - С. 1-8.
37. Духанин А.С. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога) / А.С. Духанин // Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С.79-87.
38. Зайцева Е.М. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата / Е.М. Зайцева, Л.И. Алексеева, Е.Л. // Научно-практическая ревматология. - 2016. - №51 (6), С. 696-702.
39. Зонова Е.В. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите / Е.В. Зонова, А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2018. – №12 (4). – С.47-53.
40. Зонова Е.В. Выбор безопасной тактики лечения пациентов с коморбидностью / Е.В. Зонова // Эффективная фармакотерапия. - 2014. - №56. - С. 18-23.
41. Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава/ В.Е. Бялик [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2019. - № 57 (2) - С. 235-242.
42. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011-2016 гг. / М.А. Кабалык // Научно-практическая ревматология. - 2018. - №56 (4). - С. 416-422.

43. Кабалык М.А. Возможность ингибитора эндотелиального фактора роста в лечении остеоартрита / М.А. Кабалык, Т.С. Коваленко, Г.С. Овчинникова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.41-42.
44. Каратеев А.Е. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов// Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (2). – С.197-209.
45. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведение больных с ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Медицинский совет. - 2017. - №17. - С. 92-101.
46. Каратеев А.Г. Мелоксикам «золотая середина» нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Г. Каратеев // Терапевтический архив. - 2014. - № 5. - С. 99-105.
47. Каратеев А.Е. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы – 2 устарело / А.Е. Каратеев, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - 55(2). – С. 218-223.
48. Каратеев А.Е. Ацеклофенак: опыт российских исследований / А.Е. Каратеев, А.В. Цурган // Современная ревматология. - 2017. - №11 (4). - С. 89-94.
49. Каратеев А.Е. Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. - 2017. - №11 (3). - С. 4-13.
50. Каратеев А.Е. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы / А.Е. Каратеев, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. - 56(1). – С. 70-81.

51. Каратеев А.Е. Мелоксикам в России: 20 лет вместе / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. - 2016. - №12. - С. 149-158.
52. Кардиология: клинические рекомендации / под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова // М.: Изд. группа "ГЕОТАР - Медиа", 2007. - 624с.
53. Каримова Г.Н. Кардиоваскулярные и метаболические нарушения при остеоартрозе: автореф. дис. канд. мед. наук / Душанбе, 2015. - С. 25.
54. Кашеварова Н.Г. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов: влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование) / Н.Г. Кашеварова [и др.] // Фарматека. – 2017. - №7 (340).- С. 40-455.
55. Клементьева В.И. Ультразвуковая картина у больных с начальными стадиями гонартроза / В.И. Клементьева, Т.В. Чернышова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 152-154.
56. Клинико-иммунологические взаимосвязи у больных остеоартрозом с ожирением / А.Х. Абдуллаев [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 4-5.
57. Клинические рекомендации: рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» / А.Е. Каратеев [и др.] // *Современная ревматология.* - 2015. - №. - С.14-23.
58. Кон Е. Внутрисуставная инъекционная терапия и ее нераскрытые возможности / Е. Кон // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 164-167.
59. Костюк А. Клиническая и экономическая эффективность использования гилан g-f 20 при ведении пациентов с болями и ограничением подвижности при остеоартрозе / А. Костюк, А. Альмадиева, А. Аканова // Ревматология. - 2016. - № 9(171). - С. 56-70.
60. Кудинский Д.М. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей / Д.М. Кудинский, А.В. Смирнов, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2019. - № 57 (1) - С. 91-99.

61. Куропаткин Г.В. Оценка применения гилана gf-20 у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (предварительные результаты) / Г.В. Куропаткин // Травматология и ортопедия России. - 2016. - №22(3). - С. 79-87.
62. Лиля А.М. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита / А.М. Лиля, Л.И. Алексеева, К.А. Тельшев // Современная ревматология. - 2019. - №13 (2). - С. 4-8.
63. Лосихин И.Е. Эффективность комбинированной терапии хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом остеоартроза коленных суставов у пациентов с соматической патологией / автореферат дис. ... канд. мед. наук:14.01.04/ И.Е. Лосихин. - М. 2012. - 24с.
64. Максимов Д.А. Клиническая эффективность рекомендаций по диагностике и лечению остеоартроза крупных суставов в общей врачебной практике: автореферат дис. ... канд. мед. наук. 14.01.04 / Д.А. Максимов. - Екатеринбург, 2013. - 26 с.
65. Мартусевич И.А. Доклиническая стадия ревматоидного артрита: место базисной терапии / И.А. Мартусевич // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 196-201.
66. Маслов А.П. Клинико-функциональные результаты бесцементного эндопротезирования у пациентов с различными заболеваниями тазобедренного сустава / А.П. Маслов, А.С. Королько, А.Н. Соловей // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 164-167.
67. Месникова И.Л. Влияние обучения на состояние адаптации организма пациентов с остеоартритом / И.Л. Месникова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 212-215.
68. Местные осложнения эндопротезирования крупных суставов у больных ревматоидным артритом и остеоартрозом / А.Э. Храмов [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 357-364.

69. Михневич Э.А. Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с остеоартрозом / Э.А. Михневич, Ю.А. Шишко // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 231-233.
70. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутопа у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 - оценка структурно-модифицирующего действия препарата. / Л.И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 51 (5) - С. 532-538.
71. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутопа у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2 - оценка структурно-модифицирующего действия препарата. / Л.И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2014. - № 52 (2) - С. 174-177.
72. МРТ-изменения в межфаланговых суставах при остеоартрите / Д.М. Кудинский [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.49-50.
73. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике раннего артрита / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С.1-13.
74. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С.4-9.
75. Наумов А.В. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП / А.В. Наумов, О.Н. Ткачева // Терапевтический архив. - 2018. - №5. - С. 81-87.
76. Наумов А.В. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач / А.В. Наумова, Н.О. Ховасова // Русский медицинский журнал. - 2016. - № 24(3). - С. 197-202.

77. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов / Н.В. Чичасова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2014. - № 2 (52) - С. 195-201.
78. Новые возможности в терапии остеоартроза / Л.И. Алексеев[и др.] // Справочник поликлинического врача. - 2015. - № 6 (8). - С. 4-7.
79. Нозологическая структура инвалидности при остеоартрите в Иркутской области / И.Л. Петрунько [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56(2). - С.202-207.
80. Носков С.М. Консервативное лечение остеоартроза. М.: Изд. группа "Геотар Медиа", 2012. - 208 с.
81. Олюнин Ю.А. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2018. – №1. – С.66-72.
82. Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском / Ю.А.Олюнин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С.321-323.
83. Опыт применения препарата Немулкс в лечении суставного синдрома при остеоартрозе / Ю.В. Полякова [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2013. - № 1 - С. 310-312.
84. Остеоартрит и депрессия / Н.И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.93-98.
85. Остеоартрит - аспекты фармакотерапии / Л.Н. Денисов [и др.] // Современная ревматология. - 2018. - № 12(2). - С.97-102.
86. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии / Л.И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (2). – С.157-163.
87. Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение / Р.М. Балабанова [и др.] // Современная ревматология. - 2018. - № 12(1). - С.73-77.

88. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания при пятилетнем проспективном наблюдении / Н.Г. Кашеварова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 144-149.
89. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы / А.И. Дубиков [и др.] // Современная ревматология. - 2013. - № 2 - С. 82-86.
90. Открывающая угол высокая тиббиальная остеотомия как метод лечения гонартроза 2-3 стадии / В.Е. Бялик [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.24-25.
91. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметина гуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией / Е.С. Цветкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 6 (54) - С. 654-659.
92. Оценка значимости ультразвукового исследования суставов и периартикулярных тканей у пациентов с подагрой в условиях ревматологического отделения / Э.Р. Кириллова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 149-151.
93. Оценка эффективности комплексной терапии гиалуронатами больных с остеоартрозом тазобедренного сустава / А.Г. Шушарин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2011. – №3. – С. 41-45.
94. Оценка эффективности и безопасности гиалурома CS у пациентов остеоартритом коленных суставов (предварительные данные) / Е.А. Таскина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.77-78.
95. Оценка эффективности внутрисуставных инфильтраций гиалуроновой кислотой у пациентов с вторичным гонартрозом и влияние данного лечения на качество жизни больных / Гроппа Л. [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 106-107.

96. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии скелетно-мышечной боли с использованием Диацереина (по данным исследования РОКАДА – ретроспективная оценка клинических аспектов применения диафлекса при остеоартрозе) / А.Е. Каратеев [и др.] // Неврология и ревматология (приложение к журналу Consilium Medicum). - 2016. - №2. - С. 26-32
97. Оценка эффективности препарата Терафлекс в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани / С.Н. Лунева [и др.] // Consilium Medicum. - 2018. - №20 (9). - С. 3-11.
98. Оценка эффективности и безопасности хондрогарда у больных остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью / Е.П. Шарапова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (прил.12). – С.138.
99. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов / Е.П. Шарапова [и др.] // Медицинский совет. - 2017. - (IS). - С. 84-90.
100. Оценка эффективности и безопасности длительного использования амтолметин гуацила при ревматических заболеваниях: результаты 9-месячного наблюдательного исследования АВРОРА / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (2). – С.66-74.
101. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела / Е.А. Стребкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53 (4). – С. 391-396.
102. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА) / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.22-27.

103. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов / С.Г. Аникин [и др.] // Современная ревматология. - 2017. - № 11(3). - С.58-63.
104. Пасиешвили Л.М. Патогенетические параллели при сочетанном течении остеоартроза и аутоиммунного тиреозита / Л.М. Пасиешвили, Н.М. Железнякова, Т.М. Пасиашвили // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 283-285.
105. Первое российское стратегическое исследование фармакотерапии ревматоидного артрита (РЕМАРКА): результаты лечения 130 больных в течение 12 месяцев / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52(6). – С. 607–614.
106. Петров А.В. Оценка клинической значимости выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще при ультрасонографии у больных остеоартритом коленных суставов / О.О. Петров, Н.В. Матвеева, А.А. Петров // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (1). – С.33-37.
107. Петухов А.И. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины / А.И. Петухов, Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(2). – С. 239-248.
108. Попкова Т.В. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(3). – С. 272-279.
109. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? / А.Е. Каратеев [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – 12(3). – С. 40-52.

110. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения): рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. - Том.27.- №5. - С. 69-75.
111. Разин В.Н. соответствие ультрасонографических изменений и клинических проявлений при остеоартрите коленных суставов / В.Н. Разин, Е.А. Беляева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.66-67.
112. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (клинические рекомендации) / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56 (приложение 1). – С. 1–29.
113. Ревматология: российские клинические рекомендации / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова // Издательская группа «Геотар – Медиа». – 2019. – 461 с.
114. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов [и др.]: под ред. Е.Л. Насонова, – М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2010. – 714с.
115. Ревматология: стандарты медицинской помощи А.С. Дементьев [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2018. – 512с.
116. Ревматология: клинические лекции / В.В. Бадочкин [и др.]: под ред. В.В. Бадочкина. - М.: Издательство "Литтерра", 2012. - 592 с.
117. Результаты применения стратегии «Лечение до достижения цели» у больных ранним псориатическим артритом через 1 год после начала терапии: данные исследования «РЕМАРКА» / Т.В. Коротаева [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. - №5. – С. 22-29.
118. Светлова М.С. Остеоартроз тазобедренного сустава: клиника диагностика, подходы к лечению / М.С. Светлова // Современная ревматология. - 2013. - № 1 - С. 46-50.
119. Симптом-модифицирующее действие хондроитин сульфата при парентеральном пути введения у больных остеоартрозом коленных суставов /

С.М. Носков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.58-59.

120. Сочетание остеоартроза коленных суставов и варикозной болезни нижних конечностей: закономерность или случайность? / О.М. Лесняк [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 41-45.

121. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата "Хондрогард" при комбинированном и внутримышечном введении у пациентов гонартрозом / Е.П. Шаропова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.86-87.

122. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С.44-49.

123. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. - № 90 (5). С. 30-37.

124. Среднесрочные и отдаленные результаты высокой тиббиальной остеотомии у больных первичным остеоартритом коленного сустава и вторичным остеоартритом коленного сустава с варусной деформацией / В.Е. Бялик [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – №13 (2). – С.38-46.

125. Стародубцева И.А. Клинико-функциональные особенности течения и комплексная терапия вторичного остеоартроза на фоне коморбидной патологии / автореферат дисс. ... доктр. мед. наук: 14.01.04/ И.А. Стародубцева. - Воронеж. 2017, 38 с.

126. Стребкова Е.А. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. – 2019. – №13 (2). – С.96-104.

127. Сухарева М.Л. Ревморреабилитация: опыт прошлого. Достижения настоящего и перспективы будущего / М.Л. Сухарева // *Opinion Leader (Лидер мнений)*. – 2018. - №6 (14). – С.84-88.
128. Сходства и различия в морфологической характеристике синовии при наиболее распространенных фенотипах остеоартроза / К.В. Корочина [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.47-48.
129. Топчий Н.В. Артрадол (хондроитин сульфат) - новое средство в лечении остеоартроза / Н.В. Топчий // *Российский медицинский журнал*. - 2013. - № 6 - С. 313-318.
130. Трифонова Е.П. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа / Е.П. Трифонова, Е.В. Зонова, О.В. Сазонова // *Сибирский медицинский журнал*. - 2017. - №1. - С. 5-12.
131. Туровская Е.Ф. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе / Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева, Е.Г. Филатова // *Научно-практическая ревматология*. – 2014. – №4. – С.438-444.
132. Физико-иммунологические характеристики суставной жидкости при применении PRP и комбинированных гликозамингликанов у пациентов с остеоартритом коленного сустава / Л.Ю. Широкова [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.88-89.
133. Филатова Е.С. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Е.С. Филатова, Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева // *Эффективная фармакотерапия*. - №19. - С. 18-25
134. Филимонова О.Г. Психоэмоциональные нарушения у больных остеоартритом / О.Г. Филимонова, Е.Н. Чичерина, С.Н. Бетехтина // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.80-81.
135. Ультრაфонофорез с гелем, содержащим гиалуроновую кислоту, при остеоартрите коленных суставов с периартритом / О.Н. Аношенкова [и др.] // *современная ревматология*. – 2018. – №12 (4). - С. 112-117.

136. Уровень никотинамид-фосфорибозилтрансферазы в сыворотке крови у здоровых лиц и пациентов с остеоартрозом / Ю.Р. Ахвердян [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 41-45.
137. Шарапова Е.П. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов / Е.П. Шарапова, Н.Г. Кашеварова // Медицинский совет. - 2017. - (IS).- С.84-90.
138. Шарапова Е.П. Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью / Е.П. Шарапова, Л.И. Алексеева, А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2018. – №12 (4). – С.54-58.
139. Шамуилова М.М. Морфофункциональная характеристика особенности фармакотерапии остеоартроза у больных с сердечно-сосудистой патологией: дисс ... доктора мед. наук / М. 2012. - 189 с.
140. Шилкина Н.П. Факторы формирования суточного профиля артериального давления у больных ревматоидным артритом / Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, Э.В. Михайлов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2).. – С.88-89.
141. Эффективность и безопасность ацеклофенака в реальной клинической практике: результаты российского многоцентрового исследования "НОТА"/ Е.Ю. Погожева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.65-66.
142. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. - 2017. - №11 (3). - С. 50-57.
143. Цветкова Е.С. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов / Е.С. Цветкова, Н.Г. Иониченок, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. - 2015. - № 1 (53) - С. 63-168.

144. Цвингер С.М. Клинический статус пациента с остеоартрозом в зависимости от фенотипа заболевания / С.М. Цвингер, Е.Н. Романова, О.О. Портянникова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.84-85.

145. Чичасова Н.В. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза: синвиск (гилан Q-F20) - эффективность и безопасность / Н.В. Чичасова // Современная ревматология. - 2013. - №7 (4). - С. 85-89.

ИНОСТРАННЫЕ ИСТОЧНИКИ

146. A comprehensive and system review for the pharmacological mechanism of action of rehin, an active anthraquinone ingredient / H. Sun [et al.] // *Front Pharmacol.*- 2016 Aug. - V. 17 (7). – P. 247.

147. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting / O. Bruyere [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2016. - V. 45(4 Suppl).- P. 3-11.

148. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain / A.S. Lee [et al.] // *Gene.* - 2013 Sep 25. - V. 527(2). - P. 440-447.

149. Allen K.D. Models for appropriate care across the disease continuum / K.D. Allen [et al.] // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* - 2016 Jun. – V. 30(3). – P. 503-535.

150. Risk factors predicting radiological progression of knee osteoarthrosis /L.I. Alekseeva [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2018. - 77 (Suppl): A797.

151. Altman RD. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review / **R.D.** Altman RD // *BMC Musculoskelet Disord.* - 2015 Oct 26.- V.- 16. - P. 321.

152. Altobelli E. Synovial fluid and serum concentration of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: A Systematic Review /E. Altobelli, P.M. Angeletti, D. Piccolo // *Curr Rheumatol Rev.*- 2017. - V.13 (3). - P. 170-179. (Аникин № 6 Роль ИЛ-6 и другие цитокины в патогенезе ОА)

153. Altman R.D. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid / R.D. Altman, E. Schemitsch, A. Bedi // *Semin Arthritis Rheum.*- 2015. - V. 45(2). - P. 132-9.
154. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2014 Dec. - V. - 44 (3). - P. 253 - 263.
155. Hochberg MC, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr; 64 (4): 465 – 74.
156. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients with Osteoarthritis: A Populationbased, Nested Case-control Study / P. Caridad [et al.] // *Clinical Therapeutics.*- 2018. - V. 40(2). - P. 270-283.
157. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee / R.D. Altman[et al.] // *Cartilage.* -2016. - V. 7(3). - P. 229-237.
158. Articular cartilage regeneration with autologous peripheral blood stem cells versus hyaluronic acid: a randomized controlled trial / K.Y. Saw [et al.] // *Arthroscopy.* - 2013. - V. 29. - P. 684-694.
159. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors / E. Yasuda [et al.] // *Aging Clin Exp Res.* - 2017 Jul 31.
160. Association of NSAID Use with Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA.*- 2015. - M. 313(8).- P. 805-814.
161. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis / P. Baudart [et al.] // *RMD Open.*- 2017/ - V.3: e000442.

162. Basic science of articular cartilage / C.B. Carballo [et al.] // *Clin Sports Med.* - 2017 . - V. 36(3). - P. 413-425.
163. Bennell K.L. Platelet-rich plasma for the management of hip and knee osteoarthritis / K.L. Bennell , D.J. Hunter, K.L. Paterson // *Curr Rheumatol Rep.* - 2017 . - V. 19(5). - P. 24.
164. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward / F/ Berenbaum // *Ann Rheum Dis*, 2-19 Jan. - V. 78 (1). - P. 3-5.
165. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysi / L. Jiang [et al.] // *Joint Bone Spine.* - 2012 May. – V.79 (3). – P. 291-297.
166. Boutens L. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity /L . Boutens, R. Stienstra // *Diabetologia.* - 2016 . - V. 59(5). - P. 879-894.
167. Carbone A. Review of current understanding of posttraumatic osteoarthritis resulting from sports injuries / A. Carbone , S. Rodeo // *J Orthop Res.*- 2017 . - V. 35(3). - P. 397-405.
168. Carla R. Scanzello. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis /R. Carla Scanzello // *Curr Opin Rheumatol.* - 2017 Jan. - V/ - 29 (1). - P. 79-85.
169. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis / M.C. Laiguillon [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2015. - V. 23(9). - P. 1513-1522.
170. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis / R. Chadha // *J. Orthop.* - 2016 Jul. - V. 13(4). – P. 347-351.
171. Chen C.P. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar bursitis patients after the injection of different molecular weights of hyaluronic acid / C.P. Chen // *Exper Gerontol.*- 2014. - V. 52. - P. 30-35.
172. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease / S. Farnaghi [et al.] // *Int J. Rheum Dis.* - 2017 Feb. – V. 20 (2). – P. 131-140.
173. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterolrich diet results in ectopic bone formation during

experimental osteoarthritis / W. De Munter [et al.] // *Arthritis Research & Therapy*.- 2013. - V. 15. - P.178.

174. Chiew S.K. Effectiveness and relevant factors of platelet-rich plasma treatment in managing plantar fasciitis: A systematic review / S.K. Chiew, T.S. Ramasamy, F. Amini // *J Res Med Sci*. - 2016. - V. 14. - P. 21-38 (eCollection 2016).

175. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model / S. Elmorsy [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*.- 2014. - V. 22(1). - P. 121-127.

176. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in the Elderly/ S. Wongrakpanich [et al.] // *Aging Dis*. - 2018;. - V. 9(1). - P. 143-150.

177. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib / M.C. Hochberg [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. - 2016. - № 75. - P. 37-44.

178. Conservative management of tendinopathies around hip / A. Frizziero [et al.] // *Musc Lig Tend J*.- 2016 . - V. 6(3). - P. 281-292.

179. Courties A. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? /A. Courties, J Sellam // *Diabetes Res Clin Pract*. - 2016. - V. 122. - P. 198-206.

180. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets /J.H. Rosenberg [et al.] // *Mol Cell Biochem*.- 2017: May 4.- doi: 10.1007/s11010-017-3047-4 [Epub ahead of print].

181. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee /F.P. Luyten [et al.] // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*.- 2012/. - V. 20(3). - P. 401-406.

182. Dell'Isola A. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative /A. Dell'Isola, M. Steultjens M // *PLoS One*. 2018 Jan 12;13 (1).

183. De Vos B.C. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women / B.C. de Vos, M.L.A. Landsmeer, M. van Middelkoop // *Rheumatology (Oxford)*. - 2017 . - V. 56(8). - P. 1326-1334.

184. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO / K. Pavelka [et al.] // *Drugs Aging*. - 2016. - № 33(2). - P. 75-85.
185. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO / K. Pavelka [et al.] // *Drugs Aging*. - 2016. - V.33(2). - P. 75-85.
186. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? / F. Abourazzak [et al.] // *Curr Rheumatol Rev.* - 2015 May 21.
187. Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: a narrative review /D. Antony [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2016. - V.18(1). - P. 202-208.
188. Early knee osteoarthritis /M. Favero [et al.] // *RMD Open*. - 2015 Aug 15-1(Suppl 1).
189. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glycemic control / M.M. Villar [et al.] // *Arch Endocrinol Metab.* - 2017 Mar-Apr. - V. 61(2). - P. 188-192.
190. Effect of intraarticular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial / T.E. McAlindon [et al.] // *JAMA*. - 2017. - V. 317(19). - P. 1967-1975.
191. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmacology of GonArthroSis (PEGASsus) study / L.G. Rowati [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2016. - № 45 (4). - P. 34-41.
192. Efficacy and safety of diacerein in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: a randomized controlled trial / C.R.L. Cardoso [et al.] // *Diabetes Care*. - 2017: Aug;dc170374.
193. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis /W.W. He [et al.] // *Int J Surg*. - 2017, Mar. - V. 39. - P.95-103.

194. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys / J.P. Pelletier [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2016. - V. 45(4 Suppl). - P. 22-77.
195. Efficacy of platelet-rich plasma injections in osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis / A.B. Laudy [et al.] // *Br J Sports Med.* - 2015. - V. 49(10). - P. 657-672.
196. Efficacy of intraarticular platelet-rich plasma injections in knee osteoarthritis: A systematic review / C.J. Meheux [et al.] // *Arthroscopy.* - 2016. - V. 32(3). - P. 495-505.
197. Ellen M. Knowledge Translation Framework for Ageing and Health. Prepared for the Department of Ageing and Life-Course. World Health Organization; 2012. Available from:
198. Erosive osteoarthritis: A systematic analysis of definitions used in the literature / D.J. Gazeley DJ [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2017 Feb. - V. 46 (4). - P. 395-403.
199. Freire M.O. Natural resolution of inflammation / M.O. Freire, T.E. van Dyke // *Periodontol 2000.* - 2013 Oct. - V. 63(1). - P. 149-164.
200. French H. P. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis a systematic review and meta-analysis / H.P. French, K.M. Smart, F. Doyle // *Semin Arthritis Rheum.* - 2017, Aug. - V. 47 (1). - P. 1-8.
201. Fu Y. Obesity, osteoarthritis and aging: The biomechanical links. *Mechanobiology of obesity and related diseases* / Y. Fu, T.M. Griffin // Springer International Publishing. - 2015.- P. 181-201.
202. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens / M. Fransen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2015. - № 74 (5). - P. 851-858.
203. Harirforoosh S. Advers effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications / S.

Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali // *J Pharm Pharm Sci.*- 2013. - V. 16. - P. 821-847.

204. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: A prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis / B.J. Cole [et al.] // *Am J Sports Med.*- 2017. - V. 45(2). - P. 339-346.

205. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis / H. Zhao [et al.] // *BioDrugs.* - 2016. - V. 30(5). - P. 387-396.

206. Hylan G-F 20 attenuates posttraumatic osteoarthritis progression: Association with upregulated expression of the circadian gene NPAS2 / C.C. Liu [et al.] // *Life Sci.*- 2015. - V. 15. - P. 141-144.

207. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature / A. Dell'Isola [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* 2016.

208. Improvement of glucose tolerance by rhEPO with restored early-phase insulin secretion in db/db mice / H. Du [et al.] // *J. Endocrinol Invest.* - 2012. - V. 35. P. 607-612.

209. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative / J.B. Driban [et al.] // *Clin Rheumatol.* -2016 . - V.35(6). - P. 1565-7151.

210. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons / M. Englund [et al.] // *N Engl J Med.* - 2008. - V. 359(11). - P. 1108-1115.

211. Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study / X. Chevalier [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2009. - V. 61(3). - P. 344-352.

212. Intraarticular corticosteroid for knee osteoarthritis / Jü ni [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015, Oct 22 (10): CD 008609.

213. Is synovial macrophage activation the inflammatory link between obesity and osteoarthritis? / A.R. Sun [et al.] // *Curr Rheumatol Rep.*- 2016. - V. 18(9). - P. 5763.
214. Kadam U.T. Statin Use and Clinical Osteoarthritis in the General Population: A Longitudinal Study / U.T Kadam, M. Blagojevic, J. Belcher // *J Gen Intern Med.* - 2013. - V. 28(7). - P. 943-949.
215. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Waking Disability, NSAIDs use and all-cause mortality population-based Wuchuan Osteoarthritis Study / O. Liu [et al.] // *Sci Rep.* - 2017. - V. 7(1). - P. 3309.
216. Komori T. Cell death in chondrocytes, osteoblasts, and osteocytes / T. Komori // *Int J Mol Sci.*- 2016 Dec 6;17(12). pii: E2045.
217. Kotas M.E. Homeostasis, inflammation, and disease susceptibility / M.E. Kotas, R. Medzhitov // *Cell.* - 2015 Feb 26. - V. 160(5). - P. 816-827.
218. Low Back Pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association / A . Delitto [et al.] // *J Orthop Sports Phys Ther.*- 2012. - V. 42(4). - P. 1-57.
219. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis / W.H. Robinson [et al.] // *Nat Rev Rheumatol.* - 2016 . - V. 12(10). - P. 580-592.
220. Madry H. Biological aspects of early osteoarthritis / H. Madry, F.P. Luyten, A. Facchini // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* - 2012. - V. 20(3). - P. 407-422.
221. Mathiessen A. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications / A. Mathiessen , P.G. Conaghan // *Arthritis Res Ther.*- 2017 . - V. 19(1). - P. 1229-1239.
222. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function / H. Li [et al.] // *Ann Transl Med.* - 2016. - V. 4(7). - P. 133.

223. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study / K. Tootsi [et al.] // *Scand J. Clin Lab Invest.*- 2017 Jul 24. - P.1-7.
224. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: A meta-analysis / H. Wang [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2016:7242478.
225. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis / A. Courties // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2015. - V. 23(11).- P. 1955-1965.
226. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study / C.Y. Wenham [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* - 2013. V. 52(5). - P. 888-892.
227. Mlynarek R.A. Platelet-Rich Plasma (PRP) in Orthopedic Sports Medicine / R.A. Mlynarek, A.W. Kuhn, A. Bedi // *Am J. Orthop (Belle Mead NJ).* - 2016. - V. 45(5). - P. 290-326.
228. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial /R. Leighton [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2014, Jan; V.- 22 (1). - P. 17-25.
229. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
230. Nelson F.R.T. The Value of Phenotypes in Knee Osteoarthritis Research / F.R.T. Nelson [et al.] // *Open Orthop J.* - 2018, Mar 16. - V. 12. - P. 105-114.
231. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis /G. Filardo [et al.] // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*- 2016. - V.24(6). - P.1775-1785.
232. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. McAlindon [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2014. - V. 22(3). - P. 363-388.
233. Oral Administration of Glucosamine Improves Vascular Endothelial Function by Modulating Intracellular Redox State / A. Katoh [et al.] // *Int Heart J. Ass.*- 2017. - V. 58 (6). - P. 926-932.
234. Osteoarthritis – a disease of the joint as an organ / R.F. Loeser [et al.] // *Arthritis Rheum.*- 2012. - V. 64(6). - P. 1697-1707.

235. Osteoarthritis / J. Martel-Pelletier [et al.] // *Nat Rev Dis Primers*. - 2016 Oct 13;2:16072.
236. Osteoarthritis ,a disease of the joint as an organ / R.F. Loeser [et al.] // *Arth. Rheum*. - 2012. - № 64 (6). - P. 1697-1707.
237. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging / K.P. Pritzker [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*.- 2006. - V. 14(1). - P. 13-29.
238. Osteoarthritis year in review 2016: imaging / M. Boesen [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2017. - V. 25(2). - P. 216- 226.
239. Pain-function for the follow-up of osteoarthritis of the hip and the knee/ M. Lequesne [et al.] / *J. Rheumatol*. - 1997. - V 24 (4). - P. 779-781.
240. Paracetamol : not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies / E. Roberts [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. - 2016. - № 75 (3). - P. 552-559.
241. Peluso R. Mud-bath therapy and oral glucosamine sulfate in patients with knee osteoarthritis: a randomized, controlled, crossover study / R. Peluso, F. Caso, L. Costa // *Clin Exp Rheumatol*.- 2016. - V. 34(4). - P. 618-24.
242. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes / B. Steinecker-Frohnwieser [et al.] // *Biochem Biophys Res*. – 2017. – V. 1 (11)/ - P. 154-160.
243. Platelet Rich Plasma: a short overview of certain bioactive components /V. Pavlovic [et al.] // *Open Med (Wars)*.- 2016. - V. 11(1). - P. 242-247.
244. Platelet-rich plasma intra-articular knee injections show no superiority versus viscosupplementation: A randomized controlled trial / G. Filardo [et al.] // *Am J Sports Med*.- 2015. - V. 43(7). - P.1575-1582.
245. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumat Pt - a national health survey / J.C. Branco [et al.] // *RMD Open*. - 2016/ - Jan 19. - V2(1).

246. Prevalence of abnormalities in knees detected by MRI in adults without knee osteoarthritis: population based observational study (Framingham Osteoarthritis Study) / F. Guermazi [et al.] // *BMJ*.- 2012 Aug 29. - P. 345-349.
247. Pre-radiographic osteoarthritic changes are highly prevalent in the medial patella and medial posterior femur in older persons: Framingham OA study / D. Hayashi [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*.- 2014. - V. 22(1). - P. 76-83.
248. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / M. De Rooij [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*/ - 2016. - V. 68 (4). - P. 481-492.
249. Reginster J.L. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms / J.L.Reginster, O. Bruyere, C. Cooper // *Ann Rheum Dis*.- 2017.- V.4 (22). - P. 267-275.
250. Reitinger S. Hyaluronan, a ready choice to fuel regeneration: a mini-review / S. Reitinger, G. Lepperdinger // *Gerontology*. 2013;59:71-6.
251. Resolution of inflammation: What controls its onset? /M.A. Sugimoto [et al.] // *Front Immunol*. -2016 Apr 26;7:160.
252. Rhein: a review of pharmacological activities. / Zhou YX [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med*.- 2015;2015:578107.
253. Rhein protects pancreatic B-cells from dynamin-related protein-1-mediated mitochondrial fission and cell apoptosis under hyperglycemia / J. Liu [et al.] // *Diabetes*.- 2013. - V. 62. - P. 3927- 3933.
254. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study/ Y. Wang [et al.] // *Arthritis Res Ther*.- 2009. –V. 11 (2). – P. 31.
255. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis:a systematic review and meta-analysis / R.R. Bannuru [et al.] // *Semin Arthritis Rheum*. - 2014. - № 43 (5). - P. 593-599.
256. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: A systematic review and meta-analysis/ M. Blagojevic [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2010 Jan. – V.18 (1). – P. 24-33.

257. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials / P. Eriksen [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. - 2016. - № 66 (12). - P. 1844-1855.
258. Rowbotham EL, Grainger AJ. Magnetic resonance imaging of arthritis of the knee / T.L. Rowbotham, A.J. Grainger // *Semin Musculoskelet Radiol*. - 2017. - V. 21(2). - P. 113-121.
259. Runhaar J, Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank / J. Runhaar, R. Rozendaal, M. van Middelkoop // *Ann Rheum Dis*. - 2017. - V. 76(11). - P. 1862-1869.
260. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis / C.R. Scanzello // *Curr Opin Rheumatol*. - 2017. - V. 29(1). - P. 79-85.
261. Sensitization and serological biomarkers in knee osteoarthritis patients with different degrees of synovitis / K.K. Petersen [et al.] // *Clin J Pain*. - 2016. - V. 32(10). - P. 841-848.
262. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: Results of a national survey / D. Shin // *J. Clin Endocrinol Metab*. - 2014. - V. 99(9). - P. 3177-3183.
263. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis / L. Sharma L. [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2014. - V. 66(7). - P. 1811-1819.
264. Stefano G.B. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes / G.B. Stefano, R.M. Kream // *Med Sci Monit*. - 2015: May. - V. 22(21). - P. 1478-1484.
265. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis / E. Belluzzi [et al.] // *J Cell Physiol*. - 2017. - V. 232(8). - P. 1971-1978.
266. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism / A.L. McNulty [et al.] // *Connect Tissue Res*. - 2011. - V. 52 (6). - P. 523-533.

267. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study / M. Cross [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2014. - V. 73 (7). - P. 1323-1330.
268. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Shen [et al.] // *J Orthop Surg Res.* - 2017. - V. 12(1). - P.16.
269. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee /F.P. Luyten [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2017: Aug. 9.
270. Treatment of osteoarthritis with continuous versus intermittent celecoxib / V. Strand [et al.] // *J Rheumatol.* - 2011. - V. 38(12). - P. 2625-2634.
271. Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis / A. Raczkiwicz [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* - 2016. - V.1. - P. e36-e43.
272. Treatment options for patellar tendinopathy: A systematic review / J.S. Everhart [et al.] // *Arthroscopy.* -2017. - V. 33(4). - P/ 861-872.
273. Treatment of chronic low back pain – new approaches on the horizon / N.N. Knezevic[et al.] // *J Pain Res.* - 2017. - V. 10(10). - P. 1111-1123.
274. Treating rheumatoid arthritis to target 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2016. - V.75. - P. 3-15.
275. 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. N. Bellamy (et al.) / *J. Rheumatol.* - 1988. - V.15 (12). - P. 1833-1842.
276. Velasquez M.T. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? / M.T. Velasquez, J.D. Katz // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2010. - V. 8(4). – P. 295-305. (

277. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis / S.R. Q Connor [et al.] // *Arch. Med. rehabil.* - 2015. - Vol.96. - P. 724-734/
278. Waddell D.D. Delayed total knee replacement with HylanG-F 20 / D.D. Waddell, B. Joseph B // *J. Knee Surg.*- 2016. - V. 29(2). - P. 159-68.
279. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial / J. Wang // *J. Int Med Res.* 2017 Jan 1:300060517723182.
280. Wang F. Intra-articular hyaluronic acid and corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis / F. Wang, X. He // *Exper Ther Med.*- 2014. - V. 5. - P. 493-500.
281. Wijbrandts C.A. Prediction of Response to Targeted Treatment in Rheumatoid Arthritis / C.F. Wijbrandts, P.P. Tak // *Mayo Clin Proc.*- 2017. - V.92(7). - P. 1129-1143.
282. World Health Organization: Obesity and overweight. Fact Sheet No.311. accessed on November 20, 2012. 2013. Mar. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
283. World Health Organization (WHO). World report on ageing and health WHO Press. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en>.
284. Wu P.I. Platelet-Rich Plasma / P.I. Wu , R. Diaz, J. Borg-Stein // *Phys Med Rehabil Clin N Am.* -2016 . - V. 27(4). - P. 825-853.

Список публикаций соискателя ученой степени

Статьи в рецензируемых журналах

- 1-А. Ризоева О.Р. Первичный ОА: этиопатогенетические аспекты, ранняя диагностика, ФР, подходы к терапии-современное состояние вопроса / О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов // *Авчи Зухал*, 2019. - № 4. – С. 108-115.
- 2-А. Ризоева О.Р. Сравнительная клиничко-лабораторная и инструментальная оценка эффективности моно – и комбинированной терапии терафлекса и

остенила у больных первичным ОА коленных суставов / О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны, 2019. - № 4 (21). – С. 610-617.

3-А. Ризоева О.Р. Первичный ОА коленных суставов: современные подходы к ранней диагностики и оценки коморбидного фона / О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны, 2019. - № 4. – С. 618-624.

Статьи и тезисы в сборниках конференции

4-А. Ризоева О.Р. Оценка эффективности современных хондропротективных препаратов у больных первичным остеоартритом коленных суставов / О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов, Р.Н. Зубайдов // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний», г. Душанбе, 2019 г., С. 342.

5-А. Ризоева О.Р. Оценка симптом- и структурно-модифицирующего эффектов алфлутопа у пациентов с первичным ОА коленных суставов / О.Р. Ризоева, Ё.У., Б.Д. Назаров, Д.А. Халилова // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний», г. Душанбе, 2019 г., С. 341.

6-А. Ризоева О.Р. Оценка эффективности моно – и комбинированной терапии терафлекса с алфлутопом у больных первичным ОА коленных суставов / О.Р. Ризоева, Х.Р. Махмудов, С.М. Гуломова // Материалы XIV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе, 2019 г., стр. 84.

7-А. Ризоева О.Р. Современные подходы к ранней диагностике и оценке коморбидного фона у больных первичного ОА коленных суставов / О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов, Р.Н. Зубайдов, Н.А. Алимова // Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе, 2019, С.176-177.