

ГОУ «Гаджикский государственный медицинский университет  
имени Абуали ибни Сино»

УДК 616. 72-002.77; 616. 1/4- 0036.12.

*На правах рукописи*

**ШОДИЕВ БЕХРУЗ РАДЖАББОВЕВИЧ**

**РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В АССОЦИИ С  
СОПУТСТВУЮЩИМИ БОЛЕЗНЯМИ**

**(частота, клинические особенности и оптимизация диагностики)**

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

Научный руководитель:  
Член-корреспондент НАНТ,  
д.м.н., профессор **С.М. Шукурова**

**Душанбе-2021**

## Оглавление

<b>Список сокращений и условных обозначений .....</b>	<b>3</b>
<b>Введение.....</b>	<b>5</b>
<b>Общая характеристика работы.....</b>	<b>8</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>14</b>
1.1. Современные аспекты медико-социальной значимости ревматических заболеваний .....	14
1.2. Проблема коморбидности в ревматологии.....	16
1.3. Коморбидные состояния при ревматоидном артрите.....	19
1.4. Коморбидность при метаболических артропатиях.....	24
<b>Глава 2. Общее содержание диссертационного исследования.....</b>	<b>33</b>
2.1. Материал и методы исследования.....	33
2.2. Клинико-функциональное исследование суставов.....	37
2.3. Нозологическая диагностика .....	38
2.4. Инструментальные методы исследования.....	40
2.5. Лабораторные методы исследования.....	40
2.6. Статистическая обработка материала.....	40
<b>Глава 3. Структура и частота сопутствующей патологии у больных с ревматическими заболеваниями.....</b>	<b>42</b>
3.1. Характеристика больных с РЗ (поло-возрастная, структурная).....	42
3.2. Характеристика коморбидной патологии у пациентов с ревматическими заболеваниями.....	43
<b>Глава 4. Коморбидность у больных ревматоидным артритом .....</b>	<b>52</b>
4.1. Общая характеристика больных РА.....	52
4.2. Сопутствующая патология у больных РА.....	53
<b>Глава 5. Коморбидность у больных остеоартрозом.....</b>	<b>60</b>
5.1. Общая характеристика больных ОА.....	60
5.2. Частота и структура сопутствующей патологии у больных ОА.....	62
<b>Глава 6. Обсуждение результатов исследования.....</b>	<b>69</b>
<b>Заключение .....</b>	<b>80</b>
<b>Список литературы.....</b>	<b>82</b>

## Список сокращений и условных обозначений

**АГ** – артериальная гипертония

**БКМС** – болезни костно-мышечной системы

**ВАШ** – визуально-аналоговая шкала

**ВИВР ЛЖ** – время изоволюмического расслабления левого желудочка

**ВОЗ/МОАГ** – Всемирная организация здравоохранения Международная ассоциация по артериальной гипертонии

**ГКС** – глюкокортикостероиды

**ДАД** – диастолическое артериальное давление

**ДДЛЖ** – диастолическая дисфункция левого желудочка

**ИА** – индекс атерогенности

**ИБС** – ишемическая болезнь сердца

**ИМ** – инфаркт миокарда

**ИММЛЖ** – индекс массы миокарда левого желудочка

**ИМТ** – индекс массы тела

**КВЗ** – кардиоваскулярные заболевания

**КВП** – кардиоваскулярные патология

**КГЛЖ** – концентрическая гипертрофия левого желудочка

**КДО ЛЖ** – конечно-диастолический объем левого желудочка

**КДР ЛЖ** – конечно-диастолический размер левого желудочка

**КРЛЖ** – концентрическое ремоделирование левого желудочка

**КСО ЛЖ** – конечно-систолический объем левого желудочка

**КСР ЛЖ** – конечно-систолический размер левого желудочка

**ЛПУ** – лечебно-профилактическое учреждение

**ЛЖ** – левый желудочек

**МК** – мочевая кислота

**ММЛЖ** – масса миокарда левого желудочка

**МС** – метаболический синдром

**НГЛЖ** – нормальная геометрия левого желудочка

**НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты

**ОА** – остеоартроз

**ОБ** – объём бёдер

**ОП**–остеопороз

**ОТ** – объём талии

**ОТСЛЖ** – относительная толщина стенок левого желудочка

**РА**–ревматоидный артрит

**РЗ**–ревматические заболевания

**САД** – систолическое артериальное давление

**СД типа 2** – сахарный диабет типа 2

**СРБ** – с-реактивный белок

**ССЗ** – сердечно-сосудистые заболевания

**ТГ** – триглицериды

**ТЗСЛЖ** – толщина задней стенки левого желудочка

**ТМЖП** – толщина межжелудочковой перегородки

**ФМН ЛЖ** – фаза медленного наполнения левого желудочка

**ФР** – факторы риска

**ХРБС**-хроническая ревматическая болезнь сердца

**ХС** – холестерин

**ХСЛПВП** – холестерин липопротеидов высокой плотности

**ХСЛПНП** – холестерин липопротеидов низкой плотности

**ХСН** – хроническая сердечная недостаточность

**ЭГЛЖ** – эксцентрическая гипертрофия левого желудочка

## Введение

**Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации.** Ревматические заболевания (РЗ) среди основных групп хронических болезней (сердечно-сосудистые, бронхо-легочные, аллергические, онко-гематологические, эндокринологические и др.) в последние годы вносят наибольший вклад в снижение работоспособности, раннюю инвалидизацию, а также увеличение числа обращений к врачу общей практики [Насонов Е.Л., 2018; Алексеев Л.И. и др., 2019; Zhang X. et al., 2014]. Возрастной диапазон РЗ весьма широк, но по мере увеличения возраста заболевших имеется четкая тенденция их значительного роста [Галушко Е.А. и др., 2019, Dalen C.I., 2019].

В группу РЗ входит множество форм воспалительного и не воспалительного генеза и число их приближается к 150 единицам. В России, по данным ФГБНУ «Научно-исследовательского Института ревматологии (НИИР) им. В.А. Насоновой» РАН, насчитывают около 400 тыс. больных с ревматическими болезнями [Насонов Е. Л. и др., 2018].

В последние годы в связи с улучшением диагностики и лечения болезней продолжительность жизни населения постепенно растет, однако при этом растет число больных, имеющих несколько хронических заболеваний [Наумов А.В. и др., 2017; Насонов Е.Л., 2018; Manfredi G., 2019]. В связи с этим несомненный и оправданный интерес исследователей к коморбидным состояниям при РЗ не угасает в последнее десятилетие и обусловлен он их влиянием на течение и прогноз конкретной ревматической патологии, выбор тактики его лечения и на качество жизни больных [Алексеев Л.И. и др., 2017; Franceschi C., 2018].

По данным ряда авторов [Насонов Е. Л., 2018; Ширинский В.С. и др., 2020; Fulop T., 2018], частыми спутниками РЗ являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), метаболический синдром (МС), поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), остеопороз (ОП), хронические болезни почек (ХБП), депрессии.

Сегодня, несмотря на развитие ревматологии, в области высокотехнологичных методов диагностики, современных научно – обоснованных

стратегий лечения, не всегда можно достичь ярко выраженного улучшения состояния больного и тем самым улучшить прогноз в долговременной перспективе.

Современная ревматология изучает РЗ в контексте интеграции множества хронических заболеваний в течение жизни пациента, и поэтому созрела необходимость формирования новых моделей сосуществования – «мультиморбидной болезни» [Гордиев А.В. и др., 2019; Лилла А.М., 2019].

В Республике Таджикистан (РТ) проблема коморбидности при хронических неинфекционных заболеваниях, включая РЗ, стоит остро. В Республике существует ряд факторов, которые способствуют более позднему распознаванию сопутствующих болезней и тяжелому течению РЗ, ранней инвалидизации больных. К ним относятся незнание врачей выбора тактики лечения этой категории больных, необоснованная полипрагмазия, отсутствие единого взгляда на проблему сочетанной патологии и др.

Подход к изучению мультиморбидности в ревматологии на научной и междисциплинарной основе позволит оптимизировать расходы на службу, улучшить исходы терапии и качество жизни пациента. В связи с этим сегодня мультиморбидность рассматривается не только как нерешенная медицинская проблема, но и как социально-экономическая. Это, в свою очередь, в будущем сможет определить стратегию развития системы здравоохранения РТ.

### **Степень изученности научной задачи**

Современная ревматология рассматривает течение и исход РЗ в контексте новой модели - а именно, в интеграции нескольких хронических заболеваний в течение жизни пациента [Шишкова В. Н., 2016; Афанасьев И. А. и др., 2018; Гордеев А. В., 2019; Насонов Е. Л. и др., 2019].

В публикациях отечественных и зарубежных исследователей нашли своё отражение важные аспекты коморбидности при РЗ, такие как частота и структура сопутствующих состояний, разнородность в клинико-патогенетических механизмах, общность факторов риска (ФР), неизбежная полипрагмазия [Попкова Т. В. и др., 2016; Шукурова С.М. и др., 2018; Лилла А.М., 2019].

Результаты множества научных исследований свидетельствуют о высокой частоте коморбидных состояний у больных с РЗ, при этом наиболее частыми коморбидными заболеваниями считают кардиоваскулярную патологию (КВП), ОП, ХБП, злокачественные новообразования и депрессию [Насонов Е.Л. и др., 2018; Siningaglia L. et al., 2000; Haugeberg G. et al., 2000; Van Staa T.P. et al., 2006; Ohtori S. et al., 2013].

В ряде научных исследований частыми являются артериальная гипертония (АГ-58,75%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС-37,5%) сопутствующими остеоартрозу (ОА) заболеваниями. Сочетание двух и более компонентов МС наблюдается у большинства больных ОА (62,5%) [Каримова Г.Н., 2015].

Несмотря на активное обсуждение вопросов коморбидности при РЗ, существует множество нерешенных сторон, касающихся особенностей клинического течения и тактики ведения больных с отдельными формами РЗ, клинико-гемодинамические, биохимические и их параллели.

### **Теоретические и методологические основы исследования**

Междисциплинарный подход к изучению мультиморбидности в ревматологии на научной основе позволит оптимизировать расходы на ревматологическую службу РТ, улучшить исходы терапии и качество жизни пациента. В связи с этим сегодня коморбидность рассматривается не только как нерешенная медицинская проблема, но и как социально-экономическая. Это, в свою очередь, в будущем сможет определить стратегию развития системы здравоохранения РТ.

## **Общая характеристика работы**

**Цель исследования.** Представить комплексную оценку РЗ в ассоциации с сопутствующими болезнями и пути оптимизации их диагностики в РТ.

### **Объект исследования**

Объектом исследования были 260 пациентов с РА (n=170) и ОА (n=90), которым проводилось комплексное обследование на предмет коморбидности, особенностей клинического течения, характера терапии. Параллельно проводился ретроспективный анализ истории болезни 342 пациентов с РЗ, госпитализированных в ревматологическое отделение ГУ «Городской медицинский центр №2 (ГМЦ №2) им. акад. К.Т. Таджиева» за период 2014-2016 гг.

### **Предмет исследования**

Предметом исследования являлись РЗ в ассоциации с сопутствующими болезнями с акцентом на кардиоваскулярную коморбидность и их влияние на клинико-функциональное течение и исход РЗ.

### **Задачи исследования:**

1. Охарактеризовать частоту и спектр коморбидной патологии у пациентов с РЗ на этапе стационарного лечения с учетом пола и возраста.
2. Оценить сопутствующую патологию и характер терапии у больных ревматоидным артритом (РА).
3. Представить характер сопутствующей патологии у больных ОА и клинико-биохимические изменения в ассоциации с АГ и ожирением.

### **Методы исследования**

В процессе диагностического поиска в работе наряду со сбором жалоб, анамнеза, объективных данных, оценивали параметры суставного синдрома: суставной индекс (СИ), счет боли, индекс припухлости по Ричи, подсчитывалось число болезненных и припухших суставов, продолжительность утренней скованности в минутах, выраженность болевого синдрома. Всем больным проводились общеклинические биохимические исследования (липидограмма, печеночные пробы, глюкоза крови, креатинин), и по необходимости



исследование синовиальной жидкости и инструментальные исследования (ЭКГ, Эхо КГ, рентген суставов, ЭГДС).

У всех больных рассчитывали индекс коморбидности по Charlson (1987, Mary Charlson) согласно разработанному опроснику.

### **Область исследования**

Соответствует паспорту ВАК при Президенте РТ по специальности 14.01.04. - Внутренние болезни: подпункт 3.4. Этиология и патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов; подпункт 3.8. Клинические проявления заболеваний внутренних органов; подпункт 3.9. Сочетанная патология внутренних органов кровообращения, органов дыхания, органов пищеварения, мочеполовой системы, опорно-двигательного и соединительной ткани, эндокринной системы во всем многообразии их проявлений; подпункт 3.14. Возрастные половые, этнические особенности болезней внутренних органов.

### **Этапы исследования**

В процессе исследования придерживалась традиционная этапность научной работы. В дебюте исследования проводился литературный поиск с целью формирования темы и цели научной работы. Далее налаживание методик по теме диссертации, ретроспективный и проспективный анализ медицинской документации и пациентов и написание глав диссертации. Результаты научного поиска позволили сформулировать модель ревматических болезней через призму коморбидности и разработать методы диагностики.

### **Основная информационная и исследовательская база**

В работе в качестве информационной основы были использованы научные работы таджикских ученых (Шукурова С.М., Каримова Г.Н., Тоиров Х., Хамроева З.Д.) научные статьи журналов, конференций, международных форумов (Абдуллаев М.Ф., Тоиров Х., Джонназарова Д.Х., Холова З.У) об особенностях течения РЗ в ассоциации с сопутствующей патологией. Исследования проводились на базе ревматологического отделения ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева».

### **Достоверность диссертационных результатов**

Подтверждается достоверностью данных достаточным объемом материалов исследования, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном анализе результатов течения РЗ в ассоциации с сопутствующей патологией.

**Научная новизна исследования.** Диссертационная работа является одной из первых в РТ, посвященных проблеме диагностики коморбидности РЗ. Изучена структура и частота коморбидной патологии у больных РЗ, показавшая суммарный индекс коморбидности ревматических больных на стационарном этапе 2,9 (т.е. больной с ревматической болезнью имеет около 3-х сопутствующих заболеваний). Установлено, что наибольшее количество сопутствующих заболеваний имело место у больных ОА (4,5), подагрой (3,8) и РА (3,4). Сравнительный анализ частоты сопутствующей патологии показал, что лидирующие позиции среди множества сопутствующих состояний занимают кардиоваскулярные заболевания (КВЗ-75%).

Представлена коморбидность РЗ в ассоциации с полом: общее количество, сопутствующей патологии у женщин –71%, против 29% у мужчин. Установлен условный «мужской портрет» ревматического больного: мужчина с развернутым кардиологическим континуумом, АГ, ИБС с избыточным весом и сердечной недостаточностью (СН) и нередко с дыхательной недостаточностью.

Детально изучена сопутствующая патология у больных РА: у 89,4% больных РА встречались сопутствующие заболевания, при этом у 61,7% наблюдались два и более коморбидных заболевания. Проведен анализ характера медикаментозной терапии у больных РА с коморбидностью: пальму лидерства приняли антигипертензивные препараты –71,7%, ингибиторы протонной помпы 68,8% и антибактериальные средства –30,5%.

Оценены клинико-биохимические взаимосвязи ОА с АГ и ожирением, сочетание которых усугубило тяжесть течения суставного синдрома и статистически значимое ухудшение показателей морфофункциональных параметров сердца.

### **Теоретическая ценность исследования**

РЗ в ассоциации с сопутствующими болезнями служат новой моделью сосуществования, оптимизация их диагностики будет способствовать раннему выявлению неблагоприятных исходов с функциональными нарушениями внутренних органов.

### **Практическая ценность исследования**

У больных с РЗ диапазон сопутствующей патологии весьма широк, отражающие функциональное состояния опорно-двигательного аппарата и КВП.

В процессе диагностического поиска, помимо анализа суставного синдрома, необходимо включать в протоколы стандартного обследования и функциональное состояние сердечно-сосудистой, бронхо-легочной, желудочно-кишечной и мочевыделительной системы.

Своевременная диагностика сопутствующей патологии у больных с РЗ будет способствовать предотвращению кардиоваскулярных, метаболических и др. катастроф, а также правильному подбору медикаментозной терапии.

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Коморбидная патология выявляется у большинства больных с ревматической патологией, среди которых превалируют КВП. Суммарный индекс коморбидности среди ревматологических больных составляет 2,9, при этом наибольшее количество (4.5) при ОА и РА (3.4).

2. Структура сопутствующих заболеваний имеет зависимость от пола и вида РЗ. У женщин с высокой частотой встречаются гастропатии и болезни почек. Для мужчин свойственен условный «мужской портрет» ревматологического больного с развернутым кардиологическим континуумом, избыточным весом и сердечной недостаточности.

3. У больных с РА с высокой частотой (89,4%) встречаются сопутствующие заболевания и результаты показателя 10-летней выживаемости у 45,8% больных находились в диапазоне 3-4 баллов и коррелировала с возрастом. Динамическое наблюдение (1 год) структуры и частоты коморбидных состояний

у больных РА показал достоверное увеличение числа пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями.

4. У больных ОА с наибольшей частотой встречались АГ и ожирение, а частота сопутствующих заболеваний коррелировала с возрастом. Наличие АГ негативно влияет на уровень болевого синдрома у больных с ОА, а в случае сочетания АГ и ожирения наблюдаются еще более выраженные клинические проявления ОА и статистически значимые ухудшения морфофункциональных параметров сердца.

#### **Личный вклад соискателя**

Личный вклад автора состоит в самостоятельно выбранном научном направлении, проведении анализа литературных данных, посвященных исследуемой проблеме. Совместно с научным руководителем определены цель работы, задачи и пути их достижения.

Клиническое, инструментальное обследование пациентов, заполнение соответствующих и специально разработанных для данного исследования учетных форм и клинических карт проводились автором самостоятельно.

Оценка и интерпретация биохимических и инструментальных методов исследования осуществлялись с врачами лабораторий и функциональных кабинетов ГУ «ГМЦ № 2 им. акад. К. Т. Таджиева» (г. Душанбе).

Интерпретация полученных результатов, описание выводов и рекомендаций проводились совместно с научным руководителем.

**Апробация диссертации и информация об использовании её результатов.** Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибн Сино» (2014-2017 гг.), ГОУ «ИПО в СЗРТ» (2018-2020 гг.), конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и СНГ (Душанбе, 2019 г), международном семинаре Азиатско-Тихоокеанской лиги против ревматизма (Душанбе, 2018 г), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (18.12.2020 г., №8).

Результаты исследования внедрены в клиническую и лечебную работу

ревматологического отделения ГУ «ГМЦ № 2 им. акад. К. Т. Таджиева» г. Душанбе, ревматологического отделения Национального медицинского центра «Шифобахш» РТ. Материалы работ используются в учебном процессе на кафедре пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» и кафедре терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗРТ».

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 20 печатных работ, из них 7 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ для публикации результатов диссертационного исследования.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 114 страницах, состоит из введения, общей характеристики работы, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 4 глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждению полученных данных), заключения, списка литературы. Список используемой литературы включает 101 отечественных и 187 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 9 рисунками и 22 таблицами.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Современные аспекты медико-социальной значимости ревматических заболеваний

РЗ являются серьезной проблемой в медицине, способствующих ранней инвалидизации, прогрессированию висцеральных проявлений, снижению качества жизни и социальной активности [7, 15, 81, 235]. На сегодняшний день РЗ насчитывают около 150 форм различных по происхождению воспалительных и дегенеративно-метаболических болезней, в рейтинге МКБ-Х ассоциированы в XIII классе, как болезни костно-мышечной системы (БКМС) и соединительной ткани [5, 48, 57].

В рейтинге «болезней человечества» РЗ занимают одно из первых мест. Из года в год наблюдается рост больных с РЗ и в многих странах приобрел общенациональный масштаб [18, 52, 101, 159, 192].

Многоцентровая программа (под руководством ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАН, 2003 год), которая была направлена на изучение социально-экономических последствий РЗ, в настоящее время получила практическое применение в 12 регионах Российской Федерации (РФ). В данной программе проведен скрининг 23,5 тыс. взрослого городского и сельского населения и опубликованы предварительные сведения. Результаты скрининга свидетельствуют, что более 40% население России на протяжении жизни предъявляют те или иные суставные жалобы [74].

БКМС имеет тенденцию к росту. Проведенный анализ БКМС взрослого населения РФ за 2012-2013 гг. показал, что более 4 млн. пациентов из общей структуры БКМС составляет ОА, при этом основную долю (n=2454563) составляют лица старше трудоспособного возраста. В группе воспалительных заболеваний суставов лидирующие позиции занимают РА 268 тыс. больных, ОП 152тыс. и спондилопатии 90 тыс [74].

В лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) РФ в 2000 году было зарегистрировано более 10 млн. больных БКМС, к 2005 году их число

увеличилось до 12,5 тыс. в 2009 оно превысило 15 млн, а в 2010 г. приблизилось к 16 млн. (15829291) [7]. Если рассматривать динамику в контексте отдельных нозологий, то общее число больных ОА имеет тенденцию к росту: с 1587,4 тыс. в 2000 г. до 3700,0 тыс. в 2010 г. (в 2 раза или на 57,1%); прирост больных РА а 2010г. по сравнению с 2000 г. составил 4,5%, а больных с СПА за наблюдаемый период составил 16,1%. В целом заболеваемость БКМС в РФ по обращаемости в ЛПУ за 11-летний период выросла на 33% [7].

Аналогичная тенденция характерна и для других стран мира. Недавно проведенные в Пекине (Китай) крупномасштабные эпидемиологические исследования, где приняли участие 10556 жителей страны. Диагноз РА был установлен у 0,28% (95%, ДИ 0.19%, 0,41%) , артропатия вследствие псориаза (ПСА) у 0.27%, подагрический артрит у 0.09% населения в структуре всех представителей БКМС [149].

Анализ скрининговой программы COPCORD распространенности РЗ в Латинской Америке свидетельствовал о росте ОА 14,4% (ДИ 95% 12,9-16,0%) среди 11.000 опрошенных взрослого населения [236].

Показатели инвалидизации населения у больных РЗ имеют тенденцию к росту и как правило возникают на ранних стадиях. БКМС среди взрослого населения (16 лет и >) рассчитываемого на 10 тыс., занимает 3 место, лишь уступая кардиоваскулярным и злокачественным заболеваниям. Более 80 тыс. взрослого населения РФ ежегодно выходят на инвалидность [23, 25].

Известно, что специально организованные многоцентровые эпидемиологические исследования представляют сведения об истинной распространенности РЗ. В РТ исследований посвященных эпидемиологии РЗ проводились лишь в бывшем СССР [10], где были опубликованы цифры о распространенности подагры в г. Душанбе - на 10 тыс. населени 12 случаев [97]. Проведенный недавно анализ частоты суставного синдрома у взрослого населения РТ путем анкетирования, показал что ревматические жалобы – артралгии и припухлости суставов встречались у 57,3% и 23,7% соответственно. Причем их частота увеличивается с возрастом и у лиц женского пола [243]. В

структуре суставной патологии в РТ наиболее частыми представителями являются ОА (71,2%) и РА (11,3%) [99].

Немаловажным фактом, свидетельствующий о высокой социально-экономической значимости РЗ, является экономический ущерб связанные с БКМС [38]. В системе здравоохранения США общая стоимость заболеваний суставов в 1995 году составила 2.5 % от валового национального дохода страны и это более 149 миллиардов долларов в год [231].

Стоимость прямых затрат РЗ за 1995 год составил (26,3%) от их общей стоимости, из них 59% приходится на социальное обеспечение и визиты среднего медицинского персонала [172, 235].

РЗ относятся к разряду наиболее дорогостоящих. Результаты крупномасштабного клинико - экономического исследования во Франции, которые были проведены в 2012 показали, что стоимость BSLS (БКМС) составила 259 млн. евро, а в 2008 году стоимость госпитальных больных составила 7000 млн. евро [256]. В Великобритании прямые расходы на больных РА достигают 1,3 млрд. фунтов стерлингов в год [125]. В 2002 расходы на одного больного с РА году в развитых странах Европы составила 15.тыс. евро/год [175].

Мы считаем, что цифры исследований за рубежом не реально переносить сопоставлять с данными по РФ и стран СНГ. Охват и частота затрат, а также социально-экономическая оценка труда медицинского работника в постсоветских республиках коренным образом отличается, включая сроки госпитализации и кратность осмотров [100].

## **1.2. Проблема коморбидности в ревматологии**

В последние десятилетия множество исследований направлены на проблему коморбидности при РЗ, ибо течение и прогноз конкретного заболевания находится во взаимосвязи. Не надо сбрасывать со счетов также трудности в выборе тактики его лечения [16, 39].

Несколько слов об истории термина - «коморбидность». Впервые этот термин предложил А. R. Feinstein в 1970 году с целью отражения ассоциации «разных клинических состояний, которые обнаруживаются или в анамнезе



заболевания больного» [70]. Концепции «артритизма», которая внедрена французским врачом С. У. Bouchard, указывает на склонности пациентов с патологией суставов (артрит, подагра, ревматизм) иметь сопутствующие состояния (диабет, ожирение атеросклероз, мигрень) и нашла свое отражение ещё в в 1970 году [132].

Психиатрия служила той областью, где первоначально глубоко изучалась коморбидность и ведущие отечественные психиатры разработали первые её модели [35].

Рассмотрим вопросы терминологии, отражающие наличие у одного больного нескольких заболеваний. «Коморбидность», «мультиморбидность» – это в англоязычной литературе, в источниках русской литературы – встречаются термины «сочетанная патология», «полиморбидность», «полипатия» [59]. Встречаются литературные источники, где термины «коморбидность» и «мультиморбидность» служат как взаимозаменяемые, и соответственно приводят к выработке перспективных научных исследований [114, 217].

Сегодня по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в понятии «мультиморбидность» – включены наличие двух и более хронических заболеваний (в среднем 5,8 заболевания на человека), при этом причины (этиология) и патогенетические механизмы различны. [158, 227]. Состояние коморбидности включает – «наличие или развитие сопутствующего заболевания во время клинического течения существующей болезни» [158].

В некоторых публикациях [16] по вопросу о терминологии встречается понятие «индексная болезнь». Коморбидное состояние рассматривается в контексте изучаемой болезни в содружестве с другими сопутствующими заболеваниями. Они имеют единые патогенетические параллели. Примером может служить наличие метаболических нарушений при КВП. Также длительный прием медикаментов приводит к различным, например развитие остеопении и ОП при длительном приеме глюкокортикостероидов (ГКС) или НПВП - гастропатия [217].

Таким образом, в концепции коморбидности лидирующие позиции

занимает конкретная индексная болезнь, а второстепенная роль принадлежит сопутствующим заболеваниям, которые возникли «рядом с ней».

В понятие мультиморбидности лежит больной с множеством приобретенных хронических заболеваний, которые имеют общность в этиологии и патогенетические параллели. [13, 277]. Этим и отличается от коморбидности.

Таким образом, пришло время необходимости направить мировое ревматологическое научное сообщество от «ревматической болезни» к пациенту, как единому целому.

Метаболические и иммуновоспалительные заболевания суставов в исследованиях последних лет рассматриваются, как факторы риска развития тяжелых хронических состояний [49]. Среди множества коморбидных состояний лидируют ССЗ [276], ожирение [221], ОП [205], ХБП [107], болезни ЖКТ, злокачественные образования [275], депрессия [33]. По данным ряда авторов [132] за период 1988-1994 гг. и 2003-2008гг количество больных с пятью и более коморбидными болезнями увеличилось с 42% до 58% [126].

Необходимо отметить, что в последние годы отмечается всплеск интереса к проблеме коморбидности среди специалистов различных специальностей [42]. Так, в базе данных Med Line по ключевому слову «милтиморбидность» кратность опубликованных статей в течении 12 лет (2000 по 2012 гг.) возросла почти в 5 раз [218]. Это в свою очередь привело в 2010 г. К созданию международного научного общества мультиморбидности (International Research Community on Multimorbidity–IRCM) [93].

В публикациях последних лет представлены наиболее важные фундаментальные и практические проблемы коморбидности [9, 13, 33, 34, 66, 84, 234, 281]. Это прежде всего разнородность в клинико-патогенетических механизмах, неудовлетворительность специалистов результатами изучения факторов риска, причин, механизмов, а также, занимают особую нишу занимает неизбежная полипрагмазия при коморбидных заболеваниях.

Все вышесказанное направляет практикующего врача на персонифицированный подход по вопросу диагностики, лечения и

предупреждения коморбидных заболеваний [93]. Вместе с тем, современные генно-инженерные достижения ревматологии в XXI веке на основе доказательной медицины, их широкое использование отчасти не всегда позволяют достичь нужных результатов, сохранить трудоспособность больного и тем самым способствовать улучшению качества жизни пациента в долговременной перспективе.

Несомненно, мультиморбидность на сегодняшний день рассматривается как нерешенная медико-социальная проблема и ставит перед здравоохранением задачу междисциплинарного взаимодействия для улучшения качества стандартов оказания медицинской помощи населению и разработки комплексных подходов медикаментозной и немедикаментозной терапии и диагностики РЗ.

В последние годы в литературе широко обсуждается вопрос трех генетических платформ феномена: коморбидность (синтропия), «обратная коморбидность» (дистропия), а также многофакторных болезней, включая менделеевскую коморбидность [72, 134, 177, 187, 282, 284, 288]. Изучение феномена коморбидности с помощью геномных подходов раскрывает новые концепции, предлагая новые классификации, обсуждая перспективы приложения новых знаний в геномную медицину [165, 265].

Автор концепции сетевой медицины Л. Барабаш обозначил парадигму коморбидности, как: «думать глобально, действовать локально» [113].

### **1.3. Коморбидные состояния при ревматоидном артрите**

РА в структуре РЗ воспалительного генеза занимает ведущее место. Для РА характерно хроническое прогрессирующее течение с вовлечением в процесс внутренних органов, ведущее к инвалидизации трудоспособного контингента и к снижению продолжительности жизни больных [13, 47, 200, 248].

В последние годы отмечаются рост числа пациентов с РА во всех возрастно-половых группах, а также тенденции к росту случаев тяжелого течения болезни [75, 90, 151, 164, 206].

Так, в РФ в 2011 году зарегистрировано 279991 больных РА [6]. Среди

взрослого населения распространенность РА встречается с частотой от 0,5 до 2% [48].

Возможности патогенетической терапии РА в последние годы немного расширились благодаря внедрению лекарственных средств нового поколения. Однако, по данным многоцентровых наблюдений, продолжительность жизни пациентов с РА не увеличилась [206, 285]. Недостаточный эффект от проводимой терапии зачастую обусловлен наличием у большинства больных РА коморбидных заболеваний [3,58].

Сегодня не вызывает сомнения, что развитие РА ассоциировано с повышенной смертностью от ССЗ [50,152, 163].

Доля кардиоваскулярной летальности при РА высока и, по некоторым данным, составляет 50-60% по сравнению с общей популяцией [67,152]. Некоторые цифры не нуждаются в комментариях: за последние 20 лет в общей популяции зарегистрировано падение числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности, но при РА данная тенденция отсутствует [215].

В ряд КВЗ, которые приводят к преждевременной летальности при РА (40-50% случаев) входят ишемическая болезнь сердца (ИБС) включая инфаркт миокарда (ИМ), внезапная коронарная смерть, сердечная недостаточность (СН), острое нарушение мозгового кровообращения с опережением почти на 10 лет, чем в популяции [194, 199].

В многочисленных исследованиях особое место придается факторам риска в эволюции атеросклеротического поражения сердца и сосудов при РА [46, 82, 106, 142, 154, 263, 269]. Среди них наиболее частыми факторами, усугубляющими течение РА, являются АГ, дислипидемия и курение [76, 191]. Кроме того, хроническому воспалению придается ключевая роль в развитии сердечно-сосудистых катастроф у больных РА. В связи с чем рано начатая противовоспалительная терапия у больных РА занимает ведущее место в профилактике осложнений от ССЗ.

Так, в работах Афанасьева И. Я и соавторов [3, 4], коморбидная патология у больных РА составила 86,6 %, в том числе патология сердечно-сосудистой

системы у 50,9% больных. При этом наиболее распространена АГ (50%), реже ИБС – 8,2%. Анализ структуры факторов риска развития ССЗ у больных РА показал, что ведущее место занимают наследственный семейный анамнез по КВП – 83,2%, гиперхолестеринемия – 31,4 %, а сочетание нескольких факторов имеет место у 48,3 % больных [258].

Немаловажное значение в присоединении кардиоваскулярных рисков при РА имеет участие двух патогенетических механизмов. Первый - активность ревматического процесса (СОЭ, сывороточные концентрации С-реактивного белка, ревматоидного фактора, антитела к циклическому цитруллиновому пептиду, ФН – L, интерлейкин 6, интерлейкин– 10) и второе - активизация с маркеров дисфункции эндотелия [61, 145].

Сегодня достаточно аргументировано выглядит положение о том, что частой причиной роста вероятности наступления летального исхода у больных, страдающих РА, являются кардиоваскулярные события, находящиеся в ассоциации с прогрессированием системного атеросклероза с элементами провоспалительной активации [130, 140, 144, 268, 273].

По предварительным данным исследования РЕМАРКА [63], замедление прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов и дальнейшее снижение кардиоваскулярного риска у больных РА возможно в случае достижения ремиссии при сочетанном применении противоревматической и использовании статинов.

В настоящее время многочисленные исследования доказали, что метотрексат (МТ) регулирует активность воспалительного процесса при РА, при этом его действие направлено на снижение риска ССЗ [230, 261, 264]. Основой механизма действия МТ является ингибция медиаторов воспаления и атерогенеза (ИЛ-6, ИЛ-1, и – ФНО) [45]. Концепция «о прямом» антиатерогенном действии МТ нашла своё отражения в публикациях последних лет [230]. Суть подобного действия заключается в непосредственном влиянии на жизнедеятельность липопротеидов, их регуляцию, транспорт и поглощение липидов макрофагами [50].

Механизм кардиопротективного действия МТ при РА послужил основанием для проведения многочисленных исследований. Так, в ближайшей перспективе находятся исследования CIRT (The Cardiovascular Inflammation Reduction Trial), где более 7 тысяч пациентов, перенесших ИМ или МС, будет принимать МТ 20 мг/нед и плацебо. Мониторинг исследования будет осуществляться с широким спектром инструментальных методов, отражающих патологию сердца, сосудов и оболочек сердца [129].

Особое место занимает и кардиоваскулярный эффект ГК [264]. В популяционном исследовании CORRONA доказано, что у больных РА, получающих ГК в дозе 7.5 мг/сутки, кардиоваскулярный риск увеличивается в 5 раз [68].

В последние годы много работ посвящено оценке ранних проявлений структурно-функциональных нарушений миокарда у больных РА в сопоставлении с выраженностью экспрессии гуморальных, иммунных факторов, обладающих тропизмом к миокарду [108, 112]. Так, в работе А.В. Петрова и соавт. в результате 12-месячного наблюдения 129 больных РА и 32 контрольных групп (здоровые лица) выявлены эхокардиографические особенности миокарда левого желудочка (ЛЖ) и нарушения ритма при РА. Установлена взаимосвязь между формированием эксцентрической гипертрофии левого желудочка (ЭГЛЖ) и повышением в крови концентрации криоглобулинов и титров антител к кардиолипину [64].

Аналогичные данные, проведенные в ФГБНУ «НИИР им. акад. В. А. Насоновой», показали, что у больных РА уже в дебюте заболевания часто выявляется диастолическая дисфункция левого (ДДЛЖ) – у 48% и правого желудочка (ДДПЖ) – у 23%. При этом у пациентов с ранним РА высока распространенность традиционных факторов риска ССЗ, а также высокая концентрация маркеров воспаления, которые способствуют присоединению хронической сердечной недостаточности (ХСН) [19].

Таким образом, структурные изменения при РА на раннем этапе заболевания, вероятно, объясняются активным аутоиммунным воспалением

миокарда и сопровождается начальными проявлениями систолической и диастолической дисфункции сердечной мышцы [1].

Для поздней стадии РА характерно усугубление структурно-функциональных изменений миокарда в виде гипертрофических процессов и нарастания диастолических дисфункций [76]. Учитывая упорность суставных проявлений у больных РА, длительный прием лекарственных препаратов отрицательно воздействует на слизистую оболочку ЖКТ. В эту группу входят НПВП. Еще в конце 90-х годов были проведены многочисленные исследования, которые убедительно доказали отрицательное воздействие этих препаратов на состояние слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, вызывая язвенные дефекты [27, 122, 201, 247, 257, 267].

Наличие факторов риска (язвенный анамнез, возраст, пол, язвенное кровотечение в анамнезе и др.) позволяет прогнозировать развитие НПВП-гастропатии и ассоциируется с количеством жизнеугрожающих осложнений со стороны ЖКТ [28]. При этом публикации последних лет обнадеживают и говорят о снижении частоты побочных действий со стороны ЖКТ у больных РЗ.

Данная желаемая динамика в уменьшении частоты нежелательных реакций объясняется индивидуальным и корректным отношением к применению НПВП, а также усовершенствованием методов её профилактики [29]. Аналогичные данные по снижению риска развития структурных изменений слизистой ЖКТ вследствие приема НПВП нашли свое отражение и в работах американских исследователей S. Fries и соавт. (2004). Многолетнее наблюдение когорты, включающей более 5000 больных РА, показало, что по сравнению с 90-ми годами частота НПВП-гастропатии снизилась от 2,1 до 1,2 эпизода на 100 пациента-лет. По мнению авторов, основной причиной положительных сдвигов является широкое внедрение в клиническую практику С-НПВП, гастропротекторов, а также учет распространенных факторов риска [267].

Результаты данных исследований 10-крупнейших клиник Испании

показали уменьшение частоты серьёзных осложнений в 2 раза (с 87 до 47 на 100 тыс. жителей) [271].

При таком благоприятном течении отмечается рост частоты осложненной формы гастро-эзофагальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у больных РА. В ряде работ российских ученых [71] такие признаки, как изжога, боли за грудиной, отрыжка являются одними из основных причин направления больных на эндоскопическое исследование. Опрос 7259 жителей Франции продемонстрирован в работе Р. Pushnewsky и соавт, результаты которых выявили, что 33% респондентов периодически или регулярно принимали НПВП и эндоскопические у них определены признаки ГЭРБ [246].

Несомненно, этот вопрос нуждается в углубленном изучении распространенности, клиники и факторов риска ГЭРБ на фоне приема НПВП. Хотя предварительные данные диктует необходимость включения в структуру факторов риска НПВП-гастропатии и патологию пищевода, прежде всего ГЭРБ.

Завершая раздел, необходимо подчеркнуть, что диапазон структуры коморбидности у больных РА весьма широк, а коморбидная патология входит в список значимого фактора, который влияет на затраты медицинских услуг, включая лечение. Частота коморбидной патологии у больных РА остается высокой и зависит от ряда факторов (возраста, пола, длительности болезни, характера терапии и т.д.).

#### **1.4. Коморбидность при метаболических артропатиях**

ОА в структуре РЗ наиболее распространенное хроническое заболевание суставов и является одной из актуальных проблем клинических дисциплин в виду широкого роста и высокой частоты коморбидной патологии [17, 77, 89, 93, 270].

По данным ряда исследователей [11, 30, 91, 174, 211, 223, 224, 272], наиболее частыми спутниками ОА являются АГ, ИБС и ожирение [11, 30, 91, 174, 223, 227].

В исследованиях, проведенных в Бразилии, где принимали участие 11375 пациентов с симптомами ОА в возрастной категории 50-70 лет и 11780



пациентов без ОА (контрольная группа). Результаты подсчета Specific diseases morbidity count - (индекса счета болезней) у пациентов I группы были и выше (6 и  $\geq$  болезней), в среднем 5-6 болезней, что наблюдалось у 31% пациентов. Этот же показатель у пациентов II группы составил 21% случаев [136].

Более поздние работы, проведенные исследователями G. M. Van Dijk и соавторами, были посвящены изучению качества жизни больных ОА с коморбидными состояниями. Результаты выявили прямую корреляцию между суставным синдромом и качеством жизни, с числом сопутствующих заболеваний у больных ОА [137].

Общность патогенетических механизмов ОА и ССЗ в последнее время широко обсуждается в медицинском научном сообществе. В ряде работ установлены интимные взаимосвязи перикардальных и эндотелиальных оболочек сердца и сосудов с малоподвижным образом жизни у больных ОА, приводящие к стойкому нарушению функции суставов [116].

Более 40 лет научные площадки медицинского научного сообщества служат плацдармом обсуждения вопросов взаимоотношений этих двух болезней. В исследованиях, проведенных в США, изучены результаты причин летальных исходов у пациентов с ОА. Среди 617 пациентов с ОА установлено, что в 40% случаев причиной смертности были атеросклеротическое поражение сердца и сосудов и в 6% случаев патологии ЖКТ [62].

Роль неспецифического воспаления в патогенезе атеросклероза и ОА является объектом пристального изучения, что подтверждает общность их патогенетических механизмов [2, 54,95].

Сегодня течение атеросклероза рассматривается с позиции воспалительного процесса, при которых происходят параллели воспаления и нарушения липидного обмена с элементами хронической иммунной дисрегуляции. К наиболее ярким воспалительным маркерам атеросклероза относятся С-реактивный протеин (СРП), фибриноген, тканевой активатор плазминогена, фосфолипаза А2, цитокины и внутриклеточные сигнальные полипептиды и др. [37].

В синовиальной жидкости у больных ОА происходят интимные патогенетические параллели провоспалительных цитокинов (интерлейкины, ФНО – $\lambda$ ), а продукты их взаимодействия, такие как свободные радикалы и вещества распада матрикса, приводят к уменьшению протеогликановой активности хряща и нарушению архитектоники матрикса [44, 48, 139, 202, 249, 280].

Проведены ряд исследований на тему о роли хронической боли в суставах в развитии ССО при ОА. Выявлены ассоциации между сокращением продолжительности жизни пожилых людей и степенью хронической боли в суставах [2, 240, 260].

Актуальность изучения ОА и АГ обусловлена их неуклонным ростом, высоким риском осложнений, ранней инвалидизацией и снижением качества жизни пациента [40, 43]. Диапазон распространенности АГ у больных ОА, по некоторым источникам весьма широк. Так, публикации Medline за период 1996 по 2004 г констатируют, что частота совместного течения ОА и АГ составляет 48-65% , а у пациентов 80 и старше эта комбинация составляет 65% и выше. [2, 86, 135].

Изучение факторов риска у больных ОА и АГ, помимо их частоты, выявило и дополнительные факторы, рост которых приводил к формированию АГ. К ним относятся болевой суставной синдром, недостаточность функции суставов и регулярное использование НПВП [65]. У больных ОА в возрасте от 60 лет и старше наличие АГ наблюдается чаще (60%) в сравнении с лицами того же возраста без ОА (51%), и по степени АГ они также разнятся [136].

Сегодня ожирение в современной литературе определяется как национальная проблема. В большинстве стран Европы ожирением страдает более 20% населения [17, 77, 119]. В мире, по данным ВОЗ, более 1 млрд. взрослого населения планеты страдают ожирением [286]. Риск развития ОА находится в прямой корреляции с индексом массы тела (ИМТ). Так, у людей с ИМТ свыше  $30 \text{ кг/м}^2$  гонартроз (ОА коленных суставов) встречается в 4 раза чаще, чем у лиц, у которых  $\text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$  [216, 221].

Исследования, проведенные в Италии, продемонстрировали взаимосвязь ожирения и интенсивность болей при ОА. Обнаружено, что у пациентов с гоноартрозом с ожирением интенсивность боли (по ВАШ) оказалась максимальной по сравнению с контрольной группой [118]. Аналогичные данные получены в работе R. Marks, где установлены высокие показатели интенсивности боли у больных ОА с ожирением [208].

С появлением магнитно-резонансной томографии (МРТ) возможность детального изучения патологии хряща стала гораздо шире. Австралийскими учеными проведено исследование, где изучалась структура хряща коленных суставов у пациентов с ожирением. Наблюдение проводилось в течение 10 лет. В исследовании были включены 142 женщины в возрасте от 30 до 49 лет без признаков воспаления в суставах. В динамике (начало и конец) исследования оценивались показания ИМТ, а данные МРТ коленных суставов в конце наблюдения – через 10 лет от начала болезни. В дебюте исследования у 62% больных наблюдались нормальные цифры ИМТ ( $<25 \text{ кг/м}^2$ ), а у 26% и 12% отмечены различные степени ожирения ( $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ ). В конце исследования 44% имели нормальный ИМТ, а избыточная масса тела и ожирение констатирована у 26% и 28% соответственно [143].

Аналогичные исследования проводились в Роттердамском когортном исследовании, где у 3585 человек в возрасте старше 55 лет в течение 6 лет обнаружили прогрессирование рентгенологических проявлений гонартроза в зависимости от ИМТ [120].

Многочисленные исследования последних лет показали взаимосвязь ожирения и коксоартроза, причем эта зависимость ярче продемонстрирована в работах, где оценивались клинические и рентгено-томографические признаки ОА тазобедренных суставов [186, 208, 222, 225, 262].

Вместе с тем встречаются работы, в которых ассоциация ожирения и коксоартроза не получила своего подтверждения [184].

Проблема взаимосвязи ожирения и ОА суставов кистей на сегодня остается дискуссионной [110]. Так, ряд работ показали взаимосвязь ожирения и

ОА суставов кистей с их тяжестью [210, 221]. В других исследованиях, которые проводились в США, Балтиморе, авторы обнаружили связи между ожирением к тяжестью ОА [155].

Взаимосвязь ОА и ожирения можно рассматривать с нижеследующих позиций. Во-первых, биомеханика суставов реагирует на избыточную массу тела. В свою очередь сжатие и растяжение стимулирует выработку цитокинов, матриксных металлопротеазов (ММП) и простагландинов [26, 55].

Ещё в 2001 году Aspden R., выдвинул гипотезу об определении ОА - как системного состояния, при котором липидный гомеостаз и его дисфункция занимают немаловажное место подтверждают участие иных механизмов, помимо механического повреждения костей и связочного аппарата [109].

Таким образом, полученные литературные данные подтверждают роль ожирения, как одного из высоких факторов риска развития ОА, а снижению массы тела способствуют профилактики и контроль ОА.

Большое значение придается в оценке клинического состояния больных ОА в сочетании с СД. В научных исследованиях итальянских ученых из 25589 пациентов ОА (женщины 69% и мужчины 31%) СД II типа наблюдался у 15%, наряду с ожирением (22%), ОА (21%), АГ (53%) [133]. На сегодняшний день существуют много доказательств, что ОА не просто заболевание, связанное с нарушением морфофункционального состояния опорно-двигательного аппарата, а нарушение обмена веществ, при котором наблюдается каскад метаболических расстройств, способствующих прогрессированию системных проявлений [197, 219, 220, 238, 266, 283].

СД - инсулинрезистентность, дислипидемия так же, как АГ и ожирение «достойно» занимают место в перечне факторов кардиоваскулярного риска у больных ОА [17, 136, 245].

По данным литературы, у мужчин риск развития ИБС с компонентами МС увеличивается в 3,7 раза, а риск СД 2 типа - в десятки раз [12].

В последние годы в литературе встречается термин «метаболический ОА», подчеркивающий общность ОА с компонентами МС [213]. Подтверждение тому

это исследования, проведенные в Японии. В исследование более включены 1690 человек (1094 женщины, 596 мужчин), которые находились под 3-х летним наблюдением. Обнаружено, что с ростом компонентов МС наблюдался рост частоты и тяжести ОА [105].

Ассоциацию СД и ОА необходимо рассматривать на двух уровнях: локальном и системном. Конечные продукты гликирования вызывают окислительный стресс, тем самым усугубляют деструкцию хрящевой ткани, а также гликолиз с конечными токсическими продуктами способствует прогрессированию ОА [60]. В США проведено крупно популяционное исследование с участием 76542 человек старших возрастов. Пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n-7489) с СД и II группа (n-69073) без СД. В первой группе с СД поражение опорно-двигательного аппарата наблюдалось с частотой 50%, во второй группе (без СД) – 20% [233]. Аналогичные данные получены и в ряде других исследований проведенных российскими учеными [36, 79].

Завершая раздел, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что компоненты МС в ассоциации с ОА представляют собой каскад сложных метаболических и воспалительных дисфункций, которые способствуют прогрессированию процесса.

В последние годы стали появляться работы, свидетельствующие о высокой коморбидности при подагре, которые обуславливает тяжесть заболевания и сокращает продолжительность жизни пациентов [14, 127, 168, 204, 213, 237].

Сегодня ученые рассматривают подагру в контексте ведущей патологии с современного общества, в которой к традиционным ФР (мужской пол, погрешности в диете), добавились компоненты МС, увеличение продолжительности жизни, прием медикаментов (диуретики, циклоспорины), наличие ХБП [24, 80, 92, 162, 183, 280].

ССЗ являются ведущей причиной смерти больных подагрой [147, 203]. Взаимосвязь пуринового, липидного и углеводного обменов, а также риск развития ССЗ нашли свое подтверждение в ряде крупных эпидемиологических исследований [157, 180, 250, 278].

В ряду всевозможных причин, обуславливающих развитие кардиоваскулярных заболеваний, следует назвать такие, как АГ, ожирение, СД, дислипидемия [22, 31, 167, 171, 173, 242].

По данным разных авторов, у больных подагрой встречаемость АГ колеблется от 2 до 52%, в среднем – 36-41%, а в ассоциации с МС эта цифра увеличивается до 72 % [204, 211, 241, 250]. В исследованиях, проведенных в ФГБНУ «НИИР им. акад. В.А. Насоновой» РАН, АГ у больных подагрой наблюдалась в 83% случаев [188].

Результаты работы таджикских ученых показали, что у 72,2% больных подагрой встречалась АГ. У больных с хроническим течением артрита АГ наблюдалась у 73,8%, а при рецидивирующем течении зафиксирована у 70,8% больных [254].

Механизмы действия гиперурикемии (ГУ) на АГ продемонстрированы в ряде экспериментальных работ. Так, в работе R.S.Sansona и соавт. показано, что повышение уровня МС приводит к гломерулотубулярным повреждениям, которые направлены к активизации РААС и повышению АД [104, 190]. В другой работе [179] выявлена четкая взаимосвязь между ГУ и гипертрофией почечных клубочков через активизацию РААС. Цифры САД имели тенденцию повышения на 30 мм.рт.ст при нарастании уровня МС на 1 мг/дл., вследствие чего развилась гипертрофия гломерулярного клубочка. Не надо сбрасывать со счетов и влияние АГ на развитие ГУ и соответственно, подагры [239, 252].

Нарушение микроциркуляторного русла в результате повышения АД приводит к ишемии тканей и поражению клеток с распадом АТФ на ксантин и аденин. Это, в свою очередь, повышает выработку ксантинооксидазы, фермента способствующего выработке МК в избыточном количестве [210, 250].

Таким образом, можно предположить, что на сегодня служит пусковым механизмом - ГУ или АГ. Этот вопрос представляется дискуссионным. В итоге, мы имеем взаимосвязь, приводящую к сложным метаболическим нарушениям [41, 148, 181, 182, 251].

Известно, что АГ-одна из составляющих МС, а отсюда и патогенетические

взаимосвязи с другими компонентами МС - ожирением, СД-инсулинорезистентностью [8, 21, 128, 169, 183, 212]. Распространенность МС в популяции неуклонно растет и, по данным ряда исследований, составляет 20% [161]. При сочетании МС с подагрой эта цифра возрастает до 60% [127].

Частота выявления отдельных компонентов МС, по данным различных авторов, высока и может зависеть от ряда факторов: возраста, длительности, пола и др. [21, 170, 199, 233, 239, 287].

Немаловажное значение в клиническом течении МС и сопутствующих подагре (ИБС, СД 2, АГ и др.) имеют такие параметры, как сывороточный уровень МК, частота приступов артрита, наличие тофусов и хроническое течение подагры [20, 56, 204]. В структуре МС основное место занимают абдоминальное ожирение, ИР, дислипидемия и АГ [96].

В 8 летнем исследовании, проведенном в 2000 году группой ученых, доказана связь между уровнем МС и инсулинорезистентностью [195]. Взаимосвязи метаболизма глюкозы, МК и инсулина нашли своё подтверждение в исследованиях, хотя данные порой противоречивы [176]. Одним из звеньев, предопределяющим диабетогенные эффекты подагры и ГУ, может быть воспаление. Гиперпродукция интерлейкина-1 и ФНО приводят к снижению чувствительности к инсулину и вызывают иммунокомплексное поражение поджелудочной железы. Продукты воспаления усиливают, в свою очередь, свободнорадикальное окисление и риск развития СД 2 типа [156].

Таким образом, сложные метаболические и иммуновоспалительные патогенетические взаимосвязи подагры и сопутствующих заболеваний требуют определенного подхода в ведении этой сложной категории больных.

Таким образом, анализ литературных источников раскрыл глобальную значимость коморбидности при РЗ, а стремительный рост числа больных с опорно-двигательной патологией предъявляет серьезные требования к мировому медицинскому сообществу. Определение «болевых точек» - факторов прогрессирования сосуществования нескольких патологических состояний, наряду с изучением основных патогенетических подходов и целевых показателей

- составляет основу новой модели полиморбидности. Современная стратегия индивидуальных подходов к проблеме коморбидности РЗ является перспективной и экономичной для национального здравоохранения, она позволит на ранних стадиях выявить неблагоприятные исходы, включая полиорганную недостаточность.



## Глава 2. Общее содержание исследования

### 2.1. Материал и методы исследования

**Дизайн исследования, клинико-лабораторная характеристика пациентов.** Работа проводилась в 2 этапа. Первый этап – ретроспективный анализ 342 истории болезни пациентов с РЗ, находившихся на стационарном наблюдении в ревматологическом отделении ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева» за период 2014-2016 гг. Учитывая высокую половую избирательность РЗ, нами в сравнительном аспекте изучалась сопутствующая патология у женщин (n=231) и мужчин (n=111). С учетом этиологии больные были распределены на 2 группы- I группа (n=190) с иммуновоспалительными РЗ и II группа (n=112) с метаболическими артритами. Каждая подгруппа была объектом изучения частоты и характера сопутствующей патологии. (Дизайн исследования представлен на рисунок. 2.1).



**Рисунок 2.1. - Дизайн исследования**

По специально-разработанной карте у 342 больных изучались клинико-демографические характеристики, включая анамнез, медикаментозная терапия, биохимические и инструментальные исследования, подсчет индекса коморбидности для каждой нозологии.

Характер, частота РЗ в зависимости от пола представлена в таблице 2.1.

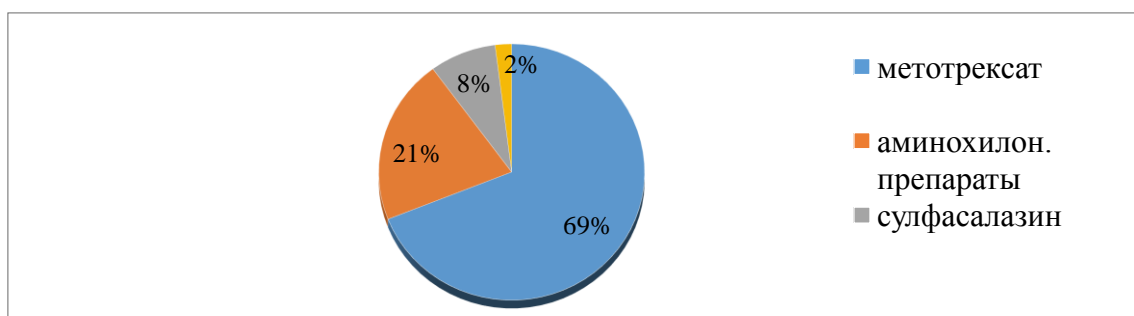
**Таблица 2.1. -Характер и частота РЗ на основе ретроспективного анализа (n=342)**

Нозология	Мужчины		Женщины		Средний возраст.
	Abs	%	Abs	%	
РА (n=170)	39	22,9	131	77,1	51,2±5,6
ОА (n=90)	24	26,6	66	73,3	57,7±9,3
Подагра (n=22)	21	98	1	2	59,8±9,2
СЗСТ (n=20)	5	25	15	75	39,7±5,2
АС+РеА (n=20)	13	62,6	7	37,4	39,3±6,7
ХРБС (n=20)	9	45	11	55	44,8±6,8
Всего (n=342)	111	32,4	231	67,9	48,7±7,1

Из общего числа больных с различными РЗ – 170 (49,7%) больных с РА, с ОА – 90 (26,3%) больных, что в итоге составило 76% от общего количества всех исследуемых. Больных с подагрой – 22 (6,4%). Анкилозирующие спондилоартриты (АС) и РеА в виду общности иммунопатологии включены в общую группу (АС+РеА) и составляют –20 (5,8%), хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРБС) – 20 (5,8%), системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) – 20 (5,8%). В группу прочие (7,5%) вошли симптоматические артропатии, псориаз и бруцеллез.

Анализ половой избирательности выявил преобладание женщин – 231 (67,9%). Если рассматривать по нозологиям, то РА наблюдался у 131 женщин было 131 (77,1%), больных женщин с ОА было –66 (73,3%). Соотношение мужчин и женщин больных ХРБС 45 % и 55 % соответственно. Больные СКВ и ССД в виду общности патогенеза включены в единую группу «системные заболевания соединительной ткани» где женщин было большинство-75%.

На момент обследования 69 % больных с РА получали базисную терапию и у большинства пациентов препаратом первого выбора являлся метотрексат (рисунок 2.2).



**Рисунок 2.2. - Базисный препарат первого выбора у больных РА**

Женщины составили большинство (73,3%), средний возраст пациентов составил  $56,3 \pm 9,3$ . Длительность болезни составила  $7,1 \pm 2,5$  года. В исследование не были включены пациенты со вторичным ОА, асептическим некрозом головки бедренной кости, туберкулезом.

Верификация диагнозов РЗ осуществлялась согласно общепринятым критериям: для РА основанием для включения в исследование были критериям ACR 1987, ACR/EULAR 2010 [Altmana D., 2010]. Исключениями являлись: возрастной диапазон до 18 и старше 75 лет. юношеский ревматоидный артрит, беременность. Для установки диагноза ОА использовались рекомендации APP больных с гоно - и коксоартрозом (2006). В соответствии с классификационными критериями S.L.Wallace и соавт. в 1977 был установлен диагноз подагрической артропатии; верификация диагноза СПА основана на критериях, разработанных Amor и соавт. (1995).; согласно рабочей классификации, принятой на I Всероссийском конгрессе ревматологов России (2003) установлены диагнозы хронической ревматической болезни сердца (ХРБС), реактивного артрита (РеА) установлен согласно рекомендации APP (2008).

Наряду с опросом (жалобы, анамнез), объективными данными исследовали функциональные параметры суставного синдрома: СИ, счет боли, индекс припухлости по Ричи, ЧБПС (число болезненных и припухших суставов), утреннюю скованность (продолжительность в минутах), интенсивность болевого синдрома (в баллах), индекс тяжести подагры.

**Второй этап.** Параллельно выполнялось одномоментное сравнительное исследование, в которое были включены 260 пациентов с РА (n=170) и ОА

(n=90), где проводилось комплексное обследование на предмет коморбидности, изучались особенности клинического течения, характер терапии этим больным.

У всех больных рассчитывали индекс коморбидности по Charlson (Mary Charlson., 1987) согласно разработанному опроснику.

1 –пример оценки коморбидности с помощью индекса Charlson (таблица 2.2).

**Таблица 2.2. -Индекс коморбидности Charlson**

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)
	+добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40–49 лет – 1 балл, 50–59 – 2 балла и т.д.)
<b>Расчет 10-летней выживаемости (5 бальная система)</b>	
Сумма баллов	10-летняя выживаемость, %
0	99
1	96
2	90
3	77
4	53
5	21

Данный индекс представляет собой систему оценки по баллам (от 0 до 40) наличия сопутствующих заболеваний и применим для учета прогноза летальности [103]. При расчете индекса суммируются баллы согласно сопутствующим заболеваниям, при этом добавляется бал (1) на каждые десять лет жизни >сорокалетнего возраста (т.е. –50 лет – 2 балла, 60 лет – 2 балла).

Достоинством индекса Charlson является возможность оценки возраста больного и прогнозирования их смертности. Например, летальность при отсутствии коморбидности находится в диапазоне 12%, при наличии 1-2 баллов этот показатель равен 26%, при результатах 3-4 баллов летальность составляет 52%, а более 5 баллов она достигает 85%. В ряд недостатков индекса включены отсутствие учета тяжести многих заболеваний и отсутствие ряда прогностически важных заболеваний.

## **2.2. Клинико-функциональная оценка суставного синдрома.**

Функциональное состояние опорно-двигательного аппарата подсчитывалось при помощи следующих тестов:

1. Выраженность боли оценивалась по шкале (ВАШ) – визуальной аналоговой шкале по 100-миллиметровой оценке. Оценивали выраженность хронической боли в покое и при движении (40 мм – умеренная, выраженная боль – 70-90 мм, более 90 очень выраженная боль при ходьбе, оцениваемая по ВАШ).
2. Для оценки боли в покое и при ходьбе использовали Индекс Lequesne (в баллах). Степень тяжести болезни исчислялась в баллах (от 1 до 20).
3. Индекс WOMAC (Western Ontario and Mc Master University)- при данном исследовании выраженность боли в суставах оценивалась по ощущению пациента при ходьбе и покое- всего 5 вопросов, интенсивность и длительность утренней скованности включало 2 вопроса и наличие функциональной недостаточности (17 вопросов)- Для оценки болевого синдрома использовали шкалу ВАШ в см от 0 до 10 см, в итоге данные суммировались.
4. Индекс Ричи – используют для определения тяжести суставного синдрома путем подсчета числа пораженных суставов (суставного счета), числа припухших

(дефигурированных) суставов. Затем по визуальной аналитической шкале (ВАШ) оценивалась интенсивность болевого синдрома в покое и при движении и вычислялись индексы Lequesne (баллы) и WOMAC.

### 2.3. Нозологическая диагностика

Диагноз сопутствующих заболеваний выставлялся согласно принятым диагностическим критериям.

Верификация диагноза АГ осуществлялась согласно критериям ВОЗ/МОАГ (1999) при уровне САД  $\geq 140$  мм.рт.ст. и или ДАД  $\leq 90$  мм.рт.ст. [Cannon P., 1966].

Диагноз ИБС устанавливался в соответствии с критериями ВОЗ (1979) Диагноз МС выставлялся согласно рабочим критериям экспертов Национального института здоровья США (Adult Treatment Panel (ATR) III, 2001) [NCEP., 2001]

ХБП классифицировалась согласно современным клиническим рекомендациям по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уровня альбуминурии (НОН России, 2014). Диагноз анемии выставлялся на основании критериев ВОЗ (2008), тяжесть которой определялась по содержанию гемоглобина у мужчин и женщин.

ИМТ в диапазоне от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> оценивался как нормальный, от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> – как избыточная масса тела, при ИМТ в диапазоне от 30 до 35 кг/м<sup>2</sup> устанавливалось как ожирение первой степени, 35-40 кг/м<sup>2</sup> второй степени, а если был 40 кг/м<sup>2</sup> и выше – третьей степени, (морбидное) ожирение.

Оценка антропометрических параметров оценивалась по индексу Кетли и определялась в кг/м<sup>2</sup>. Соотношение ОТ/ОБ больше 1,0 расценивалось как висцерального типа ожирение.

**Таблица 2.3. - Антропометрическая характеристика включенных больных ОА (n=90)**

Параметр	Значение
Рост, м	1,76 [170;1,80]
Вес, кг	88 [80; 98]
ИМТ, среднее значение по группе, кг/м <sup>2</sup>	29,8 [26,8; 31,3]

## Продолжение таблицы 2.3

Распределение больных по ИМТ, n (%).	
Норма ( $<25,0 \text{ кг/м}^2$ )	6 (6,6)
Избыточная масса тела ( $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ )	44(48,8)
Ожирение ( $\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$ )	40 (44,4)
Объем талии, см	103,9 $\pm$ 12,1
Объем бедер, см	102,7 $\pm$ 9,2
ОТ/ОБ	1,01 $\pm$ 0,05

Характеристика больных по антропометрическим параметрам приведена в таблице 2.3. Среди больных, страдающих ожирением, I II и III степени ожирения наблюдались у 25 (67%), у 10(23,5%) и 6 (13,5%) больных, соответственно.

#### 2.4. Инструментальные методы исследования

**2.4.1. Электрокардиография.** Регистрация ЭКГ проводилась в 12 стандартных отведениях на портативном 12 канальном электрокардиографе прибор Cardiocare (CTG-1106, Spiro pro Biocare Electronics, Co., Ltd.) на базе ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева» в отделении функциональной диагностики.

**2.4.2. Рентгенологическое исследование.** Рентгенография суставов проводилась всем пациентам ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева» в отделении с целью определения структурных изменений костей, дегенеративных поражений хряща и состояния связочного аппарата суставов.

**2.4.3. Эхокардиографическое исследование (Эхо КГ).** Эхо-КГ проводилось в двухмерном В и М-модальном режимах на универсальном аппарате Toshiba Xario-200. Определяли следующие показатели: конечно-диастолический размер левого желудочка (КДРЛЖ), конечно-систолический размер левого желудочка (КСР ЛЖ), конечно-систолический объем левого желудочка (КСОЛЖ), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДОЛЖ), концентрическую гипертрофию левого желудочка (КГЛЖ), концентрическое ремоделирование левого желудочка (КРЛЖ). Расчет массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) проводили по данным эхокардиографии, рекомендованной ASA/EASI, в М режиме и под контролем В режима. Формула

массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) =  $0.8 \times 1.04 \times (\text{МЖП}_д + \text{КДР} + \text{ТЗСЖ}_д + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] + 0.6$ , где  $\text{МЖП}_д$  – ширина межжелудочковой перегородки в конце диастолы,  $\text{ТЗСЖ}_д$  – толщина задней стенки ЛЖ в конце диастолы.

ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела, определяемой по формуле D. Dobios.

Диагностическими критериями гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) являлась – ММЛЖ у женщин более  $110 \text{ г/м}^2$ , для мужчин более  $125 \text{ г/м}^2$ .

Исследование проводилось в отделении функциональной диагностики ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева».

**2.4.4.** Для выявления язвенно-эрозивных изменений слизистой патологии желудочно-кишечного тракта по необходимости проводилось ЭГДС.

## **2.5. Лабораторные методы исследования**

Общеклинические и биохимические методы исследования проводили в отделении лабораторной диагностики ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева» (зав. лабораторией - к.б.н. Б.А. Амонов).

Общеклинические методы: уровень гемоглобина, количество лейкоцитов, количество тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов и общий анализ мочи.

Биохимические параметры крови: липидограмма общий холестерин (ОХС, ммоль/л), триглицериды (ТГ ммоль/л), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП ммоль/л), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП ммоль/л), индекс атерогенности (ИА), аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрасфераза (АСТ), мочевины, креатинина, общий белок, сахар крови и мочевины.

## **2.6. Методы статистической обработки**

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). По методике вариационной статистики.

Средние значения ( $M$ ) и их ошибки ( $\pm m$ ) применялись для количественных признаков, правильного распределения, медианы ( $Me$ ) и интерквартильного интервала ( $[25q; 75q]$ ) для неправильно распределенных



анализируемых признаков. Для сравнения двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Сравнение трех и более независимых групп проводилось с применением метода ANOVA по H-критерию Краскеля – Уолисса. Сравнение двух зависимых выборок проводили с помощью T-критерия Вилкоксона. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась при  $p < 0,05$ .

## Глава 3. Характеристика сопутствующей патологии у больных ревматическими заболеваниями

### 3.1. Характеристика больных с РЗ (поло-возрастная, структурная)

Согласно задачам исследования нами проведен анализ медицинской документации (n=342) больных с различными РЗ, находившихся на стационарном лечении в ревматологическом отделении ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева» (г. Душанбе) за 3 года (2014-2016 гг.) (рисунок 3.1).

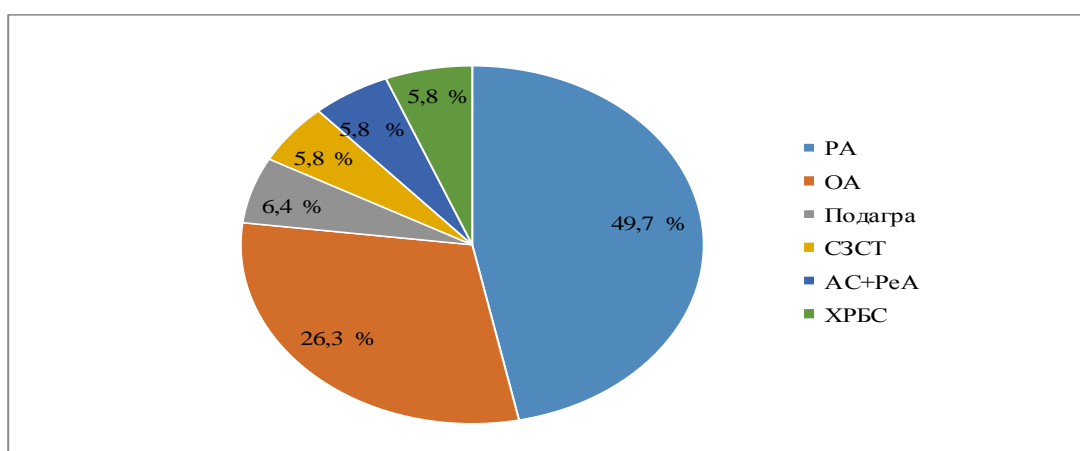


Рисунок 3.1. -Структура и частота РЗ (n=342).

Из общего количества больных с РЗ большинство (76%) составили больные с РА (49,7%) и ОА (26,3%).

В общей подгруппе преобладал женский пол (67,9%).

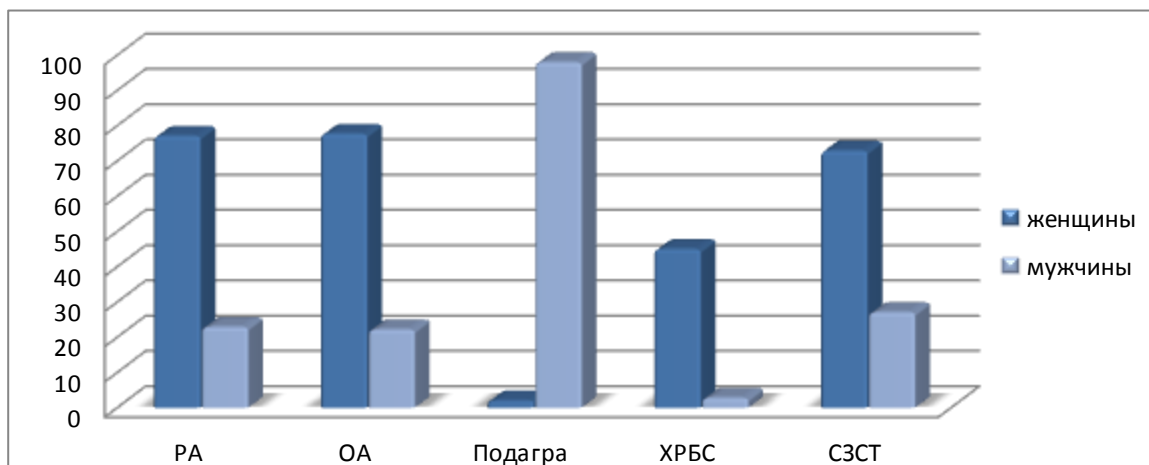
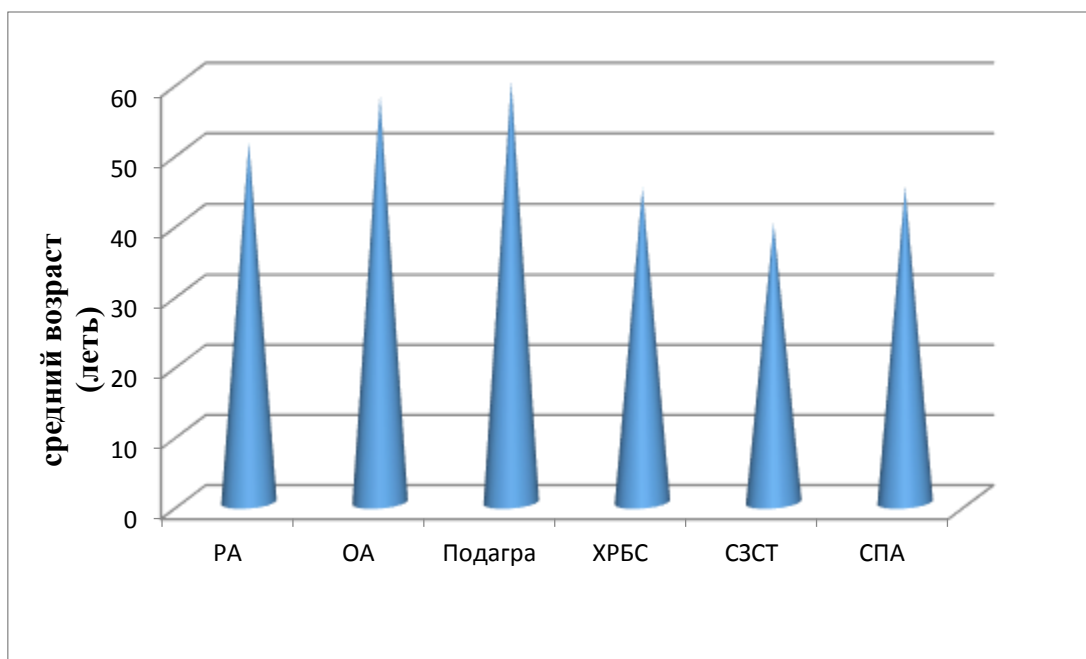


Рисунок 3.2. -Половая характеристика РЗ.

Средний возраст больных с РЗ составил  $48,7 \pm 7,1$  лет, при этом в подгруппе пациентов с РеА ( $30,8 \pm 7,2$ ), СПА ( $39,3 \pm 6,7$ ) и СЗСТ ( $39,7 \pm 5,2$ ) отличается, а у больных с РА этот показатель составил ( $51,2 \pm 5,6$ ). Отклонение показателя в сторону повышения по сравнению с известными цифрами можно объяснить низкой приверженностью пациентов, запоздалой диагностикой и др. Не надо сбрасывать со счетов такие факторы, как самолечение, низкая приверженность к терапии, высокая цена препаратов, труднодоступность отдаленных сел к лечебным учреждениям и т.д. Это, в свою очередь, приводит к поздней диагностике и ранней инвалидности.

Возрастной анализ больных с ОА и подагрой показал, что средний возраст составляет  $57,7 \pm 9,3$  и  $59,8 \pm 9,2$  соответственно. Данные возрастного диапазона среди РЗ представлены на рисунке 3.3, где продемонстрировано общеизвестное положение.



**Рисунок 3.3. - Средний возраст больных РЗ.**

### **3.2. Характеристика коморбидной патологии у больных пациентов с ревматическими заболеваниями.**

Согласно задачам исследования, нами по специально разработанной анкете больные с РЗ ( $n=342$ ) были сгруппированы в зависимости от сопутствующей

патологии. В таблице 3,1 подробно охарактеризованы отдельные группы сопутствующих состояний у больных с РЗ в исследуемой когорте (таблица 3.1).

**Таблица 3.1. - Характеристика коморбидной патологии у больных с РЗ**

<b>Сопутствующие болезни</b>	<b>Abs. (n=342)</b>	<b>(100%)</b>
АГ	166	48,5
Поражение ЖКТ	145	42,3
ИБС	118	34,5
ОП	126	36,8
Ожирение	91	26,6
ХБП	106	30,9
Анемия	101	29,5
Атеросклероз аорты	223	65,2
СД	40	11,6
ХСН	27	7,8
Варикозная болезнь н/конечностей	39	11,4
Диффузный токсический зоб	49	14,3
Депрессии	63	17,5
Другие коморбидные состояния	33	9,6

Цифры свидетельствуют о лидирующей позиции АГ среди всех больных по частоте сопутствующих заболеваний. На втором месте в ряду сопутствующих состояний находятся гастропатии, куда входят воспалительные заболевания желудка, желчного пузыря и поджелудочной железы, а также эрозивно-язвенные дефекты верхних отделов ЖКТ. Причин столь высокого процента патологических состояний органов пищеварения несколько, к ним относятся длительный прием НПВП и БП, бесконтрольное назначение симптоматической и ГКС-терапии, низкая приверженность к дополнительной терапии и др.

ОП наблюдается у 36,8 % больных, ожирение в 26,6 % случаев, СД у 11,6%. Среди сопутствующих заболеваний болезни мочевыводящих путей, чаще хронические пиелонефриты, которые замыкают тройку лидерства – 30,9 %.

Следующие нозологические формы представлены в одной группе в виду малочисленности контингентов больных. Далее, мы сочли необходимым провести анализ сопутствующей патологии с учетом пола (таблица 3.2). Общее количество сопутствующей патологии у женщин с РЗ составляет 71%, против 29% у мужчин.

**Таблица 3.2. - Структура и частота сопутствующих заболеваний при РЗ у женщин (n=231)**

<b>Нозология</b>	<b>Abs. (n=231)</b>	<b>(100%)</b>
АГ	113	48,9
Поражение ЖКТ	87	37,6
Хронический пиелонефрит	81	35
Анемия	78	33,7
ОП	69	29,8
ИБС	21	9
Ожирение	66	28,5
СД	26	11,2
Варикозная болезнь н/конечностей	35	15,1
Диффузный токсический зоб	45	19,4
Нозологическая группа	19	8,2

Структура и частота коморбидных состояний у мужчин представлена в таблице 3.3.

**Таблица 3.3. - Структура и частота сопутствующих заболеваний при РЗ у мужчин (n=111)**

<b>Нозология</b>	<b>Abs. (n=111)</b>	<b>(100%)</b>
АГ	52	46,8
ИБС	47	42,3
ХСН	26	23,4
Ожирение	33	29,7

Продолжение таблицы 3.3

ХОБЛ	32	28,8
ХБП	18	16,2
СД	14	12,6
Нозологическая группа	16	14,4

Сопутствующая патология при РЗ у мужчин отличается, в связи с чем можно составить условный «мужской портрет» ревматического больного. Это мужчина с развернутом кардиологическим континуумом, АГ, ИБС с избыточным весом и сердечной недостаточностью, которая усугубляется дыхательной недостаточностью за счет ХОБЛ. Гастропатии у мужчин в отличие от женщин вошли в нозологическую группу.

Таким образом, у больных с РЗ в зависимости от пола сопутствующие состояния имеют различия по структуре и частоте. В целом, у женщин с большей частотой (71%) наблюдаются сопутствующие заболевания, а по структуре имеют свои различия.

На основе сопутствующей патологии нами произведен расчет индекса коморбидности по полу и всем нозологическим формам РЗ у стационарных больных (рисунок 3.4).

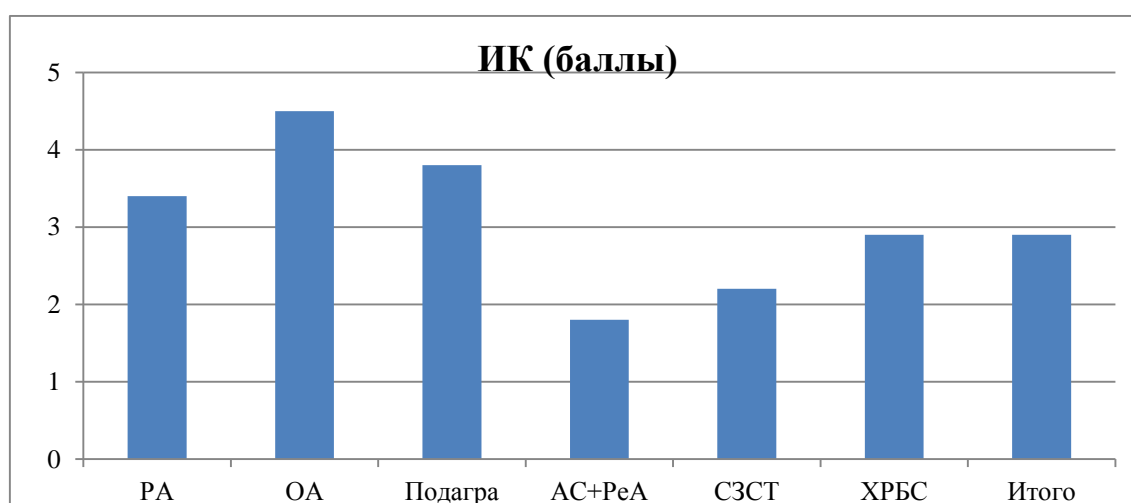


Рисунок 3.4. - Индекс коморбидности у больных РЗ в условиях стационара

Как видно на рисунке 3.4, наибольшее количество сопутствующих заболеваний имело место у больных ОА (4,5). На втором месте подагра (3,8) и замыкает тройку лидерства РА (3,4) заболевания на одного больного. Наименьшей показатель при РеА (1,8), что объясняется частой встречаемостью патологии среди молодого возраста.

Суммарный индекс коморбидности среди ревматологических больных составил 2,9 т.е., больной с ревматической болезнью, госпитализируемый в стационар, имеет около 3-х сопутствующих заболеваний.

**Клинический случай.** *Больная С.М. 65 лет, пенсионерка (№ истории болезни 743/243)*

*Диагноз: Остеоартрит коленных суставов (гонартрит) с медленно прогрессирующим течением, рентгенолог. стадия (III), реактивный синовит слева. ФНС II-III степени.*

*Сопутствующая патология: ИБС: Постинфарктный кардиосклероз. Стенокардия напряженная II ф.к. Артериальная гипертензия III степени риск IV. Сахарный диабет II типа, стадия субкомпенсации. Ожирение II степени (ИК-38 балл). Желчекаменная болезнь. Пиелонефрит в стадии обострения.*

*Осложнение: ХСН II степени (НУНА),*

*Анамнез: жалобы на момент осмотра: боли в коленных суставах, усиливающиеся к вечеру, утреннюю скованность, боль в области сердца при физической нагрузке, которая уменьшается при приёме таб. нитроглицерина, головные боли, а также в течение последних 2 месяцев отмечает сухость во рту, обильное мочеиспускание по ночам. Болен в течение 12 последних лет. Находился периодически на амбулаторном и стационарном лечении. Из гипотензивных средств получает карведилол 2,5 мг x 1 раз в сутки энап, 2,5 мг x 2 раза. Учитывая наличие синовита, была проведена внутрисуставная инъекция (дипроспан 40 мг). Для уменьшения болей в суставах постоянно принимает парацетамол и др. НПВП.*

*Объективно: осмотр - значительно развита подкожно - жировая клетчатка, особенно в области живота. Больная весит – 97 кг, рост – 168 см.*

Учитывая эти данные, вычисляли ИМТ, что равно  $36,1 \text{ кг/м}^2$ . Местно - коленные суставы припухшие, больше слева, движения в них ограничены, также над коленными суставами выслушивается крепитация. ВАШ (субъективно) в покое - умеренная (54 мм), при ходьбе – выраженная (77 мм). Опросник Лекена - индекс тяжести артроза коленных суставов - 12 до 13 баллов, что свидетельствует – о высокой тяжести гоноартрита.

При аускультации над легкими выслушивается везикулярное дыхание, тоны сердца ритмичные, I тон приглушен. АД на правой руке 160/90 мм. рт. ст., на левой руке 170/90 мм. рт. ст. Пульс – 74 уд./мин. Живот увеличен в объеме из-за выраженной подкожно-жировой клетчатки. Параметры ИМТ: ОТ – 96 см, ОБ – 91 см, индекс ОТ/ОБ  $> 1$ , отмечается абдоминальное ожирение. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого положительный (+) справа.

Анализ крови: Нв – 117 г/л, эритроциты –  $4,1 \times 10^{12}$  /л, лейкоциты –  $6,2 \times 10^9$  /л, СОЭ – 31 мм/ч, СРБ ++. Общ. белок – 65 г/л, Мочевая кислота – 0,428 ммоль/л, Сахар крови 11,7 ммоль/л, гликированный Нв – 8,7%, холестерин – 7,47 ммоль/л, ТГ – 4,66 ммоль/л, ХС ЛПНП – 7,57 ммоль/л, ХС ЛПВП – 1,36 ммоль/л, индекс атерогенности – 4,6.

Анализ мочи: удельный вес – 1,023, белок – 0,099%, лейкоциты – 16-19 в поле зрения, эритроциты 2-3 в поле зрения, соли – оксалаты незначительны.

Рентгенография суставов: сужение суставной щели, наблюдаются остеофиты по наружным надмышелкам большеберцовой кости, гоноартрит. Наличие синовиальной жидкости слева.

УЗИ органов брюшной полости: стеатоз печени, единичные камни в желчном пузыре.

ЭКГ: Ритм синусовый. ЧСС – 79 уд./мин. ЭОС отклонена влево. Гипертрофия миокарда левого желудочка, единичные желудочковые экстрасистолы. Нарушение процесса реполяризации.

Эхо-КГ: ФВ – 48 %. Гипертрофия левого желудочка с диастолической дисфункцией I типа.



*Консультация эндокринолога. При обследовании больного выявлены метаболическое нарушение в виде абдоминального ожирения, АГ и на основании этих и лабораторных данных поставлен диагноз: СД II типа, стадия субкомпенсации. Учитывая метаболические нарушения и впервые выявленный сахарный диабет II типа больному рекомендованы: диета, препараты из группы бигуанидов – глюминорм в дозе 60 мг/сут, ингибиторы АКР (валсартан 25 мг) путем титрования дозы до 100 мг. Назначены статины - т. Розувостатин 20 мг x 2 раза в день длительно под контролем ферментов печени. НПВП и структум 500мг x 2 раза в день. За время пребывания в стационаре на фоне проводимого лечения суставная симптоматика уменьшилась, боли в суставах не беспокоили. Данный клинический случай наглядно демонстрирует больного с ОА в ассоциации с сопутствующими заболеваниями.*

Для получения более детальной картины коморбидности по нозологиям РЗ мы сочли необходимым распределить больных на 2 группы: I группа (n=112) с ОА и подагрой (метаболические артритами) и II группа (n=190) с иммуновоспалительными РЗ. Вторую группу представляли больные с РА, РеА и СПА (таблица 3.4).

**Таблица 3.4 -Характеристика сопутствующей патологии у больных метаболическими и иммуновоспалительными артритами**

Сопутствующая патология	I группа (ОА+Подагра)		II группа (РА+ РеА+СПА)		p
	Abs. (n=112)	(100%)	Abs. (n=190)	(100%)	
АГ	71	63,3	111	58,4	>0,05
ИБС	45	40,1	60	31,5	>0,05
Поражение ЖКТ	49	43,7	96	50,5	>0,05
Ожирение	51	45,5	17	8,9	<0,001
Остеопения	30	26,7	61	32,1	>0,05
ХБП	29	25,8	63	33,1	>0,05
СД	25	22,4	26	13,6	<0,05

Продолжение таблицы 3.4

Анемии	14	12,5	52	27,3	<0,01
Диффузные заболевания щит. железы	7	6,25	45	23,6	<0,001
Варикозные заболевания н. конечностей	33	29,4	18	9,4	<0,001

**Примечание:** р – статистическая значимость различий показателей между группами (по критерию  $\chi^2$ ).

Как видно из данных таблицы №3.4, преобладание кардиоваскулярной патологии имеет место в подгруппе больных с метаболическими артритами - в 63,3% случаев наблюдалась АГ и в 40,1% случаев - ИБС. На втором месте по частоте находится ожирение: почти у каждого второго (45,5%) и замыкает тройку лидерства патологии ЖКТ (43,7%), среди которых преобладали холециститы (69,1%), гастриты (65,5%), ЖКБ (41,4%).

Больные второй группы представлены тремя частыми представителями иммуновоспалительных РЗ. Среди больных II группы лидирующие позиции также занимают КВЗ - АГ в 58,4% и ИБС в 31,5% случаев, поражение ЖКТ наблюдалось у 50,5 % . У больных РА структурные изменения слизистой оболочки желудка наблюдались в 28,9 % случаев. Высокий процент гастропатий при РА объясняется неправильным режимом приема НПВП, частым использованием НПВП с ulcerогенным эффектом (индометацин, диклофенак), которые доступны в РТ.

Ожирение достоверно чаще наблюдалось у пациентов с метаболическими артритами –45,5% против 8,9% ( $p < 0,001$ ), СД в I подгруппе встречался выше (22,4%) по сравнению с пациентами II подгруппы (13,6%), это очевидно. Нарушение углеводного обмена у больных с метаболическими артритами находится в тесной ассоциации липидного и пуринового обменов у этой категории больных.

Остеопения наблюдалась почти у каждого третьего больного (32,1%) второй подгруппы, можно объяснить особенностями медикаментозной терапии, а именно длительным приемом ГКС, что приводит к ОП.

Завершая раздел необходимо отметить, что диапазон сопутствующих состояний у пациентов с РЗ весьма широк и он находится в зависимости от группы принадлежности суставной патологии. При этом поло-возрастная ассоциация очевидна. Лидирующие позиции в двух сравниваемых группах занимают КВЗ.

## Глава 4. Коморбидность у больных ревматоидным артритом

### 4.1. Общая характеристика больных РА

В исследование были включены 170 больных РА (131 женщина и 39 мужчин), проходивших лечение в специализированном отделении ГУ «ГМЦ №2 им. акад. К.Т. Таджиева» (г. Душанбе) в период с 2014-2016 г. (средний возраст  $51.2 \pm 5,6$  года, продолжительность РА  $-10,8 \pm 9,8$  года).

В таблице 4.1 представлена характеристика обследованных больных.

**Таблица 4.1. - Клиническая характеристика обследованных больных РА (n=170)**

Показатель.		Abs. (n=170)	(100%)
Пол	мужской	39	22,9
	женский	131	77,1
Возраст, года	19-40	22	12,9
	41-50	31	18,2
	51-60	63	37,0
	>60	54	31,7
Продолжительность РА.	до 6 месяц	12	7,0
	6-2 года	30	17,6
	3-10 лет	72	42,3
	>10 лет	57	33,5
Серопозитивный РА		121	71,1
Внесуставные проявления		47	27,6
Рентгенологическая стадия	0-I	31	18,2
	II	40	23,5
	III	54	31,7
	IV	45	26,4

Высокая клиническая активность ( $DAS\ 28 > 3,2$ ) наблюдалась у 23,5% больных. На момент осмотра основными базисными БПВП были метотрексат (17,6 %) и сульфасалазин (5,2%). Трое больных принимали лефлунамид. ГКС принимали 68,8% больных РА (таблица 4.2).

**Таблица 4.2. - Активность заболевания и характер терапии больных РА (n=170)**

Показатель	Abs. (n=170)	(100%)
DAS 28, баллы, ME [25-й, 75-й процентиля]	3,9 [3,1; 4,9]	
Активность РА по DAS 28;		
– низкая (<3,2)	43	25,3
– умеренная (3,2-5,1)	87	51,1
– высокая (>5,1)	40	23,5
Терапия БПВП (на момент включения в исследование):		
– метотрексат	30	17,6
– сульфасалазин	9	5,2
– лефлунамид	3	1,7
Прием ГКС (на момент включения в исследование)	117	68,7
Отсутствие терапии БПВП (на момент включения в исследование)	128	75,2

#### 4.2. Сопутствующая патология у больных РА.

С целью изучения сопутствующей патологии у больных с иммуновоспалительными РЗ нами выделена группа больных с РА ввиду их многочисленности среди общей популяции. Частота коморбидности у больных РА представлена в таблице 4.3.

**Таблица 4.3. - Частота сопутствующей патологии у больных РА (n=170)**

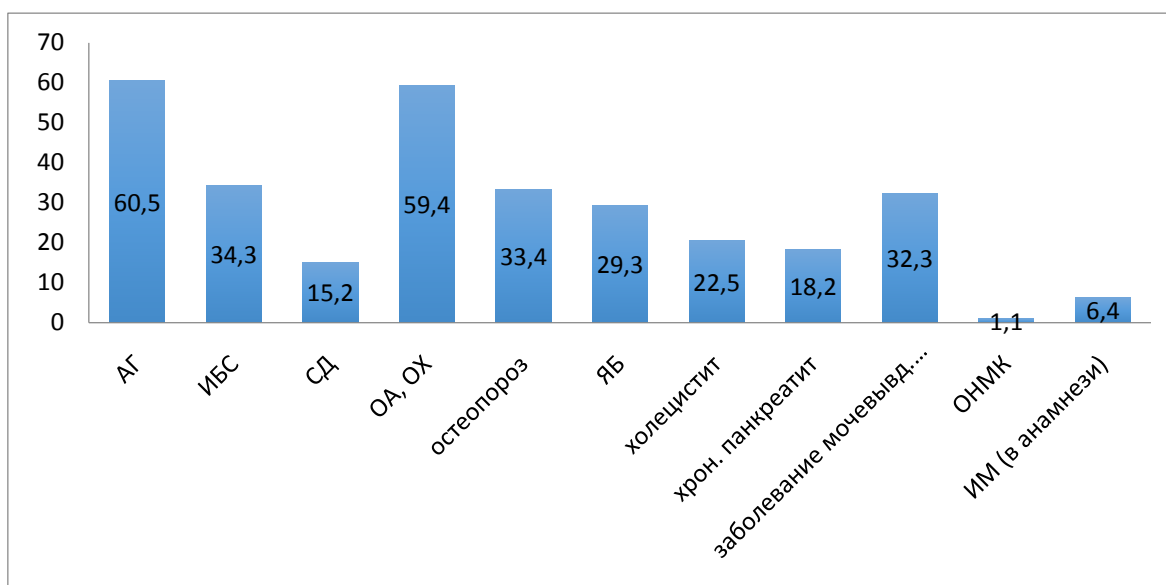
Показатель	Abs. (n=170)	(100%)
Пациенты с сопутствующей патологией	152	89,4
Количество больных с наличием двух и более коморбидных состояний	105	61,7

Как видно из данных таблицы, из 170 больных РА 152 (89,4%) имели сопутствующую патологию различного характера, при этом у 105 (61,7%) наблюдались два и более коморбидных состояний.

Анализ характера сопутствующих заболеваний показал, что частыми спутниками были КВЗ (таблица 4.4 и рисунок 4.1).

**Таблица 4.4. - Структура коморбидной патологии у больных РА (n=170)**

<b>Сопутствующая патология</b>	<b>Abs. (n=170)</b>	<b>(100%)</b>
АГ	103	60,5
В том числе:		
– I стадии	26	15,5
– II стадии	56	32,9
–III стадии	21	12,3
ИБС	58	34,3
В том числе:		
– СН I-II ФК	18	10,5
– СН III-IV ФК	40	23,5
ИМ (в анамнезе)	11	6,4
Ишемический инсульт	2	1,1
Патология ЖКТ	73	42,9
– Болезни желудка и 12-перстной кишки	50	29,4
–Хрон. холецистит	35	22,6
– Хрон. панкреатит	31	18,2
– Хрон. колит.	7	4,1
– Хрон. вирусный гепатит.	11	6,4
Заболевание мочевыводящих путей (пиелонефрит, цистит)	55	32,3
Эндокринные патологии:	64	37,6
–тиреотоксикоз	38	22,3
– СД 2-го типа	26	15,2
Заболевание суставов (ОА, ОХ)	100	59,4
Анемия	47	27,6
ОП	57	33,4
Заболевание органов дыхания	16	9,4
Варикозная болезнь нижних конечностей	18	10,5



**Рисунок 4.1. - Структура коморбидной патологии у больных РА**

Как видно из данных таблицы, АГ среди КВП лидировала и составила 60,5% от общего количества больных. Надо отметить, что в 93,1% случаев она развилась на фоне уже диагностированного РА. ИБС встречалась у 34,3% больных (стенокардия напряжения II-IV функциональный класс (ФК) и включая постинфарктный кардиосклероз (у 11 больных в анамнезе перенесенный ИМ).

На второй позиции по частоте сопутствующих заболеваний при РА находятся патологии ЖКТ - в 42,9 % случаев. С наибольшей частотой встречались патологии желудка и 12-п.к – 32,6%, хронический холецистит и панкреатит – в 22,5 %, 18,2 % случаев соответственно и хронический колит – 4,1 %. При этом, среди болезней желудка и 12 п.к -эрозивно-язвенные дефекты регистрировались в 29,3 % случаев. Наличие эрозивно-язвенных дефектов желудка и 12-п.к. требовали постоянного приема ингибиторов протонной помпы, что сказывалось на стоимости лечения. Вирусный гепатит наблюдался у 6,4 % больных РА и наличие его сказывалось на комплексной, в особенности базисной терапии РА.

У каждого третьего больного РА (32,3%) выявлялась патология мочевыводящих путей, при обострении которых наблюдаются сложности в применении метотрексата.

Довольно высокий процент (59,4%) составляют больные с ОА и ОХ, что наблюдается в основном у пациентов выше 35 лет и преобладали (43,7%) больных с ОХ.

ОП среди сопутствующих состояний занимает 33,4% и часто протекает бессимптомно. Целенаправленное денситометрическое исследование костей и позвоночника у пациентов, длительно принимавших ГК, а также переломы в анамнезе продемонстрировали распространенность ОП в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра.

Анемия у больных РА наблюдалась у каждого четвертого (27,6%), при этом с высокой частотой (93%) регистрировалась гипохромная анемия.

Бронхо-легочные заболевания у больных с РЗ встречались относительно редко (9,4%).

Почти у половины больных (47%) показатель 10-летней выживаемости (по индексу Charlsona) соответствует значению индекса от 0 до 2 баллов и находится в диапазоне 90% , у 38,2 % больных от 53 до 77% (соответствует значению индекса 3-4 балла) и у 25 (14,5%) менее 21% (соответствует значению 5,5 баллов) (таблица 4.5).

**Таблица 4.5. - Оценка индекса Charlsona**

<b>Значение индекса</b>	<b>Количество больных (n=170)</b>	<b>%</b>
0-2 балла	80	47
3-4 балла	65	38,2
≥5 баллов	25	14,5

Мы сочли необходимым провести анализ медикаментозной терапии сопутствующей патологии у больных РА. Нами изучались группы лекарственных средств и их частота использования. В перечень медикаментозной терапии входили гипотензивные, антиагреганты, статины, антибиотики, сахароснижающие и ИПП (таблица. 4.6).



**Таблица 4.6. - Частота и структура медикаментозной терапии сопутствующей патологии у больных РА**

Наименование классов препаратов	Частота приема	
	Абс.	%.
–Гипотензивные препараты	122	71,7
– Ингибиторы протонной помпы и другие желудочно-кишечные препараты.	117	68,8
– Антибиотики и уросептики	52	30,5
-Антиагреганты	30	17,6
– Статины	20	11,7
– Сахароснижающие	19	11,1
– Препараты Са	13	7,6
– Ангио и кардиопротекторы	11	6,4

В процессе наблюдения (в течение года) 27% больных отказались от приема (временно) НПВП и БПВП, либо препарат был заменен на другую группу. В 21,9% случаев этому способствовало обострение процесса или его тяжесть (таблица. 4.7).

**Таблица 4.7. - Причины изменения режима лечения у больных РА с сопутствующей патологией (n=170)**

Причины	Abs. ( n=170)	(100%)
1. Желудочно-кишечные		
– обострение язвенного поражения желудка	30	17,6
– обострение хронического холецистита	13	7,6
– обострение хронического панкреатита	10	5,8
2. Повышение АД	11	6,4
3. Анемия	12	7,0
4. Аллергическая сыпь.	8	4,7

Как видно из данных таблицы, наиболее частой причиной (31%) изменения режима терапии явились обострение заболеваний ЖКТ, в 11 случаях повышение АД, и в 5,2 % - нарастание показателей снижения гемоглобина.

Из общего количества обследованных выделена подгруппа (n=42) больных, которым в процессе наблюдения (спустя 12 мес. после первичного обследования)

была оценена эффективность терапии, а также повторно исследовался характер коморбидной патологии (таблица 4.8).

**Таблица 4.8 - Динамика структуры коморбидной патологии у больных РА (n=42)**

Показатель	Исходно	Через 12 мес.	p
Больные с сопутствующей патологией	35 (83,3%)	38 (90,4%)	>0,05
Больные с двумя и > коморбидными состояниями	25 (59,5%)	36 (85,7%)	<0,01
АГ	24 (57,1%)	26 (61,9%)	>0,05
ИБС	14 (33,3%)	17 (40,4%)	>0,05
ЖКТ патологии	27 (64,2%)	34 (80,9%)	<0,05
Патология мочевыводящих путей	17 (40,4%)	20 (47,6%)	>0,05
Анемия	13 (30,9%)	14 (33,3%)	>0,05
СД	8 (19,4%)	8 (19,4%)	>0,05
ОХ	19 (45,2%)	19 (45,2%)	>0,05
Варикозная болезнь нижних конечностей.	8 (19,4%)	9 (21,4%)	>0,05

**Примечание:** p – статистическая значимость различий показателей между исходными данными и через 12 месяцев (по  $\chi^2$  критерию Мак Немара).

В начале исследования сопутствующие заболевания (1) зафиксированы у 35 (83,3%) больных РА, а у каждого второго (59,5%) два и более. В динамике через год (12 мес.) от начала исследования наблюдался рост числа пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями ( $p<0,05$ ). Среди них тенденцию к увеличению имели больные с патологией ЖКТ от 27 (64,2%) до 34 (80,95%) ( $p<0,05$ ).

Таким образом, в клинической практике у больных с воспалительными заболеваниями суставов коморбидные состояния наблюдаются часто и оставляют негативный отпечаток на течение и прогноз РА. Среди множества коморбидных состояний у больных РА наиболее часто встречаются кардиоваскулярные и

желудочно-кишечные заболевания. Это в свою очередь способствует снижению эффективности терапии, увеличивает дополнительные затраты и увеличивает частоту госпитализаций.

Не надо сбрасывать со счетов и отрицательное влияние на течение сопутствующих заболеваний препаратов, применяемых в качестве длительной терапии РА (метотрексат, сульфасалазин, ГКС).

## Глава 5. Коморбидность у больных остеоартрозом

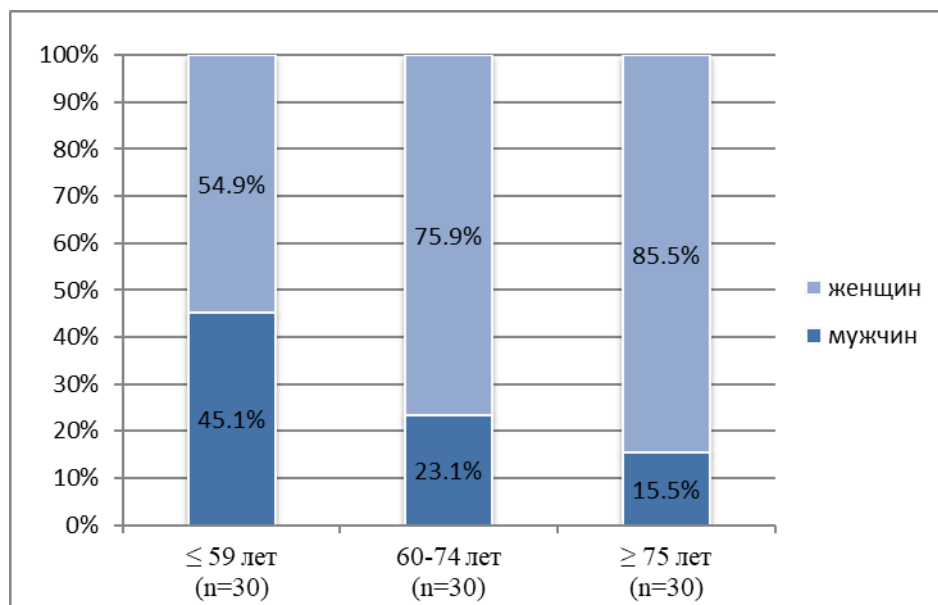
### 5.1. Общая характеристика больных ОА

В группе больных с метаболическими артритами ОА составил большинство (68,1%), в связи с чем мы провели тщательный анализ сопутствующей патологии.

В исследование были включены 90 больных с первичным ОА: женщин – 66 (73,3%), мужчин – 24 (26,6%). Случай вторичного ОА служил критерием исключения.

Распределение больных ОА по возрасту: I группа –  $\leq 59$  лет (n=30), II группа – в возрасте 60-74 года (n=30) и III группа – лица старше 75 лет (n=30). Средний возраст по группам:  $53 \pm 6,1$  лет,  $65,9 \pm 3,31$  и  $77,7 \pm 3,73$  лет соответственно.

Соотношение мужчин и женщин в возрастных подгруппах представлен на рисунке 5.1.



**Рисунок. 5.1. - Половые отличия у больных ОА в разных возрастных категориях**

Как видно из рисунка, в группе больных ОА  $\leq 59$  лет – соотношение женщин и мужчин составило 54,9% и 45,1% соответственно, тогда как в 2-х последующих подгруппах этот разрыв увеличивается в пользу женского варианта: II группе – 75,9% против 23,1% и III группе – 85,5% против 15,5%.

Предрасполагающими факторами развития ОА у женщин с возрастом, такие как гормональная перестройка вследствие пост - и менопаузы, наследственность, ожирение, все чаще характерны для представительниц слабого пола.

Анализ длительности заболевания в зависимости от рентгенологической стадии (по Kellgren и Lawrence, 1957) и степени нарушения функции суставов (по Leguesne, 1982) в разных возрастных категориях представлен в таблице 5.1.

**Таблица 5.1. - Общая клиническая характеристика больных ОА (n=90)**

Признак	≤59 лет (n=30)		60-74 год (n=30)		≥75 лет (n=30)		p
	abc	%	abc	%	abc	%	
Длительность ОА:							
До 5 лет	18	60	11	36,7	7	23,3	<0,001
5-10 лет	12	40	15	50	12	40	<0,05
Более 10 лет	–	–	6	20	11	36,6	>0,05*
Рент. Ст. I ст.	2	6,7	3	10	2	6,7	>0,05
II ст.	15	50	21	70	10	33,3	<0,001
III ст.	13	43,3	4	13,3	17	56,7	<0,001
IV ст.	–	–	2	6,7	1	3,3	>0,05*
НФС (степень).							
0 ст.	4	13,3	3	10	2	6,7	>0,05
I ст.	11	36,7	15	50	10	33,3	<0,05
II ст.	10	33,3	9	30	16	53,3	<0,01
III ст.	–	–	3	10	2	6,7	>0,05*

**Примечание:** p – статистическая значимость различий показателей между всеми тремя группами (по Q-критерию Кохрана; \* - критерию  $\chi^2$ )

Как видно из данных таблицы 5.1, наблюдается прямая корреляция длительности заболевания и возраста. Так, средняя длительность болезни на момент обращения в подгруппе лиц ≤59 лет составила 4,4±3,85, тогда как в группе лиц старших возрастных категорий данный показатель равнялся 8,9±6,91 лет. В подгруппах чаще встречались больные со II и III рентгенологической

стадий. В I подгруппе преобладали больные с I степенью (36,7 %), а у больных старших возрастов чаще встречалась II степень нарушения (53,3 %). ( $p < 0,001$ ).

## 5.2. Частота и структура сопутствующей патологии у больных ОА.

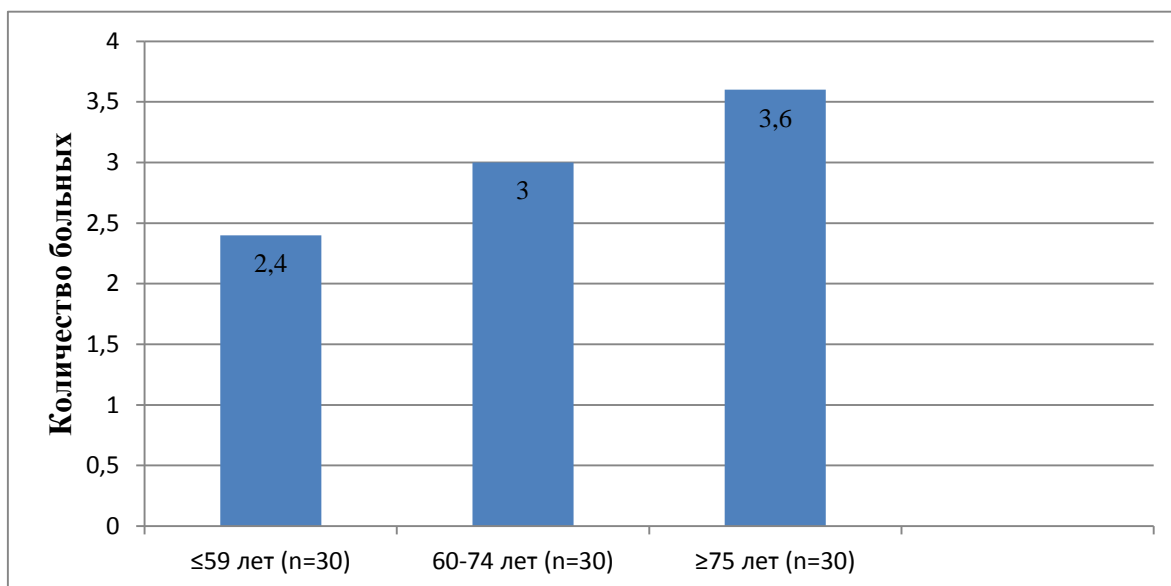
В таблице 5.2 представлены частота и характер коморбидных состояний у больных ОА.

**Таблица 5.2. - Характеристика коморбидности у больных ОА (n=90)**

Нозология	Больные (n=90)	
	n	%
АГ	56	62,2
Ожирение	40	44,4
ИБС ( ИМ в анамнезе)	37 (5)	41,1 (13,5)
Варикозная болезнь нижних конечностей	27	30
СД	18	20
ОХ	47	52,2
Патология ЖКТ	40	44,4
ХСН	10	11,1
ХБП	17	18,8
Нарушение мозгового кровообращения	8	8,8
Нет сопутствующих заболеваний	20	22,2

Как видно из данных таблицы лидирующие позиции занимают больные с АГ –62,2%, на втором месте с ожирением –44,4%, ИБС встречается в 41,1% случаев. Обращает внимание частая встречаемость остеохондроза – 52,2%, патологий ЖКТ –44,4% и варикозная болезнь у 30% пациентов. У 20 больных (22,2%) не наблюдались сопутствующие заболевания. Далее мы сочли необходимым изучить сопутствующую патологию в отдельных возрастных группах: I группа  $\leq 59$  лет (n=30), II группа 60-74 года (n=30), III группа  $\geq 75$  лет (n=30).

Данные по частоте сопутствующих заболеваний у больных ОА в разных возрастных категориях представлены на рисунке 5.2.



**Рисунок 5.2. -Характеристика сопутствующей патологии у больных ОА в разных возрастных категориях**

Возраст является ключевым фактором коморбидности у больных ОА. Данные рисунка свидетельствуют о наличии 3-х и более сопутствующих заболеваний в возрастных группах 60-74 лет (3,0) и в третьей ( $\geq 75$  лет) группе (3,6), против 2,4 в возрастной группе  $\leq 59$  лет.

Характер сопутствующий патологии представлен в таблице 5.3.

**Таблица 5.3. - Характеристика сопутствующей патологии у больных ОА различного возраста.**

Нозология	< 59 лет (n=30)		60-74 года (n=30)		$\geq 75$ лет (n=30)		p
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	
АГ	17	56,6	20	66,6	24	80	<0,01
Ожирение	9	30	14	46,7	8	26,7	<0,01
ИБС (ИМ в анамнезе)	7 1	23,3 3,3	12 2	40 6,7	12 2	40 6,7	<0,01 >0,05
Варикозная болезнь нижних конечностей.	7	23,3	8	26,6	6	20	>0,05
СД	6	20	8	26,7	10	33,3	<0,05

Продолжение таблицы 5.3

ОХ	15	50	17	56,7	18	60	>0,05
Поражение ЖКТ	11	36,7	12	40	20	66,7	<0,001
ХСН	1	3,3	7	23,3	13	43,3	<0,001
Болезни почек и мочевой системы.	9	30	9	30	13	43,3	<0,05
Нарушение мозгового кровообращения	1	3,3	3	10	11	36,7	<0,001
Среднее число сопутствующих заболеваний на одного больного.	2,4		3,0		3,6		

**Примечание:** р – статистическая значимость различий показателей между всеми тремя группами (по Q-критерию Кохрана).

Как видно из данных таблицы, каждая возрастная категория больных ОА находится в ассоциации от 2 до 5, а то и более (0 до 7) сопутствующих заболеваний.

Лидирующие позиции занимают КВЗ в представленных возрастных группах. В сравниваемых возрастных подгруппах (I, II, III) частота АГ встречается в 56,6%, 66,6% и 80% соответственно.

ИБС в возрастной категории 60-74 лет наблюдается чаще и составляет 40%, против 23,3% и 40% в возрастных категориях  $\leq 59$  лет и  $\geq 75$  лет соответственно.

Патология ЖКТ и ожирение наблюдались у 41%, и 44,5 % больных ОА соответственно.

В I возрастной группе ( $\leq 59$  лет) каждый второй страдает остеохондрозом (50 %). Варикозная болезнь встречается с частотой 23,3%, 26,6% и 20% соответственно.

В связи с высокой частотой АГ и ожирения у больных ОА были исследованы клиничко-лабораторные и инструментальные особенности течения ОА в содружестве с АГ и ожирением. Все больные были разделены с учетом пола и возраста на 3 подгруппы. Первую группу представляли пациенты (n=20) подтвержденным ОА без ассоциации с АГ и ожирением (средний возраст –  $57,8 \pm 1,6$  лет), вторая группа – 30 больных (средний возраст –  $59,3 \pm 1,2$  года), с ОА без ожирения, но в ассоциации с АГ II стадии. В третью



группу (n=40) вошли больные с клиническим манифестным ОА в сочетании с АГ II стадии и ожирением (средний возраст  $60,1 \pm 0,9$  года)

Включенные в исследование больные не имели возрастных различий. Среди больных I и II группы характер антропометрических показателей и липидного спектра не выявил значимых различий. Показатели (масса тела, ОТ, ОС, ОТ/ОБ), а также сывороточный уровень ОХС, ХЛПВП, ХЛПНП, ТГ, коэффициент атерогенности у пациентов III группы существенно отличались ( $p < 0,001$ ) от таковых у пациентов I и II групп (таблица 5.4).

**Таблица 5.4. - Клинико-биохимические показатели в разных группах пациентов ОА (n=90)**

Показатель	I группа ОА (n=20)	II группа (ОА+АГ) (n=30)	III группа (ОА+АГ+ожирение) (n=40)	p
Возраст, года	$57,8 \pm 1,6$	$59,3 \pm 1,2$	$60,1 \pm 0,9$	$>0,05$
Женщины, n, %	13 (65%)	20 (66,6%)	27 (67,5%)	
Мужчины, n, %	7 (35%)	10 (33,3%)	13 (32,5%)	
Масса тела, кг	$72,8 \pm 2,4$	$76,7 \pm 1,2$	$98,6 \pm 3,0$	$<0,001$
		$p_1 >0,05$	$p_1 <0,001; p_2 <0,001$	
ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$29,5 \pm 0,7$	$30,2 \pm 0,4$	$37,6 \pm 0,7$	$<0,001$
		$p_1 >0,05$	$p_1 <0,001; p_2 <0,001$	
САД, мм.рт.ст	$126,7 \pm 1,1$	$149,6 \pm 2,3$	$156,3 \pm 3,0$	$<0,001$
		$p_1 <0,001$	$p_1 <0,001; p_2 >0,05$	
ДАД, мм.рт.ст	$79,1 \pm 0,7$	$90,2 \pm 1,2$	$93,4 \pm 1,1$	$<0,001$
		$p_1 <0,001$	$p_1 <0,001; p_2 >0,05$	
ОХС, ммоль/л	$5,9 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,1$	$6,7 \pm 0,1$	$<0,001$
		$p_1 >0,05$	$p_1 <0,001; p_2 <0,001$	
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,48 \pm 0,08$	$2,91 \pm 0,04$	$3,98 \pm 0,07$	$<0,001$
		$p_1 >0,05$	$p_1 <0,001; p_2 <0,001$	
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,59 \pm 0,05$	$1,37 \pm 0,02$	$1,14 \pm 0,03$	$<0,001$
		$p_1 <0,05$	$p_1 <0,001; p_2 <0,001$	
ТГ, ммоль/л	$1,81 \pm 0,08$	$2,06 \pm 0,08$	$2,79 \pm 0,07$	$<0,001$
		$p_1 >0,05$	$p_1 <0,001; p_2 <0,001$	
Коэф. атерогенности	$3,3 \pm 0,1$	$2,49 \pm 0,10$	$5,31 \pm 0,07$	$<0,001$
		$p_1 >0,05$	$p_1 <0,001; p_2 <0,001$	
Стадии ОА:				

## Продолжение таблицы 5.4

I ст.	6 (30%)	4 (13,3%)	4 (12%)	
II ст.	10 (50%)	13 (43,3%)	15 (37,5%)	
III ст.	4 (20%)	13 (43,3%)	21 (52,5%)	

**Примечание:** р – статистическая значимость различий показателей между всеми тремя группами (ANOVA по Н-критерию Крускала-Уоллиса);  $p_1$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой с ОА;  $p_2$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ОА+АГ ( $p_1$ - $p_2$  – по U-критерию Манна-Уитни).

Анализ суставного синдрома в 3-х сравниваемых группах представлен в таблице 5.5.

**Таблица 5.5.-Оценка выраженности болевого синдрома в разных группах пациентов.**

Показатель	I группа ОА (n=20)	II группа (ОА+АГ) (n=30)	III группа (ОА+АГ+ожирение) (n=40)	р
Индекс Лекена (балл) Ме [25q; 75q]	3,7 [3,5;3,9]	7,0 [6,8;7,2] $p_1 < 0,001$	8,2 [7,6; 8,4] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
ВАШ в покое (мм) M±m	8,2±0,1	11,4±0,2 $p_1 < 0,01$	16,9±0,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001
ВАШ при движении (мм) M±m	9,9±0,2	19,6±0,3 $p_1 < 0,001$	24,6±0,5 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

**Примечание:** р – статистическая значимость различий показателей между всеми тремя группами (ANOVA по Н-критерию Крускала-Уоллиса);  $p_1$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой с ОА;  $p_2$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ОА+АГ ( $p_1$ - $p_2$  – по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно из данных таблицы, клинические проявления суставного синдрома в группе пациентов с АГ отличались по функциональным тестам Лекена и ВАШ - имела место выраженность болевого синдрома. По индексу WOMAC уровень суммарной боли также имел свои особенности в сторону усиления болей при ходьбе, в положении стоя и ночных болей.

В III группе пациентов по сравнению с пациентами II группы наблюдались выраженность суставных проявлений ОА: увеличение интенсивности болевого синдрома ( $p < 0,01$ ), локальная болезненность по ходу связочного аппарата

суставов, а у пациентов I группы различия аналогичных показателей были высоко достоверными ( $p < 0,001$ ).

Глюкоза крови и уровень МК в сравниваемых группах пациентов представлены в таблице 5.6.

**Таблица 5.6. -Характеристика углеводного и пуринового обменов в сравниваемых подгруппах**

Показатель M±m	I группа ОА (n=20)	II группа (ОА+АГ) (n=30)	III группа (ОА+АГ+ожирение) (n=40)	p
Глюкоза натощак ммоль/ л	4,62±0,08	4,78±0,12 $p_1 > 0,05$	5,55±0,17 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	<0,001
МК ммоль/л	422,1±2,6	426,3±6,7 $p_1 > 0,05$	553,2±5,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	<0,001

**Примечание:** p – статистическая значимость различий показателей между всеми тремя группами (ANOVA по H-критерию Крускала-Уоллиса);  $p_1$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой с ОА;  $p_2$  – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ОА+АГ ( $p_1$ - $p_2$  – по U-критерию Манна-Уитни).

Показатели углеводного обмена в сравниваемых группах оставались в пределах нормы, при этом в II и III группах имели тенденцию к увеличению. Гиперурикемия у пациентов III группы была значительно выше по сравнению с группами пациентов без ожирения.

Показатели морфо-функциональной характеристики в сравниваемых группах представлены в таблице 5.7.

Как видно из данной таблицы, морфофункциональные параметры сердца у больных с абдоминальным ожирением (III группа) были повышенными. А у больных ОА с наличием мягкой АГ гемодинамические показатели не были отклонены от нормальных значений.

Таблица 5.7. - Морфо-функциональная характеристика у больных ОА.

Показатель	II группа ОА (n=20)	II группа (ОА+АГ) (n=30)	III группа (ОА+АГ+ожирение) (n=40)	p
КДРЛЖ мм.	47,1±1,1	49,3±0,4 p <sub>1</sub> >0,05	52,5±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
КСРЛЖ мм.	29,9±0,9	32,1±0,4 p <sub>1</sub> >0,05	39,8±0,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
КДО ЛЖ, мл	133,3±1,9	132,1±0,5 p <sub>1</sub> >0,05	143,5±0,4 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Толщина ЗСЛЖ мм.	9,8±0,2	10,8±0,3 p <sub>1</sub> >0,05	15,9±0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
ТМЖП, см	9,0±0,2	12,3±0,2 p <sub>1</sub> <0,01	16,9±0,2 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
ММЛЖ,	171,6±1,9	176,1±0,8 p <sub>1</sub> >0,05	204,4±2,3 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми тремя группами (ANOVA по H-критерию Крускала-Уоллиса); p<sub>1</sub> – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой с ОА; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой ОА+АГ (p<sub>1</sub>-p<sub>2</sub> – по U-критерию Манна-Уитни).

Таким образом, АГ в ассоциации с ожирением у больных ОА оказывает отрицательное влияние на выраженность болевого синдрома, а в случае ассоциации АГ и ожирения степень выраженности клинко-функциональных нарушений ОА высока. Ключевая роль принадлежит патогенетическим взаимосвязям между сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими и гормональными сдвигами и ОА. Сочетанное течение ОА, АГ и ожирения способствует статистически значимым ухудшениям показателей Эхо КГ параметров.

## Глава 6. Обсуждение результатов исследования

Продолжительность жизни при хронических неинфекционных заболеваниях во второй половине двадцатого и начала нынешнего столетия благодаря крупным достижениям фундаментальных исследований в иммунологии, генетике, патоморфологии и физиологии имеет тенденцию к росту. Тем не менее приоритетный проект второго десятилетия XXI века, обозначенный ВОЗ-ом, представляет собой профилактику и лечение, направленные на повышение качества жизни (КЖ) населения мира [94].

Наглядные примеры улучшения ситуации повлекли за собой ожидаемое увеличение числа больных с несколькими болезнями хронического течения (коморбидность). Так, по данным ряда авторов, количество больных с пятью и более коморбидными состояниями увеличилось с 42% в 1994 г. до 58% в 2003-2008 гг. [126, 132].

Рост коморбидности связан с возрастом. Цифры свидетельствуют о росте индекса коморбидности  $>3,0$  у 80% лиц пожилого возраста [13, 34, 42, 253]. Наличие двух и более заболеваний приводит к росту трехлетней смертности и, по данным исследований, достигает 82%. [196, 210].

Данная тенденция в ближайшем будущем сохраняется, что вызывает повышенный интерес специалистов разного профиля к проблеме полипатии [42]. Масштабность проблемы привела к созданию международного научного общества мультиморбидности (International Research Community on Multimorbidity – IRCM), а число зарегистрированных публикаций в базе данных Medlin по ключевому слову «мультиморбидность» возросло почти в 5 раз в разрезе 2000-2012 гг. [42, 218].

БКМС, включая РЗ, объединены в МКБ в XIII классе и сегодня являются основным объектом научной и практической деятельности ревматологов и терапевтов [51, 101, 207].

Для большинства РЗ свойственно хроническое прогрессирующее течение, приводящее к ранней инвалидизации. Так, в США РЗ занимают лидирующие позиции среди основных причин нетрудоспособности взрослого населения в

возрасте 17-72 лет [265]. Первичный выход на инвалидность пациентов с РЗ у жителей РФ среди взрослого населения занимает 3 место (рассчитываемого на 10 тыс. населения), уступая лишь КВЗ и новообразованиям. При этом в России ежегодно более 80 тыс. взрослого населения становятся инвалидами в связи с заболеваниями опорно-двигательного аппарата [32, 81].

По показателю распространенности РЗ занимают третье место и на четвертом месте среди других классов болезней по первичной заболеваемости [83]. Недавно проведенное скрининговое исследование 23,5 тыс. взрослого населения России выяснило, что на протяжении жизни более 40% жителей имеют суставные жалобы [101].

В РТ в 2014 году проведен скрининг, путем анкетирования взрослого населения (n=3000) на предмет наличия ревматических жалоб. Результаты опроса показали, что 57,3% населения имели суставные жалобы и их частота увеличивается с возрастом, чаще у лиц женского пола [85].

Современная ревматология рассматривает иммуновоспалительные и метаболические РЗ, как факторы риска развития тяжелых сопутствующих хронических состояний [1]. Больной с ревматологической патологией сам по себе сложен для курации из-за высокой коморбидности. Большинство ревматологических больных длительное время вынуждены принимать базисные препараты и проблема состоит в подготовке и подборе базисных препаратов во избежание фатальных осложнений.

С другой стороны, частыми спутниками РЗ, определяющими прогноз и продолжительность жизни, являются кардиоваскулярные болезни [276]. В реальной клинической практике перед ревматологом стоит задача в правильном подборе лекарственной терапии, ибо чисто механически переносить кардиологические рекомендации для лечения сердечно - сосудистой системы при РЗ чревато необратимыми последствиями.

В связи с этим представляется целесообразным представить результаты комплексной оценки коморбидных состояний у больных РЗ, а также вопросы, связанные с их влиянием на тяжесть течения суставных и внесуставных

проявлений у наиболее часто встречающихся ревматологических болезней – РА и ОА.

Работа проводилась в 2 этапа:

I этап – ретроспективный анализ медицинской документации (n=342) больных, находившихся на стационарном лечении в ГУ «ГМЦ №2 им. акад. Таджиева» (г. Душанбе) за период 2014-2016 гг. на предмет изучения сопутствующих состояний у больных с РЗ.

II этап – одномоментное сравнительное исследование в которое были включены 260 пациентов, из них 170 с РА и 90 больных с ОА.

Всего прошли стационарное наблюдение 342 больных с РЗ, из которых 76% (n=260) составили больные с РА и ОА. Это очевидно, ибо стационарные больные с патологией суставов в большинстве случаев поступают в виду их многочисленности и периодичности мониторинга базисной терапии.

Мужчин было 111 (32,4%), женщин – 231 (67,5%). Средний возраст больных с РЗ составил  $48,7 \pm 7,1$  лет.

Множество публикации последних лет посвящены вопросам хронического прогрессирующего воспалительного процесса при РЗ, приводящего к высокому риску КВЗ [146, 189, 275]. Зачастую кардиоваскулярные катастрофы утяжеляют клиническое течение и в значительной степени влияют на исходы целого ряда РЗ [43, 198].

В наших исследованиях на предмет коморбидных состояний у больных РЗ с наибольшей частотой встречалась КВП. Среди них АГ занимает первое место и встречается почти у каждого второго пациента – 48,5%, ИБС в 34,5% случаев. Немаловажную роль в течение РЗ играют и гастропатии. У наблюдаемых нами больных поражение ЖКТ имело место в 42,3% случаях. Причин столь высокого процента патологических состояний органов пищеварения несколько. Сыграли роль такие факторы, как длительный прием НПВП и БП, бесконтрольное назначение симптоматической и ГКС терапии, низкая приверженность к дополнительной противоязвенной терапии и др. Несмотря на то, что результаты исследований последних лет свидетельствуют о благоприятной

тенденции и снижении частоты серьезных осложнений ЖКТ у больных ЖКТ [29] связаны с широким внедрением НПВП и мощной гастропротективной терапией, примеры наших наблюдений пока еще далеки от совершенства.

Сегодня ОП при РЗ активно обсуждается в литературе и является междисциплинарной проблемой, с которой сталкиваются врачи различных специальностей. ОП при РЗ рассматривают с позиции действия аутоиммунного воспаления на костный метаболизм, а также формирования побочных эффектов от приема ГКС и НПВП. По данным различных авторов, ОП при РЗ колеблется в диапазоне 20% и 72%. Анализ ОП у наблюдаемых нами больных составил 36,8%.

РЗ и половая избирательность являются предметом дискуссии ревматологов, и сегодня большинство РЗ имеют особенности клинического течения в зависимости от пола [255]. Мы сочли целесообразным представить частоту и характер коморбидных состояний у больных с РЗ в контексте половой принадлежности. Результаты показали, что структура сопутствующих заболеваний у женщин и мужчин имеет различия. Так, у женщин с высокой частотой встречаются после КВП гастропатии и болезнь почек – 37,4% и 34,8% соответственно, а для мужчин свойственен условный «мужской портрет» ревматологического больного. Это мужчина с развернутым кардиологическим континуумом (АГ, ИБС) с избыточным весом и сердечной недостаточностью, которая усугубляется дыхательной недостаточностью за счет ХОБЛ.

Суммарный индекс коморбидности среди ревматологических больных составил – 2,9, при этом наибольшее количество (4,5) у больных ОА, подагрой (3,8) и РА (3,4).

Для получения более детальной картины коморбидности по нозологической структуре РЗ больные были распределены на 2 группы: I группа (n=112) с метаболическими артритами (ОА+подагра) и II группа (n=190) с иммуновоспалительными РЗ (РА+РеА). Результаты свидетельствуют, что в двух сравниваемых подгруппах с наибольшей частотой встречались кардиоваскулярные заболевания (63,3% и 58,4%) соответственно ( $P > 0,05$ ). У пациентов I группы ожирение сопутствовало в 45,5% случаев и поражение ЖКТ



43,7%. Во II подгруппе на втором месте стоят болезни ЖКТ (50,5%) и замыкают тройку лидерства ХБП (33,1%) и ОП (32,1%).

Таким образом, у больных с РЗ диапазон сопутствующих состояний весьма широк и имеет прямую корреляцию от вида патологии и пола. Лидирующие позиции при всех группах РЗ занимают КВЗ.

РА в структуре РЗ занимает лидирующее место, в особенности в когорте стационарных больных [48, 243]. Дебют заболевания приходится на 30-55 лет, когда больной уже имеет ряд сопутствующих заболеваний или же их приобретает [33].

Несомненно, коморбидные состояния влияют на течение и исход РА и тем самым происходят изменения в тактике ведения и подбора медикаментозной терапии.

Патогенетические взаимосвязи сопутствующих состояний и РА остаются предметом дискуссии исследователей. Так, по некоторым данным [123, 138, 185, 214] риск развития КВЗ у больных РА напрямую связан с активностью воспалительного процесса. При этом ассоциация РА и онкологических заболеваний крайне редка. В то же время частоту патологии ЖКТ и инфекционных болезней связывают с терапией РА [244].

По мнению ряда авторов [16, 193], реализация современной стратегии лечения РА до достижения цели –Tread to Target – возможна лишь с учетом вклада мультиморбидного окружения. В этом аспекте представляется важным обсудить результаты изучения частоты и структуры сопутствующих состояний, а также влияние на течение, исход и подбор терапии больным РА. В нашем наблюдении были обследованы 170 больных РА (женщин=131, мужчин =39), находившихся под наблюдением специализированного ревматологического отделения ГУ «ГМЦ№2» (г. Душанбе) в период с 2014-2016 гг. (средний возраст  $51,2 \pm 5,6$  года), продолжительность РА  $10,8 \pm 9,8$  лет). Верификация диагноза установлена в соответствии с классификационным критерием принятым на пленарном заседании «АРР» ассоциации ревматологов России в 2007 году. В целом, у обследованных больных РА изучали сопутствующие заболевания с

применением количественной оценки коморбидного статуса и определением 10-летней выживаемости по индексу Charlson, характер терапии с учетом сопутствующих состояний.

Результаты показали, что из 170 больных РА –152 (89,4%) имели сопутствующую патологию различного характера, при этом у 105 (61,7%) регистрировались 2 и более коморбидных состояния. Полученные нами результаты и многочисленные сообщения в литературе [49, 164] свидетельствуют о высокой морбидности у больных РА.

Сегодня нет сомнений, что вероятность развития сердечно-сосудистых катастроф находится в тесной взаимосвязи с хроническим воспалением при РА [69, 153].

Результаты наших наблюдений согласуются с данными других авторов и исследований [33, 58]. В перечне коморбидных заболеваний у обследованных нами больных лидирующие позиции занимают КВП, чаще всего АГ. При этом, у 103 (60,5%) АГ зафиксирована уже на стадии развернутой картины РА. Частота ИБС составила (n=58) 34,3%, преобладали стенокардия напряжения III-IV функционального класса. ИМ и инсульты встречались реже-6,4% и 1,1% соответственно, что совпадает с данными других авторов [33, 68, 259, 274].

Анализ литературных данных показал, что эволюция атеросклеротических компонентов у больных РА наблюдается с частотой 23-24% [67]. По данным большинства исследователей, частота ИМ и ОНМК у больных РА встречается в 5,5% и 1,9% случаев соответственно [124, 226, 259].

Патологии ЖКТ у исследуемых больных РА занимают вторую позицию и составили 42,9% (n=74). Высокая частота гастропатий находит своё объяснение, возможно, частым порой бесконтрольным назначением НПВП и ГК в качестве симптоматической терапии. Наши наблюдения и исследования в последние годы [98] свидетельствуют о высокой частоте гастропатий у больных с РЗ.

В РТ проблема патологий ЖКТ и вытекающих грозных осложнений у больных с РЗ представляется достаточно серьёзной в виду существования ряда факторов. Это редкое применение селективных С-НПВП, бесконтрольное

использование неселективных НПВП в виду их доступности, а также отсутствие четких знаний практикующих врачей по вопросу профилактики данной проблемы.

Низкая физическая активность и частое использование ГК зачастую способствуют развитию остеопении и ОП [121, 133]. Как правило, при постановке диагноза используется термин «вторичный остеопороз», который с одинаковой частотой встречается у мужчин и женщин и во всех возрастных группах. По данным литературы, распространенность ОП у больных РА колеблется от 10 до 67% [255]. В нашем исследовании ОП встречается в 33,4% (n=57) случаев, средний возраст составил 55 лет. В большинстве случаев ОП протекал бессимптомно, а у 19,4% пациентов наблюдался перелом в анамнезе.

Перелом головки бедренной кости в 2 раза чаще наблюдается при РА, по сравнению с общей популяцией. Риск формирования ОП у больных РА высок и при использовании даже низких доз ГКС в два раза выше [102, 150]. При этом, ревматологи не всегда используют адекватную терапию, хотя тяжелые последствия и осложнения очевидны [226]. В наших наблюдениях только 2,1% больных РА принимали бифосфонаты. Столь низкий процент назначения специфического лечения больным РА можно объяснить, во-первых, дороговизной курсового лечения; во-вторых, низкой приверженностью пациентов к препаратам; в-третьих, малой информированностью врачей о ОП при РА.

Последние данные литературы [166] свидетельствуют о высокой частоте СД у больных РА, что достигает 20%. В возрастном аспекте имеются свои особенности, а в популяции среднего возраста составляет 4-8%. В наших наблюдениях частота СД равна 15,2% (n=26). В работах М. С. Wasco и соавт. ассоциация РА и СД примерно приравнена к популяционной [141, 178]. Вышесказанное свидетельствует о дефиците информации по вопросу патогенеза механизмов аутовоспаления и нарушения углеводного обмена у больных РА. Соответственно требует дальнейшего углубленного изучения.

Одной из основных задач исследования был подсчет показателя 10-летней выживаемости по оценке индекса Charlsona. Почти у половины больных (48,2%)

значение индекса варьировал от 0 до 2 баллов, от 3 до 4 баллов у 44,7% больных, у других 18,2% больных этот показатель был выше 5 баллов, отметим, что ИК коррелировал с возрастом ( $r=0,82$   $p<0,05$ ).

Согласно задачам исследования, нами проведена оценка лекарственной терапии сопутствующей патологии у больных РА. Данные анализа частоты и группы лекарственной терапии свидетельствовали о высоком использовании антигипертензивных (71,7%) и ингибиторов протонной помпы (68,8%). Немаловажное место занимали антибиотики и уросептики (30,5%).

Известно, что в процессе длительной терапии у больных РА меняется режим лечения в виду активизации сопутствующей патологии [135]. В наших наблюдениях этот факт имел место и процессе 12 месячного наблюдения, мы зафиксировали эпизоды временного прекращения БПВП в 27% случаях, из которых в 21,9% случаев это было обусловлено тяжестью сопутствующей патологии.

Кроме того, была выделена подгруппа ( $n=42$ ) больных РА, где в течение 12 мес. изучалась динамика частоты сопутствующей патологии. Так, прирост сопутствующей патологии 2 и более заболеваний в среднем увеличился на 12%.

Таким образом, диапазон сопутствующей патологии у больных РА весьма широк, кардиоваскулярные и патологии ЖКТ занимают лидирующие позиции. Это в свою очередь способствует снижению эффективности терапии, частоты госпитализации и, соответственно, вытекающие отсюда дополнительные затраты.

В последние десятилетия определение ОА претерпевает ряд изменений. Так, традиционно ОА рассматривался как «хроническое прогрессирующее заболевание суставов с неизвестной причиной, в основе которого лежат дегенерация суставного хряща, а также эрозивные перестройки субхондральной кости, клиническим проявлением которого является умеренно или ярко-выраженный синовит» [87].

Сегодня же ОА воспринимается, как воспалительный катаболизм суставного хряща, имеющий агрессивное течение и требующий активной противовоспалительной терапии [88].

Известно, что для ОА высока половая и возрастная избирательность [111, 143, 224]. В нашем исследовании из 90 пациентов ОА 66 (73,3%) составили женщины, средний возраст которых 65,6 лет. Наблюдаемые больные в зависимости от возраста распределены на подгруппы: I группа <59 лет (n=30) ср. возраст -  $53 \pm 6,1$  лет; II группа – 60-74 года (n=30) средний возраст  $65,9 \pm 3,31$  и III группа – >75 лет (n=30) средний возраст  $-77,7 \pm 3,73$  лет.

В литературе долгое время упоминания о сочетании метаболических артритов и КВЗ ограничивались констатацией фактов высокой частоте выявления у больных ОА и подагрой нарушений углеводного и липидного обмена, ожирения, АГ, КВП [115, 160].

В последние годы эти данные пополняются результатами исследований, демонстрирующих высокую частоту у больных метаболическими артропатиями кардиоваскулярных и обменных нарушений.

По данным различных авторов [227, 272], к факторам риска смертности ОА относятся активность процесса, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний. Данные литературы последних лет причисляют ОА к болезням с высоким индексом коморбидности [103, 217, 275]. Практические наблюдения показывают, что отсутствуют больные с ОА, у которых нет сопутствующих болезней. Так, у больного с ОА в возрасте >50 лет в содружестве находятся в среднем 5 и более сопутствующих болезней. В наших наблюдениях частота сопутствующих заболеваний в различных возрастных категориях следующая в возрастной категории >75 лет – 3,6; 60-74 лет – 3 и  $\leq 59$  лет – 2,4.

По данным ряда исследователей [105, 111, 190], наиболее частыми спутниками ОА являются АГ, ИБС, ожирение, что объясняется их общностью патогенетических механизмов [186, 220, 266].

Вопрос воспалительного генеза атеросклероза широко обсуждается медицинской общественностью. Диапазон частоты АГ у больных ОА, по данным Medline, колеблется в районе 48-65%, а у пациентов >80 лет эта цифра больше 65% [2, 86, 135].

В наших наблюдениях частота АГ в исследуемых возрастных группах

составляет 56,6%; 66,6% и 80% –соответственно. При изучении факторов риска ОА и АГ отмечают немаловажную роль дополнительных факторов, к которым относятся длительный прием НПВП, боль в суставах и функциональная недостаточность суставов [28, 29, 71, 98, 247]. В наших наблюдениях мы чаще сталкиваемся с бесконтрольным назначением НПВП, при этом доминируют неселективные НПВП с выраженным кардиотоксическим эффектом. Так, проведенный опрос врачей по Республике выявил предпочтение в назначении НПВП, более половины опрошенных в своей практике используют Н-НПВП (индометацин, диклофенак) в виду их доступности и низкой стоимости [98].

Ожирение – в мировой медицинской литературе определяется как национальная проблема и по данным ВОЗ, более 1 млрд. взрослого населения планеты страдают ОА [11, 17, 31]. При этом соотношения развития ОА и индекса массы тела имеют прямую корреляцию [36, 55, 77]. Многочисленные исследования [112, 186, 209, 220, 245] продемонстрировали взаимосвязь ожирения и интенсивности боли в суставах (ВАШ). И это можно объяснить общностью патогенетических механизмов ОА и ожирения, где немаловажную роль играет цитокиновая активность [192, 202, 207]. Наши наблюдения подтверждают вышеуказанные гипотезы и частота ожирения в трех возрастных группах составила 30%; 46,7% и 26,7%; а в целом у 44,4% больных ОА.

В связи с высокой частотой АГ и ожирения у больных ОА нами были сформулированы группы пациентов, рандомизированных по возрасту и полу. В первую группу (n=20) вошли пациенты с ОА без АГ и ожирения, средний возраст –  $58,1 \pm 6$  лет, Во вторую группу (n=30) включены больные с ОА и АГ II стадии без наличия ожирения, средний возраст  $59,3 \pm 1,2$  года. В III группу (n=40) включены пациенты с верифицированным ОА, у которых АГ II стадии сочеталась с ожирением. Анализ суставного синдрома в трёх сравниваемых подгруппах продемонстрировал выраженность болевого синдрома и суммарного теста Лекена и ВАШ в II и III группах: 3,7; 6,9; 8,2 балла соответственно ( $p < 0,01$ ). Сывороточный уровень МК у больных III группы был достоверно выше в сравнении с пациентами I и II группами без ожирения.

Использование неинвазивных методов диагностики, таких как эхокардиография (Эхо-КГ), позволяет диагностировать на ранних стадиях ОА с сопутствующей кардиометаболической патологией. «Ремоделирование отделов сердца» – часто встречаемый в литературе термин, который по данным ряда исследователей является независимым фактором риска ухудшающий прогноз заболевания [64].

В наших исследованиях изучались морфофункциональные параметры сердца в сравниваемых группах. Результаты показали, что все морфофункциональные параметры сердца в подгруппе ОА с ожирением (III группа) оказались достоверно выше. Так, показатели КСРЛЖ и КДРЛЖ в сравниваемых группах составляют:  $47,11 \pm 0,29$  –  $49,3 \pm 0,4$   $52,7 \pm 0,33$  и  $29,91 \pm 0,9$  –  $32,1 \pm 0,4$  –  $39,8 \pm 0,31$  соответственно.

Таким образом, тяжесть суставного синдрома у больных ОА в ассоциации с АГ и ожирением достоверно выше, а в случае сочетания АГ и ожирения, последнее влияет на тяжесть клинических проявлений. Этому свидетельствуют патогенетические взаимосвязи метаболических, кардиоваскулярных и воспалительных изменений при ОА. Сопутствующие остеоартрозу АГ и ожирение негативно влияют на показатели морфофункциональных параметров сердца.

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. У больных РЗ определяется от двух и более сопутствующих заболеваний. Частота, характер и индекс коморбидности находятся в прямой зависимости от вида РЗ и пола. Наибольшее количество сопутствующих заболеваний наблюдалось у больных ОА и РА. Среди сопутствующих состояний у больных РЗ лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания [3–А, 4 –А, 5 –А, 6–А, 7 –А, 9–А, 10–А].
2. Коморбидные состояния у больных РА встречаются часто (89,3%), а в 61,7% случаев наблюдалось существование нескольких сопутствующих заболеваний (двух и более). Среди сердечно-сосудистой патологии превалирует АГ (60,5%) и ИБС (34,3%), на втором месте вторичный остеоартроз и остеохондроз (59,4%) и замыкают тройку лидерства гастропатии (42,9%). Высок процент остеопороза (33,4%) и заболеваний мочевыводящих путей (32,3%). Выявлена прямая коррекционная взаимосвязь индекса коморбидности и возраста ( $p < 0,05$ ) [5 –А, 6 –А, 7 –А, 9–А, 10–А, 12–А, 13–А, 20–А].
3. Динамическое наблюдение (1 год) частоты коморбидных состояний у больных РА, показал достоверное увеличение числа пациентов с несколькими сопутствующими заболеваниями. Анализ медикаментозной терапии у больных РА с сопутствующей патологией выявил ряд особенностей: антигипертензивные и ингибиторы протонной помпы являлись наиболее часто назначаемыми средствами: 71,7% и 68,8% соответственно. Каждый третий больной изменил режим патогенетической терапии в виду обострения патологии ЖКТ, повышения АД и снижения показателей гемоглобина [1–А, 5 –А, 6 –А, 7–А, 9–А, 10–А, 16–А].
4. У больных ОА с высокой частотой наблюдались АГ и ожирение, что коррелировало с возрастом. Кроме того такое сочетание которых усугубило тяжесть суставного синдрома по суммарному тесту Лекена и ВАШ [1–А, 5 –А, 6 –А, 7–А, 9–А, 10–А, 16–А].



5. Наличие ожирения и артериальной гипертензии у больных ОА отрицательно влияет на морфофункциональные показатели сердца, а также на показатели углеводного и липидного обменов [3–А, 4–А, 11–А, 15–А, 17–А].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Наличие сопутствующей патологии у больных с ревматическими заболеваниями (иммуно-воспалительными и метаболическими) способствуют негативному влиянию на клиническое течение, снижает эффективность проводимой терапии и увеличивает частоту госпитализации.
2. В протоколах стандартного обследования больных с РЗ, помимо суставного синдрома, необходимо оценивать функциональное состояния внутренних органов с акцентом на сердечно-сосудистую систему.
3. Лечение больных РЗ с коморбидными состояниями требует взаимодействия между врачами различных специальностей (кардиологов, гастроэнтерологов, эндокринологов).
4. Наличие высокой частоты кардиоваскулярных заболеваний у больных с РЗ, которое является основной причиной их летальности, необходимо своевременно контролировать и корректировать традиционные факторы риска.

## Список литературы

### Список использованных источников

- [1] Акрамова Э. Г. Эхокардиографические показатели у пациентов с ревматоидным артритом / Э. Г. Акрамова, Л. И. Фейсханова // Российский кардиологический журнал. –2018. –Т.23, №12. –С. 18-24.
- [2] 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.
- [3] Афанасьев И. А Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом: безопасность лечения / И. А. Афанасьев, Н. М. Никитина, А.П. Реброва // Практическая медицина. – 2015. –Т. 2. –С.135-139.
- [4] Афанасьев И. А. Кардиоваскулярная коморбидность у больных ревматоидным артритом с различной эффективностью терапии: автореферат дис. ... канд. мед. наук.: 14.01.22 / И. А. Афанасьев. – Саратов. –2017. – 34 с.
- [5] Базоркина Д. И. Социальная значимость ревматических заболеваний / Д. И. Базоркина, Ш. Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2005. – №6. –С. 79-85.
- [6] Балабанова Р.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах России / Р.М. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. –2014. –Т.52, №1. –С.5-7.
- [7] 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.
- [8] Беленкова Ю.Н. Кардиология: Национальное руководство. / Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2007. – 1232 с.
- [9] Белялов Ф. И. Проблема коморбидности при заболеваниях внутренних болезни / Ф. И. Белялов // Вестник современной клинической медицины. – 2010. –Т. 3, №2. –С. 44-47.

- [10] Беневоленская Л. И. Распространенность, заболеваемость и смертность при ревматических заболеваниях по данным эпидемиологических исследований / Л.И. Беневоленская, М.М. Бржезовский; ВНИИМИ. - М. – 1983.–№2. –С. 102.
- [11] Березняков И.Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности / И.Г. Березняков, И.В. Корж // ММЖ. – 2012. – Том. 18, №4. –С.78-81.
- [12] 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.
- [13] Верткин А. Л. Коморбидность / А. Л. Верткин, А. С. Скотников // Леч. Врач. –2013. –№6. –С. 66-69.
- [14] Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой / В.А. Насонова [и др.] // Современная ревматология. –2007. –№1. –С.31-36.
- [15] Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореферат дис... док. мед. наук: 14.01.22 / Е.А. Галушко. -М., 2011. 23 с.
- [16] Гордеев А. В. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике /А. В. Гордеев, Е.А. Галушко, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. –2014. – Том 52, №4. – С.362-364.
- [17] Денисов Л.Н. Ожирение и остеоартроз / Л.Н. Денисов, В.А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2010. –№3. –С.48-51.
- [18] Десятилетний риск сердечно-сосудистых осложнений у больных ревматоидным артритом / Е. В. Герасимов [и др.] // Тер. Архив. –2011.– №5. –С. 14-19.
- [19] Диастолическая дисфункция левого и правого желудочков у больных ранним ревматоидным артритом по назначению базисной противовоспалительной терапии / И. Г. Кириллова [и др.] // Терапевтический архив. – 2015. –№5. –С. 16-23.

- [20] Елисеев М.С. Клиническое значение метаболического синдрома при подагре / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова, В. А. Насонова // Клинический геронтолог. – 2006. – №2. – С.29-33.
- [21] Елисеев М.С. Метаболический синдром при подагре / М.С. Елисеев, Барскова В. Г // Вестник РАМН. –2008. – №6. – С.29-32.
- [22] Елисеев М.С. Нарушение углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности / М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Тер. Архив. –2010. –Том 82, №5. –С. 50-54.
- [23] Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. — М.: Росстат. –2017. –С. 170.
- [24] Изменения факторов сердечно-сосудистого риска и особенностей клинической картины у мужчин с подагрой за прошедшие 20 лет. / А.А. Аль-Нувайрах [и др.] // Современная ревматология. –2011. – №3. –С.25-29.
- [25] Инвалидность населения России, обусловленная ревматическими заболеваниями / О. М. Фоломиева [и др.] // Рос. Ревматология. –2001. – №1. –С. 15-18.
- [26] Казыгашева Е.В. Диабет-ассоциированный остеоартрит-синдром? / Е.В. Казыгашева, В.С. Ширинский, И. В. Ширинский // Медицинская иммунология. –2016. –Т.18, №4. –С. 317-330.
- [27] Каратеев А. Е. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ: предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА-2 / А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2014. –Том 52, №6. –С.600-605.
- [28] 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. –Том. 55, №2. – С. 218-223.
- [29] Каратеев А. Е. НПВП-гастропатия: динамика за 12 лет / А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. –2011. – Том. 49, №3. –С. 20-24.
- [30] Каратеев А.Е. дестабилизации артериальной гипертензии как осложнении терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2018. – № 12 (2). – С. 64-72.
- [31] Кардиоваскулярный риск у больных подагрой / В.Г. Барскова [и др.] // Ожирение и метаболизм. –2006. –Т. 3, №3. –С. 40-44.
- [32] Каримова Г.Н. Кардиоваскулярные и метаболические нарушения при остеоартрозе : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04 – Внутренние болезни / Г. Н. Каримова // Душанбе. – 2015. – 25 с.
- [33] Коморбидность при ревматоидном артрите / Панафидина Т. А. [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Том. 52, №3. – С. 283-289.
- [34] Коморбидные и мултиморбидные состояния в гериатрии (обзор) / Г.Т.Арьева [и др.] // Успех геронтологии. –2011. –Т. 24, №4. – С.612-619.
- [35] Корнетов Н. А. Коморбидность соматических заболеваний и депрессивных расстройств– типичная проблема в современной Медицине / Н. А. Корнетов // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова. –2011. –Т. 18, №4. – С. 38-40.
- [36] Красивина И. Г. Особенности гонартроза у больных ожирением и сахарным диабетом / И. Г. Красивина // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – №3. – С.113-23.
- [37] Кухарчук В. В. Артериальная гипертензия, нарушение липидного обмена и атеросклероз. Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. –М: Медиа Медика, 2005. – С.289-299.
- [38] Лиля А. М. социально- экономические аспекты лечения ревматических болезней / А. М. Лиля // РМЖ. –2001. – №23. –С. 1033.

- [39] Лисицына Т. А. Стрессовые факторы и депрессивные расстройство при ревматических заболеваниях / Лисицына Т. А., Вельтищев Д. Ю., Насонов Е. Л // Научно-практическая ревматология. –2013. –Том 51, №2. –С. 98-103.
- [40] Махмудов Х.Р. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Тreat to target», у больных ревматоидным артритом: дисс... канд. мед. наук: 14.01.22 – ревматология / Х.Р. Махмудов // Оренбург. – 2017. – 158с.
- [41] Маркелова Е.И. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика / Е.И. Маркелова, М.С. Елесева, В.Г. Барскова // Современная ревматология. –2012. –№4. – С. 23-29.
- [42] Надаль-Гинард К. Когда одно мешает другому-коморбидность на злобе дня / К. Надаль-Генард // Новая медицина тысячелетия.–2012. –№6. –С.22-24.
- [43] Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С.4-9.
- [44] Насонов Е. Л. Достижения ревматологии в XXI веке / Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2014. – 52(2). – С.133-140.
- [45] Насонов Е.Л. Метотрексат при ревматоидном артрите – 2015: новые факты и идеи / Насонов Е.Л. //Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53(4). – С. 64-76.
- [46] Насонов Е. Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии / Е. Л. Насонов // Вестник РАМН. –2003. –Т.7. – С. 6-10.
- [47] Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С.4-9.

- [48] Насонов Е. Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов [и др.]: под ред. Е.Л. Насонова, – М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2008. –С. 290-588.
- [49] Насонов Е. Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е. Л. Насонов, Д. Е. Каратеев, Н. В. Чичасова // Научно-практическая ревматология. – 2013. – 51(6). – С.609-22.
- [50] Насонов Е. Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова, Д. С. Новикова // Терапевтический архив. – 2016. – №5. –С. 4-11.
- [51] Насонова В. А. Медико-социальное значение XIII класса болезней населения России / В. А. Насонова, О. М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. – 2001. –№1. – С.7-11.
- [52] Насонова В. А. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям (The bone and Soint Decade 2000-2010) / В. А. Насонова // РМЖ. – 2000. –№9. –С. 369-372.
- [53] Насонова В. А. О всемирной декаде костно-суставных заболеваний / В. А. Насонова, Ш. Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. 2000. – Том 38, №4. –С. 234-238.
- [54] Насонова В. А. Остеоартроз - проблема полиморбидности / В. А. Насонова // Consilium Medicum. –2009. –Т.11, №2. –С.5-8.
- [55] Насонова В. А. Остеоартроз и ожирение: клинико-патогенетические взаимосвязи / В. А. Насонова // Профилактическая медицина. –2011.–№1.– С.29-37.
- [56] Насонова В.А. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой / В.А. Насонова, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова // Современная ревматология. –2007. – №1. – С. 31-36.

- [57] Насонова В.А. Медико-социальное значение XII класса болезней населения России / В.А. Насонова, О.М. Фоломеева // научно-практическая ревматология. –2001. – №1. – С.7-11.
- [58] Никитина М.Н. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / М.Н. Никитина [и др.] // Современная ревматология. –2015. –№1. – С.39-43.
- [59] Никитина Н. М. Коморбидность у больных ревматоидным артритом / Н. М. Никитина, И. А. Афанасьев, А. П. Ребров // Научно-практическая ревматология. –2015. –Т. 53, №2. –С.149-155.
- [60] Новикова Д. С. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите / Д. С. Новикова, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. –2011. –№3. –С. 52-68.
- [61] Одилзода И.Ё. Комплексная Клинико-лабораторная и инструментальная оценка состояния сердечно-сосудистой системы у больных псориатическим артритом / И.Ё. Одилзода, Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов // Авчи Зухал. – 2019. –№ 4. – С. 53-61.
- [62] Остеоартроз у кардиологического больного: как то происходит /А.В. Наумов [и др.]// кардиология. –2014. –№2. –С.121-131.
- [63] Оценка сердечно-сосудистого риска у больных ранним ревматоидным артритом в рамках исследования РЕМАРКА / Д. С. Новикова [и др.] // Научно-практическая ревматология. –2015. –№1. –С.24-32.
- [64] Петров А. В. Эхокардиографические признаки нарушения геометрии миокарда и экспрессия некоторых гуморальных иммунных факторов у больных РА/ А. В. Петров, А. А. Алексеева // Украинский ревматологический журнал. –2010. –№3 (41). – С.51-55.
- [65] Побегай О. И. Особенности течения АГ у больных ОА: автореф. дисс. ...канд. мед. наук: 14.01.22. / Побегай О. И. –С.-Петербург. –2010. –29 с.
- [66] Полипрагмазия: гериатрические аспекты проблемы / Лазебник Л. Б. [и др.] // Consilium Medicum. –2007. –Т. 9, №12. –С. 29-34.



- [67] 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. –Том.56, №3. – С. 272-279.
- [68] Попкова Т. В. Сердечно-сосудистая заболевание при ревматоидном артрите: новые данные // Т. В. Попкова, Д. С. Новикова, Е. Л. Насонов / Научно-практическая ревматология. –2016. – Том 54, №2. – С. 122-128.
- [69] Попкова Т.В. Атеротромбоз при аутоиммунных заболеваниях: современное состояние проблемы / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Consilium medicum. –2008. – Том. 10(11). –С.128-35.
- [70] Поровский Я. В. Коморбидность в врачебной практики / Я. В. Поровский, Ф. Ф. Тетенев // Сибирское медицинское обозрение. –2015. –№4. –С. 5-10.
- [71] Прием НПВП и патология пищевода: связь с основными симптомами гастроэзофагеальной рефлексной болезни (ГЭРБ), частота развития и факторы риска эрозивного эзофагита / А. Е Каратеев [и др.] // Экспер клин гастроэнترول. –2008. –№3. –С.11-16.
- [72] Пузырев В. П. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека / В. П. Пузырев, А. Н. Кучер // Генетика. – 2011. – Т.47, №12. –С.1573-1585.
- [73] Пузырев В. П. Генетические основы коморбидности у человека / В. П. Пузырев // Генетика. –2015. –Т. 51, №4. –С. 491-502.
- [74] 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.
- [75] Ревматоидные в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (Raiser) / О. М. Фоломеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. –2010. –№1. – С.50-58.

- [76] Сравнительная оценка Особенностей гемодинамики у пациентов с ревматоидным артритом и артериальной гипертензией / Ю. Э. Терегулов [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. –2015. –Т.11, №2. – С. 144-149.
- [77] Стребкова Е.А. Остеоартроз и ожирение (обзор) / Е.А. Стребкова, Л.А. Алексеева // Научно-практическая ревматология. –2014. – №4. –С.542-552.
- [78] Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) / Е.А.Галушко [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2009. – Т. 47,№ 1. –С. 11-7.
- [79] Суприн Э. В. Коморбидность при остеоартрозе у пожилых пациентов: выбор тактики лечения / Э. В. Суприн // Рациональная фармакотерапия. – 2013. –Т.28, № 3. –С. 47-52.
- [80] Факторы риска подагры: половые различия / М.С. Елисеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. –2011. –Том 49,№6. –С.27-30.
- [81] Фоломеева О. М. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в РФ. / О. М. Фоломеева, Ш. Ф. Эрдес // Российская ревматология. М.: «Медицина». – 2009. – С.78-86.
- [82] Фоломеева О. М. Ревматические болезни в России в XII века / О. М. Фоломеева, В. А. Насонова // Научно-практическая ревматология. – 2003. –№1. –С.6-10.
- [83] Фоломеева О.М. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER) / О.М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. –2010. – №1. –С.50-60.
- [84] Хазов В. С. Доказательная медицина - ступенька вверх по лестницы познания или движение по кругу?/ В. С. Хазов // Архив внутренней медицины. –2012. –№3 (5). –С. 65-68.

- [85] Характеристика ревматологической патологии в республике Таджикистан на стационарном этапе / С.М. Шукурова [и др.] // Научно-практическая ревматология. –2014. –№4. –С. 530-534.
- [86] Хамроева З.Д. Оценка клинического течения и особенностей лечения остеоартроза у лиц пожилого и старческого возраста : автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.22 – Ревматология / З.Д. Хамроева // Москва. – 2016. –26 с.
- [87] Хитров Н.А. Остеоартроз –болезнь с воспалительными и катаболическими процессами в суставах / Н.А. Хитров// Трудный пациент. –2012. –Т.10. – №1. –С. 41-45.
- [88] Хитров Н.А. Остеоартроз и остеоартрит –патоморфоз названия и прогресс знаний о болезни / Н.А. Хитров // РМЖ. –2011. –№25. –С.15-25.
- [89] Хитров Н.А. Остеоартроз. Совокупность клинических форм и сопутствующих заболеваний / Н.А. Хитров // РМЖ. –2015. –№7. – С. 363.
- [90] Храмцова Н. А. Функциональное состояние почек и сердечно-сосудистый риск при ревматоидном артрите / Н. А. Храмцова, А. А. Дзизинский // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2010. –Том. 9, №5. –С.47-52.
- [91] Хрупкость как фактор развития ограничений жизнедеятельности лиц старческого возраста с полиморбидностью / Н. К. Горшунова [и др.] // Российский семейный врач. – 2011. – Т. 15, №4. – С. 55– 56.
- [92] Цурко В.В. Особенности течение подагры в пожилом возрасте. / В.В. Цурко, М.Е. Елисеева, П. А. Воробьев // Тер.архив. –2014. –Том 86, №5.– С. 50-55.
- [93] Ширинский В. С. Коморбидные заболевания - актуальная проблема клинической медицины / В. С. Ширинский, И. В. Ширинский // Сиб. мед. журнал. – 2014. –Т. 29, №1. –С. 7-11.
- [94] Ширинский И. В. Использование статинов - новый подход к терапии аутоиммунных заболеваний / И. В.Ширинский, В. А.Козлов, В. С. Ширинский// Вестник РАМН. –2009. –№2. –С. 26-32.

- [95] Шишкова В. Н. // Особенности современной коморбидной патологии и возможности коррекции в практике терапевта / В. Н. Шишкова // Неврология. – 2016. – №1. – С.58-65.
- [96] Шуба Н.М. Подагра мультиморбидная патология / Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова // Украинский ревматологический журнал. – 2015. –Т.59, №1. – С.72-83.
- [97] Шукурова С.М. Распространенность и структура РБ в республике Таджикистан / С.М. Шукурова, Ф.М. Хамидов // Научно-практический журнал «Авчи Зухал». – 2011. – №1. – С. 21-25.
- [98] Шукурова С.М. остеопороз в ассоциации с ревматическими заболеваниями / С.М. Шукурова, О.Х. Мирзовалиев // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2020. – №1. – С. 71-77.
- [99] Шукурова. С. М. Клинико-эпидемиологическая характеристика суставного синдрома взрослого населения республики Таджикистан / С.М. Шукурова. М.Ф. Ахунова, Б.Р. Шодиев // Вестник Авиценны. – Душанбе. – 2014. – №4 (59). – С.41-46.
- [100] Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / Под ред. П.А. Воробьева. – М.2000: Ньюдиамед. – С.80.
- [101] Эрдес Ш. Ф. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации / Ш. Ф. Эрдес, О. М. Фоломеева // Научно-практическая ревматология. – 2007. –Том 45, №4. –С.4-9.
- [102] A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian study Group on Bone Mass in rheumatoid arthritis / L. Siningaglia [et al.] // J. Rheumatol. –2000. –Vol.27 (11). –P.2582-2589.
- [103] A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation / M.E. Charlson [et al.] // Journal of Chronic Disease. –1987. –Vol.40 (5). –373-383.
- [104] A unifying pathway for essential hypertension / R. J. Jonson [et al.] // Am J Hypertension. –2005. –Vol.18 (3). –P.431-40.

- [105] Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance rises the of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study / N. Yoshimura [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. –2012. –Vol.20 (11). –P.1217-26.
- [106] An audit of recording cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in centres in East. Anglia and the South East / J. Tier [et al.] // *Rheumatology*. –2008. –Vol.47 (8). –P.1252-54.
- [107] Anders H. J. Renal comorbidity in patients with pneumatic disease / H. J. Anders, V. Vielhauer // *Arthritis Res Ther*. –2011. –Vol.(3). –222-32.
- [108] Anti-CCP antibody in patients with established rheumatoid arthritis: Does it predict adverse cardiovascular profile? / S. Arnab [et al.] // *J. Cardiovasc Dis. Res*. –2013. –vol. 4 (2). –P. 102-106.
- [109] Aspden R. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism / R. Aspden, B. Scheven, J. Hutchison // *Lancet*. –2001. –Vol.357 (9262). –P. 1118 -1120/
- [110] Association between weight or body mass index and mass and hand osteoarthritis: a systematic review / E. Yusuf [et al.] // *Ann Rheum Dis*. – 2010. –Vol. 69 (4). –P. 761-765.
- [111] Association of knee osteoarthritis with the accumulation of metabolic risk factors such as overweigt, hypertension, dyslipidemia, and impaired glucose tolerance in Japanese men and women: the ROAD study / N. Yoshimura [et al.] // *The journal of rheumatology*. –2010. –Vol.38. –№35. –921-930.
- [112] Association of comorbidities in Spondoarthritis with poor function? Work disability? and quality of life; results from the assessment of Spondoarthritis international society comorbidities in Spondoarthritis stady / E. Nikiphorou [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. –2018. –Vol.70. –P.1257-1262.
- [113] Barabasi A. L. Network Medicine: a network-based approach to human disease / A. L. Barabasi, N. Gulbahce, J. Loscalzo // *Nat. Rev. Genet*. –2011. –V.12. – №1. –P. 56-68.

- [114] Barnett K. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study / K. Barnett // *Lancet*. – 2012. –Vol. 380 (9836). –P. 37-43.
- [115] Berkowits D. Gout, hyperlipidemia and diabetes interrelationships / D. Berkowits// *JAMA*. –1966. –Vol. 197 (2). –P. 77-88.
- [116] Biomechanical considerations in the pathogenesis of osteoarthritis of the knee / A. Heijink [et al.] // *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy*. –2012. – Vol. 20. –№3. –P. 423-435.
- [117] Body weight, body mass index, and incident symptomatic osteoarthritis of the hand, hip, and knee / S. A. Oliveria [et al.] // *Epidemiology*. –1999. –Vol. 10 (2). –P. 161-6.
- [118] Body mass and osteoarthritic pain: results from a study in general practice / M. A. Cimmino [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatology*. 2013. –Vol.31 (6).–P.843-9.
- [119] Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / Jiang L [et al.] // *Joint Bone Spine*. –2012. –Vol.79 (3). –P. 291-7.
- [120] Body mass index associated with onset and progression of osteoarthritis of the knee but not of the hip: The Rotterdam Study. M. Reijman [et al.] *Ann Rheum Dis*. –2007. –Vol. 66(2). –P.158-162.
- [121] Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo Country Rheumatoid Arthritis register / G. Haugeberg [et al.] // *Arthritis Rheum*. –2000. –Vol. 43 (3). –P. 522 -30.
- [122] Brooks J. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance / J. Brooks, R. Wardurton, I. L. Beales // *Ther Adv chronik Dis*. –2013. –Vol.4 (5). –P.206-22.
- [123] Cardiovascular admissions and mortality in an inception cohort of patients with rheumatoid arthritis with onset in the 1980s and 1990s / N. Goodson [et al.] // *Ann Rheum Dis*. –2005. –Vol.64 (11). –P.1595-1601.

- [124] Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2008. – Vol. 10(2). – P. 30.
- [125] Carmona L. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey / L. Carmona, J. Gabriel, A. Laffon // *Ann Rheum Dis.* – 2001. – Vol. 60 (11). – P. 1040-1045.
- [126] Caughey G. E. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia / G. E. Caughey, A. L. Vitry, A. L. Cibert // *BMC. Public Health.* – 2008. – Vol. 8. – P. 221.
- [127] Choi H. K. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile / H.K. Choi, M. A. de Vera, E. Krishnan // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47. – P. 1567–1570.
- [128] Choi H.K. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H.K. Choi, E.S. Ford, C. Li, G. Curhan // *Arthr Rheum.* – 2007. – Vol. 57 (1). – P. 109-115.
- [129] Cholesterol efflux by high density lipoproteins is impaired in patients with active rheumatoid arthritis / C. Charlis-Schoeman [et al.] // *Ann Rheum. Dis.* – 2012. – Vol. 71(7). – P. 1157-1162.
- [130] Choy E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis: Recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk Predictors and the Impact of treatment / E. Choy // *J Rheumatology (Oxford).* – 2014. – 53 (12). – P. 2143-2154.
- [131] Clinical assessment of the long-term risk of fracture in patients with rheumatoid arthritis / T.P. Van Staa [at al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54 (10). – P. 3104-12.
- [132] Clinical practice guidelines and of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance / C. M Boyd [et al.] *JAMA.* – 2015. – vol. 294, No. 6. – P. 716-724.

- [133] Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study/ Cimmino M.A. [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* –2005. –Vol. 35 (1). –P.17-23.
- [134] Comorbid chronic disease discordant impact on mortality in older People: a 14-year longitudinal population study / G. E. Caughey [et al.] *Epidemiology& Community Health.* –2010. –Vol. 64(12). –P. 1036-1042.
- [135] Comorbid Conditions in the AMICA study patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General practitioners and Specialists. / R. Caporali [et al.] // *Sem Arthr Rheum.* –2005. –Vol. 35. –Issue I. –Suppl. 1.–P. 31-37.
- [136] Comorbidities in patients with osteoarthrosis: frequency and impact on pain and physical function /A. A Leite [et al] // *Rev Bras Rheumatol.* –2011.–Vol.51 (2)-P.118-123.
- [137] Comorbidities, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee [electronic resource] / G. M. Dijk [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders.* –2008. –P.90-95.
- [138] Contribution of congestive Heart failure and ischemic heart disease to excess mortality in rheumatoid arthritis / P. J. Nicola [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2006. –Vol. 54(1). –P.60-67.
- [139] Development of a multimorbidity index: impact on quality of life using a rheumatoid arthritis cohort / H. Radner [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* 2015. – Vol.45. –P.6865-6872.
- [140] Design characteristics of the CORRONA CERTAIN study: a Comparative effectiveness study of biologic agents for Rheumatoid arthritis Patients / D. A. Pappas [et al.] // *BMC Musculoskelet Disort.* –2014. –Vol.15(1). –P.113.
- [141] Diabetes mellitus and insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis: risk reduction in a chronic inflammatory disease / M. C. Wasco [et al.]// *Diabetes care Res (Hoboken).* –2011. –Vol.63 (4). –P.512-521.



- [142] Differential Regulation of Th17 and T Regulatory Cell Differentiation by Aryl Hydrocarbon Receptor Dependent Xenobiotic Response Element Dependent and Independent Pathways / S. Moshinta // *Toxicol Scin.* –2015. –Vol.145 (2). –P.2015.
- [143] Does an increase in body mass index over 10 years affect knee structure in a population-based cohort study of adult women? / S.L. Brennan [et al.] // *Arthritis Res Ther.* –2010. –Vol. 12(4). –R.139.
- [144] Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study / M. J. Peters [et al.] // *Arthritis Rheum.* –2009. –Vol. 61. –P.1571-1679.
- [145] Dynamics of lipid profile, endothelial dependent vasodilatation and carotid intima-media thickness threatening rituximab and methotrexat therapy in patients with rheumatoid arthritis / O. G. Lineva // *Annual Evropen Congress of Rheumatology: Abstracts. Annals of the Rheumatoid Disease.* –2011. – vol. 70. –supl. 3.–P. 613.
- [146] Efficacy of combination of meloxicam and pregabalin for pain in knee osteoarthritis /S. Ohtori [et al.]// *Yenisei Med J.* –2013. –Vol.54 (5). –P.1253-1258.
- [147] Elevated risk of mortality among gout patients: a comparison with the National Population in Taiwan / C.F. Kuo [et al.] // *Joint Bone Spine.* –2011. –Vol.78 (6).–P.577-80.
- [148] Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism / M. Mazzali [et al.] // *Hypertension.* –2001. –Vol.38 (5). –P.1101-6.
- [149] Epidemiology of eight common rheumatic disease in China: a large-scale cross-sectional survey in Beijing / R. Li [et al.] // *Rheumatology (Oxford).* –2012. – Vol. 51, №4. –P. 721-9.
- [150] Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases /L. Siningaglia [et al.] // *Rheum Dis Clin North Am.* –2006. –Vol. 32 (4). –P.631-658.

- [151] Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project / R. M. Conroy [et al.] // *Eur Heart J.* – 2003. – Vol. 24 (11). – P. 987-1003.
- [152] EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other types of inflammatory arthritis / M.J. Peters [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – Vol. 69, № 2. – P.325 – 331.
- [153] EULAR recommendations for the management of Rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.* – 2014. – Vol.73. –P.492-509.
- [154] Evolution of cost structures in rheumatoid arthritis over the past decade / D. Huscher [et al.] // *Ann Rheum Dis.*–2015. –Vol.74 (4). –P.738-745.
- [155] Factors associated with osteoarthritis of the hand in males: data from the Baltimore Longitudinal study of Aging / M. C. Hochberg [et al.] // *Am J Epidemiol.* –1991. –Vol. 134 (10).–P.1121-1127.
- [156] Fam A.G. Gost diet and the insulin resistance syndrome / A.G. Fam // *J Rheumatol.* –2002. –Vol. 29 (7). –P.1350-1355.
- [157] Fang J. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey / J. Fang, M. Alderman // *JAMA.* –2000. –Vol.238. –P. 2404-10.
- [158] Feinstein A. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. / A. Feinstein // *J Chronic Dis.* –1970. –Vol.23 (7). –P.455-69.
- [159] Filipowicz-Sosnowska A. Comorbidities and multimorbidity in rheumatic diseases / A. Filipowicz-Sosnowska // *Reumatologia.* –2019. –Vol. 57. –P. 1-2.
- [160] Fildman E.B. Hypertriglyceridemia in gout /E.B. Fildman, S.L. Wallace // *Circulation.* –1964. –Vol.29 (4). –P.508-513.
- [161] Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W. H. Diets // *JAMA.* –2002. –Vol.287 (3). –P.356-359.

- [162] Frequency and risk factors of gout flares in large population-based cohort of incident gout / D. Rothenbacher [et al.] // *Rheumatology* (Oxford. – 2011.– Vol.50. –P.973-981.
- [163] Full. I. E. The inextricable link between atherosclerosis and prototypical inflammatory disease rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus / I.E. Full, C . Ruisanchez, C. Monaco // *Arthritis research & Therapy*. – 2009. – Vol.11, №2. – P.217/
- [164] Gabriel S.E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality and comorbidity of the rheumatic diseases / S.E. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis Res Ther*. – 2009. – Vol. 11(3). – P. 229-235.
- [165] Genome-wide prioritization of disease genes and identification of disease-disease association from an integrated human functional lineage network / B. Linghu [et al.] // *Genome Biol*. –2009. –V. 10(9). –R. 91.
- [166] Global prevalence of diabetes: estimates for the years 2000 and projections for 2030 / S. Wild [et al.] // *Diabetes care*. –2004. –Vol.27 (5). –P.1047-1053.
- [167] Gout and coronary heart disease: the Framingham Study / R. D. Abbott [et al.] // *J Clin Epidemiol*. –1988. –Vol.41 (3). –P.237-42.
- [168] Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishan [et al.] // *Arthritis Rheum*. –2006. –Vol.54 (8). –P. 2688-2696
- [169] Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database 1990-1999 / T.R. Mikuls [et al.] // *Ann Rheum Dis*. –2005. –Vol.64 (2). –P.267-272.
- [170] Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005 / L. Annemans [et al.] // *Ann Rheum Dis*. –2008. – Vol. 67(7). –P.960-966.
- [171] Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality /C.F. Kuo [et al.] // *Rheumatology*. –2010. –Vol.49 (1). –P.141-146.
- [172] Guillemin F. Describing the epidemiology of rheumatic diseases: methodological aspects / F. Guillemin // *Curr Opin Rheumatol*. – 2012. –Vol. 24 (2). –P. 187-92.

- [173] Gutman A. B. View on the pathogenesis and management of primary gout. – 1971 / A. B. Gutman // J Bone Joint Surg. –1972. –Vol.54 (2). –P.357-72.
- [174] Hand osteoarthritis in relation to mortality and incidence of cardiovascular disease data from the Framingham Heart study / I.K. Haugen [et al.] // Ann Rheum Dis. – 2015.–Vol.74.–P. 74–81.
- [175] Health economics research in the area of chronic polyarthritis / S. Merkesdal [et al. ] // Z. Rheumatol. –2002. –Vol. 61(2). –P. 21-29.
- [176] Herman J. B. Uric acid and diabetes observations in a population study / J. B. Herman, U. Goldbord // Lancet. –1982. –Vol. 2 (8292). –P.240-3.
- [177] Highly recurrent TERT promoter mutation in Human Melanoma / F. W. Huang [et al.] // Science. –2013. –№339. –P. 957-959.
- [178] Hydroxychloroquine and risk of diabetes with rheumatoid arthritis / M. C. Wasco [at al.] // JAMA. –2007. –Vol. 298(2). –P.87-93.
- [179] Hyperurecemia causes glomerular hypertrophy in the rat / T. Nakagawa [et al.] // Am J Nephrol. –2003. –Vol.23 (1). –P.2-7
- [180] Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study / F.N. Brand [et al.] // Am J Epidemiol. –1985. Vol. –121 (1). –P.11-118.
- [181] Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure -independent mechanism / M. Mazzali [et al.] // Am J Physiol Renal Physiol. –2002. –Vol.6. –P.991-7.
- [182] Hypothesis: Uric, acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension / D. I. Feig [et al.] // Kidney Int. –2004. –Vol.66 (1). –P.281-287.
- [183] Incidence and risk factors for gout in white men / R. Roubenoff [et al.] // JAMA. –1991. –Vol. 266 (21). –P.3004-3007.
- [184] Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: A prospective cohort study / Monira Hussain S. [et al.] // Semin Arthritis Rheum. –2014. –Vol.43 (4).–P.429-436.
- [185] Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis / S. Van Doornum [et al.] // Arthritis Rheum. – 2006. –54(7). –P.2061-2068.]

- [186] Influence of obesity on the development of osteoarthritis of the hip: a systematic review / A. M. Lievense [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. –2002. –Vol. 41(10). –P.1155-62.
- [187] Insights in to pathophysiology of dystrophy through the analysis of gene networks: en example of bronchial asthma and tuberculosis / E. Yu. Bragina [et al.] // *Immunogenetics*. –2014. –V. –66(7-8). –P. 457-465.
- [188] Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis / M.S. Eleseev [et al.] // *Ann Rheum Dis*. –2006. –Vol.65 (Suppl 4). –P.432-447.
- [189] Intra-articular injection of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam (Mobic) reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats / Z. H.Wen [et al.]// *Osteoarthritis Cartilage*. –2013. –Vol. 21. –Issue. 12. –P.1976-1986.
- [190] Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? / R.J. Jonson [et al.] // *Hypertension*. –2003.–41 (6). –P.1183-1190.
- [191] Jamnitski A. High-density lipoprotein profiling changes in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: A cohort study / A. Jamnitski // *J Rheumatol*. –2013. –Vol.40 (6). –P.825-830.
- [192] Joshima N. Stress activated cytokins and the heart: from adaptation to maladaptation / N. Joshema, Murakis, H Oka // *Rheumatol*. –2011. –Vol. 38(5). – P. 921-30.
- [193] Jurgens M.S. The use of conventional disease-modifying ante-rheumatic in established RA / M. S. Jurgens, J. W. Jacobs, J. W. Bijlsma // *Best Pract Res. Clin. Rheumatology*. –2011. –Vol.25.,№4. –P.523-33.
- [194] Kalpan M. J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis / M. J. Kalpan // *Curr. Opin. Rheumatol*. –2006. –Vol. 18, №3. –P. 289-97.
- [195] Kekalainen P. Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance / P. Kekalainen, H. Sarlund, M. Laakso // *Metabolism*. –2000. –Vol.49 (10). –P.1247-1254.

- [196] Kholodenko B. N. Mechanistic and modular approaches to modeling and inference of cellular regulatory network / B. N. Kholodenko, F. J. Bruggeman, H. M. Sauro // *Systems biology* Springer-Verlag. –2007. –Vol. 13. –P. 143-159.
- [197] King K. B. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms / K.B. King, A.K. Rosenthal // *Osteoarthritis Cartilage*. –2015. –Vol. 23 (6). –P. 841-849.
- [198] Kitas G. Cardiac involvement in rheumatoid disease / G. Kitas, M. J.Bans, P.A. Bacon // *J Clin. Med*. –2001. –Vol.1, №1. –P.18-21.
- [199] Kitas G. D. Tackling ischemic heart disease in rheumatoid arthritis /G. D. Kitas, N. Erb // *Rheumatology*. –2003. –Vol.42. –P.607-13.
- [200] Klareskog. M L. Rheumatoid arthritis / L. Klareskog, A. L. Cartina, S.Paget // *Lanced*. –2009. –Vol.373. –P.596-72.
- [201] Lain L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs- nice or necessary? / L. Laine // *Rev. Gastroenterol. Desort*. –2004. Suppl 4.№4. –P.33-41.
- [202] Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease / C. R. Sczello [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. –2009. –17(8). –P.1040-1048.
- [203] Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout / / E. Krishan [et al.] // *Arch Med*. –2008. –Vol.168 (10). –P.1104-10.
- [204] Lottman K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottman, X. Chen, P. K. Schadilich // *Curr Rheumatol Rep*. –2012. –Vol.14 (2). –P.195-203.
- [205] Lung involvement in connective tissue disease: a comprehensive review and a focus on rheumatoid arthritis / B. Marigliano [et al.], // *Autoimmunity Reviews*. –2013. –Vol.12 (11). –P.1076-84.
- [206] Making an impact on mortality in rheumatoid arthritis. Targeting cardiovascular comorbidity / M. Boers [et al.]// *Arthritis Rheum*. –2004. –Vol.50 (6). –P. 1734-9.

- [207] Mann D.L. Stress activated cytokins and the heart: from adaptation to maladaptation / D. L. Mann // *Ann Rev Physiol.* –2003. –Vol. 65. –P.81-101.
- [208] Marks R. Body Mass indices in patients with disabling hip osteoarthritis / R. Marks, J.P. Allegrante // *Arthritis Res.* –2002. –Vol.4 (2). –P.112-116.
- [209] Marks R. Obesity profiles with knee osteoarthritis: correlation with pain, disability, disease progression / R. Marks // *Obesity (Silver Spring).* –2007. –Vol.15 (7). –P.1867-74.
- [210] Marti S. Body weight and comorbidity predict mortality in CORP patients treated with oxygen therapy / S. Marti // *Eur Respir J.* –2006. –Vol. 27, №4. –P. 689-696.
- [211] Martinon F. The inflammasomes: guardians of the body / F. Martinon, A. Mayor, J. Tschopp // *Ann Rev Immunol.* –2009. –Vol.27. –P.229-265.
- [212] Marwan R.K. Comorbidities in gouty arthritis / R.K. Marwan // *J investing Med.* –2011. –Vol.59 (8). –P.1211-20.
- [213] Metabolic syndrome meets osteoarthrosis / Q. Zhuo [et al.] // *Nat Reviews Rheumatol.* –2012. –Vol. 8(12). –P.729-37.
- [214] Michaud K. Comorbidities in rheumatoid arthritis / K. Michaud, F. Wolfe // *Best. Pract Res Clin. Rheumatology.* –2007. –Vol.21 (5). –P.885-906.
- [215] Mortality trends in patients with early rheumatoid arthritis over 20 years: Results from the Norfolk Arthritis Register / J. H. Humphreys [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* –2014. –Vol. 66, №2. –P.1296-1301.
- [216] MRI-based knee cartilage T2 measurements and focal knee lesions correlate with BMI- 36 month follow-up data from the osteoarthritis initiative / T. Baum [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* –2013. –Vol. 65(1). –P.23
- [217] Multimorbidity and rheumatic conditions-enhancing the concept of comorbidity / H. Radner [et al.] // *Nat. Rev Rheumatol.* –2014. –10(4). –252-256.
- [218] Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? / M. Fortin [et al.] // *Can. Fam. Physician.* –2005. –Vol. 51. –P. 244-245.
- [219] OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T. E. Mc. Alindon [et al.] // *Osteoarthr Cartilage.* –2014. –Vol. 22, No. 3. –P.363-388.

- [220] Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002-2006 / J. L. Reid [et al.] // *Ethn. Dis.* –2010. –Vol. 20(4). –P.416-422.
- [221] Obesity and other modifiable factors for physical inactivity measured by accelerometer in adults with knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative (OAD) / J. Lee [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. –2013. –Vol.65 (1). –P. 53-61.
- [222] Obesity and osteoarthritis in knee hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up / M. Crotle [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disord.* –2008. –Vol. 2(9). –P.132.
- [223] Osteoarthritis of the knee: Multicompartmental or compartmental disease / M. Van der Esch [et al.] // *Rheumatology*. –2014. –Vol. 53. – №3.–P. 54–546.
- [224] Osteoarthritis among women in Bahrain a public health audit / G. Asokan [et al.] // *Oman Med J.* –2011. –Vol.26 (6). –P. 426-430.
- [225] Overweight predisposes to coxarthrosis. Body-mass index studied in 239 males with hip arthroplasty / E. Vingard // *Acta Orthop Scand.* –1991. –Vol.62 (2). –P.106-9.
- [226] Osteoporosis management in patients with rheumatoid arthritis: Evidence for improvement / D. H. Solomon [et al.]// *Arthritis Rheum.* –2006. –Vol.55 (6). –P.873-877.
- [227] Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity - results from a claims data based observational study in Germany. / H Van den Bussche [et al.] // *BMS Geriatr.* –2011. –Vol.11. –P.54.
- [228] Pernuccio A. V.The relative impact of 13 chronic conditions across three different outcomes / A. V.Pernuccio, E. M.Power, E. M. Badley // *J. Epidemiol. Community Health.* –2007. –Vol.61 (12). –P.1056-61.
- [229] Piro R. M. Network medicine: linking disorders / R. M. Piro // *Hum Genet.* –2012. –Vol.131 (12). –P. 1811-1820.



- [230] Popkova T. V. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis revisited / T. V. Popkova // *Curr. Med. Chem.* –2015. –Vol.22 (16). –P.1903-1910.
- [231] Prevalence and incidence in patients with autoimmune rheumatic diseases: a nationwide population-based study in Taiwan / Kh. Yu [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2013. – Vol. 65(2). – 244-50.
- [232] Prevalence of diagnosed arthritis and arthritis –attributable activity limitation among adults with and without diagnosed diabetes: United States, 2008-2010 / Yiling J. [et al.] // *Diabetes Care*. –2012. –Vol. 35(8). –P.1686-91.
- [233] Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Gout: A Multicenter Study / Y. H. Rho [et al.] // *J Korean Med Sci*. –2005. –Vol.20 (6). –P.1029-33.
- [234] Points to consider for reporting, screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative / A. Baillet [et al.] // *Ann Rheum Dis*. –2016. –Vol.75. – P.965-973.
- [235] Prevalence of musculoskeletal diseases in Guatemala, Central America: the COPCORD study of populations / I. Iraheta [et al.] // *Clin Rheumatol*. –2012. – Vol.18, №4. –P.170-174.
- [236] Prevalence of Rheumatic Disease and disability in an urban marginal Latin American Population: A Community Based study using the COPCORD model Approach / R. Gamboa [et al.] // 2007 Annual scientific Meeting.
- [237] Primatesta P. Gout treatment and comorbidity: a retrospective cohort study in a large US managed population / P. Primatesta, E. Plana, D. Rothenbacher // *BMC Musculoskelet Disord*. –2011. –Vol.20 (12). –P.103.
- [238] Puenpatom R.A. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data / Puenpatom R.A., Victor T.W. // *Postgrad. –Med.* 2009. –Vol. 121(6). –P. 9-20.
- [239] Puig J. G. Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome / J. G. Puig, M. A. Martinez // *Curr Opin Rheumatol*. –2008. –Vol. 20(7). –P.187-191.

- [240] Regulation of subchondral bone osteoblast metabolism by cyclic compression / Sanchez C. [et al.] // *Arthritis Rheum.* –2012. –Vol.64 (4). –P. 1193-1203.
- [241] Relations of hyperuricemia with the various component of the insulin resistance syndrome in young black and white adult: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults / W. Rathmann [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 1998. –Vol. 8 (4). –P.250-261.
- [242] Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors / R. S. Vasan [et al.] // *Ann intern Med.* –2005. –Vol.142 (6). – P.393-402.
- [243] Rheumatic disease characteristic on the stationary level in the republic of Tajikistan / S. M. Shukurova [et al.] // *International journal of rheumatic disease (GARN Eurasia Congress).* –2014. –№17. –Suppl. 2. –P. 15.
- [244] Risk and predictors of infection leading to hospitalization in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis / J. Franklin [et al.] // *Ann Rheum Dis.* –2007. –Vol. 66 (3). –P.308-312.
- [245] Role of obesity in the development of osteoarthritis and concomitant diseases / Denisov L. N [et al.] *Ter. Arkh.* –2010. –Vol. 82 (10). –P. 34-37.
- [246] Ruzniewski P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug as a risk factor for gastroesophageal reflux disease: an observational study / P. Ruzniewski, C. Soufflet, P. Barthlemy // *Aliment Pharmacology Therapy.* –2008. –28(9). –P.1134-1139.
- [247] Scheiman J. M. The use of proton pump inhibitors in theating and preveting NSAID induced mucosal Damage / J. M. Scheiman // *Arthritis Res Ther.* – 2013. –15 (Suppl 3). –S.5.
- [248] Scott D. L. Rheumatoid arthritis / D. L. Scott, F. Wolfe, TW. J. Huizinga // *Lanced.* –2010. –Vol.376. –P.1094-108.
- [249] Sellam J. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis / J. Sellam, F. Berenbaum // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2010. – 6(11). –P. 625-635.

- [250] Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children / Pacifico L. [et al.] // *Eur.J.Endocrinol.* – 2009. –Vol. 160(1). –P.45-52.
- [251] Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation /K. Masuo [et al.] // *Hypertension.* –2003. –Vol.42 (4). –P.474-80.
- [252] Serum uric acid in essential hypertension: in indicator of renal vascular involvement / F.H. Messerli [et al.] // *Arch int Med.*–1980. –№6. –P.817-821.
- [253] Shirinsky I.V. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study / I.V. Shirinsky, V.S. Shirinsky // *Rheumatol. Int.* –2014. –Vol.34 (5). –P. 613-6.
- [254] Shukurova S. Age features of metabolic syndrome and cardiovascular disorders in gout / S. M. Shukurova, K. H. Toirov, N. H. Hamedov // *Arthritis research therapy.* –2012. –Vol. 14. suppl. 1. –P.69.
- [255] Significance of risk factors for osteoporosis is dependent on gender and menopause in rheumatoid arthritis / P. Oelzner [et al.]// *Rheumatol int.* –2008. – Vol.28 (11). –P.1143-50.
- [256] Socioeconomic burden of total joint arthroplasty for symptomatic hip and knee osteoarthritis in the Italian population: a 5-year analysis based on hospitalization records / P. Piscitelli [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* –2012. –Vol. 64 (9). –P.1320-7.
- [257] Sostres C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and Lower gastrointestinal mucosal damage / C. Sostres, C. J. Gargallo, A. Lanas // *Arthritis Res Ther.* –2013. –Vol.15. Suppl 3. –P.2-3.
- [258] Structure of comorbid diseases in patients with rheumatoid arthritis in Saratov region of Russia / N. M. Nikitina, I. A. Afanasyev, A. R. Rebrov // *Ann Rheum. Dis.* –2015. –74 (Suppl2). –P. 247.
- [259] Suissa S. Antirheumatic drug use and the risk of acute myocardial infarction / S. Suissa, S. Bernatsky, M. Hudson // *Arthritis Rheum.* –2006. –Vol. 55(4). – P.531-536.

- [260] Synovial inflammation in patients undergoing arthroscopic meniscectomy: molecular characterization and relationship to symptoms / C. R. Scanzello [et al.] // *Arthritis Rheum.* –2011. –Vol. 63(2). –P.391-400.
- [261] Systemic review and meta-analysis of methotrexate use and risk of cardiovascular disease / R. Micha. [et al.]// *Am J. cardiol.* –2011. –Vol.108(9). –P. 1362-1370.
- [262] Tepper S. Factors associated with hip osteoarthritis: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES-I) / S. Tepper, M. C. Hochberg // *Am J Epidemiol.* –1993. –Vol. 137(Issue 10). –P.1081-1088.
- [263] The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAKI-STAT signalling in rheumatoid arthritis / D. L. Boyle [et al.] // *Ann Rheum Dis.* –2015. –74(6). –P.1311-1316.
- [264] The effect of tumor necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systemic review and meta-analyses / C. Roubille [et al.] // *Ann Rheum Dis.* –2015. –74(3). –P.480-489.
- [265] The human disease network / K. I. Goh [et al.] // *Proc Natl Acad Sci. USA.* –2007. –V. 104. –P. 8685-8690.
- [266] The interaction between obesity and RAGE polymorphisms on the risk knee osteoarthritis in Chinese population / Z. Han [et al.] // *Cell Physiol Biochem.* –2012. –Vol. 30 (4). –P. 898-904.
- [267] The rise and Decline of nonsteroidal anti-inflammatory drugs-associated gastropathy in rheumatoid arthritis / J. F. Fries [et al.] // *Arthritis Rheum.* –2004. –50(8). –P.2433-40.
- [268] The risk myocardial infection in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study / J. Lindhardsen [et al.] // *Ann. Rheum Dis* –2011. –70(6). –P.929-934.
- [269] Therapy insight: managing cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis / J.T Giles [et al.] // *Nature Clin Pract Rheumatol.* –2006. –2(6). –P.320-329.

- [270] Thorvaldur I. Prevalence of hip osteoarthritis in Iceland / I. Thorvaldur, C. Hagglung., L. Stefan Ldrmander // *Rheum. Des.* –2013. –58(4). –P. 201-207.
- [271] Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice / A. Lanas [et al.] // *Am J Gastroenterol.* –2009. –104(7). –P.1633-41.
- [272] Tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities / H. S. Baraf [et al.] // *Am J Geriatr Pharmacother.* –2012. –Vol. 10(1). –P.47-60.
- [273] Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis / J. F. Boyer // *Joint Bone Spine.* –2011. –Vol.78 (2). –P. 179-183.
- [274] Turesson C. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study / C.Turesson, A. Jarenros, L. Jacobsson // *Ann Rheum Dis.* –2004. –63(8). –P.952-955.
- [275] Turesson E. L. Malignance as a comorbidity in rheumatic diseases / E. L. Turesson, E. L. Matteson // *Rheumatology (Oxford).* –2013. –№1. –5-14.
- [276] Unresolved Questions in Rheumatology: Motion for Debate: The Data Support Evidence Based Management Recommendations for Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis / D. H. Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum.* –2013. –Vol.67 (5). –P.1675-83.
- [277] Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved tarting and care / L. P. Fried [et al.] // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* –2004. –Vol.59 (3). –P. 255-256.
- [278] Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study / L.K. Niskanen [et al.] // *Arch int Med.* –2004. –Vol.164. –P.1546-51.
- [279] Van den Berg W. B. Pathophysiology of osteoarthritis / W. B. Van den Berg// *Joint Bone Spine.* –2000. –Vol. 67. –P. 555-6.
- [280] Van den Bussche H. Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-

- sectional study in Germany / H. Van den Bussche, D. Koller, T. Kolonko // BMC Public Health. –2011. –Vol.11 (1). –P.101.
- [281] Validation of the Rheumatic Disease Comorbidity index / B. R. Englund // Arthritis Care Res (Hoboken). –2015. –Vol.67. –P.6865-6872.
- [282] Vedal M. Interactome networks and human disease / M. Vidal, M. E. Cusick, A. L. Barabasi // Cell. –2011. –Vol.144 (6). – P. 986-998.
- [283] Velasquez M.T Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? / M.T. Velasquez, J.D. Katz // Metab Syndr Relat Disord. –2010. –Vol. 8(4). –P. 295-305.
- [284] Venter J. C. Multiple personal genomes await / J. C. Venter // Nature. –2007.– Vol.464. –P. 676-677.
- [285] Ward M. Recent improvements in survival in patients with rheumatoid arthritis: better outcomes or different study design? / M. D. Ward, M. Michael // Arthritis Rheum. –2001. –Vol.44 (6). –P.1467 – 9.
- [286] World Health Organization; 2006. [http// www. who. Int / dietphysicalactivity / publications / facts/ obesity/ en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/).
- [287] Yoo H.G. Prevalence of insulin resistance syndrome in patients with gouty arthritis / H.G. Yoo, S. I. Lee, H. J. Chae // Rheumatol Int. –2011. –Vol.31 (4). – P.485-91.
- [288] Zhang X. Laying a solid foundation for Manhattan–setting the functional bases for the post – GWAS era / X. Zhang, S. D. Bailey, M. Lupien // Trends Genet. – 2014. V. –30. –№4. –P. 140-149.

## Список публикаций соискателя учёной степени

### Статьи в рецензируемых журналах

- [1–А] Шодиев Б. Р. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, индикаторы неблагоприятного течения / Б.Д Назаров, Ё.У. Саидов, Д.А. Халилова, Р.Н. Зубайдов, Б.Р. Шодиев // Ж. «Научно-практическая ревматология». – Москва. – 2012 г. – №6. – С.45-49.
- [2 –А] Шодиев Б. Р. Клинико-эпидемиологическая характеристика суставного синдрома у взрослого населения Республики Таджикистан / М.Ф. Ахунова, С.М. Шукурова, Б.Р. Шодиев // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе. – 2014. – №4. – С. 90-96.
- [3–А] Шодиев Б.Р. Особенности клинического течения остеоартроза у лиц пожилого и старческого возраста / С.М. Шукурова, З.Д. Хамроева, Ш.Ш. Почоджонова, Б.Р. Шодиев // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе. – 2015. – №4. – С. 57-65.
- [4–А] Шодиев Б.Р. Остеоартроз как важная проблема гериатрии / С.М. Шукурова, З.Д. Хамроева, Б.Р. Шодиев, Г.Н. Каримова // Ж. «Вестник Авиценны». – Душанбе. – 2016. – №1. – С. 137-144.
- [5 –А] Шодиев Б. Р. Современный взгляд на коморбидность при ревматоидном артрите (обзор литературы) / Б.Р. Шодиев, С.М. Шукурова, Ф.У. Курбонова, Х.М. Алиев // Ж. «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана». – Душанбе. – 2017. – №3. – С. 118-123.
- [6–А] Шодиев Б.Р. Характеристика сопутствующей патологии при ревматических заболеваниях / Б.Р. Шодиев, М.Ф. Абдуллаев, С.М. Шукурова, Ф.У. Курбонова // Ж. «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». – Душанбе. –2019. –№4. –С.97-103.
- [7–А] Шодиев Б.Р. Ревматоидный артрит в ассоциации с сопутствующими заболеваниями / С.М. Шукурова, Б.Р. Шодиев, М.Ф. Абдуллоев, Р.М. Раджабов // Ж. «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». – Душанбе. –2020. –№1. –С.91-97.

**Статьи и тезисы в сборниках конференций:**

- [8–А] Шодиев Б.Р. Клиническая характеристика хронической сердечной недостаточности ишемического и ревматического генеза на госпитальном этапе / Б. Р. Шодиев, М. Ф. Абдуллоев // Материалы 60 годичной научно-практической конференции ТГМУ имени Абуали ибн Сино, «Теоретические и практические аспекты развития современной медицинской науки» посвященной 90-летию С.И. Рахимова. – Душанбе.- 2012. – С. 65.
- [9–А] Шодиев Б. Р. Анализ и оценка морфо-функциональных особенностей левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом в сочетании с артериальной гипертензией / Х.Р. Махмудов, Б.Р. Шодиев // I Международный научно-образовательный форум молодых кардиологов «кардиология: на стыке будущего». –Москва. – 2013. – С.41.
- [10–А] Шодиев Б. Р. Коморбидность ревматоидного артрита с артериальной гипертензией и структурно-функциональной перестройкой левых отделов сердца / Б.Дж. Назаров, Х.Р. Махмудов, Б. Р. Шодиев, Р.Н. Зубайдов // VI съезд ревматологов России. – Москва.– 2013. –С.104.
- [11–А] Шодиев Б. Р. Прогнозирование и факторы риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных остеоартрозом / Г.Н. Каримова, С.М. Шукурова, Б.Р. Шодиев // II-Евразийский конгресс ревматологов. – Москва. – 2014. –С. 52.
- [12–А] Шодиев Б.Р. Коморбидность у ревматологических больных в условиях стационара / С.М. Шукурова, Н.Т. Ахунова, М.Ф. Абдуллоев, Б.Р. Шодиев // II-Евразийский конгресс ревматологов. Москва. 2014. С. 149.
- [13–А] Шодиев Б.Р. Сопутствующая патология у больных ревматическими заболеваниями / Б. Р. Шодиев, Ф.У. Курбонова, Ф.Б. Шарифзода // Материалы XI годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан «Медицинская наука: достижения и перспективы». – Душанбе. – 2016. – С. 109.



[14 –А] Шодиев Б.Р. Анализ терапевтической тактики ведения больных ОА у лиц пожилого и старческого возраста в условиях стационара у учетом коморбидности / З.Д. Хамроева, Б.Р. Шодиев, С. Мирзоева // Материалы XI годичной научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан «Медицинская наука: достижения и перспективы». – Душанбе. – 2016. – С. 101.

[15 –А] Шодиев Б.Р. Суставной синдром и сопутствующая патология при остеоартрозе / Б.Р. Шодиев, М.Ф. Абдуллоев, С.М. Шукурова // Материалы 63-й годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием «Вклад медицинской науки в оздоровление семьи». Душанбе. – 2015. – С. 327.

[16 –А] Шодиев Б.Р. Ревматоидный артрит в ассоциации с сопутствующей патологией / Б.Р. Шодиев, З.Ш. Сафаров, Г.М. Раджабова // Материалы ежегодной XIV научно-практической конференции ГОУ ИПО в СЗРТ «Юбилейные научный чтения». Душанбе. – 2018. – С. 91-92.

[17 –А] Шодиев Б.Р. Остеоартроз: суставной синдром, сопутствующая патология и факторы риска / С.М. Шукурова, Б.Р. Шодиев, А.И. Хочиев // Материалы международного семинара на тему: «Вопросы коморбидности в клинике внутренних болезней». Душанбе. – 2018. – С. 135-141.

[18 – А] Шодиев Б.Р. Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях / Б.Р. Шодиев, А.И. Ходжаев, С.М. Шукурова // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний. Душанбе. – 2019. – С. 466-467.

[19 –А] Шодиев Б.Р. Клиническая эффективность применения перорального хондропротектора «ибра» при остеоартрозе / Б.Р. Шодиев, С.М. Шукурова // Материалы конгресса кардиологов и терапевтов стран Азии и содружества независимых государств «Актуальные проблемы сердечно-сосудистых и соматических заболеваний. Душанбе. – 2019. – С.467.

[20 –А] Шодиев Б.Р. Индекс коморбидности у больных ревматическими заболеваниями / С.М. Шукурова, Б.Р. Шодиев, Х. Хикматов // Материалы ежегодной XXVI –й научно-практической конференции «Новые направления развития медицинской науки и образования». Душанбе. – 2020. – С. 58-59.