

**ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения
Республики Таджикистан»**

УДК 616.72-002;616.71-007.234.

На правах рукописи

МИРЗОВАЛИЕВ ОРАЗ ХУСАНБОЕВИЧ

**Остеоартрит в ассоциации с остеопорозом
(частота, особенности клинического течения и оптимизация лечения)**

**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-2022

Оглавление

Список используемых сокращений или условных обозначений.....	4
Введение.....	6
Общая характеристика работы.....	9
Глава 1. Обзор литературы.....	15
1.1. Остеоартрит: распространенность, факторы риска, диагностика и принципы терапии	15
1.2. Структура костной ткани и возрастные изменения процессов костного ремоделирования.....	20
1.3. Остеопороз: распространенность, факторы риска, диагностика и принципы терапии.....	22
1.4. Остеопороз и ревматические заболевания.....	27
1.5. Остеоартрит и остеопороз: патогенетические взаимосвязи, факторы риска и диагностика.....	33
1.6. Заключение к литературному обзору.....	39
Глава 2. Материал и методы исследования.....	41
2.1. Клиническая характеристика больных.....	41
2.2. Методы исследования.....	45
2.2.1. Лабораторно-инструментальные методы исследования.....	46
2.2.2. Специальные методы исследования.....	48
2.3. Статистическая обработка материала.....	53
Глава 3. Ревматические заболевания в ассоциации с остеопорозом.....	54
3.1. Частота остеопороза у больных ревматическими заболеваниями.....	54
3.2. Характеристика факторов риска развития остеопороза у больных ревматическими заболеваниями.....	65
Глава 4. Клинико-функциональные предикторы остеоартрита в ассоциации с остеопорозом.....	71
4.1. Общая характеристика больных остеоартритом.....	71

4.2. Клинико-функциональная характеристика больных с остеоартритом коленных суставов в ассоциации с остеопорозом.....	76
4.3. Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин с гоноартрозом.....	82
Глава 5. Приверженность и оптимизация терапии остеоартрита и остеопороза.....	91
5.1. Оценка реальной практики назначения лекарственных средств больным остеоартритом и остеопорозом.....	91
5.2. Эффективность применения препаратов кальция с витамином Д3 при остеоартрите.....	97
Глава 6. Обсуждение полученных результатов.....	106
Выводы	119
Рекомендации по практическому применению результатов.....	121
Список использованных источников.....	122
Список публикаций соискателя ученой степени.....	147
Приложения.....	149

Список используемых сокращений или условных обозначений

АГ – артериальная гипертензия

АлАТ – аланинаминотрансфераза

АсАТ - аспаратаминотрансфераза

БКМС – болезни костно-мышечной системы

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГГХ – глюкозамин гидрохлорид

ГКС – глюкокортикостероиды

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДРА – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

ЛС – лекарственные средства

МОП – малотравматичные остеопоротические переломы

МПК – минеральная плотность кости

МПКТ – минеральная плотность костной ткани

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартрит

ОАКС–остеоартрит коленных суставов

ОП – остеопороз

РА–ревматоидный артрит

РБ – ревматические болезни

РеА – реактивный артрит

РЗ–ревматические заболевания

САД – систолическое артериальное давление

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СД – сахарный диабет

СКВ – системная красная волчанка

СПА – спондилоартриты

СРБ – С-реактивный белок

ФНО– фактор некроза опухоли

ФНС – функциональная недостаточность суставов

ХС – хондроитин сульфат

ACR – Американская коллегия ревматологов

ESCEO – European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis

FRAX – Fracture risk assessment tool

Введение

Актуальность темы исследования. Глобальный рост старения вызывает более высокие показатели остеопороза (ОП), состояния, которое снижает плотность и качество костей [Белая Ж.Е., 2020; Васильева Л.В., 2021]. Пациенты, страдающие ревматическими заболеваниями (РЗ), подвергаются большему риску развития ОП [Добровольская О.В., 2020; Makino A., 2018]. ОП является отличительной чертой РЗ, и его распространенность будет расти в ближайшие годы, учитывая старение пациентов с РЗ [Stemmler F., 2018]. Воспаление и неподвижность являются одними из основных путей, ведущих к потере костной массы при РЗ, но в патогенезе ОП участвуют и другие механизмы. Эти механизмы в основном изучались при ОП в постменопаузе и других редких моногенных заболеваниях скелета [Giovanni A., 2019].

ОП – это системное заболевание скелета, характеризующееся низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и нарушением микроархитектоники костной ткани с последующим увеличением хрупкости костей и риска переломов [Васильева Л.В., 2021; Adami G., 2019]. Остеоартрит (ОА), напротив, является результатом повреждения суставного хряща, вызванного сложным взаимодействием генетических, метаболических, биохимических и механических факторов с вторичными компонентами воспаления [Алексеева Л.И., 2019; Сорока Н.Ф., 2020; Zhao X., 2019]. Оба заболевания являются серьезными проблемами общественного здравоохранения, которые влияют на общее состояние здоровья и качество жизни – боль, функциональные способности и физическую форму – пожилых людей [Лесняк О.М., 2018; Алексеева Л.И., 2019; Новаков В.Б., 2021; Bruyere O., 2019].

Клинический опыт показывает, что ОП и ОА могут сосуществовать. Родство между ними остается невыясненным, хотя ряд исследований установили наличие общих генетических связей [Насонов Е.Л., 2018; Кашеваров Н.Г., 2019]. Исследования двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) показали, что у пациентов с ОА повышена минеральная

плотность кости (МПК) и содержание минералов в костях. Тем не менее, более высокая МПК не приводит к снижению риска остеопоротических переломов, потому что структурные преимущества уменьшения трабекулярного разделения и увеличения количества трабекул в кости у пациентов с ОА уравниваются факторами, связанными с ОА, такими как постуральная нестабильность и ослабление мышц [Аверкиева Ю.В., 2020; Barbour К.Е., 2017; Kim Y.H., 2018].

Несмотря на определенную ясность в вопросах общности патофизиологических изменений, проблема ассоциации ОА и ОП остается социально-значимой, т.к. их сочетание снижает качество жизни. Изучение распространенности ОП при ОА, выявление факторов риска приводящие к ускорению снижения костной массы имеют не только теоретическое, но и практическое значение, поскольку будет способствовать ранней диагностике тяжелых осложнений и разработке комплексных мероприятий по их профилактике.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы

Многие вопросы патологических взаимосвязей ОА и ОП в Республике Таджикистан (РТ) остаются малоизвестными и не изученными. Анализ научной литературы по вопросам РЗ широко рассматриваются в научных трудах доктора медицинских наук профессора Шукуровой С.М., д.м.н. Саидова Ё.У., кандидата медицинских наук Хамроевой З.Д., Каримовой Г.Н., Тоирова Х.К., Ахуновой Н.Т., Холовой З.У., в которых освещены вопросы кардиоваскулярной коморбидности, вопросы диагностики и профилактики РЗ.

В литературе широко обсуждается возможная взаимосвязь двух возраст-ассоциированных состояний – раннего атерогенеза и снижения костной массы [Цурко В.В. и др. 2015; Мурадянц А.А. и др., 2016; Cheung E et al., 2014]. Данная концепция получила свое подтверждение в ряде исследований в которых установлена ассоциация между маркерами активности воспаления (С-реактивного белка (СРБ) и снижением МПК с одной стороны и высоким риском кардиоваскулярных катастроф, с другой стороны [Насонов Е.Л. 2019; Goldring S.R. 2011].

Возрастные заболевания костей, такие как ОП или ОА, являются серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за функциональной инвалидности, которую они вызывают. В этом контексте переломы бедра, позвоночника и запястья имеют огромные экономические и медицинские последствия. Кроме того, переломы связаны с более высокой степенью заболеваемости и смертности в долгосрочной перспективе, что приводит к большим финансовым и медицинским затратам.

Связь работы с научными программами (проектами), темами

В деле охраны здоровья РТ приоритетными направлениями деятельности является организация эффективной помощи и профилактика неинфекционных заболеваний в виду их тяжелейшего бремени в результате преждевременной смертности и стойкой потери трудоспособности. В структуре неинфекционных заболеваний болезни опорно-двигательного аппарата наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями и болезнями органов дыхания продолжают оставаться основной причиной смертности в структуре общей смертности населения РТ. Неслучайно, Постановлением Правительства РТ от 3 декабря 2012 г, №676 утвержден проект «Перспективы профилактики и контроля неинфекционных заболеваний и травматизма в Таджикистане на период 2012-2023годы». Цель разработки настоящих Перспектив направлены на решение повышение приоритета и контроля неинфекционных заболеваний и разработка эффективной инфраструктуры для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. В рамках настоящего документа проведены десятки научно-исследовательских проектов и программ с активным внедрением результатов в практическое здравоохранение. Настоящая диссертационная работа является частью данного документа в которой подвергнуты тщательному анализу ключевые научные публикации, посвященные различным вопросам ревматологии и эндокринологии.

Общая характеристика работы

Цель исследования. Изучение частоты, установление факторов риска прогрессирования, выявление структурно-функциональных особенностей скелета и разработка научно обоснованных мероприятий по профилактике ОА в ассоциации с ОП.

Задачи исследования:

1. Провести анализ частоты переломов (в анамнезе), факторов риска развития ОП и характера терапии у больных с различными РЗ;
2. Оценить по данным денситометрии частоту ОП и абсолютный риск остеопорозных переломов у больных РЗ и ОА;
3. Изучить особенности МПКТ, биохимические и функциональные взаимосвязи остеоартрита коленных суставов (ОАКС) в ассоциации с ОП у женщин;
4. Изучить реальную практику назначения лекарственной терапии у больных ОА с коморбидным ОП и разработать показания к использованию препаратов кальция и витамина D.

Объект исследования. Объектом исследования были 125 пациентов с ОА и проводилось комплексное обследование на наличие ОП, особенности клинического течения, факторы риска прогрессирования и характер терапии. Параллельно проводился ретроспективный анализ истории болезни 180 пациентов с ревматическими болезнями (РБ), госпитализированных в терапевтическое отделение Согдийской областной больницы за период 2018-2020 гг.

Предмет исследования. Предметом исследования было изучение основных клинических симптомов ревматологического больного (симптомы, суставной синдром, рентген суставов, биохимические параметры, денситометрия). Изучалось состояние МПКТ в зависимости от пола и возраста. Проводился опрос врачей республики на предмет изучения реальной практики назначения противоостеопоротических препаратов. Результаты сопоставления клинико-инструментальных исследований позволили своевременно выявить пациентов групп высокого риска переломов у больных ОА.

Научная новизна исследования. Исследование, посвященное ассоциации РБ и ОП является одной из пионеров в РТ. Впервые в РТ изучена структура и частота ОП у больных с ревматической патологией, показавшая, что каждый третий больной (33,3%) с ревматической патологией указал в анамнезе на наличие перелома скелета. По результатам денситометрии установлено, что ОП наблюдается у 37,7% с РЗ, а оценка абсолютного риска остеопорозных переломов по шкале FRAX (Fracture risk assessment tool) показала высокий их риск в группе больных с ОА и иммунно-воспалительными РЗ.

Впервые выявлены основные факторы прогрессирования ОП у больных с РЗ, среди которых длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС) и низкая физическая активность занимали ключевые позиции.

Установлено, что структурно-функциональные показатели костной ткани при ОАКС находятся в прямой зависимости от рентгенологической стадии, а функциональные параметры суставного синдрома и биохимические параметры у больных ОА в ассоциации с ОП были достоверно высокими по сравнению с группой контроля.

Выявлено, что ситуация с применением противостеопоротических препаратов у больных с ОА в республике тревожная. Опрос врачей различных специальностей в 2015 г и 2019 г показал, что назначение препаратов против ОП у больных с ОА составляет 19,4% и 45,1%, в том числе бифосфонаты 5,6% и 7,5% соответственно. В 2015 и 2019 гг. 68,6% и 50,5% врачей ссылались на незнание патогенетических взаимосвязей ОА и ОП, 36,2% и 21,3% – низкую информативность о бифосфонатах, 28,6% и 18,8% – боязнь побочных эффектов, 27,6% и 21,8% – нежелание пациента, 24,3% и 11,6% – длительность приёма и 14,6% и 8,7% – высокие цены, соответственно.

Оценки эффективности структурно-модифицирующей терапии препарата кальция с витамином Д в комбинации с хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом у пациентов с ОА на фоне 6-месячного комплексного лечения отмечалось повышение МПКТ, достоверное снижение болевого синдрома и улучшение показателей костного ремоделирования.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Ценность исследования заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов республики.

В перечень стандартного мониторинга диагностических исследований ревматического больного, необходим тщательный опрос пациента на наличие в анамнезе перелома скелета, длительности и дозы гормональной терапии. В протоколы диагностики больных с опорно-двигательной патологией целесообразно включить методику ультразвуковой денситометрии для оценки снижения МПКТ на ранних стадиях. В протоколы лечения больных с РЗ и ОА помимо базисной терапии включение противоостеопоротических препаратов, будут способствовать предупреждению малотравматичных переломов. Правильный подбор препаратов кальция и витамина D будут содействовать предотвращению остеопенического синдрома у больных ОА.

Положения, выносимые на защиту:

1. Указание в анамнезе у больных с РБ на наличие малотравматичных переломов на фоне бессимптомного течения ОП, играет немаловажную роль в ранней диагностике остеопении. Частота переломов в анамнезе у больных с опорно-двигательной патологией находится в прямой зависимости от вида РБ. С наибольшей частотой количества пациентов перенесенных в анамнезе переломов наблюдались у больных с иммунно-воспалительными РЗ и это можно объяснить длительным приемом ГКС и зачастую в неконтролируемых их дозировках;

2. В ходе работы выявлены факторы, которые влияли на развитие ОП у больных с ревматической патологией. Необоснованное назначение ГКС без корректировки дозы и отсутствие мониторинга со стороны врачей раскрывают масштабность проблемы ОП в республике. Наряду с длительным приемом ГКС возраст, антропометрические данные, длительность заболевания, рентгенологическая стадия и степень функциональных нарушений суставов играют немаловажную роль в развитии ОП при РЗ;

3. Изучение МПКТ методом денситометрии являясь «золотым» стандартом диагностики ОП, а применение его в ревматологии достоверно снижает риски переломов. Выявлена взаимосвязь степени денситометрических параметров с генезом РБ, а оценка абсолютного риска основных остеопорозных переломов по шкале FRAX, указывающий на степени риска (высокий, низкий) может быть использован в качестве диагностического алгоритма;

4. У больных с ОА важным немодифицируемым фактором риска ОП является женский пол. МПКТ у женщин с ОАКС в различных возрастных группах на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости по сравнению с контрольной группой (без ОА) была достоверно низкой. Структурно-функциональные изменения костной ткани у больных с ОАКС влияет на функциональные показатели суставного синдрома (по ВАШ (мм), WOMAC (мм) и Lenguence), отражающие уровень боли в суставах. Среди множества биохимических показателей СРБ является высокочувствительным параметром при ОА со сниженной МПКТ;

5. Динамический опрос врачей, по назначению противостеопоротических ЛС при ОА в ассоциации с ОП выявил низкое использование препаратов этой группы. Среди множества причин низкой приверженности к ЛС используемыми при ОП, незнание патогенетических взаимосвязей ОА и ОП, низкая информативность о бифосфонатах, а также боязнь побочных эффектов и нежелание пациента, доминирует;

6. Эффективность структурно-модифицирующей терапии препарата кальция с витамином D в комбинации с хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом у пациентов с ОА на МПКТ, базируется на положительных сдвигах суставного синдрома и показателях костного ремоделирования.

Степень достоверности результатов. Базируется репрезентативной базой исходящих материалов: первичная медицинская документация (медицинская карта и истории болезни пациентов, индивидуальные карты пациентов, письменное соглашение на проведение ряда инструментальных методов исследования). Полученные результаты исследований, представленные в

письменном реестре, а также включены в электронную базу и картотеки. Результаты лабораторных исследований представлены в письменном виде (журналы регистрации) и в виде электронного носителя. Результаты и их достоверность подкреплены достаточным объемом материалов исследования, публикациями и статистической обработкой результатов. Публикации по теме диссертации отражены в ведущих журналах для материалов диссертационных исследований. Выводы и рекомендации базируются на научном анализе результатов работы и обеспечены правильностью выборки, охватом первичного материала, тщательностью его анализа, системным подходам, использованием современных методов статистического анализа информации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (формуле и области исследования). Соответствует паспорту Высшей аттестационной комиссии (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.

Личный вклад соискателя ученой степени. 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 обследования 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 осуществлялась с врачами лабораторий и функциональных кабинетов Согдийской областной больницы (г. Худжанд) и больницы пос. Адрасман. Интерпретация

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

Апробация и реализации результатов диссертации. Материалы диссертационной работы доложены и обсуждены на ежегодных научных конференциях ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан (ИПО в СЗ РТ)» (2019, 2020, 2021гг.), ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет (ТГМУ) имени Абуали ибни Сино» (2020, 2021гг.), конгрессе кардиологов и терапевтов стран Азии и Содружества (Душанбе, 2019г). Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседании межкафедрального экспертного совета по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ИПО в СЗ РТ» (протокол №4/1 от 14 декабря 2021 г).

Результаты исследования внедрены в клиническую и лечебную работу ревматологического отделения НМЦ «Шифобахш» МЗ и СЗН РТ, ГУ «Городской медицинский центр №2 им. акад. К.Т. Таджиева» эндокринологического отделения ГУ «Комплекс здоровья Истиклол». Материалы работ используются в учебном процессе на кафедре терапии и кардиоревматологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ», кафедре эндокринологии ГОУ «ИПО в СЗ РТ».

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Президенте РТ для публикации результатов диссертационного исследования и 4 тезисов.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации представлена в традиционном стиле и изложена на 149 страницах. Состоит из введения, 6 глав (обзор литературы, материал и методы исследования, 3 главы, посвященные результатам собственных исследований и глава обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций, список использованных литературы, приложение. В список используемой литературы включены 232 источников, из них 86 отечественных и 146 зарубежных. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 35 таблицами.

Глава 1. Обзор литературы

1.1. Остеоартрит: распространенность, факторы риска, диагностика и принципы терапии

Остеоартрит (ОА) - наиболее распространенный тип артрита в клинической практике и один из ведущих причин инвалидности во всем мире. Наличие рентгенологических свидетельств ОА встречается у большинства людей к 65 годам и примерно у 80% лиц старше 75 лет [23, 24]. ОА может варьироваться от бессимптомного состояния до изнурительного олиго или полиартрита. Механическая боль – наиболее частый симптом этого заболевания. Чаще всего поражаются суставы рук, коленей и бедер, хотя может быть поражен любой сустав [6, 12, 223].

ОА страдают более 300 миллионов (15%) взрослых во всем мире, особенно среди стареющего населения [22, 149, 150]. Реальные цифры распространенности ОА оценить трудно, при этом множество статистических данных свидетельствуют, что на долю ОА в структуре других РЗ приходит от 60 до 80% всех болезней костно-мышечной системы (БКМС) [16, 85, 110].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сегодня 11% населения планеты составляет пожилой и старческий возрастной диапазон, а к 2050 г. прогнозируется двойной прирост этих слоев населения [180, 230]. Известно, что частота ОА коррелирует с возрастом, а отмечающееся в последнее время изменение демографической ситуации придает этой проблеме особое значение. Так, около 70% населения возрастной категории 50-70 лет страдает ОА суставов кистей рук, при этом в 90% случаев сопровождаются рентгенологическими изменениями [4, 45].

На планете распространенность ОА высока и колеблется в диапазоне 13,6 до 41,7 % [80], а к 2022 г. ОА «поразит 71% населения в возрасте 65 лет и старше» [47]. Исследование глобального бремени болезней, травм и факторов риска за 2017 год (GBD 2017) оценило глобальную распространенность ОАКС в 263 миллиона, а заболеваемость - 13 миллионов в год. Женщины подвержены более

высокому риску развития первичного ОА, чем мужчины, и страдают более тяжелыми заболеваниями [150, 191]. Частота ОА в различных странах представлена в разнополюсных диапазонах – от 5,1 до 52% населения и данные колебания цифр можно объяснить различными подходами в методологии исследования (вид исследования, критерии диагностики и т.д.). Так, в США более чем у 26 млн. человек [150], а в Австралии чуть более 3 млн. зарегистрированы различные варианты ОА [149, 150]. Около 52% взрослого населения Великобритании страдают ОА, а в Индии у пациентов старше 40 лет, ОА обнаружен в 28,7% случаев [142, 154].

В Таджикистане не были проведены масштабные эпидемиологические исследования по распространенности ОА, и судить о ситуации можно лишь по данным отчетных форм МЗ и СЗН РТ. Данные говорят, что на долю БКМС (на тысяч населения) в 2007 г. приходит 788,18, а в 2012 г. – 1045,15, другие РЗ в 2007 г. составили 877,34 на 100 тысяч населения, а в 2012 г. этот показатель был равен 1337,9 [76, 200]. В последние годы проводится ряд исследований по госпитальной заболеваемости РЗ [74, 76, 83]. Так, по данным ряда исследований, ОА в общей структуре РЗ занимает вторую позицию и за период 2005 – 2010 гг. этот показатель составил 26,4% от общего количества. За 5 лет прирост ОА составил 25% [76, 84].

Долгие годы ОА рассматривали как результат процесса старения и возрастные изменения суставов по сути своей являются дегенеративно–дистрофическим [4]. Согласно современным данным ОА является мультифакторным заболеванием, в эволюции которой важная роль принадлежит воспалению в тканях сустава [185, 207]. Вследствие воспаления возникает дисбаланс процессов равновесия деградаци и репарации суставов, которые в итоге приводят к прогрессированию морфологических изменений, в том числе к дегенерации и уменьшению объема с гиалинового хряща с его деструктуризации [121, 171].

Сегодня повреждающие действие провоспалительных медиаторов при ОА на метаболизм клеток гиалинового хряща не вызывает сомнения. Ключевая роль

принадлежит интерлейкину-1 β , ответственных за прогрессирование ОА. Под воздействием интерлейкина-1 поражение хряща осуществляется выработкой металлопротеиназы, а также интерлейкин-1 стимулирует выработку хондроцитами и синовиоцитами оксида азота. Действие оксид азота направлен на прогрессирование апоптоза хондроцитов, который в разы выше у больных ОА по сравнению со здоровыми [23, 42]. В исследовании симптоматического ОАКС сывороточный IL-6 был связан с увеличением поражений костного мозга коленного сустава как у женщин, так и у мужчин, в то время как сывороточные IL-17F и IL-23 предсказывали увеличение баллов поражения костного мозга коленного сустава только у женщин, что позволяет предположить, что воспаление участвует в патогенезе поражения костного мозга при ОАКС, особенно у женщин [19, 57, 79, 89].

Причина ОА - взаимодействие факторов риска (пол, возраст, гормональный фон, генетические особенности, плотность костных структур, характер нестабильное неспецифическое воспаление), механического напряжения и аномальной механики суставов. Комбинация приводит к провоспалительным маркерам и протеазам, которые в конечном итоге опосредуют разрушение суставов. Полный путь, который приводит к разрушению всего сустава, неизвестен [3, 40, 132, 153].

ОА - это прототип воспалительно-метаболического артрита, патогенез которого отличается от механизмов воспалительных РЗ. Женский пол является сильным фактором риска развития ОА. Помимо биомеханических различий в зависимости от пола, было изучено влияние половых гормонов на ОА, чтобы выяснить механизмы, лежащие в основе половых различий. Тем не менее, были получены противоречивые результаты: поперечное исследование показало положительную связь между уровнем эстрадиола и рентгенологическим ОАКС, в то время как другое когортное исследование показало отрицательную связь [3, 67, 82, 134]. Локализация суставных поражений при ОА имеет свои особенности в зависимости от пола и возраста. С наибольшей частотой поражаются коленные суставы и по данным эпидемиологических исследований колеблется от 2 до

42,4%, а с возрастом увеличивается в разы и часто у женщин [204]. Значительно реже диагностируется ОА тазобедренных суставов, причем многие исследователи не находят гендерных различий [4, 217]. Однако в некоторых исследованиях продемонстрированы высокие цифры коксоартроза у мужчин, чем у женщин [112, 124]. ОА суставов кистей по данным различных эпидемиологических исследований варьирует от 2,0 до 16,3% [44, 45].

Известно, что ОА возраст зависимое заболевание и чаще эта зависимость наблюдается у женщин. Как правило не всегда отмечается соответствие между клиническими проявлениями ОА и рентгенологическими стадиями и данный вопрос широко обсуждается на научных площадках [77]. Так, по данным Фрамингемского исследования [144] у пациентов старше 70 лет рентгенологические изменения наблюдаются более чем в 90% случаев, при этом у каждого второго отсутствуют клинические симптомы [44, 193].

Согласно современной классификации ОА делят на 2 категории: первичный ОА и вторичный ОА. Первичный ОА является наиболее частой разновидностью заболевания и диагностируется при отсутствии предрасполагающей травмы или заболевания, но связан с факторами риска, перечисленными выше [24, 116, 194]. Вторичный ОА возникает при ранее существовавшей патологии суставов. Предрасполагающие состояния включают травмы, врожденные заболевания суставов, воспалительный артрит, аваскулярный некроз, инфекционный артрит, болезнь Педжета, ОП, рассекающий остеохондрит, метаболические нарушения (гемохроматоз, болезнь Вильсона), гемоглобинопатию, синдром Элерсфанлоса или синдром Марсфалса [178].

Для первичного ОА характерна локальная форма, когда вовлекаются в процесс одна-две группы суставов и генерализованная – поражение 3 и более суставов [24]. Классически ОА проявляется болью в суставах и потерей функции; тем не менее, это заболевание клинически очень вариабельно и может проявляться просто как бессимптомное случайное проявление разрушительного и навсегда выводящего из строя расстройства [126, 138]. Основной клинический критерий ОА является хронический болевой синдром, причем у людей старше 60

лет интенсивность и продолжительность боли намного выше, чем у лиц молодого возраста [3, 24, 66]. Из-за болей снижается функциональная активность сустава и доказано, что устранение функциональных ограничений и болевого синдрома риск общей смертности потенциально снижается, который в 1,6 раз при ОА выше чем в популяции [3, 43, 219].

Больные ОА имеют значительно высокий риск развития коморбидности, чем лица, не страдающие ОА и одновременно выявляются 4-6 сопутствующих заболеваний [14, 59, 120]. Следовательно, высокая коморбидность и большое число используемых ЛС (полипрагмазия) приводит к увеличению числа нежелательных явлений и усугублению течения сопутствующих заболеваний [43, 65, 102, 120].

В 2019 году разработаны рекомендации ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) в соответствии с которыми для лечения ОА применяют две основные группы препаратов: симптом-модифицирующие препараты быстрого действия нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), ГКС, анальгетики, и симптом-модифицирующие средства замедленного действия (хондропротекторы) [50, 51]. В настоящее время активно изучается роль воспаления в развитии ОА, в частности широкий спектр биомаркеров крови таких, как СРБ, адипокины, маркеры гомеостаза хряща и др. Однако попытки применения базисных противовоспалительных и генно-инженерных биологических препаратов в лечении ОА потерпели неудачу [46].

Известно, что снижение МПК способствует тяжелому течению ОА. Витамин D, является основным регулятором метаболизма костной ткани и действуя на геном способствует поддержанию хрящевой ткани и уменьшению воспалению и боли в суставах [228, 229, 232]. Высокая распространенность дефицита витамина D не зависимо от возраста и страны способствует развитию и прогрессированию ОА, а его восполнение служит важным резервом реабилитации у больных с метаболическими артритами [199, 226, 228]. Результаты исследования в этом направлении противоречивы [173, 197]. В ряде исследований

продемонстрирована ассоциация низкого уровня (<25 ммоль/л) витамина D и интенсивности боли суставах [225]. Систематический анализ исследований в 11 странах показал, что дефицит витамина D (ниже 20 нг/мл) способствует прогрессированию ОАКС [232]. Данный факт диктует необходимость, устранения дефицита витамина D, однако нет окончательного вердикта по безопасности и эффективности при лечении ОА.

1.2. Структура костной ткани и возрастные изменения процессов костного ремоделирования

Кость представляет собой минерализованную соединительную ткань, содержащую четыре различных типа клеток, а именно остеобласты, остеокласты, клетки, выстилающие кость, и остеоциты. Остеобласты представляют собой кубовидные клетки, расположенные вдоль поверхности кости, ответственные за формирование кости, которые обычно составляют от 4 до 6% от общего числа костных клеток. Остеокласты — многоядерные клетки, расположенные на поверхности кости, изолированные или собранные в небольшие группы, ответственные за резорбцию кости [16, 19, 129, 196]. Клетки, выстилающие кость, представляют собой плоские покоящиеся остеобласты, которые покрывают поверхность кости, избегая взаимодействия между костным матриксом и остеокластами [101, 129, 208]. Наконец, остеоциты, наиболее распространенные клетки костного матрикса, представляют собой клетки с дендритной морфологией, расположенные внутри лагун, окруженных минерализованным костным матриксом, хотя их морфология различается в зависимости от типа кости. Процессы ремоделирования кости — представляет собой высоко динамическую систему, которая находится в постоянном обновлении, при котором старая кость заменяется новой костью в цикле, состоящем из трех этапов: инициация резорбции кости остеокластами; период реверсии; период формирования кости. Резорбция кости осуществляется остеокластами, которые высвобождают такие ферменты, как устойчивая к тартрату кислая фосфатаза (TRAP) и H⁺ разрушающие компоненты органического матрикса и подкисляющие внеклеточную среду, что способствует растворению кристаллов

гидроксиапатита. Затем синтез костного матрикса осуществляется остеобластами, которые сначала секретируют белки для формирования органического матрикса, а в итоге приводят к минерализации новообразованного органического матрикса. В конце этой фазы зрелые остеобласты могут быть преобразованы в клетки, выстилающие кость, или остециты, или непосредственно подвергнуться апоптозу [85, 101]. Ремоделирование кости необходимо для поддержания и адаптации скелета к механическому использованию, заживлению переломов, а также для поддержания гомеостаза кальция [101, 110, 196].

Как указывалось, ранее, при старении одной из наиболее пострадавших систем является опорно-двигательный аппарат. Для улучшения понимания возрастных заболеваний костей мы сочли необходимым рассмотреть основные явления, связанные со старением, и их влияние на здоровье костей и обмен веществ. Во время старения происходит снижение МПКТ, связанное с потерей трабекулярной и кортикальной кости [112, 208]. У людей и у большинства исследованных животных потеря костной массы связана со снижением скорости ремоделирования в трабекулярном отделе кости, но с увеличением скорости ремоделирования в кортикальном отделе, повышается пористость кортикального слоя. Следовательно, кости становятся жестче, а площадь их поперечного сечения уменьшается, что увеличивает риск переломов.

Другой преобладающей особенностью возрастной потери костной массы является накопление жира в костном мозге, что выявляется при биопсии костей у животных и людей [101, 110, 203]. Это, по-видимому, является следствием возрастных изменений уровней факторов роста и активности специфических для линии транскрипции факторов, которые участвуют в дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в остеобласты [208]. В нескольких исследованиях изучали, существуют ли возрастные изменения в процессах дифференцировки костных клеток или их предшественников. В этом контексте исследования на людях показали снижение сывороточных уровней маркеров формирования кости, таких как остеокальцин, щелочная фосфатаза (ALP) и N-концевой пропептид проколлагена I типа (PINP) у обоих полов во время старения

[162]. Эти результаты согласуются с исследованиями *in vitro* и *in vivo*, которые показали снижение экспрессии генов, кодирующих маркеры формирования кости OPG, ALP и альфа-1 коллагена при старении. Кроме того, наблюдается уменьшение продолжительности жизни клеток-предшественников остеобластов вследствие уменьшения количества стволовых клеток при старении [19].

1.3. Остеопороз: распространенность, факторы риска, диагностика и принципы терапии

ОП – системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и высокий рост риска переломов. По данным ВОЗ остеопороз по медицинской и социально – экономической значимости стоит на четвертом месте за сердечно – сосудистой, онкологической патологией и СД [26, 64, 157, 179].

Современная остеология рассматривает кость как орган опорно-двигательного аппарата состоящая из коркового (80%) и губчатого вещества [16, 85, 101]. Костная ткань находится в состоянии постоянного обмена минеральных и органических компонентов между костным матриксом и тканевой жидкостью. В течении жизни человека происходит постоянный баланс между остеобластами (формируют кость) и остеокластами (разрушают кость) и остеоцитами [101]. Т.е., кость постоянно обновляется (ремоделирование) и ежегодно от 2% до 10% массы скелета перестраивается [91], а полный цикл ремоделирования кости составляет 120 дней. В норме у молодых людей скорость перестройки костной ткани остается постоянной, а нарушения ремоделирования в сторону роста резорбции (разрушения) над процессами формирования кости приводит снижению массы и нарушения архитектоники [101]. Снижение костеобразования характерно для иволютивного ОП, тогда как при вторичных остеопениях наблюдается повышенная резорбция кости [110, 203].

Процесс перестройки костной ткани находится под контролем целого ряда факторов, среди которых роль гормонов велика. Гормоны анаболического действия (эстрогены, андрогены) стимулируют костеобразования, а ГКС способствуют усилению резорбции костной ткани [115, 133, 214]. Следовательно, дефицит эстрогенов является одним из основных патогенетических механизмов

развития первичного ОП. У женщин в постменопаузальный период более значительно осуществляется потеря костной ткани и в 6-7 раз больше развивается ОП, чем у мужчин [106, 184]. Данные исследования последних лет, свидетельствуют о том, что в течении первых 2 лет после менопаузы в 25% случаев развивается ОА [66, 148]. Выше перечисленное говорит о важной роли эстрогенов в развитии не только ОП, но и ОА и способствует их совместному прогрессу.

В начале XXI века более 20 млн. жителей развитых стран поразились ОП, а у 1,5 млн. человек ежегодно наблюдаются переломы [176]. По данным ВОЗ из 100% пострадавших от переломов при ОП, около 50% остаются инвалидами и 25% умирают. Причинами летальных исходов являются тромбозы и тромбоэмболии [11]. С увеличением численности населения старших возрастных групп и продолжительности жизни, значимость и распространенность ОП неуклонно растет на всей планете. В странах Евросоюза ОП имеют около 21% женщин в возрасте 50 - 84 лет [184]. Исследования, проведенные в США, показали, что примерно у 80 тысяч мужчин наблюдаются переломы бедренной кости, у трети возникает новые переломи, $\frac{1}{3}$ умирают в первый год после перелома [213].

Появляется все больше свидетельств того, что последствия возрастной или постменопаузальной потери костной массы для риска переломов зависят от уровня максимальной костной массы, достигнутой в детстве и подростковом возрасте, а также от скорости потери костной массы [133]. Максимальное увеличение максимальной костной массы может внести важный вклад в снижение риска переломов у детей и пожилых людей. В то время как 60-80% вариации максимальной костной массы объясняется генетическими факторами, оставшаяся часть может быть устранена с помощью вмешательств, направленных на ее максимизацию [172, 186]. Такие вмешательства включают повышение физической активности и снижение воздействия таких факторов риска, как курение сигарет и чрезмерное употребление алкоголя, а также оптимизацию питания. Адекватное потребление кальция и белка с пищей необходимо для

достижения оптимальной максимальной костной массы во время роста скелета и предотвращения потери костной массы у пожилых людей [104, 216].

Минеральная масса кости определяется количеством кости, накопленной в конце роста скелета (пиковая масса кости), и количеством кости, потерянной впоследствии. Создание прочного скелета от зародыша до зрелого возраста и поддержание здоровья костей в период менопаузы и старения жизненно важны для минимизации хрупкости у пожилых людей. После 20 лет минеральная масса костной ткани меняется незначительно до наступления менопаузы у женщин, когда быстрое падение уровня эстрогена приводит к усилению ремоделирования кости. Менопауза связана со средней ежегодной потерей костной массы 3-5% в течение первых нескольких лет и около 1% в последующие годы [93]. У мужчин потеря костной массы происходит медленнее и линейное, но у них с возрастом также развивается ОП. Риск ОП значительно увеличивается после 50 лет. У женщин ОП и его осложнения встречается чаще, чем у мужчин, а смертность в первый год после перелома ниже, чем у мужчин (у мужчин на 51% выше по сравнению с таковой у женщин) [93]. Исследования, посвященные частоте переломов при низком уровне травмы, свидетельствует, что у мужчин составляет 11,6% для костей периферического скелета и 10,3% для осевого скелета, в возрасте 50-64 лет, а у женщин эти показатели были достоверно выше в возрасте 65 лет и старше [49].

По данным Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) у женщин в возрасте 50 лет и старше вероятный суммарный риск развития рака молочной железы, матки и яичников превышает риск переломов. В обзоре РАОП опубликованы данные о том, что ежеминутно в Российской Федерации (РФ) происходит 17 остеопоротических переломов конечностей, а перелом шейки бедра каждые 5 минут [30, 63].

На сегодняшний день у 14 млн. человек в РФ выявляет ОП и около 34 млн. населения находятся в группе риска. Согласно прогнозам, к 2050 году доля людей в России в возрасте 50 лет и старше возрастет до 56%, 70 лет и старше - до 20% [48]. Для ОП не характерно определенная симптоматика, особенно на ранних

стадиях, кроме уже развившихся переломов. В связи с этим учет факторов риска особенно актуальны при разработке профилактических мероприятий, а также подбор групп риска с целью мониторинга диагностики ОП (таблица 1.1).

Таблица 1.1.-Факторы риска остеопороза

Модифицируемые	Немодифицируемые
- Системный прием ГКС более 3 мес.	- Возраст > 65 лет
- Курение	- Женский пол
- Недостаточное потребление кальция	- Европейская раса
- Дефицит витамина D	- Предшествующие переломы
- Злоупотребление алкоголи	- Низкая МПК
- Низкая физическая активность	- Склонность к падениям
- Длительная иммобилизация	- Наследственность
	- ИМТ<20 кг/м ² или масса тела <57кг

ВОЗ для оценки риска переломов в целях исследования, разработал алгоритм FRAX, который модифицирован с учетом регионов [95, 123]. Данная система оценивает 10-летнюю вероятность остеопоротических переломов у человека в возрасте 40 лет и старше [95, 123, 206]. Российская модель разработана в 2012 году и прогностическая значимость её широко обсуждается исследователями [15]. Некоторые исследования установили по алгоритму FRAX занижающую оценку риска новых переломов, среди факторов указывались на пожилой возраст, множественность факторов риска и повторные переломы [220].

Сегодня в практическом здравоохранении применяются критерии диагностики ОП разработанные ВОЗ (по значениям Т-критерий) [94]. Таблица 1.2.

Таблица 1.2. –Критерии ВОЗ по интерпретации результатов денситометрии у женщин и у мужчин старше 50 лет

Состояние	Показатели Т - критерии (стандартных отклонений от пиковой костной массы).
Норма	+ 2,5 до – 1
Остеопения	– 1 до – 2,5
Остеопороз	- 2,5 и ниже
Тяжелый ОП	- 2,5 и ниже с наличием в анамнезе одного и более переломов

Диапазон лабораторных исследований ОП широк и прежде всего направлен с целью диагностического поиска и подбора адекватной лекарственной терапии

[179]. Исследование уровень 25 (ОН) витамина D в сыворотке наряду с клиренсом креатинина, щелочной фосфатазы, общего белка и фракции, считается необходимым [226].

В 2018 году Международный фонд ОП (IOF) и Европейское общество клинической и экономической оценки ОП и ОА (ESCEO) обновили рекомендации по диагностике и лечению постменопаузального ОП, которые впоследствии были полностью опубликованы в 2019 году [93, 204]. Использование практических алгоритмов необходимы для облегчения распознавания и лечения женщин с повышенным риском переломов. Этот документ также может позволить включить несколько недавних разработок, которые существенно влияют на стратегии ведения пациентов. Во-первых, широко распространено признание того, что риск последующего остеопоротического перелома особенно высок сразу после индексного перелома и постепенно уменьшается со временем [163, 218]. Этот очень высокий риск перелома и, как следствие, дальнейшая потеря структурных элементов кости сразу после последующего перелома (часто называемый «неминуемым риском» из-за временной связи) предполагает, что профилактическое лечение, проводимое как можно скорее после перелома, предотвратит большее количество новых переломов и уменьшит сопутствующую заболеваемость по сравнению с лечением, назначенным позже. Это дает основание для очень раннего вмешательства сразу после перелома и требует лечения препаратами, которые оказывают наиболее быстрое действие на репозицию переломов. Еще одним недавним достижением является демонстрация более быстрого и большего снижения риска переломов анаболиками по сравнению с антирезорбтивными методами лечения [91, 140], что может революционизировать стратегии лечения, особенно у людей с очень высоким риском переломов [99, 146]. Чтобы улучшить оценку риска перелома, были разработаны относительно простые арифметические корректировки [95, 123], которые можно применять к обычным оценкам FRAX вероятностей перелома бедра и крупного перелома для корректировки оценки вероятности с учетом: высокая, умеренная и низкая экспозиция глюкокортикоидов; сопутствующие

данные о МПК поясничного отдела позвоночника; оценка губчатой кости поясничного отдела позвоночника; длина оси бедра; история падений; СД 2 типа; хроническая болезнь почек; давность перелома

Сегодня препаратами выбора при ОП являются бифосфонаты, действие которых направлено на ингибцию костной резорбции [38]. Исследования показывают, что прием бифосфонатов в правильном режиме снимает риск переломов позвонков и периферических костей на 30-70%, при этом 5-10% пациентов не отвечают на проводимое лечение [97]. Интересные данные получены в отношении генетических маркеров, определяющих эффективность терапии бифосфонатами [70, 157].

Хорошо изучены генотипы – мишенной рецептора витамина D, рецептора эстрогенов (ESR), коллагена типа I, интерлейкина I β и др., которые отвечают на терапию ряда бифосфонатами [205]. В последние годы в литературе широко обсуждается роль генно-инженерной биологических препаратов у пациентов с высоким риском остеопоротического перелома [87, 145]. Несомненно, пероральные бифосфонаты считаются препаратами первой линии лечения ОП и являются экономически доступными. Вместе с тем, более продолжительное их применении, увеличивает риск нежелательных реакций, в частности атипичных переломов, частота которых достигает 1 на 1000 пациентов с продолжительностью терапии от 8 до 10 лет [10].

1.4. Остеопороз и ревматические заболевания

ОП при РЗ относят к вторичным метаболическим остеопатиям в основе которых лежит дезорганизация костного метаболизма вследствие системного аутоиммунного воспаления [31, 48]. Пациенты, страдающие РЗ, подвергаются большему риску развития ОП. В литературе широко обсуждается возможная взаимосвязь двух возраста ассоциированных состояний – раннего атерогенеза и снижения костной массы [9, 26, 73, 165]. Данная концепция получила свое подтверждение в ряде исследований [32, 34], в которых установлена ассоциация между маркерами активности воспаления (СРБ) и снижением МПК с одной

стороны и высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, с другой стороны [35, 36, 75].

Воспаление и неподвижность являются одними из основных путей, ведущих к потере костной массы при РЗ, но в патогенезе ОП участвуют и другие метаболические механизмы. Эти механизмы в основном изучались при ОП в постменопаузе и других редких моногенных заболеваниях скелета, но аналогичные соображения могут быть сделаны при лечении воспалительных состояний [32, 182, 201]. В частности, рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В-лиганда (RANKL) остеопротегерина (OPG) и пути Wnt являются основными регуляторами ремоделирования костной ткани [105]. RANKL является цитокином семейства факторов некроза опухоли (ФНО) и с помощью своей молекулы-приманки OPG регулирует активность остеокластов. Было показано, что RANKL необходим для созревания и развития остеокластов. При РЗ секреция RANKL усиливается, что приводит к вредным последствиям для костей [88]. В основе механизма иммуноопосредованного костного ремоделирования лежит дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами [49, 187]. В механизме развития ОП при РЗ помимо системного воспаления, играют роль прием лекарственных препаратов, недостаточная физическая нагрузка, связанная с нарушением функции суставов и позвоночника [32, 69].

Так, по данным литературы ОП при анкилозирующем спондилоартрите (СПА) встречается от 18,7 до 62 % случаев и находится в прямой зависимости от тяжести и активности воспаления [55, 66, 125, 189]. ОП может быть обнаружен у 30-50% пациентов с РА [114], и риск развития ОП при РА был тесно связан с длительностью и тяжестью заболевания, а также с возрастом и полом пациентов [166, 175]. Анализ данных литературы подтверждает концепцию многофакторности ОП при РА, таких как традиционных, так и связанных с самим заболеванием [33]. Патогенез потери костной массы на местном и системном уровнях преимущественно включает воспалительный статус, высвобождение цитокинов и выработку аутоантител. Системная остеопения возникает на ранних стадиях РА и, согласно недавно опубликованному исследованию, еще до начала

заболевания [111]. При ОП, связанном с РА, поражается вся кость, хотя участки коры (т. е. шейка бедренной кости и дистальный радиус), по-видимому, более подвержены потере костной массы [151].

Воспаление при РА в основном обусловлено усиленной секрецией цитокинов, включая ФНО- α , интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-1 (ИЛ-1). Эти цитокины могут прямо или косвенно активировать остеокласты, вызывая потерю костной массы, а воспалительные цитокины могут остановить дифференцировку остеобластов. Кроме того, воспаление может привести к ОП через системное и местное высвобождение протеиназ (металлопротеиназ), которые могут непосредственно разрушать костную ткань. RANKL является одним из ключевых цитокинов, участвующих в патогенезе локальной и системной потери костной массы при РА. У женщин в постменопаузе с ОП поверхностный RANKL экспрессируется остеобластами и усиливает активность остеокластов [106]. Напротив, у пациентов с РА основным источником RANKL являются CD4+CD28 - Т-клетки, и в этих условиях было показано, что RANKL оказывает как положительное влияние на остеокластогенез, так и отрицательное влияние на развитие остеобластов [105, 198].

Системная красная волчанка (СКВ) – хроническое аутоиммунное заболевание соединительной ткани, имеющее сложную патофизиологию и широкий спектр клинических проявлений, потенциально затрагивающих каждую ткань и систему организма [128]. К их числу относится костная ткань, и многие факторы, связанные с заболеванием и его лечением, могут оказать на него пагубное влияние [174]. Более того, кость поражается как на месте сустава, в виде эрозий, так и на системном уровне, при переломах ОП и хрупкости [32]. Риск ОП и переломов при СКВ часто недооценивается, особенно по сравнению с РА, где они лучше распознаются как сопутствующие заболевания. В последних рекомендациях EULAR по ведению СКВ учитывались сопутствующие заболевания, такие как сердечно-сосудистый и инфекционный риск, но в них по-прежнему не упоминались оценка и ведение ОП [90, 109]. Распространенность

остеопении была зарегистрирована в диапазоне от 25 до 74% пациентов с СКВ, в то время как ОП от 1,4 до 68% [118].

Патофизиология потери костной массы при РЗ сложна и многофакторная, учитывая традиционные факторы, связанные с заболеванием и с лечением [139]. Остеоиммунологические исследования при воспалительных РЗ продемонстрировали сильное влияние иммунной системы на костные клетки, такие как остеобласты, остеокласты и остеоциты. Эффект нарушенного воспалительного статуса, в основном обусловленный ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17 и ФНО- α , как правило, стимулирует дифференцировку и активность остеокластов, с одной стороны, и ингибирует активность остеобластов, с другой [109, 128]. Эти эффекты включают важные пути, такие как система Wnt и ось RANK-RANKL-OPG [139]. Полиморфизм генов RANKL и OPG был связан с повышенным риском переломов позвонков у пациентов с СКВ в пременопаузе [195].

У больных с РЗ наибольшее распространение получили такие общие факторы риска, как возраст, менопауза, низкая масса тела, а также низкая физическая активность [13, 37]. В ряд факторов, которые находятся во взаимосвязи с самим заболеванием, наибольшее значение приобретают воспалительная активность, градации нарушения функции суставов, длительность болезни и прием глюкокортикоидов [49, 69]. Так, в исследованиях Гладковой Е.М. [49] у больных с РЗ воспалительного генеза в возрасте 50 лет и старше выявлен ОП в 35,5% случаев, а ассоциированные с ними перелома в 33,9 %, включая повторные. 10 летний риск остеопоротических переломов зарегистрирован у 46,8%.

В настоящее время имеется значительный объем доказательств того, что риск последующего остеопоротического перелома при РЗ особенно велик сразу после первого перелома и постепенно уменьшается со временем [32, 61]. Таким образом, частота второго перелома у тех, кто перенесет следующий перелом, особенно высока в первые 2 года после индексного события [61, 104]. В случае перелома шейки бедра 61% последующих переломов за 10-летний период времени произойдет в течение первых 2 лет. Для переломов предплечья,

позвоночника и плечевой кости рецидив в течение двух лет составляет 54, 42 и 53% соответственно.

Недавнее популяционное исследование показало, что феномен непосредственного риска также зависит от возраста [49]. Для женщины в возрасте 70 лет предыдущий клинический перелом позвонка в течение последних 2 лет связан с вероятностью перелома в 1,5 раза выше, чем для женщины того же возраста с предшествующим хрупким переломом неопределенной давности [15].

Пациенты с воспалительными РЗ длительно принимают глюкокортикоиды и несмотря на наличие клинико–лабораторных преимуществ при их приеме, зачастую развиваются серьезные осложнения и одним из них является потеря костной массы [32, 56]. ГКС в качестве мощного противовоспалительного средства широко используются при лечении РЗ, как системно, так и локально [69]. Органом мишенью для ГКС является костная ткань, при действии которых наступает быстрая её потеря массы [56]. Несомненно, влияние ГКС на процессы резорбции костной ткани зависит от дозы, длительность применения, типа ГКС и специфичности [155].

Хроническое лечение глюкокортикоидами представляет собой независимый фактор риска преждевременного начала ОП у пациентов с РА, даже если до сих пор существуют разногласия относительно безопасной дозировки для здоровья костей. Действительно, низкие дозы и кратковременное лечение глюкокортикоидами у пациентов с активным РА может иметь благоприятный эффект за счет снижения резорбции костной ткани, вызванной системным воспалением, как это видно во многих исследованиях и метаанализах, которые показали незначительные изменения МПК при низких дозах глюкокортикоидный пользователи зависят от активного РА [58, 214]. Тем не менее, глюкокортикоиды имеют хорошо документированное пагубное влияние на гомеостаз костей [155], и другие исследования показали, что даже низкие дозы или внутрисуставные глюкокортикоиды могут играть важную роль в повышении риска переломов у пациентов с РА [69]. Длительное (более 3 мес.) использование пероральных ГКС является одним из ключевых факторов риска ОП и низкоэнергетических

переломов [155]. В работах Российского исследования ГЛЮКОСТ включавшее 3347 пациентов из 650 населенных пунктов РФ с хроническими заболеваниями, представлена результаты оказания медицинской помощи, которые длительно получали ГКС. Только 61,1% опрошенных знали, что гормоны (ГКС) могут вызвать ОП и лишь 43,3% подтвердили регулярный прием препаратов содержащие кальций и витамин D [53, 56, 202].

Существенной проблемой нашей республики является неадекватное назначение ГКС больным с РБ. Многолетний опыт наблюдения показывает, что большинство больных с ревматической патологией получают длительное (порой пожизненное!) и неконтролируемую дозировку ГКС. Основной причиной такого подхода к лечению является недостаток знаний врачей, в первую очередь, специалистов первичного звена, так и низкой осведомленностью пациентов о последствиях приема ГКС [25, 27, 155].

В 2017 году Американской коллегии ревматологов (ACR) разработаны клинические рекомендации по профилактике и лечению глюкокортикоидного ОП, которые носят настоятельный и условный характер [88]. В качестве настоятельных рекомендаций включены следующие пункты – суточная потребность кальция (1000 – 1200 мг/сут) и витамина D [600 – 800 МЕ/сут. уровень 25 (ОН) D в сыворотке крови должен составлять ≥ 20 нг/мл]; модификация стиля жизни (сбалансированная диета, увеличение массы тела до рекомендуемых значений, отказ от курения, регулярные физические упражнения с нагрузкой весом и сопротивлением, ограничение потребления алкоголя). Взрослые 40 лет и старше, имеющие средний и высокий риск переломов должны начать прием пероральных бифосфонатов, а при непереносимости перейти на внутривенные бифосфонаты [69, 170, 215].

Таким образом, роль системного воспаления РЗ как детерминанта генерализованной потери костной массы подтверждается демонстрацией низкой кортикальной МПКТ, а также площадью и толщиной, а увеличение риска развития ОП может рассматриваться, как индикатор активности заболевания [98].

В заключение следует отметить, что пациенты с РЗ должны быть обследованы на наличие ОП в виде распространенного перелома костей таза и позвоночника. Факторы риска должны быть по возможности скорректированы, использование глюкокортикоидов должно быть сведено к минимуму, а витамин D и кальций должны назначаться вместе с антирезорбтивными препаратами, когда это показано, даже у женщин в пременопаузе. Следует также учитывать, что большинство современных инструментов оценки риска недооценивают риск у пациентов с РЗ, особенно у женщин в пременопаузе [54, 56].

1.5. Остеоартрит и остеопороз: патогенетические взаимосвязи, факторы риска и диагностика

ОА и ОП являются возраст ассоциированными заболеваниями и их взаимосвязь служит предметом пристального внимания и изучения врачей разных специальностей [78, 148]. Современная ревматология рассматривает ОА и ОП во взаимосвязи, не только в этиопатогенетических аспектах, но и в лечении этих двух заболеваний. Долгие годы существовало стойкое убеждение о взаимоисключающих нозологических единицах этих двух заболеваний. Само по себе ОА – это глобальная медицинская проблема ввиду ее распространенности, высокой коморбидности, представляющая серьезную угрозу для здоровья населения [41, 71, 86, 183]. В структуре ревматических заболеваний ОА занимает ведущее место и распространенность коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений у лиц 65 лет и старше [1, 12, 60, 76]. Есть множество публикаций о взаимосвязи между ОА и ОП, ни одна из которых не продемонстрировала убедительной связи между ними. В целом считается, что с возрастом тяжесть ОА увеличивается, а уровень МПКТ снижается. В некоторых исследованиях была обнаружена связь ОП с степенью 0-3 по Келлгрэну-Лоуренсу, но не с степенью 4 по Келлгрэну-Лоуренсу. В другом исследовании четкая связь не могла быть определена из-за небольшого размера выборки [113].

Согласно исследованию, Geusens и Van Den Bergh [152], классический фенотип пациента с ОП - это пожилая женщина с низким индексом массы тела (ИМТ) и низкой МПК, а типичный пациент с ОА с ожирением имеет нормальную

или высокую МПК. В частности, существует множество поперечных и продольных исследований, которые предполагают, что риск ОП, основанный на оценке МПК, у пациентов с ОА низкий [107, 161]. Исследование 482 женщин показало, что группа 2 степени по Келлгрэну-Лоуренсу или выше показала более высокую МПК (Z-показатель), чем группа без ОА [152].

В современном мире насчитывается более 200 млн, больных ОП по крайне запоздалые диагностики в виду скрытости симптоматики на ранних этапах. По данным доступной литературы у 25% пациентов диагностируется ОП, а к 2025 году прогнозируется рост частоты переломов в 1,5 раза, а у людей в возрасте 65-74 лет эта цифра достигает 87% [96, 98]. Пессимистическая статистика и в отношении ОА: остеоартритом болеет 10-12% населения земли и до 70% приходится в структуре РЗ на долю этого заболевания, а в возрасте 60 лет практически встречается у всех (97%) [116, 169, 209]. В ряде эпидемиологических исследований выявлены черты различия и сходства. Так, у больных ОА имеет место существенное увеличение ИМТ по сравнению с ОП. В группу общих факторов риска двух заболеваний, входят: женский пол, пожилой возраст, дефицит выработки эстрогенов, наследственная предрасположенность, недостаток витамина D и его метаболитов, отклонения от нормальных показателей массы тела [122, 152, 154].

В развитии постменопаузального ОП ведущая роль принадлежит дефициту эстрогенов. При этом, согласно данным, рост заболеваемости ОА также находится в тесной связи с менопаузой у женщин и с дефицитом эстрогенов. В пользу половой избирательности ОА и ОП служат крупномасштабные исследования в рамках Women's Health Initiative, куда были включены результаты исследования 146000 женщин в период менопаузы [25]. Пациенты были разделены на две группы: I- группа (n=63402) с ОА и II-группа (n=83295) без ОА. Установлено, что риск переломов костей скелета в I-группе превышает таковой у женщин II-группы и составляет 1,09(95% ДН1,05-1,13; p<0,00).

Избыточный вес является краеугольным камнем в развитии ОА. Так, по данным некоторых авторов частота ожирения у больных с ОА достигает 90 -

100% [8]. Помимо этого, ожирение зачастую связано с прогрессированием рентгенологических суставных признаков в виде сужения суставной щели, рост остеофитов и локального воспаления [2, 62].

Множество исследований рассматривают СД с повышенными шансами возникновения скелетно-мышечной боли и заболеваний ОА, ОП и РА [14, 102, 232]. ОА чаще наблюдается, чем ОП и РА, у больных с диабетом или без него. При этом, физическая активность была связана с уменьшением шансов на скелетно-мышечную боль [219]. Внимание, уделяемое скелетно-мышечной боли при лечении СД, следует особенно помнить, когда вмешательство направлено на повышение уровня физической активности. Хотя скелетно-мышечная боль может снизить мотивацию к повышению уровня физической активности, если она причиняет боль во время активности, она также может отрицательно сказаться на соблюдении программ тренировок с упражнениями. Скелетно-мышечная боль также может отрицательно сказаться на качестве жизни [14, 222]. Больные с СД имеют повышенный риск возникновения скелетно-мышечной боли - проблема, требующая внимания в клинической практике, особенно в отношении вмешательств, направленных на повышение уровня физической активности. Во-вторых, люди с СД имеют повышенный риск развития ОА, когда физические упражнения не противопоказаны, но рекомендуются для уменьшения симптомов, в том числе боли [183].

В литературе обсуждение получили вопросы, касающихся взаимоотношений МПКТ на прогрессирование ОА. М. Foss и Р. Vuers [147] 30 лет назад впервые опубликовали теорию об обратной связи ОП и ОА, когда у больных с переломами бедра проявления ОА в тазобедренном суставе были минимальными, а в некоторых случаях отсутствовали. Это послужило предпосылкой к дальнейшим исследованиям к вопросу о патогенетических взаимосвязях ОА и ОП. Самой первой работой в этом направлении были метаанализ 36 клинических исследований в 1996 году в 17 странах, где было включено 37 тысяч больных ОА различных локализаций [119]. Авторы опубликовали концепцию об инверсионных взаимоотношениях между двумя

заболеваниями – ОА и ОП. В последние десятилетия точки зрения на взаимосвязь этих заболеваний разнятся. Известно, что после 40 лет МПКТ начинает постепенно снижаться на 1% в год у женщин и на 0,5% у мужчин. Данные исследования последних лет, свидетельствуют о том, что в течении первых 2 лет после менопаузы в 25% случаев развивается ОА [1, 30, 158]. Выше перечисленное говорит о важной роли эстрогенов в развитии не только ОП, но и ОА и способствует их совместному прогрессу.

В большинстве проведенных исследований показано, что у женщин рост МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости связан прогрессированием ОАКС и коксоартрозом [20, 104]. Существует в этом направлении и мнения, которые не признают взаимосвязь ОА и МПКТ. Исследователи не обнаружили повышение МПКТ при ОА, а даже отмечали ее снижение [112, 113, 168]. Анализируя данные литературы, пришли к выводу, что большинство исследователей выявили негативную коррелятивную взаимосвязь между ОА и ОП по показателям МПКТ. Существующие противоречия могут быть обусловлены многими причинами. Так, скорость потери МПК в различных отделах костной ткани может быть не одинаковой. Следовательно, область измерения МПК будет иметь значение для определения взаимосвязи ОА и МПК. Также может повлиять на результаты и методики измерения и интерпретация данных исследования. Не исключается и артефактное повышение МПК за счет остеофита и остеосклероза при поздних стадиях ОА [168]. Таким образом, по вопросу взаимосвязи МПК и ОА пока нет единого консенсуса и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Плохое или несоблюдение приема лекарств остается серьезной проблемой при большинстве хронических заболеваний, включая ОП. Доступны эффективные и безопасные ЛС для снижения риска переломов [167, 204], но многие пациенты не начинают лечение ОП или не принимают его надлежащим образом, что приводит к значительному клиническому и экономическому бремени [212]. Начало терапии ОП даже хуже, чем в других областях заболевания, при этом в последние несколько лет в Европе и США наблюдалось значительное снижение

инициации бисфосфонатов [161]. Инвестирование в приверженность к лечению может улучшить результаты в отношении здоровья и эффективность системы здравоохранения [117]. Несоблюдение режима приема лекарств от ОП - не новая проблема. В нескольких исследованиях уже оценивались последствия и бремя несоблюдения режима лечения ОП, что является одной из основных проблем успешного лечения ОП [156], и подчеркивалась безотлагательность управления приверженностью к лечению. В 2012 году систематический обзор вмешательств по улучшению приверженности к лечению от ОП показал несколько высококачественных исследований и смешанные эффекты вмешательств [212]. В последние годы лечение ОП претерпело изменения (например, новые методы лечения, новые диагностические инструменты, организации FLS), было протестировано больше вмешательств для улучшения приверженности, и стало доступно лучшее понимание детерминант несоблюдения. В литературе для определения того, как пациенты принимают лекарства, использовался ряд терминов, таких как «приверженность», «комплаентность», «согласованность» и «настойчивость» [143, 156]. Приверженность к лечению определяется как «процесс, при котором пациенты принимают лекарства в соответствии с предписаниями, состоящие из А) начала, Б) реализации и В) отмены» [143]. Инициирование происходит, когда пациент принимает первую дозу назначенного лекарства, прекращение приема. Когда пациент прекращает принимать лекарство, и реализация – это степень, в которой фактическая дозировка пациента соответствует предписанному режиму дозирования от начала до последней дозы. Продолжительность приема лекарств далее определяется как промежуток времени между началом приема и приемом последней дозы, который непосредственно предшествует прекращению приема [94].

Роль витамина D в процессе ремоделирования кости, всасывание кальция в кишечнике, клеточного роста, нервно-мышечной проводимости, иммунитета и воспаления отражена в многочисленных исследованиях [141]. Большие метаанализы и систематические обзоры подтверждают факт наличия ассоциации дефицита витамина D и ОП, малотравматичных переломов, сердечно-сосудистой

смертности и низкой физической активности людей старшего возраста [103]. Сегодня имеются убедительные данные, что длительный прием витамина D в виде монотерапии или в комбинации с кальцием, приводит к снижению риска падений к переломам (невертебральных) [227]. Знание в патогенезе ОА претерпели ряд коренных изменений: от признания возрастного «износа» суставов до вовлечения в патологический процессах всех его структур иммунно – воспалительного, генетического, нейрогенного, включая дефицит витамина D [224]. Литературные источники о влиянии дефицита витамина D на возникновении и прогрессирование ОА, имеют противоречивый характер [5]. Известно, что высокие уровни сывороточного 25(OH)D связаны с меньшей деградацией суставного хряща, а уменьшении поступления витамина D и низкие показатели сывороточного витамина D находятся в ассоциации с высоким риском эволюции гоноартроза [18, 210]. Однако, существуют исследователи, которые не поддерживают ранее высказанный тезис [228, 229]. Считают, что содержание витамина D в организме обследованных не связано с риском сужения суставной щели деструкции хряща коленных суставов при ОА [5, 228]. В недавно проведенных исследованиях ассоциации ожирения и низкого уровня витамина D, у пациентов с нормальным уровнем витамина D наблюдались менее выраженными болевыми синдромами при ОА, независимо от степени ожирения [21, 81, 229]. Существуют данные, что прием витамина D может предотвратить эволюцию ОАКС, уменьшить боль в суставах, особенно у пожилых людей [229]. Однако, проведены исследования, где же найдены статистике достоверные связи уровня 25(OH)D с рентгенологическими изменениями и функциональными нарушениями ОАКС [226]. Ряд исследовательских работ показывают, что профилактический прием витамина D может положительно влияет на патогенез, на присоединение вторичного ОА при воспалительных РЗ [54].

Безмолвность ОП и непонимание того, что назначенная терапия направлена, прежде всего, на профилактику (предупреждение) в будущем переломов, приводит к проблеме низкой приверженности пациентов к рекомендациям врача [39, 68]. Известно, что терапия ОП комплексная и длительная

(продолжительность не менее 3 – 5 лет, а в некоторых случаях 10 лет и более), а в сочетании с ОА требует индивидуального подхода. В связи с этим низкая приверженность терапии ОП и ОА является одной из проблем здравоохранения, способствующей повышению риска низкоэнергетических переломов, увеличивая тем самым расходы государства и самого больного на лечение осложнений [176]. От 50 до 75% больных прекращают принимать антиостеопоротические препараты, и не надо сбрасывать со счетов плохую переносимость препаратов [184]. По данным исследователей [179] в 53,9% случаев наблюдались нежелательные реакции на фоне терапии, что способствовало к прекращению терапии или прерывали лечение ОП. В исследованиях Никитинской О.А. и др. [39] каждая третья женщина прекращала лечения из-за нежелательных реакций [27, 39, 69].

Наряду с медикаментозной терапией немедикаментозное лечение следует рассматривать для всех пациентов, но его можно адаптировать в соответствии с категорией риска переломов [72]. Всем пациентам целесообразно просвещение по ОП (например, знание о ОП и ЛС, диеты и физических упражнений) и рекомендации по ежедневной физической активности с отягощением [7, 72]. Кроме того, добавление мер по предотвращению падений, включая упражнения под наблюдением и/или реабилитацию, оказалось полезным для уменьшения падений [27], но их влияние на риск переломов остается неопределенным [39]. Программы реабилитации должны длиться не менее 50 часов, быть прогрессивными по своей природе и включать компоненты силовых и балансовых тренировок [38, 72].

1.6. Заключение к литературному обзору

РЗ представляют собой широкий спектр состояний, характеризующихся воспалением и разрушением различных структур организма. Костная ткань обычно участвует во многих РЗ, и ОП представляет собой наиболее частое заболевание костей при ревматических состояниях.

ОА – является одним из наиболее распространенных артритов и частой причиной ОП и остается неясным, связан ли ОА с ОП или он влияет на риск

переломов. Множество исследований доказали, что переломы ОП и хрупкости не являются редкими осложнениями ОА, а скорее вносят существенный вклад в инвалидизацию и бремя заболеваемости. Они не только затрагивают значительную часть населения, но и связанные с ними ежегодные расходы на здравоохранение, даже без учета косвенных экономических затрат. Поэтому не удивительно, что они также являются двумя наиболее широко изученными ортопедическими заболеваниями, для которых в рамках клинических и фундаментальных исследований продолжают обнаруживаться новые связанные факторы риска и патофизиологии. Ревматологи и врачи общей практики должны знать о повышенном риске ОП у пациентов с ревматизмом, особенно потому, что пациенты, страдающие РЗ, имеют доступ к нескольким антиостеопоротическим препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью. Однако выбор правильного антиостеопоротического лечения должен производиться в каждом конкретном случае, принимая во внимание тяжесть ОП и основное состояние, которое его вызывает.

Представленный обзор диктует необходимость усиления внимания со стороны органов управления здравоохранением, врачей и населения в целом к проблеме ОП и ее последствий. Организация медицинской помощи должна заключаться в выявлении и мониторинга групп высокого риска переломов, своевременной диагностики и разработки соответствующего лечения, направленного на предотвращение переломов, а также на профилактику заболевания. Только скоординированная работа врачей разных специальностей-ревматологов, эндокринологов, травматологов, терапевтов, семейных врачей будет способствовать успешному решению проблемы профилактики переломов у больных с РЗ и ОА.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

В исследование были включены 125 пациентов ОА, поступившие на стационарное лечение в терапевтическое отделение городской больницы №1 (пос. Адрасмон) за период 2018-2020 гг. Кроме того ретроспективному анализу были подвергнуты 180 историй болезней с различными РЗ, находившихся на стационарном лечении в Согдийской областной клинической больнице за период 2018-2020 гг. на предмет частоты ОП (рисунок 2.1).

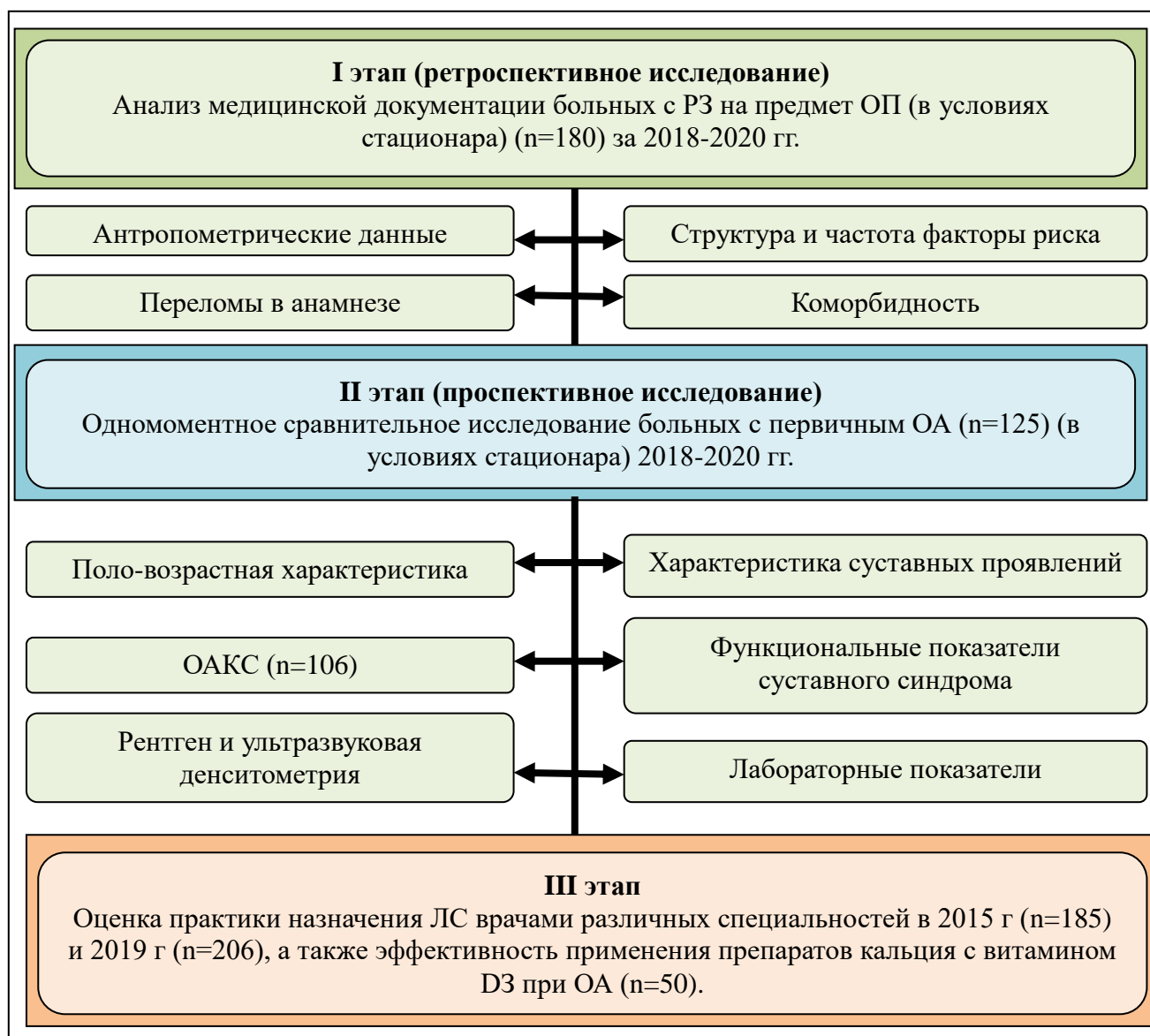


Рисунок 2.1.-Дизайн исследования

Согласно протоколу исследования, одним из этапов был ретроспективный анализ медицинской документации пациентов терапевтического отделения Согдийской областной клинической больницы за период 2018-2020 годы. Среди терапевтического больничного стационара были отобраны n=180 больных, которые находились на лечении по поводу различных РЗ на предмет наличия у них ОП. Все больные были распределены на 2 группы:

- I группа (n=95) с иммунно-воспалительными РЗ (РА – 62; РеА+СПА – 25 и СЗСТ – 8);
- II группа (n=85) с воспалительно-метаболическими РЗ (ОА – 65 и подагра – 20).

Общая характеристика больных включенных в ретроспективное исследование представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1.-Общая характеристика больных с РЗ (n=180)

Показатель	Общая группа	Иммунно-воспалительные РЗ (n=95)			Воспалительно-метаболические РЗ (n=85)	
		РА	РеА+СПА	СЗСТ	ОА	Подагра
Количество больных	180	62 (65,3%)	25 (26,3%)	8 (8,4%)	65 (76,5%)	20 (23,5%)
Женщины, n%	128 (71,1%)	50 (80,6%)	11 (44%)	7 (87,5%)	58 (89,2%)	2 (10%)
Мужчины, n%	52 (28,9%)	12 (19,4%)	14 (56%)	1 (12,5%)	7 (10,8%)	18 (90%)
Возраст, годы M ± SD	56,6±6,5	56,1±6,2	51,1±4,0	49,8±4,8	59,2±4,4	58,1±3,0
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	28,4±5,6	26,2±5,4	27,3±5,6	22,8±4,8	29,3±9,5	30,1±1,0
Длительность заболевания, лет M ± SD	18,4±8,7	12,1±7,8	15,1±10,2	13,1±4,8	17,6±6,1	16,7±7,0
Возраст менопаузы у женщин, года M ± SD	46,6±4,6	46,3±4,1	47,0±4,1	46,8±4,8	48,1±3,9	47,4±4,4

Перспективно обследовано 125 больных с ОА. Исследуемую группу (n=125) составили 93 (74,4%) женщины и 32 (25,6%) мужчины, со средним возрастом $56,9 \pm 11,3$ лет, при этом большинство больных составляли возрастную категорию 50-59 лет (33,6%) и 60-69 лет (31,2%). У подавляющего большинства обследованных лиц – определялись II (44%) и I (29,6%) рентгенологические стадии ОАКС по Келлгрону – Лауренсу. Анализ локализации суставных поражений показал, что наиболее часто – 106 (84,8%) представленные больные с гоноартрозом. Длительность болезни находилась в диапазоне от 1 до 28 лет, средняя длительность составила 9,8 лет. Расчет длительности болезни рассчитывали с момента возникновения первых симптомов (боль, припухание) и при дальнейшем обследовании получили рентгенологическое (по стадиям) подтверждение. Все больные подписывали добровольное информированное согласие, по нижеперечисленным критериям.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст 18 лет и старше;
2. Установленный диагноз первичного ОА суставов, согласно критериям, рекомендованным к практическому использованию Ассоциации ревматологов России (АРР) 2006 г с учетом критериев Altmana R.D. (1995 г);
3. Длительность болезни более 18 мес.;
4. Боль при ходьбе в коленном суставе («механическая боль») >40 мм по ВАШ;
5. I-III рентгенологические стадии по Келлгрону – Лауренсу.

Критерии исключения:

1. Случаи вторичного ОА;
2. Вирусные гепатиты В, С и ВИЧ-инфекция;
3. Туберкулез легких в анамнезе;
4. Беременность;
5. Вирусная или бактериальная инфекция.

Характеристика суставных проявлений у обследованных групп представлена в таблице 2.2.

Таблица 2.2.-Характеристика суставных проявлений ОА (n=125)

Локализация	Женщины (n=93)		Мужчины (n=32)		P	Всего (n=125)	
	Abs	%	Abs	%		Abs	%
Коленные							
Односторонние	35	37,6	7	21,9	>0,05	42	33,6
Двусторонние	49	52,7	15	46,9	>0,05	64	51,2
Тазобедренные							
Односторонние	1	1,1	2	6,2	>0,05	3	2,4
Двусторонние	2	2,2	5	15,6	<0,01	7	5,6
Геберденовские узелки	6	6,4	3	9,4	>0,05	9	7,2

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

Более детальному анализу подверглась группа пациентов женщин (n=84) с гоноартрозом (ОАКС) на наличие ОП в возрасте 40 лет и старше (средний возраст $59,6 \pm 10,9$ лет), средняя длительность заболевания 8 [3,20] лет. В качестве группы сравнения была выделена II контрольная группа (n=75) женщин без ОАКС.

Критерии включения в исследования:

- Женщины в возрасте от 40 лет и старше (постменопауза);
- Наличие перелома костей дистального отдела предплечья в анамнезе (давность перелома от 1 до 3 лет).

Критерии исключения:

- Наличие сопутствующей патологии внутренних органов в стадии декомпенсации;
- Наличие патологии, влияющих на метаболизм костной ткани;
- Нарушение двигательного режима обследуемых

Оценка МПК проводилась методом ДРА в поясничном отделе позвоночника и шейки бедра. Согласно рекомендациям ВОЗ минеральная плотность кости определялась в г/см² – по T критерию у женщин в постменопаузе и по Z-критерию у женщин с сохраненной менструацией. Всем пациенткам проводилась рентгенография коленных суставов с определением стадии по Kellgren –

Lawrence. В качестве группы сравнения была выделена II контрольная группа (n=75) женщин без ОАКС (таблица 2.3).

Таблица 2.3.-Клиническая характеристика пациенток в двух сравниваемых группах

Показатель	I группа с ОАКС (n=84)	II группа без ОАКС (n=75)	P
Возраст, лет	59,6±10,9	57,5±7,0	>0,05
Рост, см	159,3±6,5	161,2±3,1	>0,05
Масса тела, кг	82,4±7,0	76,7±4,4	<0,001
ИМТ	32,5±2,9	29,5±2,1	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами с ОАКС и без (по U-критерию Манна-Уитни).

Кроме того, была выделена подгруппа больных с гоноартрозом (n=50), где изучена структурно-модифицирующая эффективность терапии препарата кальция с витамином D в комбинации с базисной терапии. Больные были разделены на две группы:

1-й группе (n=25) был назначен комплекс терапии – препараты хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин гидрохлорид (ГГХ) (по 1 таблетке 2 раза в день в течение первых трех недель; по 1 таблетке 1 раз в день в течении 6 месяцев) + кальция с витамином D₃ (кальции-D₃ Никомед форте – по 2 таблетке в сутки – в соотношении с кальцием) витамин D3 100 мг/800Ме;

2-ая группа (n=25) получала комбинирований препарат ХС+ГГХ без витамина D₃ с кальцием.

Заключаящим этапом работы явился опрос врачей различных специальностей на предмет использования ЛС при терапии ОА и ОП в разрезе 2015 и 2019 гг. опрос проводился на очередном заседании Ассоциации терапевтов РТ в 2019 году по специально-разработанной анкете (Приложение).

2.2. Методы исследования

Пациенты с ОА (n=125) проходившие одномоментное проспективное обследование в терапевтическом отделении городской больницы №1 поселка

Адрасмон, осматривались лично диссертантом в качестве соискателя кафедры. Подгруппа больных (n=50) включенная с целью оценки эффективности терапии препаратами Са и витамина D после прохождения обследования в стационаре наблюдались в течение 3 и 6 месяцев. Каждый визит больного в наблюдаемой группе больных сопровождался комплексной клинико-лабораторной и инструментальной оценкам эффективности и безопасности проводимой терапии.

В процессе обследования больных ОА применялся комплекс протокола обследования ревматологического больного:

- общеклинические (расспрос, осмотр, пальпация, аускультация);
- оценка функциональных тестов суставного синдрома.

Диагностика и оценка тяжести ОП у обследованных больных базировались на изучения факторов риска, наличии переломов в анамнезе и данных инструментальных (денситометрических) методов исследования в рамках принятых критериев.

Болевая симптоматика оценивалась по 100-миллиметровой ВАШ, которая отражает выраженность суставной боли по ощущению самого пациента, с использованием 100-миллиметровой шкалы, где 0 означает отсутствие боли, а 100 максимальную её интенсивность. При этом отдельно оценивалась привычная сила боли, её интенсивность в наилучшие и наихудшие моменты болезни, а также выраженность боли в момент проведения опроса.

В группе больных с диагнозом ОА, осложненный синовитом, проводилось измерение диаметра пораженного сустава для последующей оценки динамики болезни.

Ретроспективный анализ проводили по разработанному опроснику, куда были включены данные анамнеза (переломы, прием ГКС), коморбидные состояния.

2.2.1. Лабораторно-инструментальные методы исследования

Пакет лабораторно-инструментальных методов исследования в процессе выполнения настоящей работы осуществлялся на базе отделений лабораторной, функциональной, рентген-денситометрической диагностики Согдийской

областной клинической больницы (г. Худжанд), больницы №1 поселок Адрасмон (г. Гулистон).

У всех больных с первичным ОА были изучены следующие лабораторные параметры: клинический анализ крови и мочи, С-реактивный белок (СРБ), липиды, мочевая кислота, креатинин, глюкоза, гликированный гемоглобин, аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспаратаминотрансфераза (АсАТ), кальцитонин, витамин D, Са, фосфор, натрий, калий).

Витамин D. Тест, который лучше всего отражает запасы витамина D - это сывороточный 25-ОН-D. Хотя нет единого мнения об оптимальном диапазоне 25-ОН-D в сыворотке, разумная цель для хорошего здоровья скелета составляет примерно 30-50 нг/мл. Это, вероятно, максимизирует всасывание кальция в кишечнике и минимизирует уровни паратгормона в сыворотке. Интерпретация уровней 25-ОН-D в сыворотке затруднена из-за изменчивости анализа. Уровень 1,25-(ОН)₂-D₃ в сыворотке обычно бесполезен при обследовании пациентов с остеопорозом, за исключением случаев, когда есть опасения относительно почечной конверсии 25-ОН-D в 1,25-(ОН)₂-D₃. Дефицит или недостаточность витамина D встречается очень часто и играет роль в патогенезе ОП и остеомалации. Уровень витамина D в нашем исследовании (25-гидроксикальциферол) определяли методом иммуноферментного анализа, единицы измерения нг/мл.

Уровень концентрации кальцитонина определяли методом иммуноферментного анализа (норма для мужчин - <30 нг/мл; женщин - <13 нг/мл), кровь берется натощак, венозная кровь.

Всем наблюдаемым больным с ОА (n=125) проводились:

- рентгенологическое исследование грудной клетки;
- рентгенологическое исследование суставов;
- ультразвуковые исследования (УЗИ) внутренних органов;
- электрокардиография (ЭКГ) в 12 общепринятых отведениях;
- денситометрия;

- по необходимости проводились магнитно-резонансная томография (МРТ) суставов и внутренних органов.

Рентгенография суставов для выявления рентгенологической стадии ОА проводилась всем пациентам (n=125) в отделении функциональной диагностики. Снимки были выполнены в стандартной прямой проекции на аппарате СД –РА №02169-00-117 2000г выпуска (трубка SRO, Германия) с фокусного расстояния 100 см, напряжение 45V, экспозиция 12 mAs (сила тока 150 тА, время 0,2 сек.).

2.2.2. Специальные методы исследования

УЗИ сердца - эхокардиография (ЭхоКГ) проводился на аппарате высокого разрешения Siemens Acuson X300 RSCCVS (Германия) при использовании секторного датчика 3,5 МГц в М, В и доплер режимах.

Проводилась оценка ИМТ в кг/м² по следующей шкале:

- 18,5 до 24,9кг/м² – нормальный вес;
- 25 до 29,9 кг/м² – избыточный вес;
- 30 до 34,9 кг/м² – ожирение I степени;
- 35 до 39,9 кг/м² – ожирение II степени;
- 40 и выше – ожирение III степени.

Диагноз артериальная гипертензия (АГ) выставлялся пациентам с повышенным артериальным давлением(АД) при уровне систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт.ст. и /или диастолического АД (ДАД) ≥ 90 мм рт. ст. на основании критериев Всемирной организации здравоохранения / Международной общество по артериальной гипертензии (ВОЗ/МОАГ 1999г). Проводилась стратификация риска АГ, которая указывалась после степени болезни.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) устанавливалась на основании анамнеза, осмотра больного, данных ЭКГ и ЭхоКГ. Инфаркт миокарда был диагностирован до обращения в ревматологическое отделение, что подтверждалось в выписных эпикризах стационаров и данным ЭКГ – исследования. Диагноз ИБС устанавливался больным в соответствие с критериями ВОЗ 1979г и дополнениями ВКНЦ 1984г.

Костная рентгеновская денситометрия. ВОЗ и Международный фонд остеопороза (IOF) в качестве высокой прогностической ценности перелома рекомендуют исследование – двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА) для измерения МПК шейки бедренной кости. Позвоночник не всегда является надежным местом для оценки риска или диагностики ОП у пожилых людей из-за высокой распространенности дегенеративных изменений, которые искусственно увеличивают значение МПК. Однако у пожилых людей с низкой МПК результат почти всегда является достоверным и клинически полезным, особенно у людей с непропорционально низкой МПК позвоночника по сравнению с тазобедренным суставом. При одинаковой МПК шейки бедренной кости, измеренной с помощью ДРА, риск переломов у мужчин и женщин примерно одинаков.

Тест плотности кости с ДРА помогает в диагностической классификации, оценке риска переломов и обеспечивает базовый уровень для мониторинга скелетных эффектов лечения. Устройства, которые измеряют или оценивают МПК, различаются в зависимости от их клинической полезности, стоимости, портативности и использования ионизирующего излучения. ДРА является «золотым стандартом» метода измерения плотности костной ткани в клинической практике. Существует сильная корреляция между механической силой и МПК, измеренной с помощью биомеханических исследований ДРА. В обсервационных исследованиях пациентов, не получавших лечения, существует устойчивая связь между риском переломов и МПК, измеренной с помощью ДРА. Диагностическая классификация остеопороза ВОЗ основана в первую очередь на справочных данных, полученных с помощью ДРА, а МПК шейки бедра обеспечивает ввод в алгоритм FRAX.

Национальный фонд ОП рекомендует проводить тестирование МПК в учреждениях ДРА с использованием принятых процедур обеспечения качества для следующих лиц:

- все женщины в возрасте 65 лет и старше и мужчины в возрасте 70 лет и старше;

- женщины в постменопаузе и мужчины старше 50-69 лет, в зависимости от профиля факторов риска;
- женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет, перенесшим перелом во взрослом возрасте, для диагностики и определения степени ОП.

При помощи денситометров определялась проекционная минеральная плотность (в г/см²) в различных участках скелета. Диагностику ОП проводили в области поясничных позвонков и проксимального эпифиза бедра. Исследование проводил оператор (имеющий сертификат рентгенолога) в денситометрическом кабинете. Пациента укладывали в положении лежа на спине, неподвижно. При исследовании поясничных отделов позвонков пациента укладывали на оборудованный куб, а при исследовании проксимального бедра, стопу больного фиксировали в положении ротации внутрь.

Для постановки диагноза ОП достаточно исследование как минимум двух отделов скелета – позвоночника и проксимального отдела бедра. Используют обычно два показателя (нормативные значения):

- Т-критерий – сравнение с нормальной пиковой костной массой, т.е. со средним значением того возраста, в котором МПК в данной области скелета достигает максимума;
- Z-критерий – сравнение с возрастной нормой, т.е. со средним значением для данного возраста.

Результаты представляются в SD и в процентах. Согласно рекомендациям ВОЗ диагностика ОП по Т-критерию:

- не более + 2,5SD и не ниже -1SD (норма);
- при значении < -1SD, но > -2,5SD – остеопения;
- < -2,5SD – остеопороз.

Т-критерий разработан для женщин в постменопаузе, поэтому диагноз ОП у женщин устанавливается по данному критерию.

У мужчин интерпретация результатов денситометрии в виду анатомо-физиологических особенностей имеет свою специфику:

- в возрасте 50 лет и > (в отсутствии переломов) диагностику ОП устанавливать на основании T-критерия ($-2,5SD$ и <);
- в возрасте 50 лет и старше при наличии переломов диагностировать ОП при T-критерии – $1,5SD$ и <;
- в возрасте моложе 50 лет использовать Z-критерий ($<-2,0SD$).

Заключение по результатам денситометрии. После автоматического компьютерного заключения денситометра необходимо участие врача для индивидуального анализа конкретной клинической ситуации.

У всех исследуемых больных проводилась оценка МПКТ с использованием ДРА в диагностическом отделении Согдийской областной клинической больницы (г. Худжанд) (врач–рентгенолог Хасанов К.Р.) на аппарате NORLAND Excell-600XR-600, производство Германия 2004г. ДРА проводилось в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедренной кости (шейка бедра). Для оценки МПК использовались T-критерии и Z-критерии.

Для постановки диагноза ОП выбирался самый низкий показатель из 3-х локализаций.

Оценка риска переломов. Международный фонд остеопороза (IOF) и Европейское общество клинической и экономической оценки ОП и ОА (ESCEO) рекомендуют выражать риск перелома как абсолютный риск, то есть вероятность перелома в течение десятилетнего интервала.

FRAX – «Fracture risk assessment tool» - одобрена ВОЗ и является компьютерной программой, с помощью которой вычисляют 10-летнюю вероятность перелома бедра или крупного остеопоротического перелома, последний включает клинический перелом позвоночника, бедра, предплечья или плечевой кости. Абсолютный риск перелома зависит от возраста и продолжительности жизни, а также от текущего риска перелома. Период в 10 лет был выбран для того, чтобы охватить вероятную продолжительность лечения и время, в течение которого могут сохраняться положительные эффекты или возникать риски в случае прекращения лечения инструмент FRAX (Инструмент прошел внешнюю валидацию на независимых когортах) и откалиброван для

эпидемиологии переломов и смерти в 67 странах, охватывающих более 80% мирового населения, подверженного риску.

Входными данными для FRAX являются возраст, пол, рост, вес пациента, ответ «да» или «нет», указывающий на наличие или отсутствие каждого из 7 клинических факторов риска:

1. Предыдущий «самопроизвольный» или хрупкий перелом во взрослом возрасте;
2. Родитель с переломом шейки бедра;
3. Текущее курение табака;
4. Постоянное использование глюкокортикоидов не менее 5 мг преднизолона в течение не менее 3 месяцев;
5. Подтвержденный ревматоидный артрит;
6. Вторичный ОП, СД 1 типа, несовершенный остеогенез у взрослых, нелеченый длительный гипертиреоз и гипогонадизм или преждевременная менопауза (примечание: это «фиктивный» фактор риска, который не влияет на расчет риска перелома, за исключением случаев отсутствия МПК шейки бедра);
7. Потребление алкоголя более 3 единиц в день, при этом единица алкоголя определяется как эквивалентная стакану пива, унции спиртных напитков или бокалу вина среднего размера), и, если доступно, МПК шейки бедренной кости и балл трабекулярной кости.

Чтобы сгенерировать действительный вывод FRAX, ответы на вопросы клинических факторов риска должны быть правильными; например, неверный ввод информации о РА или использовании глюкокортикоидов может исказить результаты в сторону переоценки риска переломов. FRAX может недооценивать или переоценивать риск переломов из-за дихотомического (да или нет) ввода для клинических факторов риска, которые в действительности связаны с диапазоном риска, который варьируется в зависимости от дозы, продолжительности воздействия или тяжести; например, риск перелома может быть недооценен, когда пациент находится на терапии высокими дозами глюкокортикоидов или перенес множественные недавние переломы, даже если для этих клинических факторов риска введен ответ «да».

2.3. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка проводилась с помощью прикладного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения выборки оценивали по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. 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. При парных сравнениях качественных показателей использовался критерий χ^2 , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Анализ корреляционной связи проводился по Пирсону. Во всех случаях нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Глава 3. Ревматические заболевания в ассоциации с остеопорозом

3.1. Частота остеопороза у больных ревматическими заболеваниями

В общей структуре РБ занимают значительное место, и обоснованно рассматриваются как факторы риска тяжелых сопутствующих хронических патологий. Это обуславливает сложность диагностики, выбора стратегии лечения, профилактики осложнений. Следовательно, с ростом количества заболеваний у пациента происходят геометрические затраты на диагностику и лечение, что определяют высокую социально-экономическую значимость коморбидной патологии для общества. Анализ коморбидной патологии при РБ в республике, показал, что в среднем на каждого ревматологического больного приходится 4-5 заболеваний, при этом возраст-ассоциированные болезни, включая ОА демонстрируют высокую коморбидность.

РЗ характеризуются преобладающим воспалением (аутоиммунные артриты) и/или дисметаболизмом костно-суставной тканей с элементами воспаления. Все РБ по этиологической структуре условно подразделяются на воспалительные и метаболические, а структура и частота сопутствующих состояний имеют свои различия. ОП является отличительной чертой РЗ, и его распространенность будет расти в ближайшие годы, учитывая старение пациентов с ревматизмом. Воспаление и неподвижность являются одними из основных путей, ведущих к потере костной массы при РЗ, но в патогенезе ОП участвуют и другие метаболические механизмы. Эти механизмы в основном изучались при ОП в постменопаузе и других редких моногенных заболеваниях скелета, но аналогичные соображения могут быть сделаны при лечении воспалительных состояний. Локальная и системная потери костной массы являются признаками РЗ, являющиеся результатом ухудшения как трабекулярной, так и кортикальной костей.

Патогенез потери костной массы на местном и системном уровнях преимущественно включает воспалительный статус, высвобождение цитокинов и выработку аутоантител. Системная остеопения возникает на ранних стадиях РЗ и,

согласно недавно опубликованному исследованию, еще до начала заболевания. При ОП, связанном с РЗ, поражается вся кость, хотя участки коры (т. е. шейка бедренной кости и дистальный радиус), по-видимому, более подвержены потере костной массы. В ряде работ показано, что периферическая количественная компьютерная томография с высоким разрешением у пациентов с РЗ имеют повышенную пористость коры при сниженной механической прочности, что приводит к большему риску переломов хрупкости по сравнению со здоровыми контрольными группами.

В этой связи, согласно задачам исследования, нами проанализирована частота развития ОП и ассоциированных с ним переломов у больных с РЗ воспалительного и метаболического характеров.

В Согдийской областной клинической больнице проведено одномоментное исследование пациентов с различными РЗ. Условно все больные (n=180) были разделены на 2 группы:

- I-группа (n=95) с иммунно-воспалительными РЗ, куда включены больные с ревматоидным артритом (РА) (n=62), РеА включая спондилоартриты (СПА) (n=25) и системные заболевания соединительной ткани (СЗСТ) (n=8);
- II-группа (n=85) больные с воспалительно-метаболическими РЗ и большинство составили больные с ОА (n=65) и реже подагра (n=20) (рисунок 3.1).

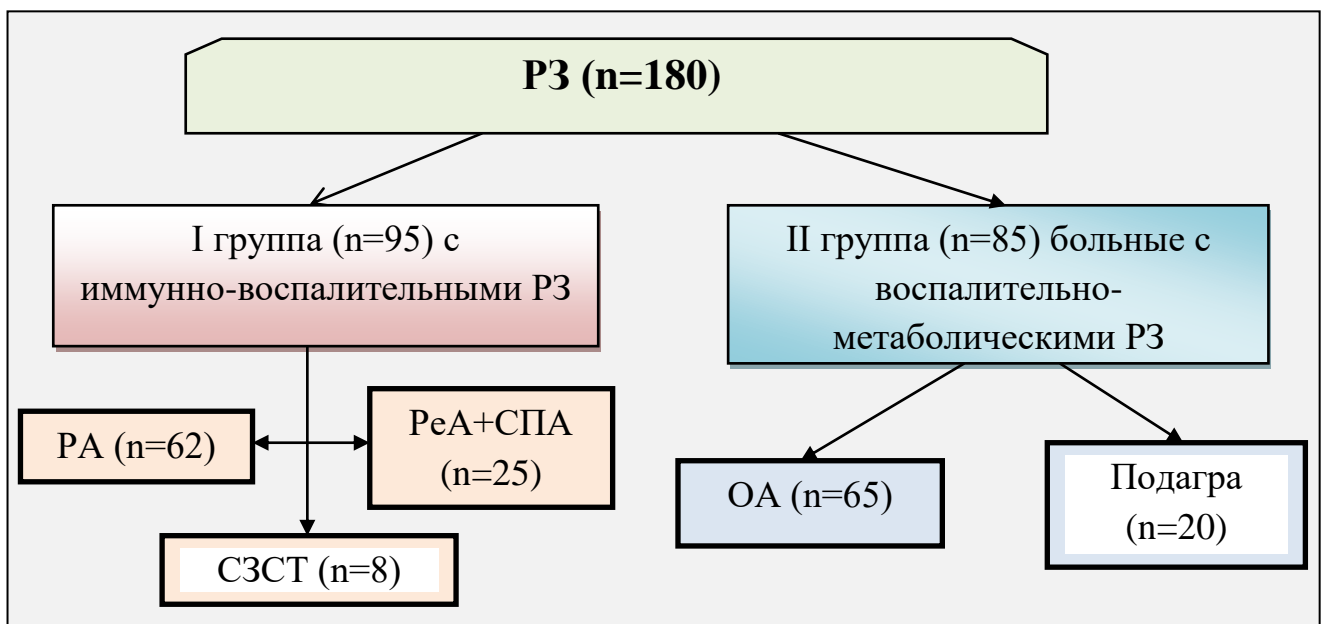


Рисунок 3.1.-Дизайн ретроспективного исследования

Для повышения осведомленности врачей о потере костной массы у ревматических пациентов, чтобы улучшить раннюю диагностику и облегчить социально-экономическое бремя, мы в первую очередь стремились определить распространенность нарушения костной массы у пациентов с РБ и дополнительно изучить потенциальные факторы риска путем проведения сравнительного анализа различных видов РЗ. Для сбора данных была разработана стандартизированная анкета, которая содержала демографическую информацию, такую как возраст, пол, рост, вес, статус менопаузы и т. д. Выявление пациента с высоким риском перелома должно сопровождаться оценкой факторов, способствующих низкой костной массе, хрупкости скелета, падениям и переломам. Компоненты оценки включают тест на плотность костной ткани, историю болезни, связанную с ОП, и физикальное обследование, лабораторные исследования и, возможно, визуализацию скелета. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1.-Общая характеристика больных с РЗ (n=180)

Показатель	Общая группа	Иммунно-воспалительные РЗ (n=95)			Воспалительно-метаболические РЗ (n=85)	
		РА	РеА+СПА	СЗСТ	ОА	Подагра
Количество больных	180	62 (65,3%)	25 (26,3%)	8 (8,4%)	65 (76,5%)	20 (23,5%)
Женщины, n%	128 (71,1%)	50 (80,6%)	11 (44%)	7 (87,5%)	58 (89,2%)	2 (10%)
Мужчины, n%	52 (28,9%)	12 (19,4%)	14 (56%)	1 (12,5%)	7 (10,8%)	18 (90%)
Возраст, годы M ± SD	56,6±6,5	56,1±6,2	51,1±4,0	49,8±4,8	59,2±4,4	58,1±3,0
ИМТ, кг/м ² , M ± SD	28,4±5,6	26,2±5,4	27,3±5,6	22,8±4,8	29,3±9,5	30,1±1,0
Длительность заболевания, лет M ± SD	18,4±8,7	12,1±7,8	15,1±10,2	13,1±4,8	17,6±6,1	16,7±7,0
Возраст менопаузы у женщин, года M ± SD	46,6±4,6	46,3±4,1	47,0±4,1	46,8±4,8	48,1±3,9	47,4±4,4

В исследовании приняли участие 180 пациентов с различными РЗ. В подгруппе с иммуно-воспалительными РЗ пациенты с РА составляют наибольшее число $n=62$ (65,3%), за ней следуют больные с реактивными артритами (РеА) и спондилоартритами (СПА) – $n=25$ (26,3%) и замыкают тройку лидерства больные с системной красной волчанкой (СКВ) – 8 (8,4%). В подгруппе с воспалительно-метаболическими артритами ОА составил большинство – 65 (76,5%), реже подагра – 20 (23,5%). Продолжительность заболевания в целом по группам составила $18,4 \pm 8,7$ лет, при этом средние значения коррелируют с видом РЗ, и наибольшая длительность наблюдалась в группе с ОА – $17,6 \pm 6,1$ лет. Возраст наступления менопаузы у женщин в сравниваемых группах находился почти на одном уровне.

Возрастной и гендерный состав в некоторых группах пациентов отличался. Для большинства РЗ свойственна половая избирательность, которая зависит от нозологии РЗ, которая обусловлена особенностями гуморального фона. Как видно из данных таблицы в обеих подгруппах преобладают женщины (128 (71,1%) против 52 (28,9%)), а средний возраст больных с ОА достоверно выше ($59,2 \pm 4,4$) по сравнению с пациентами I группы.

Если рассматривать по нозологиям, то большинство пациентов с РА и ОА представлены женским полом, когда как подагрой и реактивными артритами чаще страдают мужчины.

В наших исследованиях в подгруппе больных с РА женщины составили большинство – 50 (80,6%), а с системными заболеваниями соединительной ткани этот показатель равен – 7 (87,5%). Во II группе (воспалительно-метаболические РЗ женщин – 60 (70,6%), мужчин 25 (29,4%) в возрасте от 50 до 79 лет. Больные с ОА составили основной контингент этой группы исследуемых и женщины встречались в 58 (89,2%) случаях, подагра в большинстве представлена мужчинами – 18 (90%) (рисунок 3.2).

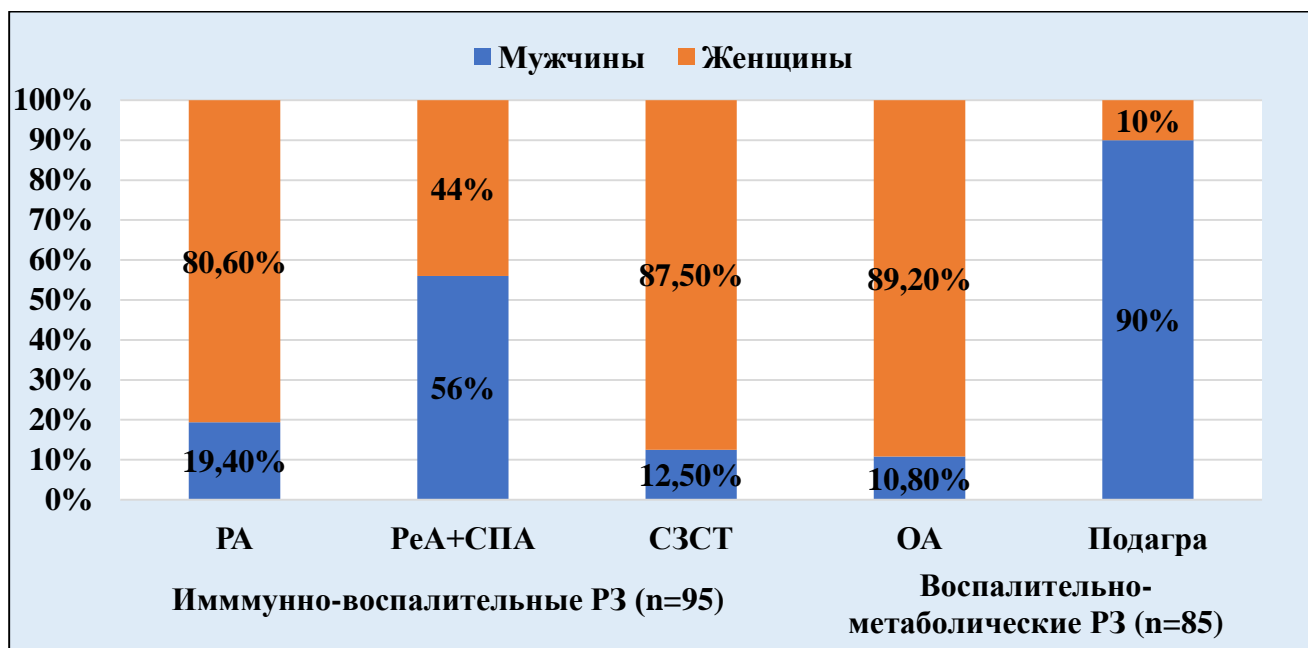


Рисунок 3.2.-Половая характеристика у больных с иммунно-воспалительными и воспалительно-метаболическими РЗ

Тщательный сбор анамнеза может выявить факторы риска ОП и переломов, предполагая необходимость проведения теста плотности костной ткани и/или дальнейшего обследования. В анамнезе также могут быть выявлены симптомы потенциально устранимых причин хрупкости скелета (например, непереносимость глютена при глютеновой болезни) или сопутствующие заболевания, которые могут повлиять на решение выбора терапии (например, стриктура пищевода свидетельствует о том, что пероральные бисфосфонаты не следует назначать).

История падений является предиктором будущих падений, причем этот риск потенциально можно изменить с помощью соответствующих вмешательств. Наконец, некоторые симптомы могут вызвать дальнейшую оценку наличия переломов (например, потеря роста в анамнезе или развитие кифотической осанки предполагают возможность переломов позвонков, которые могут потребовать визуализацию позвоночника).

Основным клиническим проявлением ОП являются малотравматичные остеопоротические переломы (МОП) (часто перелом шейки бедра) и известно, что

состоявшийся перелом любой локализации повышает риск последующего перелома в 2,2 раза (таблица 3.2).

Таблица 3.2.-Характеристика пациентов с РЗ на наличие перелома в анамнезе (n=180)

Показатель	Всего (n=180)	Иммунно-воспалительные РЗ (n=95)			Воспалительно- метаболические РЗ (n=85)	
		РА (n=62)	РеА+СПА (n=25)	СЗСТ (n=8)	ОА (n=65)	Подагра (n=20)
Количество пациентов, перенесенный перелом, n (%)	60 (33,3%)	22 (35,5%)	9 (36%)	3 (37,5%)	21 (32,3%)	5 (25%)
Возраст первого перелома, лет M ± SD	46,2±6,5	46,1±6,2	41,1±4,0	31,8±4,8	49,2±4,4	48,1±3,0
Количество больных принимавших ГКС (per os) >3 месяц, n (%)	94 (52,2%)	56 (90,3%)	6 (24%)	7 (87,5%)	23 (35,7%)	2 (10%)

На вопрос анкеты о наличии в анамнезе переломов положительно ответили каждый третий респондент (33,3%). Средний возраст первого перелома в группе в целом составил 46,2±6,5 лет, а у больных с ОА – 49,2±4,4 лет. С наибольшей частотой количество пациентов, перенесенных в анамнезе переломов наблюдались у больных с СЗСТ (37,5%), РеА+СПА (36%) и РА (35,5%). И это очевидно, так как среди пациентов с иммунно-воспалительными РЗ указание на прием ГКС имело место у более 85% больных СЗСТ (87,5%) и РА (90,3%). Наблюдения показывают, что в республике одной из серьезных проблем является бесконтрольный прием ГКС в неадекватных дозировках и порой пожизненно. В этом направлении ведется определенная работа в отраслевых ассоциациях, а

также в организации подготовительных курсов специалистов в области семейных врачей и ревматологов.

Анализ частоты приема ГКС у больных II группы по сравнению с I группой показал, что при ОА составил 23 (35,7%), а при подагре – 2 (10%), и в основном использовали локально (внутриуставно).

Сравнительная частота перенесенного перелома (в анамнезе) и приема ГКС в подгруппах представлена в рисунке 3.3.

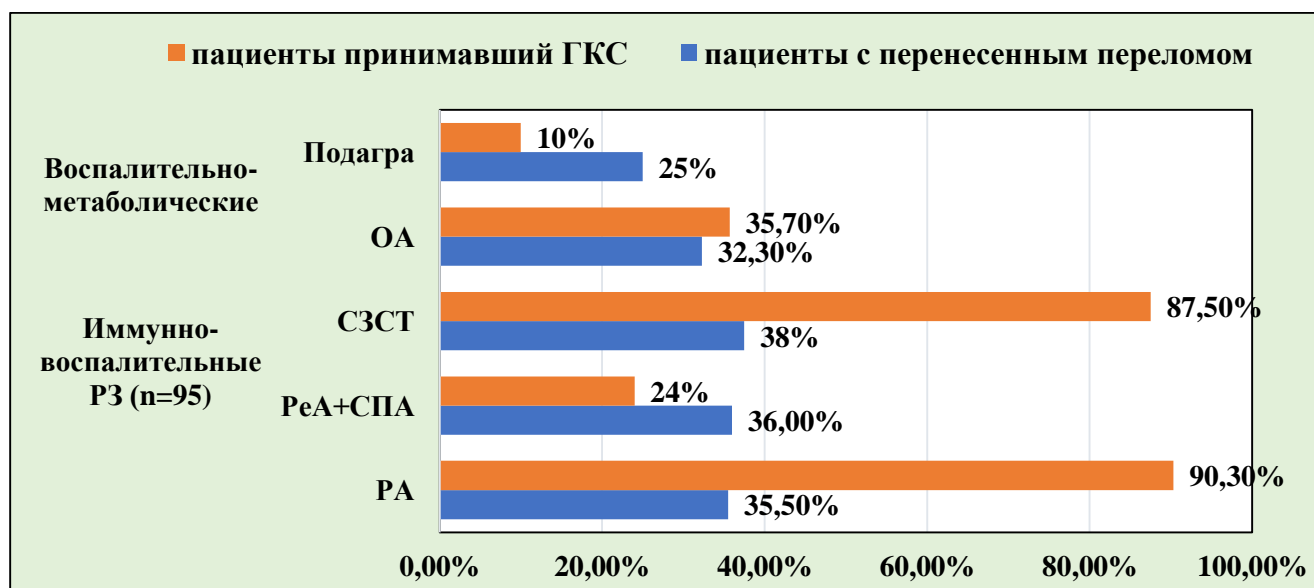


Рисунок 3.3. -Сравнительная частота перенесенного перелома (в анамнезе) и приема ГКС в подгруппах

В литературе для определения того, как пациенты принимают лекарства, использовался ряд терминов, таких как «приверженность», «комплаентность», «согласованность» и «настойчивость». В 2012 году сотрудничество европейских исследовательских групп в области приверженности к лечению, финансируемое Европейской комиссией, предложило таксономию ABC для описания и определения приверженности к лекарствам. Приверженность к лечению определяется как «процесс, при котором пациенты принимают лекарства в соответствии с предписаниями, состоящие из А) начала, Б) реализации и В) отмены». Приверженность - сложное многомерное явление, определяемое взаимодействием нескольких факторов. В литературе были идентифицированы многочисленные детерминанты несоблюдения режима лечения. ВОЗ

классифицировала эти факторы по пяти основным категориям: связанные с пациентом, связанные с терапией, связанные с состоянием, факторы системы здравоохранения и социально-экономические факторы.

В клинических рекомендациях РАОП разработан алгоритм лечения женщин с факторами риска ОП. Согласно документу, наличие в анамнезе МОП в постменопаузе служит основанием для назначения противоостеопоротических препаратов, даже без результатов денситометрии о состоянии костной ткани. В реалии ситуация с назначением противоостеопоротических препаратов у больных с РЗ с наличием в анамнезе МОП не утешительна. Так, по данным разных авторов назначение этой группы препаратов у больных с МОП колеблется от 2 до 30% и ВОЗ назвал низкую приверженность к лечению «мировой проблемой».

В республике приверженность к терапии препаратами против ОП, как показывает практика, крайне низка и причин этому множество, среди них:

- низкая информированность врачей первичного звена о современных подходах диагностики и лечения ОП при РЗ;
- малая обеспеченность медицинских учреждений денситометрами;
- отсутствие протоколов диагностики и лечения ОП на уровне ПМСП;
- высокая стоимость препаратов и длительность их применения;
- стертость клинических симптомов до присоединения переломов и др.

В связи с вышеизложенным мы сочли необходимым оценить частоту назначения противоостеопоротических препаратов у больных с перенесенным МОП. История приема лекарств участников определяется следующим образом: те, кто последовательно принимал перорально или принимали противоостеопоротические препараты ≥ 3 месяцев за последний год до дня обследования МПК.

Учитывая бремя несоблюдения режима приема лекарств от ОП и необходимость предоставления актуальных рекомендаций по соблюдению режима лечения, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам ОП, ОА и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) создало рабочую группу, чтобы рассмотреть последствия и детерминанты плохой

приверженности и вмешательств для управления приверженностью и повышения устойчивости к лечению ОП. Кроме того, этот документ призван предоставить рекомендации для практики и дальнейших исследований.

Анализ частоты назначения противоостеопоротических препаратов у 60 больных с наличием в анамнезе переломов представлен в рисунке 3.4.

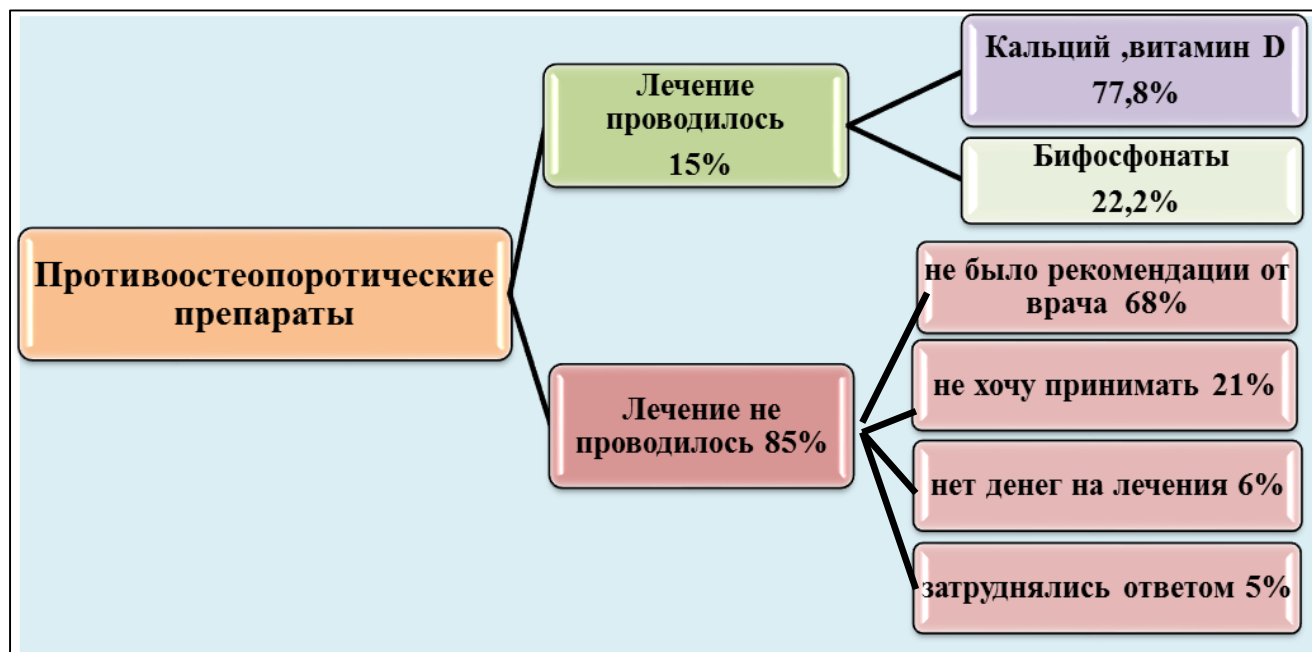


Рисунок 3.4.-Частота и структура приёма противоостеопоротических препаратов у больных с МОП (n=60)

Как видно из данных рисунка установлено, что лишь 15% (n=9) пациентов получали противоостеопоротические препараты, в том числе 7 (77,8%) принимали только препараты кальция и витамин D и 2 (22,2%) бифосфонаты. На вопрос о причине отсутствия лечения были получены такие ответы: «не было рекомендаций от врача» – 68%, «не хочу принимать» – 21%, «нет денег на лечение» – 6% и «затрудняюсь ответить» – 5%.

Причины несоблюдения режима лечения многочисленны и многомерны для одного и того же пациента. Причины несоблюдения режима у каждого пациента различаются в зависимости от взаимодействия этих множественных факторов, и они также могут меняться со временем и быть разными для каждого ключевого элемента приверженности. Следовательно, приверженность к лечению непредсказуема, что предполагает необходимость индивидуальных решений.

Какова же ситуация с приверженностью к антиостеопоротическим препаратам в мире? Так, в недавнем обзоре, включающем 124 исследования, распространенность приверженности к лечению колебалась от 12,9 до 95,4%. В нескольких исследованиях сообщалось, что начало приема, применение и постоянство приема лекарств от ОП являются неоптимальными. В соответствии с частотой начала лечения при других заболеваниях, около 20-30% пациентов не начинают лечение после назначения пероральных бисфосфонатов. Кроме того, пациенты, принимающие бисфосфонаты, часто пропускают дозы и поэтому не применяют их в соответствии с предписаниями.

ОП остается в значительной степени не диагностированным, и значительное число пациентов с повышенным риском переломов даже не получают рецептов на остеопоротическую терапию или только добавки кальция и витамина D. В европейских странах разрыв в лечении ОП оценивается от 25 до 95%. Даже в рандомизированных контролируемых исследованиях настойчивость и приверженность терапии со временем снижаются, а любое снижение эффективности, вызванное неоптимальным соблюдением режима лечения, в некоторой степени уже отражено в клинических исследованиях. Данные о ОП, диагностированный при денситометрии, а также 10-летний абсолютный риск переломов по FRAX представлен в таблице 3.3.

Таблица 3.3.- Результаты денситометрии и 10 летний риск переломов

Показатель	Всего (n=180)	Иммунно-воспалительные РЗ (n=95)			Воспалительно- метаболические РЗ (n=85)	
		РА (n=62)	РеА+СПА (n=25)	СЗСТ (n=8)	ОА (n=65)	Подагра (n=20)
Больные с ОП (по данным денситометрии) n,(%)	68 (37,7%)	32 (51,6%)	4 (16%)	5 (62,5%)	22 (33,8%)	5 (25%)
10-летний риск остеопорозных переломов (FRAX), %. M _e (Q25-Q75)	22,2% (10,5-25,0)	24,2% (10,5-25,4)	24% (6,5-11,2)	25% (18-28,0)	21,5% (18-28,5)	15% (10,5-25,8)

По результатам денситометрии ОП был диагностирован у 37,7% больных с РЗ. При этом показатели различались значительно по нозологиям, и частота ОП коррелировала с приемом ГКС. У каждого третий больной с ОА (33,8%) по данным денситометрии был выявлен ОП и в 25% случаев у больных с подагрой.

IOF и ESCEO рекомендуют выражать риск перелома как абсолютный риск, то есть вероятность перелома в течение десятилетнего интервала. Абсолютный риск перелома зависит от возраста и продолжительности жизни, а также от текущего риска перелома. Период в 10 лет был выбран, чтобы охватить вероятную продолжительность лечения и время, в течение которого могут сохраняться положительные эффекты или риски, если лечение будет прекращено. Алгоритмы, которые объединяют все клинические факторы риска для риска переломов, с информацией о МПК или без нее, были разработаны в 2007 году Центром сотрудничества ВОЗ по метаболическим заболеваниям костей в Шеффилде. Результирующий инструмент FRAX вычисляет 10-летнюю вероятность перелома бедра или крупного остеопоротического перелома, последний включает клинический перелом позвоночника, бедра, предплечья или плечевой кости. Инструмент прошел внешнюю валидацию на независимых когортах и откалиброван с учетом эпидемиологии переломов и смерти в 67 странах, охватывающих более 80% мирового населения, подверженного риску.

Результаты нашего анализа по оценке абсолютного риска основных остеопорозных переломов по FRAX, продемонстрировал высокий риск в 2-х группах. Так, в группе с иммунно-воспалительными РЗ: РА - 24,2% (10,5-25,4), РеА+СПА 24% (6,5-11,2) и СЗСТ 25% (18-28,0), который связан с длительным приемом ГКС и активности воспалительного процесса. В группе с ОА этот показатель был равен 21,5% (18-28,5).

Таким образом, оценку FRAX следует проводить женщинам в постменопаузе или мужчинам в возрасте ≥ 50 лет с клиническим фактором риска перелома. При отклонениях от нормальных показателей необходимо измерение МПК и дальнейшее направление к врачу и/или для подбора медикаментозного лечения.

3.2. Характеристика факторов риска развития остеопороза у больных ревматическими заболеваниями

ОА и ОП являются двумя распространенными заболеваниями в ревмоортопедии. Поскольку эти два заболевания имеют общие патогенетические факторы, такие как возраст, пол, наследственность, предшествующая травма и воспаление, они часто сосуществуют у одного и того же пациента, особенно у женщин среднего и пожилого возраста в постменопаузе. Кроме того, эти два заболевания также являются основными заболеваниями, влияющими на качество жизни людей среднего и пожилого возраста.

ОА сегодня рассматривается как многофакторное заболевание, а в сочетании с ОП имеет свои отличительные особенности в характере и частоте факторов риска. В связи с этим представляется важным изучение частоты и характера факторов риска у больных ОА в ассоциации с ОП.

Нами исследовано влияние факторов прогрессирования ОП у 65 больных с ОА. Из общей группы больных с ОА (n=65) у 22 (33,8%) был диагностирован ОП. Результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4.-Характеристика факторов риска развития ОП у больных ОА (n=65)

Фактор	ОА с ОП (n=22)		ОА без ОП (n=43)		R	P
	Abs	%	Abs	%		
Возраст > 60 лет	20	90,9	24	55,8	0,37	0,002
Рост < 160 см	19	86,4	25	58,1	0,32	0,01
Вес<70 кг	14	63,6	7	16,3	0,48	0,000
ИМТ <28 кг/м ²	10	45,5	6	13,9	0,35	0,005
Постменопауза > 10 лет	21	95,5	33	76,7	0,20	>0,05
Длительность ОА > 10лет	15	68,2	18	41,9	0,31	0,011
Рентген стадии III – IV	12	54,5	14	32,5	0,02	>0,05
ФНС> 2 ст.	7	31,8	6	13,9	0,21	>0,05

Примечание: r – корреляция Пирсона; p – статистическая значимость корреляционной связи.

Результаты анализа анкеты (опроса) показали, что значимыми факторами риска ОП явились возрастные, антропометрические, гормональные. Факторы,

которые были связаны с заболеванием – это длительность заболевания, рентгенологическая стадия и степень функциональной недостаточности суставов (ФНС). Возраст позиционирует одним из основных факторов развития ОП

Таким образом, факторы, влияющие на развитие ОП являются возраст более 60 лет, рост менее 160 см, вес менее 70 кг, ИМТ менее 28 кг/м², ОА более 10 лет.

Характеристика факторов риска у больных ОА в зависимости от пола представлена в таблице 3.5.

Таблица 3.5.-Частота и структура факторов риска у больных ОА в зависимости от пола (n=65)

Перечень факторов	Женщины (n=58)		Мужчины (n=7)		Всего (n=65)		P
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
Средний возраст, годы (M±m)	59,3±3,7		56,1±1,6		57,7±1,0		0,021*
Средний ИМТ, кг/м ² (M±m)	28,8±0,3		27,6±0,2		28,2±0,6		<0,001*
Переломы (в анамнезе)	20	34,5	1	20	21	32,3	<0,05
Постменопауза	54	93,1	-	-	54	83,1	-
Курение	1	1,7	5	71,4	6	9,2	<0,001
Приём ГКС	21	36,2	2	28,6	18	27,7	>0,05
Физическая активность (низкая)	23	39,6	2	28,6	25	38,7	>0,05
Переломы бедра у родителей	19	32,8	1	14,7	20	30,8	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами (по точному критерию Фишера, *по U-критерию Манна-Уитни).

В среднем по возрасту женщины статистически значимо старше, чем мужчины (p <0,05). Также ИМТ у женщин статистически значимо выше, чем у мужчин (p <0,001). В целом у женщин и мужчин наиболее часто встречались клинические факторы риска – низкая физическая активность (39,6% и 28,6% соответственно), переломы в анамнезе (34,5% и 20%). Наличие переломов бедра у родителей чаще отмечены у женщин (32,8% против 14,7%), а также факторы, как курение с частотой 71,4% встречались у мужчин. Прием ГКС отмечены у 36,2% женщин против 28,6% мужчин и связано с сопутствующей патологией РА, наиболее часто встречающейся у женщин.

Факторы риска прогрессирования РЗ в зависимости от принадлежности к иммунно-воспалительным и воспалительно-метаболическим подгруппам имеют свои особенности. ГКС широко используются для лечения РА, и их эффективность в снижении воспаления в значительной степени признана. Тем не менее, ГКС доказали вредное воздействие на здоровье костей; переломы являются наиболее важными нежелательными явлениями, связанными с их использованием.

В связи с этим мы сочли необходимым представить сравнительную их оценку. Учитывая большую частоту среди иммунно-воспалительных РЗ-пациентов с РА и среди воспалительно-метаболических – с ОА, изучение частоты факторов риска в этих подгруппах оказались важным (таблица 3.6).

Таблица 3.6.-Сравнительная характеристика факторов риска у больных РА и ОА

Показатель	РА (n=62)		ОА (n=65)		P
	Abs	%	Abs	%	
Возраст, годы (M±m)	49,3±3,9		59,0±3,6		<0,001*
Средний ИМТ, кг/м ² (M±m)	26,0±2,1		28,7±0,5		<0,001*
Длительность болезни, годы (M±m)	16,5±2,4		11,8±2,3		<0,001*
Менопауза	35	56,5	54	83,1	0,001
Курение	11	17,7	6	9,2	>0,05
Прием ГКС >3 месяц в анамнезе	56	90,3	23	35,4	<0,001
Переломы в анамнезе	22	35,5	21	32,3	>0,05
Физическая активность (низкая)	41	66,1	25	38,5	0,002

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами с РА и ОА (по критерию χ^2 Пирсона; * – по U-критерию Манна-Уитни)

Средний возраст у пациентов с ОА был статистически значимо больше, чем у пациентов с РА (p <0,001). Средний показатель ИМТ у пациентов с РА был статистически значимо ниже, чем у пациентов с ОА (p <0,001). Из 62 больных РА и 65 больных с ОА, включенных в исследование более 1/3 (35,5% и 32,3% соответственно) имели в анамнезе переломы (малотравматичные). Важным фактором риска больных с РА – был прием ГКС>3 месяц и составил 90,3%, против 35,4% у больных с ОА. Частота приёма ГКС у пациентов с РА

статистически значимо выше, чем у пациентов с ОА ($p < 0,001$). Средняя продолжительность болезни в годах у пациентов с РА статистически значимо больше, чем у пациентов с ОА ($p < 0,001$). Рисунок 3.5.

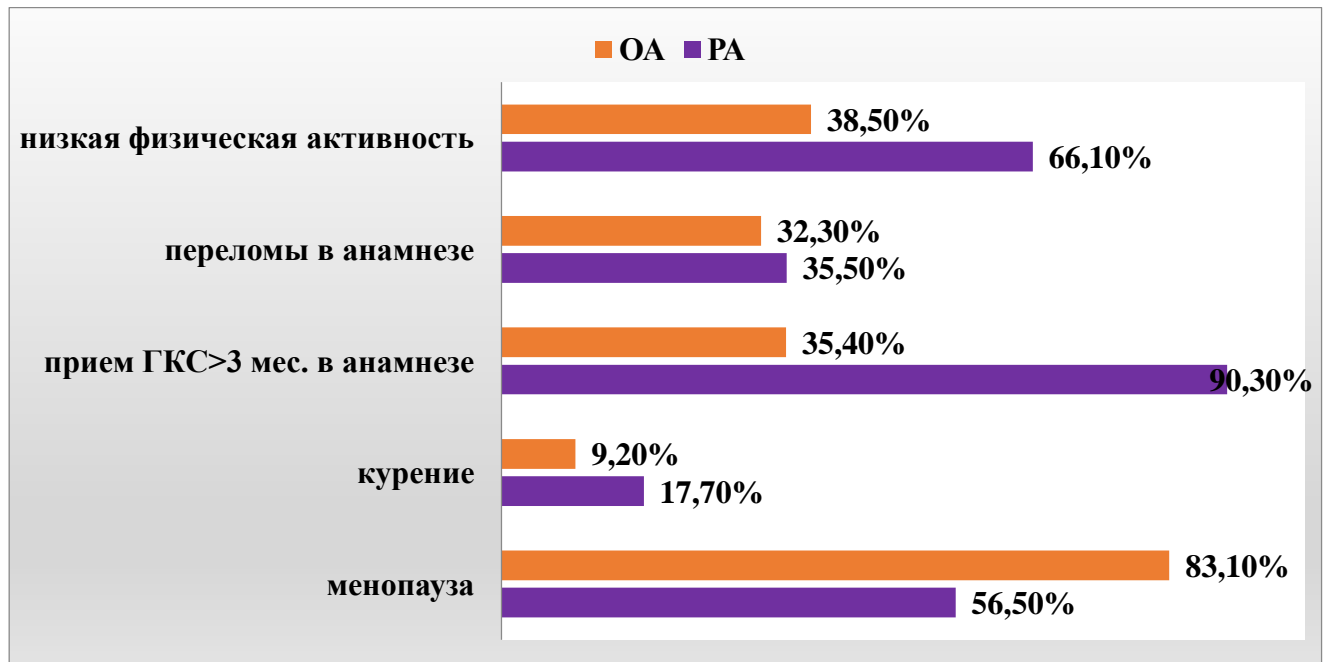


Рисунок 3.5.-Сравнительная характеристика и распространенность факторов риска у больных РА и ОА

Как видно из данных рисунка в двух подгруппах женщины находились в периоде менопаузы (56,5% и 83,1%) соответственно. Такой фактор, как низкая физическая активность достоверно чаще наблюдалась у больных с РА, где функциональные нарушения суставов встречаются чаще. Курение наблюдалось реже (17,7% и 9,2% соответственно).

Коморбидность определяется как наличие или возникновение любого дополнительного хронического состояния в течении заболевания и может служить прогностическим индикатором. Сегодня растет интерес к проблеме коморбидности при ОА, которые увеличивают тяжесть заболевания и потребность в дополнительной медицинской помощи и разработке более сложных рекомендаций по лечению. Пациенты с ОА имеют более высокий уровень сопутствующих заболеваний по сравнению с лицами того же возраста без ОА. ОА в значительной степени связан с другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, такими как вторичные артропатии, синовиальные и сухожильные

нарушения, а также сопутствующие заболевания, не связанные с опорно-двигательным аппаратом. К ним относятся поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и др. Частая ассоциация как ОП, так и ОА с сопутствующими заболеваниями часто приводит к проблемам полипрагмазии, в том числе к увеличению числа побочных эффектов и снижению эффективности их лечения из-за взаимодействия лекарств.

Мы сопоставили в группах характер и частоту сопутствующих заболеваний (АГ, ИБС, СД, болезни ЖКТ, заболевание легких) негативное влияние которых на состояние костной ткани активно обсуждается и подтверждено данным литературы (таблица 3.7).

Таблица 3.7.-Характеристика сопутствующих заболеваний у больных с РА и ОА (n=127)

Нозология	РА (n=62)		ОА (n=65)		P
	Abs	%	Abs	%	
АГ:	44	70,9	55	84,6	>0,05
САД (мм рт. ст.), M±m	147,1±25,3		153,5±20,9		>0,05*
ДАД (мм рт. ст.), M±m	103,0±21,4		108,9±21,7		>0,05*
ИБС	22	35,5	42	64,6	0,001
СД	5	8,1	12	18,5	>0,05
Заболевание ЖКТ	27	43,5	25	38,5	>0,05
Заболевание легких	17	27,4	20	30,8	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами с РА и ОА (по критерию χ^2 Пирсона; * – по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из данных таблицы, АГ занимала лидирующую позицию в 2-х группах, а ИБС чаще встречалась у больных с ОА (64,6% против 35,5%). Высокий процент АГ можно объяснить с длительным приемом ГКС в I подгруппе и течением самого процесса – РА. СД с наибольшей частотой наблюдался у больных с ОА – 18,5%, а заболевания ЖКТ и легких с равной частотой встречались в 2-х сравниваемых подгруппах. Ни по среднему систолическому, ни по среднему диастолическому давлению статистически значимых различий не выявлено (в обоих случаях $p > 0,05$). Рисунок 3.6.

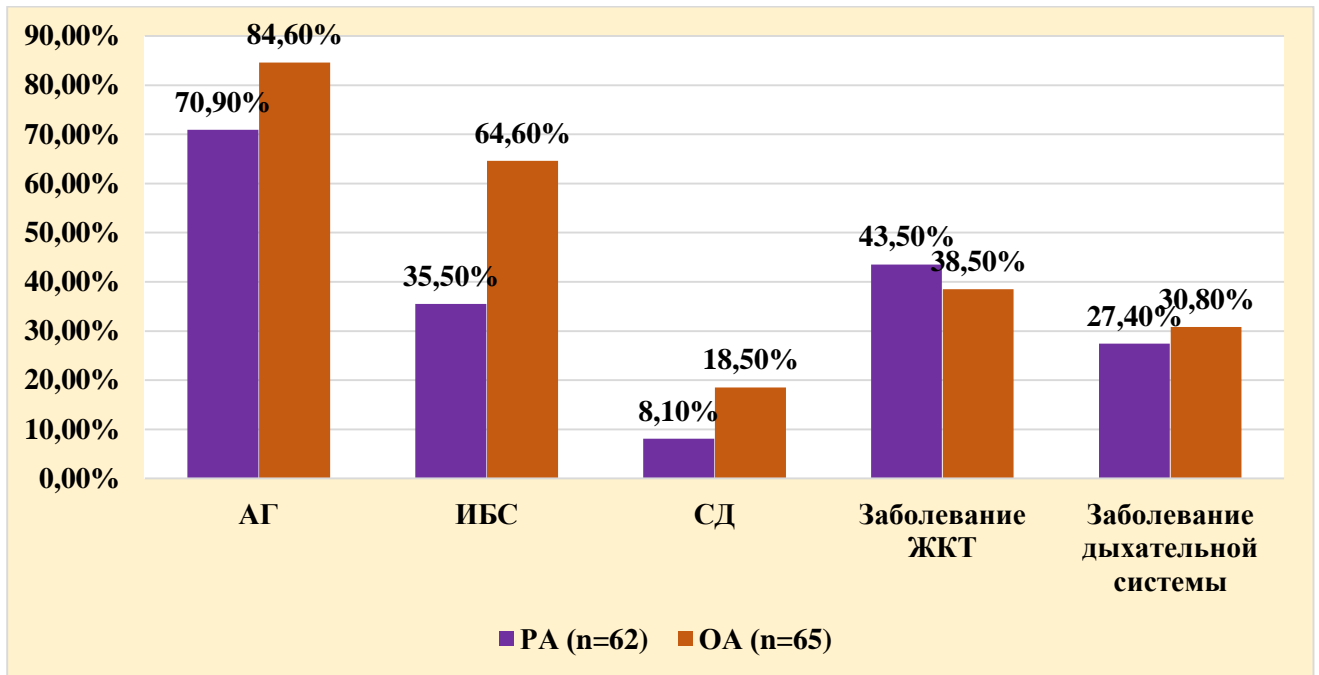


Рисунок 3.6.-Характеристика сопутствующих заболеваний у больных с РА (n=62) и ОА (n=65)

Таким образом, характер и частота факторов риска ОП у больных РА и ОА имеет свои особенности. Переломы в анамнезе у больных с РА зачастую связаны с длительным приемом ГКС, а наличие менопаузы у женщин и наличие кардиометаболических сопутствующих заболеваний играют немаловажную роль в прогрессировании ОП у больных с ОА.

Глава 4. Клинико-функциональные предикторы остеоартрита в ассоциации с остеопорозом

4.1. Общая характеристика больных остеоартритом

ОА, наиболее распространенная возрастная патология суставов, характеризуется деградацией и воспалением хряща в суставе, утолщением костной пластинки, изменениями субхондральной кости и образованием остеофитов. В определении ОА неоднократно включались изменения. До 1990-х годов ОА описывали как износ хряща, когда суставной хрящ разрушается из-за возрастающего давления на конкретный сустав. С развитием молекулярной биологии парадигма патофизиологии ОА сместилась в сторону описания воспалительного заболевания суставов. Это следует за открытием нескольких медиаторов воспаления, которые активируют хондроциты, чтобы продуцировать матриксные металлопротеиназы, которые играют важную роль в деградации суставного матрикса. Поддержание суставного хряща строго регулируется анаболическими и катаболическими путями хрящевого матрикса. В здоровом суставе суставные хондроциты адаптируются к различным стрессам, которым они подвергаются, изменяя свой метаболизм, что приводит к деградации или синтезу хрящевого матрикса в соответствии с потребностями организма. Сложный патогенез ОА включает взаимодействие множества факторов, начиная от наследственной предрасположенности и заканчивая изменением экспрессии генов через изменения механической нагрузки, испытываемой суставными хондроцитами. Нарушение регуляции этих молекулярных структур может вызвать разрушение суставного хряща и риск прогрессирования в ОА, прямо или косвенно. В нашем исследовании были включены 125 больных первичным ОА. Из 125 больных: женщин – 93 (74,4%) и мужчин – 32(25,6%). Возраст больных 40 лет и старше, средний возраст – $56,9 \pm 11,3$ лет, при этом мужчины были несколько моложе женщин – $55,8 \pm 12,3$ и $58,1 \pm 10,3$ лет соответственно (таблица 4.1).

Таблица 4.1.-Возрастная характеристика больных с первичным ОА

Возраст	Всего (n=125)		Мужчины (n=32)		Женщины (n=93)		P
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	
40-49 лет	26	20,8	4	12,5	22	23,7	>0,05*
50-59 лет	42	33,6	15	46,9	26	27,9	>0,05
60-69 лет	39	31,2	8	25,0	31	33,3	>0,05*
70 лет и старше	19	15,2	5	15,6	14	15,1	>0,05*
Средний возраст M±m, годы	56,9±11,3		55,8±12,3		58,1±10,3		>0,05**

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера, **по U-критерию Манна-Уитни)

Данные множества эпидемиологических исследований говорят в пользу повышенного риска развития ОА среди женщин, а с возрастом он увеличивается. Результаты наших данных свидетельствуют о преобладании пациентов в возрастной категории 50-59 лет (33,6%) и 60-69 лет (31,2%). При этом женщины преобладали в возрастной категории 60-69 лет (33,3%), а в возрасте 50-59 лет чаще оказались мужчины – 46,9% (рисунок 4.1).

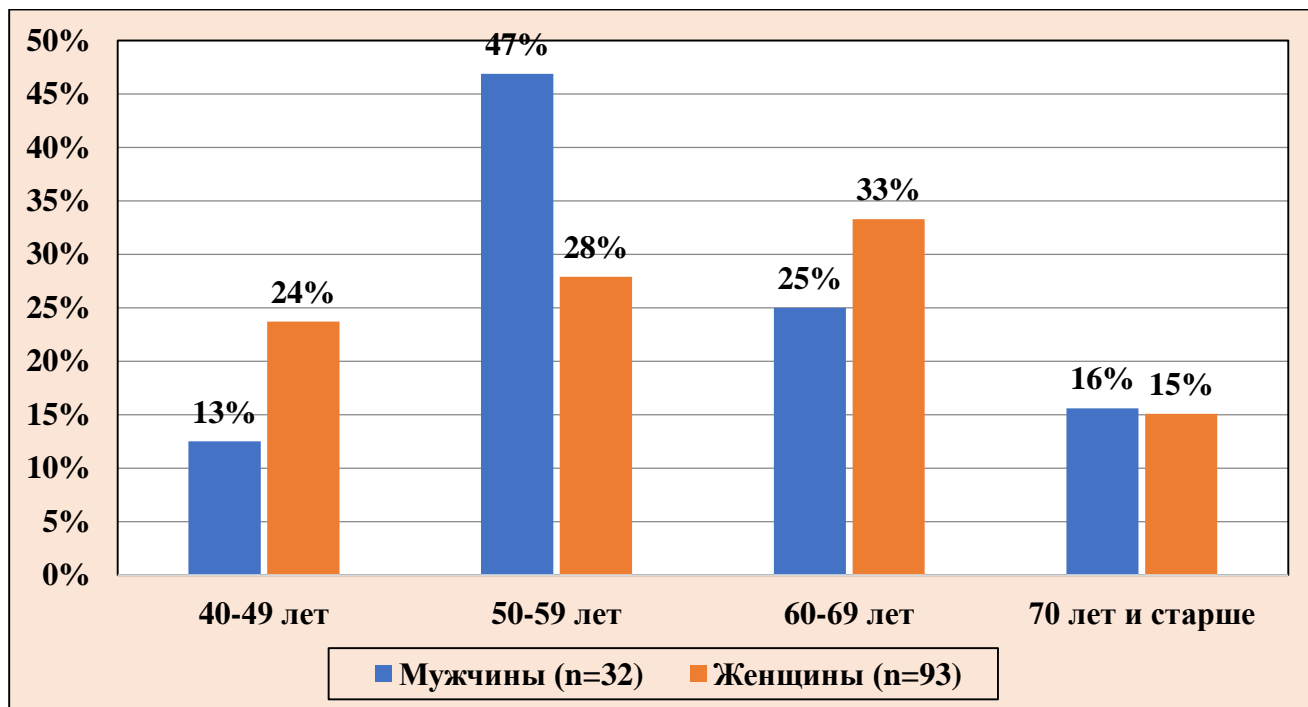


Рисунок 4.1.-Поло – возрастная характеристика больных ОА (n=125)

Большинство локализаций суставных поражений по разным оценкам приходится на гоноартроз (поражение коленных суставов) и составляет в среднем

80% всех случаев заболевания ОА. Значительно реже диагностируется ОА тазобедренных суставов (коксоартроз) чем ОА коленных суставов и кистей. При этом ряд исследователей не находят значимых гендерных различий в частоте встречаемости данной локализации, однако публикации последних лет продемонстрировали распространенность рентгенологического ОА тазобедренных суставов с большей вероятностью у мужчин, чем у женщин ($p < 0,0001$). Диапазон частоты ОА суставов кистей варьирует от 2,0 до 16,3%, причем у пациентов старше 70 лет рентгенологический ОА встречается в 90% случаев, а симптоматический - значительно реже.

В таблице 4.2. представлена суставная характеристика у больных ОА и их взаимосвязь с полом.

Таблица 4.2.-Характеристика суставных проявлений ОА в зависимости от пола (n=125)

Локализация	Женщины (n=93)		Мужчины (n=32)		P	Всего (n=125)	
	Abs	%	Abs	%		Abs	%
Коленные:							
Односторонние	35	37,6	7	21,9	>0,05	42	33,6
Двусторонние	49	52,7	15	46,9	>0,05	64	51,2
Тазобедренные:							
Односторонние	1	1,1	2	6,2	>0,05	3	2,4
Двусторонние	2	2,2	5	15,6	<0,01	7	5,6
Геберденовские узелки	6	6,4	3	9,4	>0,05	9	7,2

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2 , *по точному критерию Фишера)

Анализ локализации суставных проявлений у наблюдаемых нами пациентов показал, что наиболее часто поражались коленные суставы (гоноартроз) – у 106 человек 84,8% (у 84 женщин и у 22 мужчин), реже тазобедренные суставы – у 10 обследуемых 8% (у 3 женщин и у 7 мужчин), узелки Гебердена – у 9 пациентов 7,2% (у 6 женщин и у 3 мужчин). Как у женщин, так и у мужчин имело место преобладание двустороннего поражения суставов: при гоноартрозе – 51,2%, при коксоартрозе – 5,6% случаев.

Длительность болезни находилась в диапазоне от 1 до 28 лет, средняя длительность составила 9,8 лет. Расчет длительности болезни рассчитывали с момента возникновения первых симптомов (боль, припухании) и при дальнейшем обследовании получили рентгенологическое (по стадиям) подтверждение.

Все больные в зависимости от длительности заболевания были распределены на 3 подгруппы:

- до 5 лет (n=49);
- 5-10 лет (n=47);
- 10 лет и более (n=29)

Характеристика больных ОА в зависимости от длительности, рентгенологической стадии представлено в таблица 4.3.

Таблица 4.3. -Характеристика больных ОА в зависимости от длительности, рентгенологической стадии (n=125)

Признаки	Количество	
	Abs	%
Длительность:		
- до 5 лет	49	39,2
- 5-10 лет	47	37,6
- Более 10 лет	29	23,2
Рентгенологическая стадии:		
- I стадия	37	29,6
- II стадия	55	44,0
- III стадия	33	26,4
Функциональная недостаточность суставов (степень):		
- 0 степень	11	8,8
- I степень	54	43,2
- II степень	45	36,0
- III степень	15	12,0

Как видно из таблицы среди общей группы преобладали больные с длительностью 1-10 лет – 76,8 %, с I и II рентгенологическими стадиями 73,6 %. Анализ функциональной сохранности суставов показал преобладание ОА с II и III

степенями функционального нарушения. Анализ количества пораженных суставов в ассоциации с длительностью процесса показал прямую корреляционную связь: до 5 лет (n=49) показатель составил 4 (2;7); 5-10 лет (n=47) 7 (6;12) и более 10 лет (n=29) 13 (9;20) суставов ($p < 0,001$ для каждой пары группы).

Учитывая, что боль являлась наиболее частой причиной обращения больных к врачу, мы сочли необходимым изучить интенсивность болевого синдрома по шкале ВАШ. Результаты представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4.-Показатели болевого синдрома у больных ОА по ВАШ (n=125)

Показатель	Всего (n=125)	Женщины (n=93)	Мужчины (n=32)	P
ВАШ (мм), Me(1q-3q)	57,1 (44,3-71,4)	55,7 (42,6-68,1)	57,1 (43,9-69,7)	> 0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами (по U-критерию Манна-Уитни)

Интенсивность болевого синдрома по ВАШ в суставах составила 57,1 (44,3-71,4) мм, а в зависимости от пола достоверных различий в интенсивности боли по ВАШ нами не выявлено - у мужчин медианный показатель ВАШ составил 57,1 (43,9-69,7), у женщин – 55,7 (42,6-68,1) ($p > 0,05$).

В случае сочетанного поражения суставов (коленных и тазобедренных) болевой синдром был достоверно более выражен, чем у больных с изолированным поражением: у больных с ОАКС боль по ВАШ составила 54,6 (42,3-66,7) мм, у больных с поражением тазобедренного сустава (кокситроз) - 67,2 (51,4-81,5) мм, у больных с сочетанным поражением коленных и тазобедренных суставов - 79,9 (61,4-94,6) мм ($p < 0,001$).

Таким образом, завершая раздел оценки суставного синдрома у больных ОА, нами выявлена взаимосвязь её частоты с возрастом пациента, очевидны половые различия и четкая корреляция количества пораженных суставов в зависимости от длительности заболевания. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ имеет зависимость от сочетанных суставных поражений.

4.2. Клинико-функциональная характеристика больных с остеоартритом коленных суставов в ассоциации с остеопорозом

Клинический опыт показывает, что ОП и ОА могут сосуществовать. Родство между ними остается невыясненным, хотя наследственные исследования установили наличие общих генетических связей. Исследования ДРА показали, что у пациентов с ОА повышена МПК и содержание минералов в костях. Тем не менее, более высокая МПК не приводит к снижению риска остеопоротических переломов, потому что структурные преимущества уменьшения трабекулярного разделения и увеличения количества трабекул в кости у пациентов с ОА уравниваются факторами, связанными с ОА, такими как постуральная нестабильность и ослабление мышц. Рассматривая ОА как гетерогенное заболевание, на развитие которого влияет множество факторов, МПКТ занимает не последнее место в перечне системных факторов риска. Многочисленные факторы формирования ОА создают определенные фенотипы, которые отличаются патогенетическими механизмами и клиническими проявлениями.

Социальную, медицинскую и экономическую значимости ОА определяют переломы, обусловленные снижением МПКТ, как взаимоусугубляющее состояние, а его частота увеличивается с возрастом. Каждая третья женщина после 50 лет и каждый пятый мужчина в течение оставшейся жизни переносят как минимум один перелом, а в ассоциации с ОА эта цифра повышается в разы. Если для ОА свойственно более манифестное начало с избытием жалоб (боль, скованность, ограничение движения и др.), то ОП длительное время протекает бессимптомно, пока не наступит перелом скелета.

В ранее проводимом этапе нашего исследования больных ОА и характер суставного синдрома, показал высокий процент (84,8%) больных с ОАКС. С целью изучения клинико-функциональных особенностей течения ОА у больных со сниженной МПКТ, нами была выделена подгруппа (n=106) больных с гоноартрозом (ОАКС) II – III рентгенологических стадий по Kellgren – Lawrence. Возраст – 40 лет и старше, мужчин – 22, женщин – 84. Индекс массы тела (ИМТ) составил в среднем – $28,1 \pm 0,8$ кг/м². Длительность болезни в среднем – $6,3 \pm 3,4$

лет. Клинико-демографическая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 4.5.

Таблица 4.5.-Клинико-демографическая характеристика больных с ОАКС (n=106)

Показатель	Количество	
	n	%
Всего	106	100,0
Женщины	84	79,2
Мужчины	22	20,8
Возраст, лет (M±m)	57,1±1,4	
Длительность болезни, лет (M±m)	6,3±3,4	
ИМТ, кг/м ² (M±m)	28,4±5,6	
Рентгенологическая стадия гоноартроза:		
- I	26	24,5
- II	49	46,2
- III	31	29,3

Публикации последних лет ОП рассматривают как частое осложнение РЗ иммунно-воспалительного характера (РА, СПА), хотя в некоторых публикациях ОП обсуждается как коморбидное состояние, а не как осложнение. Полагают, что дисметаболизм костной ткани воспалительного генеза лежит в основе патогенеза РЗ и могут рассматриваться как показатель «тяжести» и активности воспаления. Дискуссии вокруг этого вопроса продолжаются, и возможно дальнейшие исследования позволяют рассмотреть ОП при ОА как одно из проявлений болезни.

С внедрением денситометрии для определения МПКТ, появились данные о частом вовлечении у больных ОА остеопороза и тем самым доступным методом ее оценки является, ДРА в различных локализациях.

Структурно – функциональное состояние костной ткани оценивали методом ультразвуковой денситометрии, а диагностика остеопении и ОП проводилась согласно принятым стандартным критериям диагностики (таблица 4.6).

Таблица 4.6.-Структурно – функциональное исследование костной ткани методом ультразвуковой денситометрии (n=106)

Показатель	Abs	%
Всего	106	100,0
Нормальная МПКТ	21	19,8
Остеопения	40	37,7
Остеопороз	30	28,3
Остеопения+ОП	15	14,2

Большинство составили больные со сниженной МПКТ: остеопения – 37,7%, ОП – 28,3%, остеопения + ОП 14,2%, а остальные n=21 (19,8%) с нормальной МПКТ (рисунок 4.2).

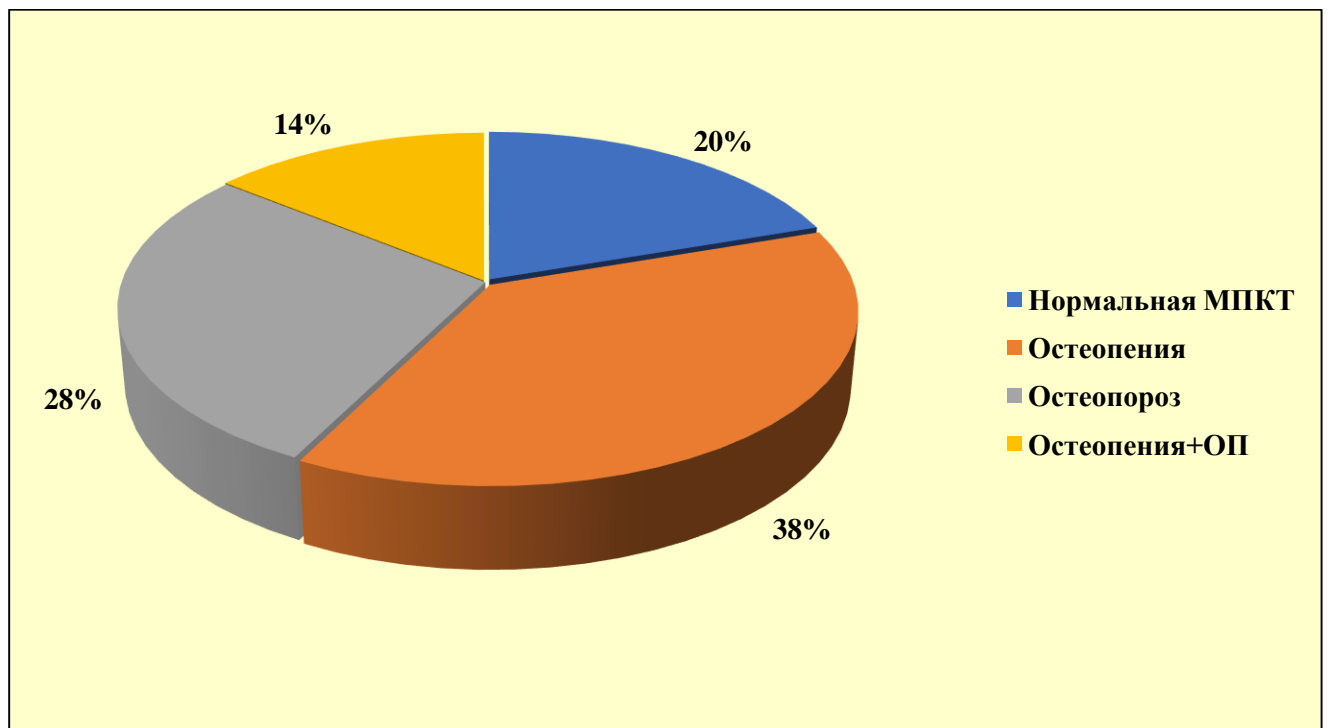


Рисунок 4.2.- Результаты ДРА у больных с ОАКС (n=106)

Остеопению определяли при снижении МПКТ ниже средних значений показателя у женщин молодого возраста на >1 SD, но $<- 2,5$ SD (T scores-1 SD, $> - 2,5$ SD).

Для диагностики ОП использовали МПКТ ниже стандартных значений этого показателя у женщин молодого возраста на $\geq 2,5$ SD ($T - score \leq - 2,5$ SD). (таблица 4.7).

Таблица 4.7.-Характеристика МПКТ у больных гоноартрозом (n=106)

Показатели МПКТ	T- индекс	Z – индекс
- нормальная МПКТ (n=21)	- 0,61±0,09	- 0,37±0,10
- остеопения (n=40)	- 1,65± 0,12 $p_1 < 0,001$	- 0,86± 0,09 $p_1 < 0,001$
- остеопороз (n=30)	- 2,70±0,11 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$	- 1,13±0,06 $p_1 < 0,001$; $p_2 < 0,001$
- остеопения+ОП (n=15)	- 2,11±0,54 $p_1 < 0,001$; $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$	- 0,98±0,16 $p_1 < 0,001$; $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$
P	<0,001	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p_1 – статистическая значимость различий показателей по сравнению с пациентами с нормальной МПКТ; p_2 – по сравнению с пациентами с остеопенией; p_3 – статистическая значимость различий показателей между пациентами МПКТ и пациентами сочетанием остеопении с остеопорозом (p_1 – p_3 – по U-критерию Манна-Уитни)

Как видно из данных таблиц, T индекс статистически значимо наиболее высокий у пациентов МПКТ и самый низкий у пациентов с ОП. Z индекс статистически значимо выше также у пациентов с МПКТ, и самый низкий при ОП. T индекс и Z индекс у пациентов с МПКТ статистически значимо выше, чем у пациентов с сочетанием остеопении и ОП ($p < 0,001$ в обоих случаях) с целью определения взаимосвязи клинического течения гоноартроза и МПКТ, нами проведены ряд функциональных тестов суставного синдрома: уровень боли по ВАШ, показатель ограничения повседневной активности по WOMAC, индекс Lequesne. Функциональные нарушения колена, бедра, шеи или кисти были отнесены к одной из четырех категорий: отсутствие функциональных нарушений; легкие нарушения; умеренные нарушения (требующие консервативной медикаментозной терапии и физиотерапии); тяжелые нарушения (требующие хирургического вмешательства с эндопротезированием).

Степень нарушения оценивалась следующим образом: колено и бедро (по шкале Лекена и Самсона: 0 – инвалидности нет; 1-7 – легкая; 8-13 – умеренная; и ≥ 14 – тяжелая, шея (Northwick Park Neck). Анкета боли: 0-4 – отсутствие инвалидности; 5-14 – легкая; 15-24 – умеренная и ≥ 25 – сильная) и руки (Мичиганский опросник для рук: 0 – нет инвалидности; 1-6 – легкая, 8-12 – умеренная и ≥ 12 – тяжелая) (таблица 4.8).

Таблица 4.8.- Функциональные показатели суставного синдрома у больных гоноартрозом (n=106)

Пациенты	ВАШ (мм)		WOMAC (мм)	Lequesne
	в покое	при ходьбе		
	Me(1q-3q)	Me(1q-3q)	Me(1q-3q)	Me(1q-3q)
I группа (остеопения+ОП) (n=85)	44,4 (38,7-49,6)	69,1 (64,8-73,7)	214,3 (202,6-225,4)	9,8 (8,2-10,7)
II группа нормальная МПКТ (n=21)	41,1 (37,2-46,3)	60,3 (55,4-64,2)	203,3 (192,7-214,5)	9,3 (8,4-10,2)
P	>0,05	<0,001	<0,05	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами МПКТ и пациентами с сочетанием остепении с ОП (по U-критерию Манна-Уитни).

Результаты показали, что медианные показатели интенсивности боли по шкале ВАШ в покое в 2-х сравниваемых подгруппах особо не отличался – 44,4 (38,7-49,6) мм и 41,1 (37,2-46,3) мм, соответственно. В то время как медианные показатели интенсивности боли по ВАШ при ходьбе в I группе 69,1 (64,8-73,7, мм) существенно превышал ($p < 0,001$) уровень боли во II группе 60,3 (55,4-64,2).

Уровни боли по WOMAC в сравниваемых подгруппах также отличались – 214,3 (202,6-225,4) мм и 203,3 (192,7-214,5) ($p < 0,05$). Индекс Leguesne в I группе составил 9,8 (8,2-10,7) мм против 9,3 (8,4-10,2) во II группе. По всем шкалам показатели статистически значимо ниже у пациентов с нормальной МПКТ по сравнению с пациентами с сочетанием остепении с ОП.

Анализ МПКТ в контексте с рентгенологической стадией гоноартроза представлен в таблице 4.9.

Таблица 4.9.-МПКТ в зависимости от рентгенологической стадии

Показатель МПКТ	Рентгенологические стадии			
	I группа (II рент. стадия (n=49))		II группа (III рент. стадия (n=31))	
	с нормальной МПКТ (n=17)	Остеопения+ОП (n=32)	с нормальной МПКТ (n=4)	Остеопения+ ОП (n=27)
T – индекс	- 0,63±0,2	- 1,88±0,4*	- 0,68±0,2	- 2,14±0,3*
Z – индекс	- 0,18±0,3	- 0,89±0,2*	- 0,72±0,2	- 1,05±0,2

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между МПКТ и Остеопения+ОА в группах (по U-критерию Манна-Уитни)

Из общей группы (n=106) больных с гоноартрозом преобладали больные со II рентгенологической стадией – 49 (46,2%), из них 32 (65,3%) – со сниженной МПКТ. Данные денситометрии по стандартным показателям выявили следующие отклонения: T индекс у больных I группы по сравнению со II группой был достоверно ниже ($p<0,001$) и аналогичные отклонения наблюдались и в показателях Z-индекс: $-0,18\pm 0,3$ соответственно ($p<0,001$).

Таким образом, ОА и ОП могут возникать одновременно у одного и того же пациента. Большинство женщин в постменопаузе с низкой МПК, по-видимому, имеют ту или иную форму ОА. У этих пациентов тяжесть ОА бедра, колена, шеи или кисти была обратно пропорциональна среднему T-показателю для шейки бедра. После объединения средние T-баллы поясничного отдела позвоночника или шейки бедра у пациентов с тяжелым ОА были значительно ниже, чем у пациентов без нарушений, с легкими или умеренными нарушениями.

Сегодня С-реактивный белок (СРБ) представляет собой хорошо изученную молекулу, связанную с воспалением и со многими хроническими воспалительными заболеваниями, такими как РЗ, острая и хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, ОП и др. В метаанализе 32 исследований концентрации СРБ в сыворотке были повышены у пациентов с ОАКС и ассоциировались с болью и снижением физической функции, но не были связаны с рентгенологическими показателями ОА во всех исследованиях.

Мы сочли необходимым провести анализ клинических и биохимических показателей крови у больных в 2-х сравниваемых подгруппах. Результаты представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10.-Биохимические показатели крови у больных ОП+остеопения и нормальной МПКТ

Показатель	Остеопения+ОП (n=85)	Нормальная МПКТ (n=21)	P
СРБ, мг/л	9,8±2,1	6,7±2,0	< 0,001
Мочевая кислота, мкмоль/л	581,0±39,8	565,0±39,4	0,023
ХС, ммоль/л	6,8±0,6	6,4±0,8	0,025
АлАТ, ммоль/л	6,7±0,6	6,6±0,6	>0,05
АсАТ, ммоль/л	6,6±0,6	6,6±0,6	> 0,05
Креатинин, мкмоль/л	6,4±0,6	6,3±0,7	> 0,05
СОЭ, мм/ч	13,8±3,3	11,82±2,9	0,003

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами МПКТ и пациентами с сочетанием остепении с остеопорозом (по U-критерию Манна-Уитни).

У обследованных нами больных выявлены следующие уровни биохимических параметров: показатели СОЭ, холестерина, мочевой кислоты в обеих подгруппах находились приблизительно на одном уровне, в то время как СРБ был достоверно ($p < 0,001$) выше в группе больных со сниженной МПКТ по сравнению с нормальной МПКТ – $9,8 \pm 2,1$ мг/л и $6,7 \pm 2,0$ мг/л соответственно. Таким образом, безмолвное течение ОП озадачивает врачей, работающих с ОА, в повседневной практике использовать все доступные диагностические методики, включая биохимические, функциональные тесты суставного синдрома и денситометрию.

4.3. Показатели минеральной плотности костной ткани у женщин с гоноартрозом

Гендерные различия и исследования о роли в риске развития ОА свидетельствуют о более высокой частоте данной патологии среди женщин. Данный факт можно объяснить несколькими факторами – межгенные

взаимодействия, системными и средовыми факторами. Причем для женщин характерно более яркие проявления симптомов ОА по сравнению с мужчинами.

Под нашим наблюдением находились 84 женщины с гоноартрозом в возрасте 40 лет и старше (средний возраст $59,6 \pm 10,9$ лет), средняя длительность заболевания 8 [3,20] лет. Оценка МПК проводилась методом ДРА в поясничном отделе позвоночника и шейки бедра. Согласно рекомендациям, ВОЗ минеральная плотность кости определялась в $г/см^2$ – по Т критерию у женщин в постменопаузе и по Z-критерию у женщин с сохраненной менструацией. Всем пациенткам проводилась рентгенография коленных суставов с определением стадии по Kellgren – Lawrence. В качестве группы сравнения была выделена II контрольная группа (n=75) женщин без гоноартроза (таблица 4.11).

Таблица 4.11.-Клиническая характеристика пациенток в двух сравниваемых группах

Показатель	I группа с ОАКС (n=84)	II группа (контрольная) без ОАКС (n=75)	P
Возраст, лет	$59,6 \pm 10,9$	$57,5 \pm 7,0$	$>0,05$
Рост, см	$159,3 \pm 6,5$	$161,2 \pm 3,1$	$>0,05$
Масса тела, кг	$82,4 \pm 7,0$	$76,7 \pm 4,4$	$<0,001$
ИМТ	$32,5 \pm 2,9$	$29,5 \pm 2,1$	$<0,001$

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами с ОАКС и без (по U-критерию Манна-Уитни)

У пациентов с ОАКС вес и ИМТ статистически значимо больше, чем у пациентов без ОАКС (p $<0,001$ в обоих случаях). В таблице 4.12. представлены результаты ДРА у женщин с ОАКС и без ОАКС.

Таблица 4.12.-Результаты ДРА в двух сравниваемых группах

Показатель	I группа с ОАКС (n=84)		II группа (контрольная) без ОАКС (n=75)		P
	Abs	%	Abs	%	
Нормальная МПКТ	15	17,8	47	62,7	$<0,01$
Остеопения	32	38,1	28	37,3	$>0,05$
Остеопороз	24	28,6	-	-	
Остеопения+ОП	13	15,5	-	-	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между мужчинами и женщинами (по критерию χ^2)

В первой группе женщин с ОАКС при проведении ДРА у 82,1% больных было выявлено снижение МПКТ, а у 17,8% – МПКТ была в пределах нормы. Из 84 женщин ОП был диагностирован у 28,6% больных, остеопения – у 38,1% больных, а остеопения+ОП – у 15,5% больных. Во второй группе женщин без ОАКС у 47 (62,7%) обследуемых МПКТ была в пределах возрастной нормы, а у 28 (37,3%) было выявлено снижение МПКТ (рисунок 4.3).

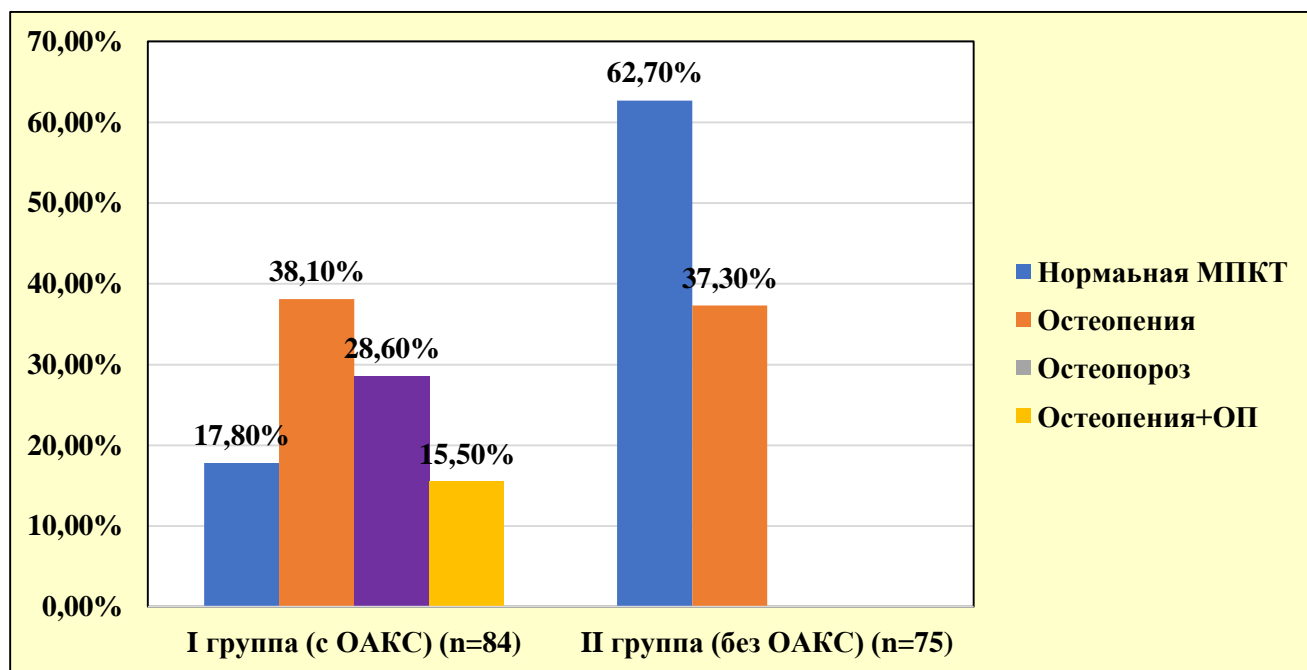


Рисунок 4.3.-МПКТ у женщин зависимости от наличия ОАКС

По антропометрическим данным женщины с ОАКС и ОП – 82,1% (n=69) имели существенные различия от женщин с ОАКС без ОП – более низким ростом, массой тела и ИМТ. Все пациентки страдали избыточным весом (таблица 4.13).

Таблица 4.13.- Антропометрические показатели женщин с ОА+ОП (n=84)

Показатели антропометрии	I гр. ОАКС+ОП (n=69)	II гр. ОАКС без ОП (n=15)	P
Рост, см	153,7±0,5	158,9±0,5	<0,001
Масса, кг	74,8±1,4	78,9±1,5	<0,001
ИМТ, кг/м ²	28,8±0,4	29,9±1,0	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами с ОА+ОП и ОА без ОП (по U-критерию Манна-Уитни).

При опросе выявлено, что 32 (58,2%) женщины с ОА в ассоциации с ОП указали в анамнезе на остеопоротические переломы. Структура переломов представлена на рисунке 4.4.

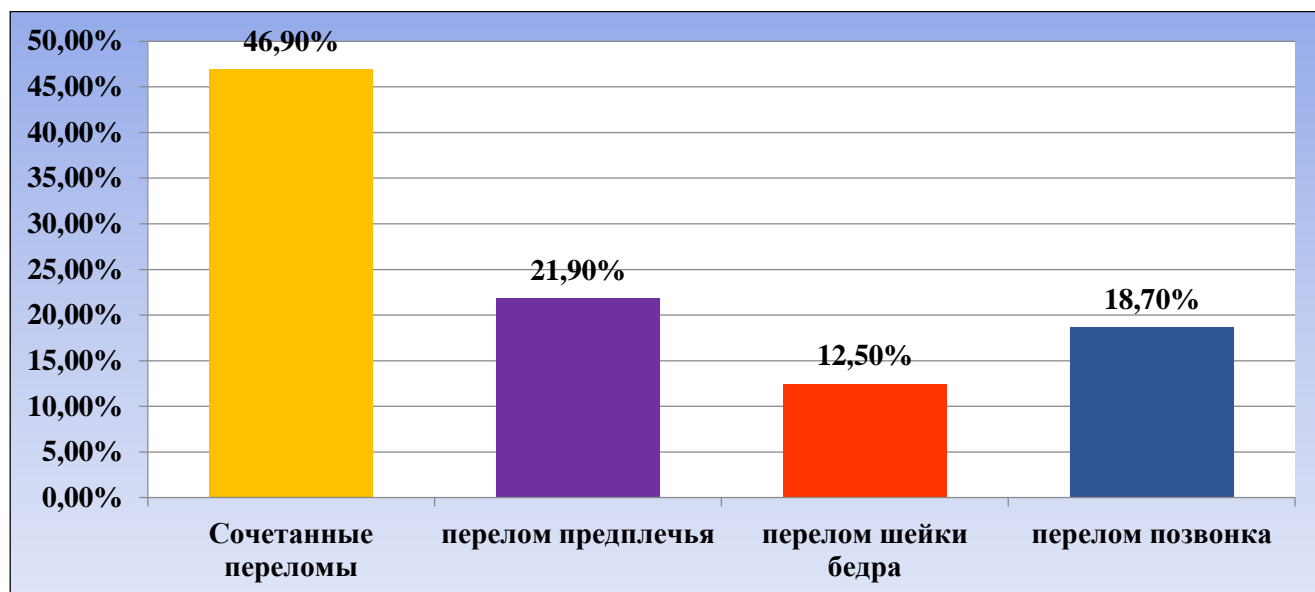


Рисунок 4.4.-Локализация переломов у женщин с ОА и ОП (по данным анамнеза)

Как видно из данных рисунка у пациенток с ОА и ОП (n=32) переломы предплечья и позвонков наблюдалось с частотой 21,9% и 18,7% соответственно. При этом у каждой второй женщины выявлялись сочетанные переломы с частотой 46,9%, а переломы шейки бедра в 12,5% случаев.

Патогенез ОП связан с неблагоприятными изменениями гомеостаза метаболизма костной ткани, что приводит к снижению прочности костей за счет потери массы и качества. Существует множество известных механизмов, способных вызывать такое нарушение баланса между разрушением и формированием кости, и они зависят от индивидуальных факторов риска каждого пациента, таких как низкий уровень эстрогенов, пожилой возраст, длительный прием кортикостероидов или другие болезненные состояния, такие как системные воспалений, заболеваний щитовидной и паращитовидной желез. Наиболее часто используемый метод выявления ОП – это определение Т-критерия, количественного измерения МПКТ с использованием ДРА. МПКТ, представленная Т-баллом позвоночника или бедра, превышающая или равная 2,5 стандартным

отклонениям ниже среднего значения для здоровых молодых женщин, считается диагностической.

Далее, мы сочли необходимым изучить МПКТ женщин в двух группах в зависимости от возраста: 50-59, 60-69, 70-79 лет. Результаты показателей МПКТ в поясничном отделе позвоночника (ПОП) и шейки бедренной кости (ШБК) у женщин разного возраста в зависимости от наличия гоноартроза, представлены в таблице 4.14.

Таблица 4.14.-Показатели МПКТ у женщин различных возрастных групп в зависимости от наличия ОАКС

Показатель	I группа с ОАКС (n=84)	II группа (контрольная) без ОАКС (n=75)	P
Подгруппа 40-49			
ПОП	1,010±0,022	1,146±0,019	<0,001
ШБК	0,857±0,003	0,996±0,002	<0,001
Подгруппа 50-59			
ПОП	1,000±0,020; p ₁ >0,05	1,139±0,015; p ₁ >0,05	<0,001
ШБК	0,847±0,003; p ₁ =0,033	0,987±0,002; p ₁ >0,05	<0,001
Подгруппа 60-69			
ПОП	0,985±0,017 p ₁ =0,001; p ₂ >0,05	1,137±0,022 p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	<0,001
ШБК	0,824±0,003 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,959±0,003 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	<0,001
Подгруппа 70 лет и старше			
ПОП	0,986±0,016 p ₁ =0,001; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05	1,096±0,029 p ₁ =0,007; p ₂ =0,010; p ₃ =0,031	<0,001
ШБК	0,758±0,002 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ >0,05	0,890±0,006 p ₁ <0,001; p ₂ <0,001; p ₃ >0,05	<0,001
ПОП	p ₀ <0,001	p ₀ =0,007	
ШБК	p ₀ <0,001	p ₀ <0,001	
Вся группа			
ПОП	0,995±0,021	1,136±0,022	<0,001
ШБК	0,828±0,033	0,971±0,028	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между пациентами с ОАКС и без (по U-критерию Манна-Уитни); p₀ – статистическая значимость различий показателей между всеми возрастными группами (по H-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой 40-49 лет; p₂ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой 50-59 лет; p₃ – статистическая значимость различий показателей по сравнению с группой 60-69 лет (p₁-p₃ – по U-критерию Манна-Уитни).

МПКТ в исследуемых возрастных категориях в зависимости наличия ОАКС имела свои особенности. Так, на уровне поясничном отделе позвоночника в группе с ОАКС плотность костной ткани статистически значимо меньше, чем в группе без ОАКС как по всем возрастным категориям, так и в целом ($p < 0,001$ для всех сравниваемых категорий). При этом обращает на себя внимание, что в группе с ОАКС в возрастной категории 40-49 лет значение в поясничном отделе позвоночника выше, чем во всех остальных групповых категориях ($p = 0,001$); во всех остальных возрастных категориях значения в поясничном отделе позвоночника не отличаются друг от друга ($p > 0,05$). В группе без ОАКС статистически значимое наименьшее значение в поясничном отделе позвоночника встречается в группе 70 лет и старше ($p < 0,05-0,01$), тогда как в остальных возрастных категориях значения в поясничном отделе позвоночника не отличаются друг от друга ($p > 0,05$) (рисунок 4.5).

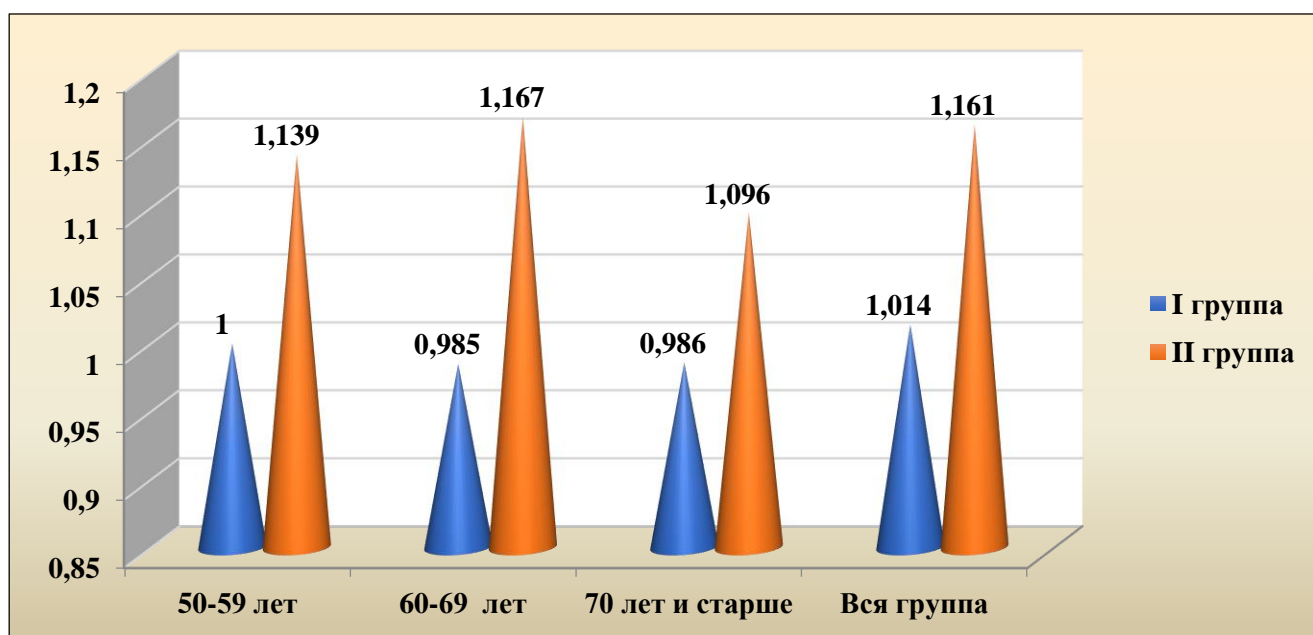


Рисунок 4.5. - МПКТ поясничного отдела позвоночника в 2-х сравниваемых подгруппах в зависимости от возраста

Значения шейки бедренной кости в группе с ОАКС статистически значимо меньше, чем в группе без ОАКС как по всем возрастным категориям, так и в целом ($p < 0,001$ для всех сравниваемых категорий). При этом в обеих группах как с ОАКС, так и без ОАКС, наибольшее значение встречается в группе 40-49 лет, и наименьшее значение в группе 70 лет и выше, т.е. с увеличением возраста

значения шейки бедренной кости плавно уменьшается. По анализу Т-критерия поясничного отдела позвоночника пациенток с ОАКС находились в поле остеопении, а лица без ОАКС в поле нормальной МПКТ (рисунок 4.6).

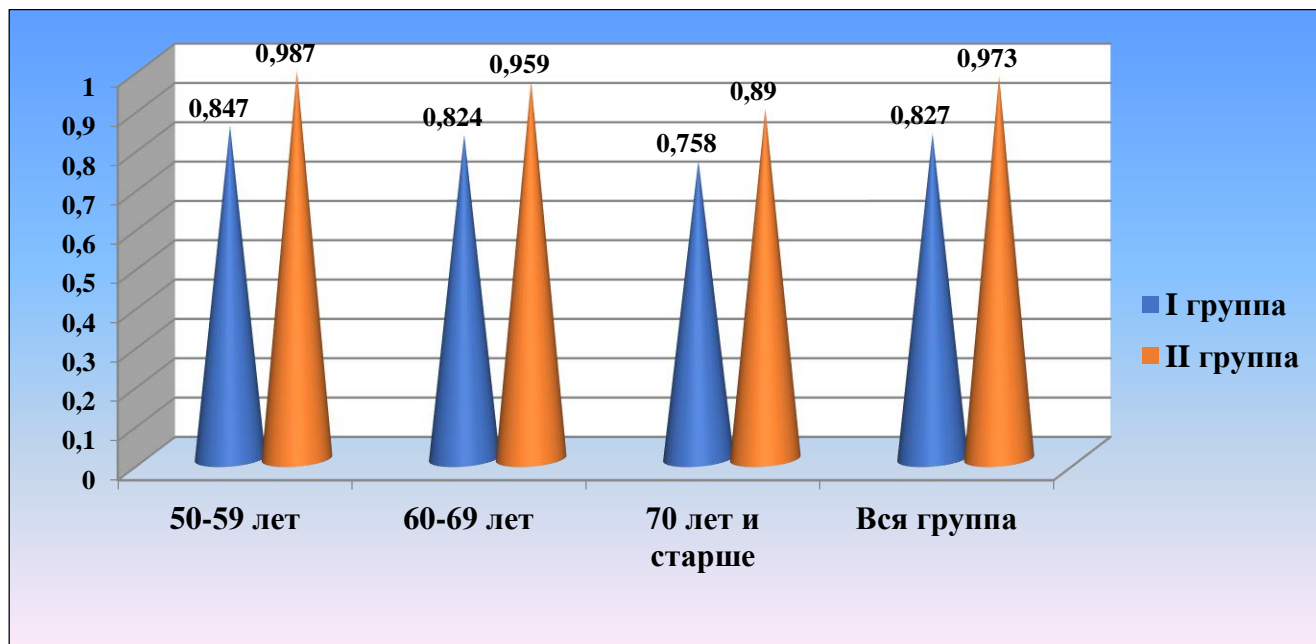


Рисунок 4.6.-МПКТ шейки бедренной кости в 2-х сравниваемых подгруппах в зависимости от возраста

Таким образом, на основании проведенных денситометрических исследований, частота ОП у женщин с ОАКС по сравнению с пациентами без ОАКС достоверно выше. МПКТ на уровне поясничного отдела и шейки бедренной кости в зависимости от наличия ОАКС во всех возрастных группах имела различия. Так, на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости во всех возрастных подгруппах у лиц основной группы по сравнению с контрольной (без ОАКС) МПКТ была достоверно низкой. По анализу Т-критерия поясничного отдела позвоночника пациенток с ОАКС (I группа) находились в поле остеопении, а лица без ОАКС (II группа) в поле нормальной МПКТ.

Клинический случай. Больная Б. У., 28.10.1967 г.р.; (№ истории болезни 621/241).

Диагноз: Первичный остеоартрит коленных суставов (гонартроз), медленно прогрессирующее течение II степени.

Сопутствующая патология: Атеросклероз аорты и мозговых артерий. Гипертоническая болезнь II степени, риск 4. Хронический панкреатит. Желчекаменная болезнь. Калькулёзный холецистит. Остеопороз.

Осложнение: ФНС II степени.

Жалобы на момент осмотра: боли в коленных суставах во время движения, усиливающиеся к вечеру, утреннюю скованность, головные боли, отечность в суставах, а также сердцебиение.

Анамнез заболевания: больна в течении 5 последних лет. Болезнь начиналась постепенно. Причину болезни связывает с переохлаждением. Несколько раз получала амбулаторную и стационарную лечения с временным улучшением. Учитывая наличие синовита, была проведена внутрисуставная инъекция (дипроспан 40 мг). Для уменьшения болей в суставах постоянно принимала парацетамол и другие НПВП.

Объективно: Вес – 81 кг, рост – 168 см, ИМТ – 28,7 кг/м². У больной наблюдался избыточный вес. Местно: коленные суставы припухшие, больше справа, движения в них ограничены, также выслушивается крепитация в надколенных суставах. Показатели ВАШ по субъективным ощущениям больного в покое – умеренная (43 мм), при ходьбе – выраженная (79 мм). Индекс тяжести артроза коленных суставов по опроснику Лекена – 12 до 13 баллов, что свидетельствует – о высокой тяжести гоноартроза. Аускультативно над легкими выслушивается везикулярное дыхание, тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 185/110 мм. рт. ст., Пульс – 84 уд/мин. Живот во время пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируются. Симптом Пастернацкого с обеих сторон отрицательный.

Общий анализ крови: Нв – 111 г/л, эритроциты – $4,1 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $11,1 \times 10^9$ /л, цветной показатель-0,8 СОЭ – 28 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1,022, белок – 0, лейкоциты – сплошь в поле зрения, эритроциты 0-1 в поле зрения, соли – оксалаты и ураты.

Биохимический анализ крови: сахар крови – 4,9 ммоль/л; общий холестерин – 5,31 ммоль/л; триглицериды – 0,28 ммоль/л; липопротеиды высокой плотности

(ЛПВП) – 1,8 ммоль/л; липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) – 3,21 ммоль/л; липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП) – 2,89 ммоль/л; индекс атерогенности – 3-4 единицы; С-реактивный белок – положительный (++)
ревмафактор-положительный.

Рентгенография суставов: гоноартроз, сужение суставной щели, отмечаются остеофиты по наружным надмышелкам большеберцовой кости.

МРТ-позвоночника: остеохондроз пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Костная денситометрия: МПКТ поясничного отдела позвоночника соответствует остеопорозу. Дефицит костной массы 47,8%. Риск перелома высокий.

УЗИ органов брюшной полости: желчекаменная болезнь, калькулёзный холецистит.

ЭКГ: Синусовый ритм. ЧСС – 84 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка.

Больному было назначено: диета, стол №10; хондропротекторы; НПВП; комплекс витаминов; антигипертензивные препараты.

На фоне проводимого лечения в стационаре отечность и боли в суставах уменьшились.

Данный клинический случай демонстрирует высокую коморбидность больных с ОАКС и тяжесть ОП в ассоциации с сопутствующей патологией.

Глава 5. Приверженность и оптимизация терапии остеоартрита и остеопороза

5.1. Оценка реальной практики назначения лекарственных средств больным остеоартритом и остеопорозом

Проблема, обсуждаемая многими исследователями – это недостаточная диагностика ОП у больных ОА. Частота, проведенная денситометрией у лиц с ОА в среднем, составляет 10-12%, а у нас в республике эта цифра в разы меньше. Как показывает опыт, больные ОА с МОП в стационаре, где проходят лечение, денситометрическое исследование не проходят и при выписке не включены в список рекомендаций. По данным разных авторов, больные перенесшие МОП, включены в длительные клинические наблюдения с регулярными контактами с врачами-исследователями. ВОЗ определила низкую приверженность к лечению «планетарной проблемой высокой значимости».

В республике в рамках ежеквартальных заседаний ассоциации терапевтов традиционно проводится интервью врачей о тех или иных вопросах терапии больных с различной патологией. В 2015 году было проведено очередное интервью с врачами о реальной практике назначения базисной болезнь-модифицируемой терапии при ОА. Данные информации были включены в результаты научно-исследовательской работы. Результаты анализа показали, что лишь 16,5% практикующих врачей назначали больным с ОА хондропротекторы, а использование препаратов Са и бифосфонатов в 10,8% и 1% соответственно. Крайне низкий процент (1%) использования врачами бифосфонатов связан с рядом причин. Среди них – низкая информированность врачей о данной группе препаратов, высокая цена, длительность приема, не полный перечень причин.

Известно, что структурное прогрессирование ОАКС связано с постепенным ухудшением болевых симптомов. В большинстве руководств рекомендуется использование анальгетиков в качестве вмешательств первой линии после основного лечения. НПВП, ингибиторы циклооксигеназы II являются одними из наиболее распространенных анальгетиков, используемых для облегчения

симптомов. Влияние обезболивания на структуру при ОАКС неясно, и механизмы структурного прогрессирования остаются в значительной степени неизвестными. Данные нескольких исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что некоторые НПВП могут ингибировать синтез хрящевого матрикса, тем самым способствуя развитию ОА. Однако другие обезболивающие могут ингибировать циклооксигеназы, нарушая выработку простагландинов и, таким образом, защищая от развития воспаления, костных кист и остеофитов. Большинство данных, но не все, указывают на то, что использование анальгезии может быть связано с прогрессированием ОАКС.

В наших исследованиях препаратами первой линии при ОА являются НПВП. Мы полагаем, что противоболевой эффект, доступная цена и короткая длительность приема служат частым назначением НПВП при ОА. После проведения опроса врачей республики прошло 5 лет, и мы сочли необходимым на очередном заседании Ассоциации терапевтов республики по разработанному опроснику проследить динамику назначений лекарственной терапии. Нами проводилась оценка реальной практики назначения ЛС пациентам с ОА и ОП путем опроса врачей различных специальностей. Ранее в 2013-2015 годы проводился опрос врачей на предмет использования ЛС при терапии больных с ОА в реальной клинической практике. А также мониторинг эффективности использования национального протокола лечения ОА, который был внедрен в практическое здравоохранение республики в 2014 г. Очередной опрос врачей проводился по специально разработанной анкете. Всего в опросе участвовали 206 членов Ассоциации терапевтов РТ в 2019 г. В таблице 5.1 представлены данные за 2015 и 2019 гг. в сравнительном аспекте.

Таблица 5.1.- Сравнительная характеристика врачей, принявших участие в опросе, по возрасту и стажу работы за период 2015 и 2019 гг.

Показатель	2015 г (n = 185)	2019 г (n =206)	P
Средний возраст	41,5±4,2	37,8±3,9	<0,001
Стаж работы	16,4±4,0	14,0±4,0	<0,001

Примечание. p — статистическая значимость различий показателей между 2015 и 2019 гг. (по U-критерию Манна — Уитни).

Как видно из данных таблицы, в 2019 году всего в опросе приняли участие 206 врачей различных специальностей (в 2015 году – 185 врачей). Средний возраст врачей в динамике уменьшился, что связано с ростом молодых специалистов среди врачей. В 2019 году возраст обследованных и их стаж работы статистически значимо меньше, чем у обследованных в 2015 году ($p < 0,001$ для обоих критериев).

Профессиональный состав врачей, принявших участие в опросе, представлен в таблице 5.2.

Таблица 5.2.-Специальности врачей, принявших участие в опросе

Показатель	2015 г (n = 185)		2019 г (n = 206)		P
	Abs	%	Abs	%	
Место работы:					
Стационар	79	42,7	119	57,7	0,003
Центры здоровья	106	57,3	87	42,3	0,003
Специальность:					
Терапевты	52	28,1	116	56,3	<0,001
Семейные врачи	106	57,3	63	30,6	< 0,001
Травматологи	23	12,4	14	6,8	> 0,05
Невропатологи	4	2,2	13	6,3	>0,05*

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между 2015 и 2019 годами (по критерию χ^2 Пирсона; * по точному критерию Фишера)

В опросе в 2019 г приняли участие 206 врачей, среди которых 119 (57,7%) – врачи стационаров г. Душанбе и 87 (42,3%) — врачи различных медицинских центров первичного звена города. Терапевты составили основную массу 56,3% в 2019 году против 28,1% в 2015 году, тогда как число семейных врачей уменьшилось 30,6% против 57,3% в 2015 году.

Зачастую, больные с ОА перенаправляются к врачам других специальностей. Результаты анализа перенаправления больных с ОА в разрезе 5 лет представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3.-Перенаправление больных ОА к врачам различных специальностей

Тактика ведения пациентов	2015г (n=185)		2019г (n=206)		P
	Abs	%	Abs	%	
Назначают лечение и ведут больных ОА самостоятельно	84	45,4	118	57,3	< 0,05
Перенаправляют к другим специалистам:	101	54,6	88	62,6	
- к ревматологу	28	27,7	42	47,7	< 0,05
- невропатологу	18	17,8	17	19,3	> 0,05
- травматологу/хирургу	23	22,8	11	12,5	< 0,05
- к нескольким специалистам	32	31,7	18	20,5	< 0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между 2015 и 2019 годами (по критерию χ^2 Пирсона)

Как видно из данных таблицы, назначали лечение самостоятельно в 2019 г – 57,3%, а в 2015 г – 45,4% опрошенных врачей. Так, рост перенаправления больных с ОА в течение следующих лет можно объяснить некоторой активацией работы над подготовкой ревматологов в республике. Мы осознаем, что количество врачей-ревматологов в республике крайне невысокое. Особенно это ощущается в районах и сельских местностях, где вся нагрузка приходится на терапевтов, которых также катастрофически не хватает в республике.

В литературе для определения того, как пациенты принимают лекарства, использовался ряд терминов, таких как «приверженность», «комплаентность», «согласованность» и «настойчивость». В 2012 году сотрудничество европейских исследовательских групп в области приверженности к лечению, финансируемое Европейской комиссией, предложило таксономию ABC для описания и определения приверженности к лекарствам. Приверженность к лечению определяется как «процесс, при котором пациенты принимают лекарства в соответствии с предписаниями, состоящие из А) начала, Б) реализации и В) отмены».

Мы сочли необходимым провести анализ групп ЛС используемых врачами при постановке диагноза ОА в ассоциации с ОП (таблица 5.4).

Таблица 5.4. - Характеристика приверженности врачей к противоостеопоротической терапии

Наименование препарата	2015 г (n=185)		2019 г (n=206)		P
	Abs	%	Abs	%	
НПВП	89	48,1	111	53,9	>0,05
Хондропротекторы	34	18,4	52	25,2	>0,05
Противоостеопоротические препараты:	36	19,5	93	45,1	
- Препараты Са	20	10,8	48	23,3	<0,01
- Бифосфонаты	2	1,1	7	3,4	>0,05*
- Витамин D	14	7,6	38	18,4	<0,01
Сочетание (несколько групп в зависимости от случая)	59	31,9	97	47,1	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между 2015 и 2019 годами (по критерию χ^2 Пирсона; * – по точному критерию Фишера)

Анализ показал, что препаратами первой линии при ОА, как и в прежние годы, являются НПВП, при этом стоит отметить, что статистически значимых изменений в разрезе лет не выявлено. Хондропротекторы стали применяться чаще в 25,2% случаев в 2019 году против 18,4% в 2015 году.

Положительную динамику в использовании хондропротекторов можно объяснить использованием и широким внедрением национальных клинических протоколов, утвержденных МЗ и СЗН РТ по ведению больных с ревматическими заболеваниями в 2014 г, а также увеличением регистрации препаратов различных фармкомпаний в республике. В 2019 году статистически значимо чаще применяли кальций и витамин D по сравнению с 2015 годом (p <0,01 в обоих случаях). Также в 2019 году чаще применялось сочетанное лечение, чем в 2015 году (p <0,01).

Ситуация с использованием противоостеопоротических препаратов в лечении больных ОА желает быть лучше. Так, с целью выявления причин низкой приверженности врачей к данной терапии, мы провели анализ опроса (таблица 5.5).

Таблица 5.5. - Факторы, учитываемые врачами при назначении противоостеопоротических препаратов больным ОА

Параметры	2015 г (n=185)		2019 г (n=206)		P
	Abs	%	Abs	%	
Незнание о патогенетических взаимосвязях ОА и ОП	127	68,6	104	50,5	>0,05
Низкая информативность о бифосфонатах	67	36,2	44	21,3	>0,05
Боязнь побочных эффектов и осложнений	53	28,6	39	18,9	>0,05
Нежелание пациента	51	27,6	45	21,8	>0,05
Длительность приема	45	24,3	24	11,6	>0,05
Высокая цена	27	14,6	18	8,7	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между 2015 и 2019 годами (по критерию χ^2 Пирсона).

Результаты опроса врачей выявили ряд причин в разрезе двух сравниваемых годов. Так, в 2019 г 50,5% и 21,3% (в 2015 г – 68,6% и 36,2%) врачей ссылаются на незнание патогенетических взаимосвязей ОА и ОП и низкой информативности врачей о бифосфонатах и других представителей данной группы, боязнь побочных эффектов в 2019 году 18,8% против 28,6% в 2015 г, нежелании пациента, длительности приема и высокие цены в 21,8%, 11,6% и 8,7% против 27,6%, 24,3% и 14,6% в 2015г соответственно (рисунок 5.1).

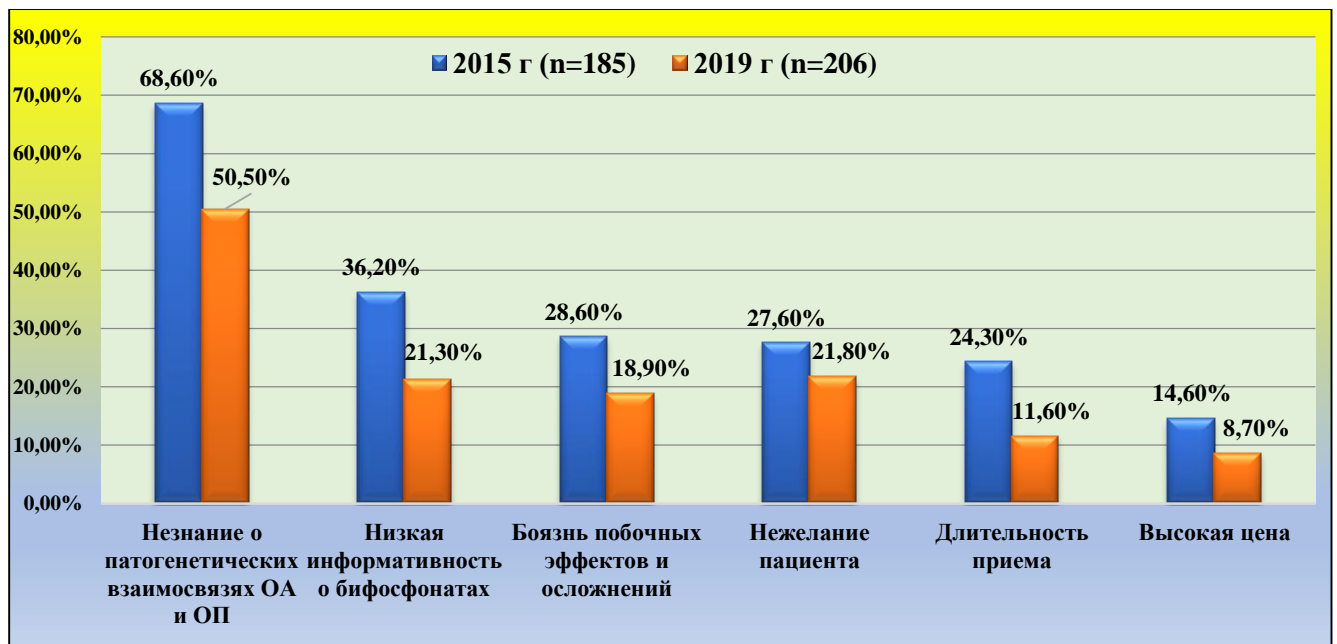


Рисунок 5.1. -Факторы, учитываемые врачами при назначении противоостеопоротических препаратов больным ОА

Таким образом, отмечается положительная динамика в назначении противоостеопоротических препаратов при ОА, хотя цифры желают быть лучше.

5.2. Эффективность применения препаратов кальция с витамином D₃ при остеоартрите

Как самый распространенный минерал в организме человека, 99% кальция используется скелетной системой, в то время как оставшийся 1% циркулирует между внеклеточной жидкостью и внутриклеточными хранилищами и участвует в основных биологических процессах, таких как создание системы передачи сигналов и опосредование клеточных функций. Примерно половина кальция, циркулирующего в крови, связана с белками, а другая половина находится в биоактивной ионизированной форме. Уровень кальция в крови строго регулируется, нормальный диапазон концентрации кальция в сыворотке составляет от 8,6 до 10,3 мг/дл или от 2,2 до 2,6 ммоль/л. Ключевыми гормонами, участвующими в регуляции кальциевого гомеостаза, являются паратгормон и 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D). Они работают через соответствующие рецепторы в различных органах, таких как кости, желудочно-кишечный тракт и почки, для поддержания уровня кальция в сыворотке. В регуляции циркулирующего кальция также участвуют многие белки. Например, чувствительный к кальцию рецептор обнаруживает внеклеточные уровни ионов кальция и может сигнализировать о высвобождении паратгормон, тогда как 25-гидроксивитамин D-24-гидроксилаза может влиять на уровень кальция, контролируя деградацию сывороточного 1,25(OH)₂D.

Учитывая, что низкий уровень 25(OH)D в сыворотке крови, как было показано в некоторых исследованиях, связан с наличием и тяжестью ОАКС как у молодых, так и у пожилых людей, предполагается, что витамин D может влиять на развитие и прогрессирование ОА из-за его влияния не только на качество костей, но и на уменьшение боли из-за уменьшения воспаления и улучшения функции скелетных мышц нижних конечностей. Это может быть подтверждено данными клинических испытаний, показывающих пользу витамина D для

улучшения мышечной силы, подвижности тела и физической работоспособности, что, как считается, связано с геномными и негеномными действиями $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ на энергетический обмен и функцию скелетных мышц.

Роль витамина D в прогрессировании ОА широко обсуждается в литературе последних лет и расценивается как вероятный фактор риска ОАКС. Хотя не все исследователи поддерживают данный тезис и считают, что содержание витамина D в сыворотке крови не связано с риском разрушения хряща при ОА.

В то же время имеются сведения, что у пациентов с нормальными показателями витамина D наблюдалась менее интенсивная суставная боль при ОА, чем у пациентов с дефицитом витамина D. Однако необходимы дополнительные исследования, подтверждающие прогрессирование модифицирующего воздействия витамина D на структуры суставных поверхностей.

С целью изучения структурно-модифицирующей эффективности терапии препаратом кальция с витамином D в комбинации с ХС и ГГХ у пациентов с ОА, нами были выделены две группы (таблице 5.6).

Таблица 5.6.-Клиническая характеристика больных ОАКС (n=50)

Параметры	I группа (ХС+ГГХ+CaD ₃) (n=25)		II группа (ХС+ГГХ) (n=25)		P
	Abs	%	Abs	%	
Пол: - мужчины	5	20	3	12	>0,05*
- женщины	20	80	22	88	>0,05
Возраст (среднее) г.	55,2±5,3		53,2±4,2		>0,05**
Длительность ОА(среднее) г.	5,8±0,9		6,2±1,05		>0,05**
R – стадия: - I	8	32	4	16	>0,05*
- II	11	44	18	72	<0,05
- III	6	24	3	12	>0,05*

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

1-й группе (n=25) был назначен комплекс терапии – препараты хондроитин сульфат, глюкозамин гидрохлорид (по 1 таблетке 2 раза в день в течение первых трех недель; по 1 таблетке 1 раз в день в течении 6 месяцев) + кальция с

витамином D₃ (кальций-D₃ Никомед форте – по 2 таблетке в сутки – в соотношении с кальцием) витамин D₃ 100 мг/800МЕ;

2-ая группа (n=25) получала комбинированный препарат хондроитин сульфат+глюкозамин гидрохлорид без витамина D₃ с кальцием.

МПКТ у больных ОА в двух сравниваемых группах оценивалась в динамике (на фоне 6-месячного наблюдения). Результаты показали, что у больных I-группы в течение 6- месячного лечения наблюдалось повышение МПКТ: показатели ВЦА до лечения 52,2±1,2, после лечения 55,7±1,1 (p<0,01); показатели Z и T до лечения 1,68±0,07 и 2,66±0,07, а после лечения 1,13±0,07 (p<0,001) и 1,89±0,09 (p<0,001) соответственно. В I группе МПКТ после лечения статистически значимо увеличилась (p <0,01). Во II группе МПКТ в отличие от I группы после лечения МПКТ уменьшилась (p <0,001). Таблица 5.7.

Таблица 5.7.-Динамика показателей МПКТ у больных с ОА в процессе лечения (6 месяцев)

Показатель	I группа (ХС+ГГХ+CaD ₃) (n=25)	II группа (ХС+ГГХ) (n=25)	P
Bone strength (прочность костной ткани)			
- до лечения	52,2±1,2	54,2±1,3	>0,05
-после лечения	55,7±1,1	53,4±1,2	>0,05
p ₁	<0,01	>0,05	
Показатель Z: - до лечения	-1,68±0,07	-1,76±0,10	>0,05
-после лечения	-1,13±0,07	-1,45±0,10	<0,01
p ₁	<0,001	<0,01	
Показатель T: - до лечения	-2,66±0,07	-2,60±0,10	>0,05
-после лечения	-1,89±0,09	-2,24±0,09	<0,01
p ₁	<0,001	<0,01	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни). p₁ – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Основная функция витамина D заключается в регуляции гомеостаза кальция путем увеличения абсорбции кальция в кишечнике, резорбции кальция в почках и стимуляции активности остеокластов. Дефицит витамина D (гиповитаминоз D), определяемый как снижение уровня 25(OH)D₃ в сыворотке ниже 20 нг/мл,

вызывается неадекватным питанием, воздействием солнечного света и метаболическими заболеваниями. Результатом является неполная минерализация остеоида как в кортикальной, так и в губчатой кости, что приводит к возникновению ОП и остеомалации, которая очень часто остается недиагностированной в течение длительного времени. Низкий уровень витамина D в сыворотке также наблюдался у пожилых пациентов с ОА и был связан с повышенной деструкцией хряща при ОАКС.

Результаты влияния кальция витамина D₃ на клинические проявления ОП представлены в таблице 5.8.

Таблица 5.8.-Клинико-функциональные показатели в процессе динамического наблюдения у больных ОА (n=50)

Показатель	I группа (ХС+ГГХ+CaD ₃) (n=25)	II группа (ХС+ГГХ) (n=25)	P
Боль в суставах по ВАШ:			
-до лечения	80,5±3,1	79,5±3,0	>0,05
-после лечения	59,3±3,0	74,7±3,0	<0,001
p ₁	<0,001	>0,05	
Боль в позвоночнике (в баллах)			
-до лечения	2,96±0,07	2,95±0,07	>0,05
-после лечения	2,53±0,07	3,08±0,05	<0,001
p ₁	<0,001	>0,05	

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни). p₁ – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона)

Болевой синдром (в суставах и в позвоночнике) оценивался по ВАШ и в баллах. Данные таблицы свидетельствуют, что на фоне лечения в I группе наблюдается достоверное уменьшение болей в суставах (80,5±3,1 (до лечения) и 59,3±3,0 (после лечения) (p<0,001). Во II группе боль в суставах по ВАШ имела тенденцию к уменьшению, но менее выражена 79,5±3,0 и 74,7±3,0 (p>0,05) соответственно. Оценка болей в позвоночнике в I группе достоверно снизилась (до лечения – 2,96±0,07 и после лечения 2,53±0,07) (p<0,001). После лечения показатели ВАШ и боль в позвоночнике в I группе статистически значимо ниже, чем во II группе (p<0,001 для обоих показателей) (рисунок 5.2).

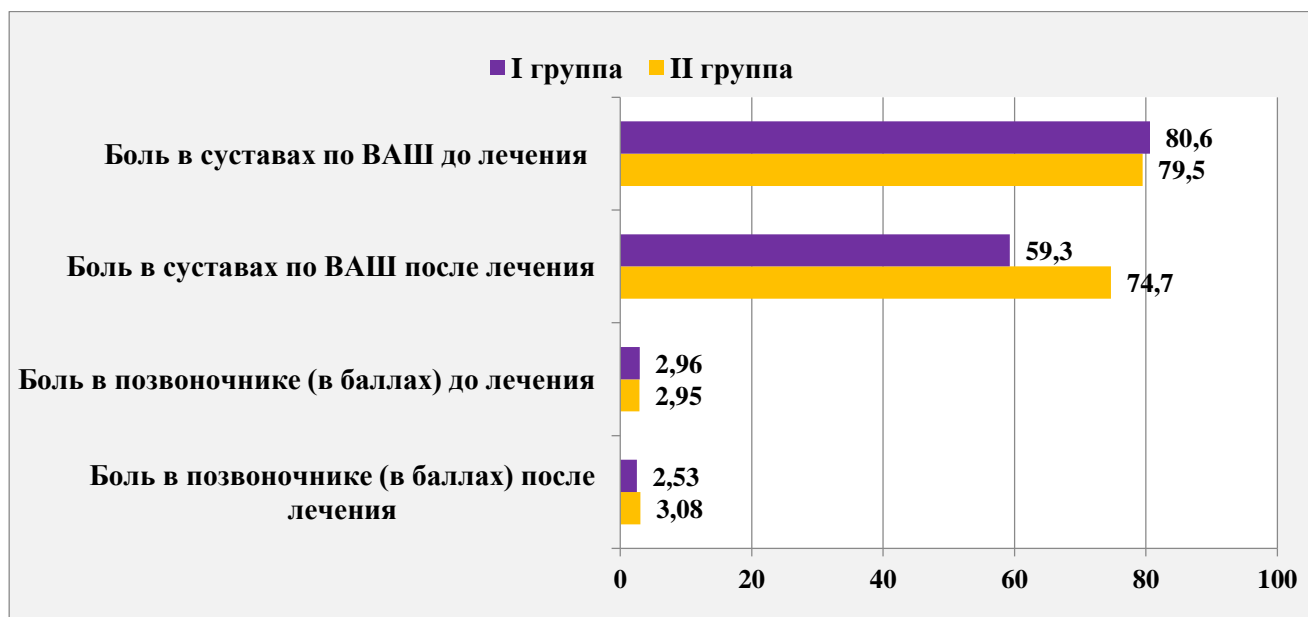


Рисунок 5.2.-Динамика ВАШ в суставах и боль в позвоночнике до и после лечения

Мы сочли необходимым исследовать некоторые биохимические показатели костной резорбции и остеосинтеза на фоне 6-месячного лечения в 2-х сравниваемых подгруппах (таблица 5.9).

Таблица 5.9.- Показатели костного–ремоделирования у больных ОА в процессе лечения

Показатели	I группа (ХС+ГГХ+CaD ₃) (n=25)	II группа (ХС+ГГХ) (n=25)	P
Кальций крови (N-2,25-2,75 ммоль/л)			
-до лечения	2,2±0,2	2,2±0,2	>0,05
-после лечения	2,0±0,2	2,3±0,1	<0,05
p_1	>0,05	>0,05	
Щелочная фосфата (N-0,90-2,3 мккат/л)			
-до лечения	1,8±0,1	1,8±0,1	>0,05
-после лечения	2,2±0,1	1,9±0,1	<0,05
p_1	<0,001	>0,05	
Остеокальцин (N-8,8- 37,6 мг/мл)			
-до лечения	15,4±1,8	15,3±1,8	>0,05
-после лечения	26,5±1,8	11,2±1,1	<0,05
- достоверность	<0,001	<0,01	

Примечание: p_1 – статистическая значимость различий показателей до и после лечения (по T-критерию Вилкоксона). p_2 – статистическая значимость различий показателей между группами (по U-критерию Манна-Уитни)

Содержание остеокальцина в сыворотке крови (показатель стимулирования остеосинтеза) в I группе после лечения достоверно повысился $15,4 \pm 1,8 \rightarrow 26,5 \pm 1,8$ мг/мл ($p < 0,001$). Аналогичная картина и с щелочной фосфатазой $1,8 \pm 0,1 \rightarrow 2,2 \pm 0,1$ мккат/л ($p < 0,001$) (рисунок 5.3).

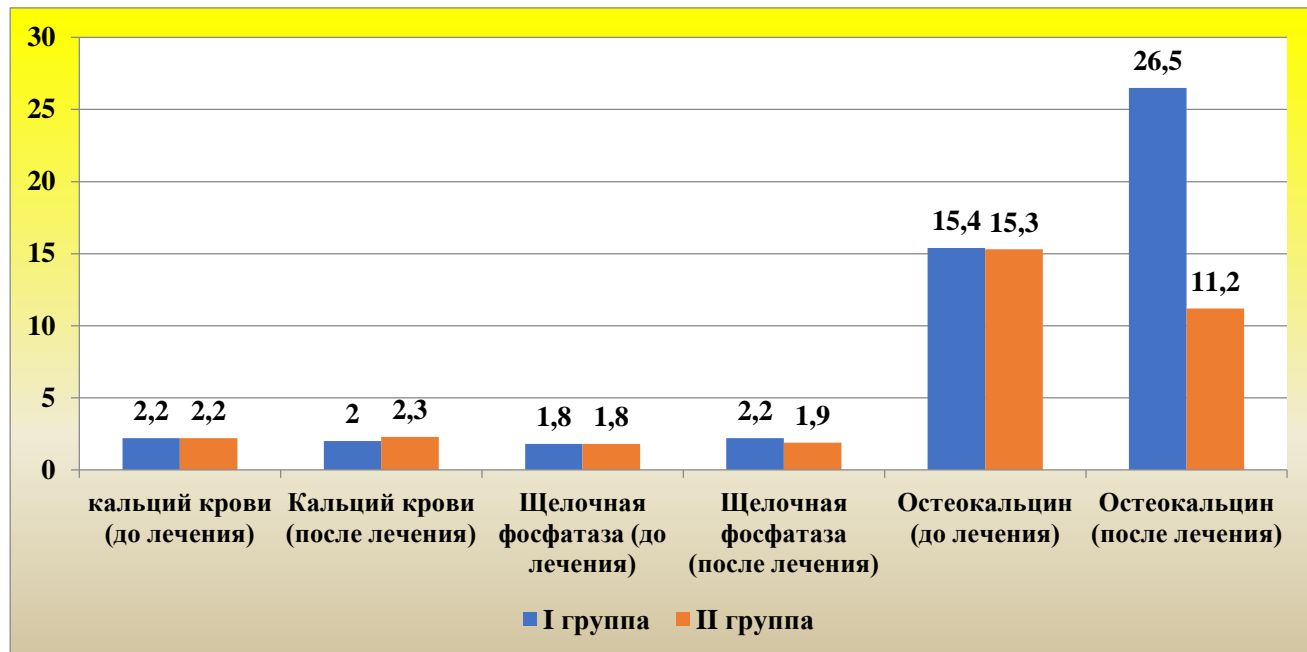


Рисунок 5.3.-Динамика биохимических показателей до и после лечения

Таким образом, у больных с ОА на фоне 6-месячного комплексного лечения с включением кальция с витамином D₃ отмечалось повышение МПКТ, достоверное снижение болевого синдрома и улучшение показателей костного ремоделирования.

Клинический случай. Больная Б.Т., 11.12.1958 г.р.; (№ истории болезни 524/114).

Диагноз: Первичный остеоартрит коленных суставов (гонартроз), медленно прогрессирующее течение II степени.

Сопутствующая патология: Артериальная гипертензия II степени риск 3. Хронический панкреатит. Остеопороз.

Осложнение: ФНС II степени.

Жалобы на момент осмотра: боль в суставе при движении, ночью, при попытке движения — «стартовые боли»; тяжесть при совершении действий, ограничения из-за острой боли; характерный хруст во время движений;

скованность или тугоподвижность (в утреннее время); боли в спине, которые усиливаются при стоянии и уменьшаются при принятии горизонтального положения, головная боль, слабость. Пациентка считает себя больной более 10 лет. Впервые боли возникли в правом коленном суставе на фоне его перегрузки. Последние 5 лет боли в правом коленном суставе усилились при физической активности, а также стал беспокоить и левый коленный сустав. Два года назад у пациентки было перелом шейки бедра и тел позвонков. Начало болезни связывает с наступлением климактерического периода и переохлаждением. Несколько раз получила амбулаторное лечение с временным улучшением. Пациентке из-за наличия синовита была проведена внутрисуставная инъекция (дипроспан 40 мг). Для уменьшения болей в суставах постоянно принимает диклофенак и др. НПВП.

Объективно: Вес – 87 кг, рост – 168 см, ИМТ – 30,4 кг/м². У больного наблюдается ожирение I степени. Местно: при осмотре признаков острого воспаления и проявления синовита (воспаления внутреннего слоя суставной сумки) не определялись. Контуры суставов чёткие. Пальпация болезненна в проекции суставной щели, преимущественно в медиальных отделах. Функция суставов снижена. Боль усиливается при максимальном сгибании и разгибании, коленные суставы припухшие, больше слева, движения в них ограничены, также выслушивается крепитация в коленных суставах. Показатели ВАШ по субъективным ощущениям больного в покое – умеренная (39 мм), при ходьбе – выраженная (78 мм). Индекс тяжести ОАКС по опроснику Лекена – 10 до 11 баллов, что свидетельствует о высокой тяжести гоноартроза. Аускультативно над легкими выслушивается везикулярное дыхание, тоны сердца приглушены, ритмичные. АД 150/85 мм. рт. ст., пульс – 74 уд/мин. Живот во время пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого с обеих сторон отрицательный.

Общий анализ крови: Нв – 123 г/л, эритроциты – $4,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $12,1 \times 10^9$ /л, Цветной показатель-0,9, СОЭ – 32 мм/ч.

Общий анализ мочи: удельный вес – 1,023, белок – 0, лейкоциты – сплощ в поле зрения, эритроциты 0-1 в поле зрения, соли – оксалаты и ураты.

Биохимический анализ крови: сахар крови – 5,1 ммоль/л; общий холестерин – 6,21 ммоль/л; триглицериды – 0,76 ммоль/л; ЛПВП – 1,32 ммоль/л; ЛПНП – 3,12 ммоль/л; ЛПОНП – 2,21 ммоль/л; индекс атерогенности – 4-5 единица; остеокальцин – 16,4 мг/мл; щелочная фосфатаза – 1,7 мккат/л; кальций – 2,2 ммоль/л; витамин D - 11 нг/мл; С-реактивный белок – положительный (++) ; ревматофактор – отрицательный.

Рентгенография суставов: гоноартроз, сужение суставной щели, отмечаются остеофиты по наружным надмышелкам большеберцовой кости. Деформирующий остеоартрит обоих коленных суставов, справа 2 стадии, слева 1-2 стадии

МРТ-позвоночника: Остеохондроз шейного и пояснично-крестцового отдела позвоночника.

Костная денситометрия: Минеральная плотность поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости соответствуют остеопорозу. Дефицит костной массы 49,8%. Риск перелома высокий.

УЗИ органов брюшной полости: хронический панкреатит.

ЭКГ: Синусовый ритм. ЧСС – 78 уд/мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Признаки гипертрофия миокарда левого желудочка. Снижение процесса реполяризации.

Больному было назначено:

1. Диета, стол №10;
2. Хондроитин сульфат и глюкозамин гидрохлорид (по 1 таблетке 2 раза в день в течении первых трех недель; по 1 таблетке 1 раз в день в течении 6 месяцев)
3. Кальций с витамином D₃ (кальций – D₃ Никомед форте – по 2 таблетке в сутки – соотношение кальций витамин D₃ 100 мг/800МЕ)
4. НПВП (диклофенак по 1 табл. во время боли после еды)
5. Антигипертензивные препараты

На фоне проводимого стационарного лечения отечность и боли в суставах уменьшилось.

Контрольные визиты и рентгенограммы проводились через 3 месяца и 6 месяцев после лечения. Во время контрольных визитов у больного на фоне комплексного лечения с включением кальция и витамина D₃ отмечалось повышение МПКТ, достоверное снижение болевого синдрома и улучшение показателей костного ремоделирования. Содержание остеокальцина в сыворотке крови (показатель стимулирования остеосинтеза) после лечения достоверно повысился 16,4→27,5 мг/мл. Аналогичная картина и с щелочной фосфатазой 1,7→2,3 мккат/л.

Больному рекомендовано продолжить лечение и принимать препараты в поддерживающей дозе.

Данный клинический случай демонстрирует эффективность терапии препарата кальция с витамином D₃ в комбинации с хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом у пациентов с ОА в ассоциации с ОП.

Глава 6. Обсуждение полученных результатов

ОА – одно из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, и его распространенность растет, особенно с середины 20 века. ОА поражает от 3,3% до 3,6% населения во всем мире. Он вызывает умеренную или тяжелую инвалидность у 43 миллионов человек, что делает его 11-м самым тяжелым заболеванием во всем мире. Кроме того, бремя заболеваний опорно-двигательного аппарата возрастает и особенно велико в Европе [93, 98]. В недавнем отчете Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска 2015 г. ОА определено как неинфекционное заболевание, связанное с наиболее заметным увеличением общего бремени и стандартизованных по возрасту показателей лет жизни с поправкой на инвалидность (DALY) (+ 35% и + 4% в период с 1990 по 2015 год, соответственно) [149]. Увеличение продолжительности жизни последних поколений не может только объяснить это эпидемиологическое наблюдение. Некоторые авторы предполагают, что ОА можно рассматривать как болезнь несоответствия, означает, что ОА будет сегодня более распространенным, чем в прошлом, потому что гены, унаследованные от предыдущих поколений, неадекватно или несовершенен адаптированы к современным условиям окружающей среды [134].

Таким образом, распространенность ОА может быть в любом возрасте, а в современных условиях из-за более высокого уровня ожирения и хронического метаболического воспаления, которому способствует отсутствие физической активности, а также диеты с низким содержанием клетчатки и большим количеством обработанных пищевых продуктов, богатых витаминами, сахар и насыщенные жиры. Если это так, то классический фенотипический подход к ОА, основанный на известных факторах риска (возраст, ожирение, травма) и визуализации, вероятно, приведет к упущению важных компонентов патофизиологии ОА, в частности, изменяемых факторов окружающей среды, на которые могут быть нацелены действия, направленные на улучшение бремени болезни [169].

ОА и ОП входят в группу наиболее распространенных заболеваний, имеющих общую тенденцию к прогрессированию с возрастом, что указывает на инволютивный характер, а также наиболее часто встречаются у женщин в постменопаузальный период, что связано с дефицитом эстрогенов [37, 134]. В современных клинических рекомендациях ОА трактуется так: «ОА – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и последствиями, в основе которых лежит поражение всех структур суставов».

Для ОП характерно снижение прочности кости и высокий рост риска переломов. По данным ВОЗ остеопороз по медицинской и социально – экономической значимости стоит на четвертом месте за сердечно – сосудистой, онкологической патологией и СД[110, 117]. В ревматологии существует термин «вторичный остеопороз» и относят к вторичным метаболическим остеопатиям в основе которых лежит дезорганизация костного метаболизма вследствие системного аутоиммунного воспаления [31, 135].

Долгие годы ОА и ОП считались взаимоисключающими заболеваниями и формирование данной гипотезы подтверждались многочисленными эпидемиологическими исследованиями, которые демонстрировали у больных ОА повышение МПКТ [17]. Лишь в середине 70-х годов появились первые сообщения о взаимодействии ОП на течение ОА [147]. К настоящему времени множества исследований посвящены вопросам влияния МПКТ на течение ОА, их патогенетические параллели, клинико-функциональные и терапевтические ассоциации [94, 176]. В последние годы возможная взаимосвязь двух возраст – ассоциированных состояний – раннего атерогенеза и снижение костной массы широко обсуждается на различных научных площадках [136]. Ряд исследований подтверждают концепцию «ассоциации» между маркерами активности воспаления (СРБ) и снижением МПК с одной стороны и высоким риском сердечно-сосудистых катастроф, с другой стороны [127, 190, 192].

Ряд авторов поддерживают классическую интерпретацию отрицательной корреляции ОА и ОП, которая была оспорена недавними выводами о множественных конвергентных отношениях между ОА и ОП. Некоторые факторы риска ОА и ОП расходятся, в то время как другие сходятся (например, возраст, пол, генетика и воспаление) [52].

В недавнем обзоре отмечается, что ОА является гетерогенным заболеванием с точки зрения стадии (ранняя или поздняя), и связь с МПК также зависит от стадии [52, 112]. Имеются сообщения о том, что МПК может снижаться в пораженном ОА суставе. Некоторые исследования были сосредоточены на метаболизме костной ткани при обоих заболеваниях и показали, что высокая скорость метаболизма костной ткани при ОП была связана с прогрессированием ОА. Проспективное исследование 450 пациентов до эндопротезирования коленного сустава показало, что МПК была ниже при тяжелом ОАКС, а биомаркеры ремоделирования кости были выше при более тяжелой степени ОА [52, 112, 114].

Содружество ОА и ОП с высокой частотой встречаются в пожилом и старческом возрасте и по мнению исследователей могут быть, как взаимодополняющими, взаимосвязанными, так и взаимоисключающими заболеваниями [25]. Модель ассоциации ОА и ОП сегодня рассматривают на различных уровнях – популяционном, организационном, тканевом, клеточном и молекулярном [131, 211].

Роль МПК в риске развития гоноартроза до сих пор остается неоднозначной. Так, в ряде исследований продемонстрированы выводы о том, что низкие показатели МПК наблюдаются в поздних стадиях ОАКС [20, 113]. Однако существуют работы, которые продемонстрировали результаты противоположные. Так, Н. Vurger и соавт. опубликовали результаты об увеличении на 5-9% МПК шейки бедра у пациентов с гоноартрозом в сравнении с контрольной группой [119]. Последние эпидемиологические исследования показывают связь между МПК и ОА, предполагая, что высокие значения МПК являются не только фактором риска развития, но и фактором прогрессирования заболевания [20, 112].

Вместе с тем в ряде других работ показано, что, напротив, высокие показатели МПК ассоциируются с замедлением прогрессирования заболевания [168]. Диапазон разно полюсных мнений по вопросу ассоциаций ОА и ОП весьма широк и требует дальнейших исследований. Изучение частоты, установление факторов риска прогрессирования, выявление особенностей клинического течения будут служить ступенькой к разработке научно обоснованных мероприятий по профилактике ОА и ОП.

В связи с этим представляется целесообразным представить результаты комплексной оценки частоты ОП у больных РЗ, с акцентом на возраст – ассоциированные болезни – ОА и ОП, а также факторы прогрессирования и клиничко-инструментальные особенности течения с разработкой оптимального лечебного подхода. В исследование были включены 125 пациентов ОА, поступившие на стационарное лечение в терапевтическое отделения клинической больницы №1 поселка Адрасмон Согдийской области за период 2018-2020 гг. Кроме того ретроспективному анализу были подвергнуты 180 историй болезней с различными вариантами РЗ, находившиеся на стационарном наблюдении в Согдийской областной клинической больнице (2018-2020 гг.) на предмет частоты развитие у них ОП. Была выделена группа больных (n=50) с гоноартрозом (ОАКС), где изучена эффективность терапии препарата кальция с витамином D на фоне базисной терапии. Завершающим этапом исследования явился опрос врачей различных специальностей на предмет реальной практики использования ЛС при терапии ОА в ассоциации с ОП в разрезе 2015 и 2019 гг.

Ещё недавно в научных кругах утверждалось, что наличие ОА и ОП параллельно у одного и того же больного, невозможно. При этом обсуждался аргумент, что для ОА характерно повышение МПК, тогда как для ОП характерна деминерализация костной ткани [52]. Реалии сегодняшнего дня таковы, что развитие остеопенических состояний и дегенеративных изменений в костях являются взаимозависимым процессом и протекают в двух разновидностях соединительной ткани, находясь в прямой зависимости от возраста пациента [28, 29].

При РЗ остеопороз является одно из наиболее частых коморбидных состояний, приводящей к повышенному риску переломов [32]. Факт повышенного риска ОП и вытекающие отсюда сложные осложнения, характерен как для иммунно-воспалительных РЗ, так и для не воспалительных [210]. Причин роста частоты ОП при РЗ множество, из которых выделяют хроническое воспаление, активность процесса, прием глюкокортикоидов, иммобилизация, возраст и др. [57, 79, 101].

В наших исследованиях на вопрос анкеты о наличии в анамнезе переломов положительный ответ дали 33,3% больных с РЗ. При этом с наибольшей частотой у больных с СЗСТ (37,5%), РеА+СПА (36%) и РА (35,5%).

Снижение МПК при РЗ обусловлен разнообразными факторами: полом, возрастом, активностью воспаления, длительностью течения, локализацией, степенью функциональных нарушений, приемом ГКС [188]. Установлено, что пациенты с высокой активностью РЗ по сравнению с низкой активностью имеют более низкие показатели МПК в позвоночнике и шейке бедра [159]. Наличие высокого процента пациентов перенесших в анамнезе переломов у больных с воспалительными РЗ в наших наблюдениях, можно объяснить с активностью воспалительного процесса и длительностью приема ГКС.

Диагностика ОП сосредоточена на определения прочности костной ткани и качество кости. Стандартная рентгенография для диагностики ОП не информативна и лишь потери костной ткани более 30-40% указывает на снижение массы кости. С внедрением инструментальных методов определения МПК, улучшилась диагностика ОП у больных с РЗ [160]. На сегодняшний день ДРД является единственным стандартизованным методом диагностики ОП, а также с точностью оценивает эффективности проводимой терапии.

Результаты денситометрии в подгруппе с иммунно-воспалительными РЗ (РА, РеА+СПА и СЗСТ) был диагностирован у 51,6%, 16% и 62,5% соответственно больных, а также у каждого третьего (33,8%) с ОА и в 25% случаев у больных подагрой. Кроме того, анализ оценки абсолютного риска основных остеопорозных переломов по FRAX продемонстрировал высокий риск в

обеих группах. Так, в группе с иммунно-воспалительными РЗ: РА - 24,2% (10,5-25,4), РеА+СПА 24% (6,5-11,2) и СЗСТ 25% (18-28,0), который связан с длительным приемом ГКС и активности воспалительного процесса. В группе с ОА этот показатель был равен 21,5% (18-28,5).

Вопрос половой избирательности ОП при РЗ активно обсуждаются в литературе. Гендерные различия - один из нескольких факторов, влияющих на распространенность ОА. Женщины имели более высокий уровень заболеваемости и распространенности ОАКС независимо от генетики, возраста, этнической принадлежности, расы, социально-экономического статуса и демографических факторов. Ряд имеющихся литературных данных свидетельствует о большей частоте остеопенического синдрома среди мужчин. Однако, проспективное 5-летнее и одномоментное исследование [231], продемонстрировали более высокую частоту ОП в женской популяции больных. В связи с этим мы сочли необходимым изучение частоты факторов риска ОП у больных ОА в зависимости от пола. Из общей группы больных была выделена подгруппа (n=65) с гоноартрозом: женщин - 58, мужчин - 7; средний возраст - $57,7 \pm 1,0$ лет. Результаты анализа опросника показали, что у женщин и мужчин наиболее часто встречались клинические факторы риска - низкая физическая активность (39,6% и 28,6% соответственно), переломы в анамнезе, чаще у мужчин (71,4% против 27,6%), курение у мужчин с частотой 71,4%. Прием же ГКС чаще наблюдался у женщин - 36,2%, против 28,6% у мужчин и можно объяснить наличием сопутствующего РА у женщин.

Большинство исследователей выявили достоверную связь между снижением МПК и возрастом [130, 159]. Напротив, в исследованиях Cruz-Jentoft А.Ж. с соавт. достоверной связи между возрастом и снижением МПК не установлено и данную тенденцию отмечают у больных с СПА [203]. В наших наблюдениях, включающие пациентов ОА с ОП в возрастной категории <50 лет и 50 лет и старше, возраст позиционирует одним из факторов риска ОП.

В некоторых публикациях последних лет ОП при РЗ обсуждается как коморбидное состояние, когда как множество исследований рассматривают его

как осложнение [55]. Современная ревматология не нашла ответ на вопрос: является ли ОП осложнением, коморбидным состоянием или проявлением основного заболевания у больных с РЗ? [104, 192]. На наш взгляд, для практикующих врачей ключевой задачей, работающих с данной группой больных является правильно поставленный диагностический поиск с целью оценки риска развития данной патологии с последующей коррекцией факторов риска и проводимой лекарственной терапии.

Результаты наших исследований показали, что среди сопутствующие заболеваний у больных ОА, кардиометаболические (АГ – 84,6%, ИБС – 64,6%, СД 2 типа – 18,5%) превалируют и соответственно влияют на прогрессирование ОП. В подгруппе больных с РА отмечался высокий процент АГ (70,9%), а ИБС почти в 2 раза реже встречалась по сравнению с больными ОА (35,5% против 64,6%). СД чаще встречался у больных с ОА (18,5%) против (8,1%) при РА. Заболевания ЖКТ встречались с равной частотой в 2-х сравниваемых подгруппах.

ОА в структуре РЗ занимает лидирующие позиции и рассматривается как гетерогенное заболевание с монофакториальным влиянием [185]. В диагностике ОА ключевая роль принадлежит суставному синдрому, для которого характерна боль, ограничения движения, деформация. При этом локализация зависит от пола и с наибольшей частотой поражения «нагрузочных» (коленные и тазобедренные) суставов [160].

В наших исследованиях из 125 больных первичным ОА – женщин 74,4% и мужчин – 25,6% со средним возрастом $56,9 \pm 11,3$ лет. Анализ локализации суставных проявлений показал преобладание гоноартроза (коленные) – 84,8% с частотой 84 (79,2%) у женщин. Среди общей группы 76,8% - составили больные ОА с длительностью 1-10 лет и 73,6% с II и III рентгенологической стадией. Интенсивность болевого синдрома по ВАШ составила $57,1 \pm 22,8$ мм, и достоверных различий по полу не было отмечено.

Таким образом, оценка суставного синдрома у больных ОА выявила ее взаимосвязь с возрастом, очевидны половой диморфизм и четкая корреляция количества пораженных суставов с длительностью заболевания.

ОП и ОА являются распространенными заболеваниями у женщин в постменопаузе. ОП – это системное заболевание скелета, характеризующееся низкой МПКТ и нарушением микроархитектоники костной ткани с последующим увеличением хрупкости костей и риска переломов [49, 157]. ОА, напротив, является результатом повреждения суставного хряща, вызванного сложным взаимодействием генетических, метаболических, биохимических и механических факторов с вторичными компонентами воспаления [52]. Патологические изменения при ОА приводят к нарушению физиологического равновесия всего сустава [52,157]. Оба заболевания являются серьезными проблемами общественного здравоохранения, которые влияют на общее состояние здоровья и качество жизни — боль, функциональные способности и физическую форму — пожилых людей [52, 80, 96, 157]. В настоящее время эпидемиологических данных о заболеваемости ОП у больных ОА больше, чем наоборот. Данные о женщинах, страдающих остеопорозом, с суставными симптомами вследствие ОА особенно скудны. В этом разделе исследования мы исследовали частоту и тяжесть клинических проявлений остеоартрита у женщин с остеопенией или ОП, чтобы уточнить влияние остеоартрита на женщин в постменопаузе с низкой МПК.

Для более детальной оценки МПКТ была выделена подгруппа (n=106) больных с гоноартрозом (ОАКС) со II – III рентгенологической стадией, из которых 84 (79,2%) составили женщины с длительностью $6,3 \pm 3,4$ лет.

В настоящее время нет однозначного мнения о роли МПК в риске развития и прогрессирования ОАКС. В доступной литературе публикуются данные, свидетельствующие о том, что при гоноартрозе выявляются более высокие значения МПК осевого скелета, чем у здоровых [20]. Так, М.С. Nevitt и соавт., Y.N. Kim и соавт. сообщили в своих исследованиях об увеличении МПК шейки бедра и в поясничном отделе позвоночника в среднем на 5-10% у женщин по сравнению с группой контроля [168, 181]. Похожие данные продемонстрировали и отечественные исследователи. Так, в работах Кашеваровой М.Г. и соавт. обнаружена взаимосвязь стадий ОА и высокие значения МПК в шейке бедренной кости [20].

Анализ структурно-функционального исследования костной ткани (методом ультразвуковой денситометрии) у обследуемых нами больных (n=106) показал наличие остеопении у 40 (37,7%), ОП у 30 (28,3%), остеопения + ОП 14,2%, а остальные n=21 (19,8%) с нормальной МПКТ.

С целью изучения взаимосвязи суставного синдрома и МПКТ, обследованные нами больные были разделены на 2 группы: I гр. – ОП + остеопения (n=85) и II гр. с нормальной МПКТ (n=21). Анализ результатов показал, что уровень боли в суставах по основным функциональным тестам (ВАШ; WOMAC и индекс Leguesne) у больных I группы достоверно отличался (превышал) по сравнению с II группой (с нормальной МПКТ).

Существуют противоречивые мнения о прогрессировании МПКТ в зависимости от стадии заболевания. Так, в ряде исследований высказано, предложение о том, что с ростом стадии заболевания, в частности при III–IV стадиях ОАКС выявляются более низкие параметры МПКТ по сравнению с ранними стадиями [180, 210].

Данные денситометрии у обследованных больных с ОАКС показали снижение МПК в зависимости от стадии: Z индекс: $-0,89 \pm 0,2$ (II ст.) и $-1,05 \pm 0,2$ (III ст.) ($p < 0,001$); T индекс: $-1,88 \pm 0,4$ (II ст.) и $-2,14 \pm 0,3$ (III ст.) ($p < 0,001$)

Снижение параметров МПК в зависимости от стадии ОА у наших пациентов, может быть связано с небольшой группой участников (n=106) и требуют дальнейшего изучения.

В биохимических показателях (мочевая кислота, ХС, креатинин, АЛАТ, АсАТ, СОЭ) в сравниваемых подгруппах не отличались, в то время как СРБ был достоверно ($p < 0,001$) выше в группе больных со сниженной МПКТ по сравнению с нормальной МПКТ – $9,8 \pm 2,1$ мг/л и $6,7 \pm 2,0$ мг/л соответственно.

Следует также отметить, что «высокая» МПКТ по данным денситометрии зачастую является артефактом, обусловленным остеофитами, сколиозом и др. у пожилых, что диктует необходимость проведения профилактических мероприятий переломов костей не только у больных ОА со сниженной, но и нормальной и повышенной МПКТ.

Низкая приверженность терапии ОП, повышение риска низкоэнергетических переломов, длительное использование ЛС, высокая стоимость, отсутствие симптомов – вот неполный перечень проблем, связанный с ведением этой категории больных, а при ассоциации с ОА они удваивается [177, 185].

По данным литературы от 50 до 80% больных в течении года прекращают принимать антиостеопоротические препараты, а по данным рандомизированных клинических исследований (РКИ) приверженными к лечению ОП оставались от 37,3 до 67% больных [94]. ОП может быть обнаружен у 30-50% пациентов с РА [100], и риск развития ОП при РА был тесно связан с длительностью и тяжестью заболевания, а также с возрастом и полом пациентов [101]. Два мета-анализа показали от 60 до 100% более высокий риск переломов у пациентов с РА по сравнению со здоровыми контрольными группами [164, 175].

Другой мета-анализ, с фокусированный только на переломах позвонков, подтвердил аналогичное двукратное увеличение риска переломов позвонков у пациентов с РА [108]. Однако, несмотря на эти тревожные данные, только около 45% пациентов с РА получают добавки кальция и витамина D, и только 5,4% пациентов с РА, которые не принимают ГКС, используют бисфосфонаты. Кроме того, среди когорты из 11669 пациентов с РА, наблюдавшихся в течение десятилетия, только 35% были назначены специфические препараты ОП, и только половина пациентов с высоким риском переломов получали какие-либо препараты ОП [221].

В РФ ситуация с терапией ОП стоит остро. Существуют масса факторов, которые способствуют возникновению тяжелых осложнений и необратимыми последствиями. С этой целью мы провели опрос врачей (по специально разработанной анкете) на приверженность к противоостеопоротической терапии при постановке диагноза ОА в ассоциации с ОП. В опросе приняли участие 206 врачей общей практики, терапевты, ревматологи и др. Результаты анализа анкет показали, что препараты Са с профилактической целью назначали 51,6%, бифосфонаты – 7,5%, а витамин D – 18,4% опрошенных. В сравнении с 2015

годом (разница 5 лет) есть положительные сдвиги с назначением противоостеопоротических препаратов 19,4% против 45,1% в 2019 г.

В последние годы много публикаций по выявлению факторов, негативно влияющих на низкую приверженность лечению. Среди них оказались низкая физическая активность, курение, низкий уровень образования, возраст, неправильное представление об ОП, высокая стоимость препаратов, длительный прием и др. [39]. Результаты нашего опроса врачей в 2015 и 2019 гг. выявил ряд причин: 68,6% и 50,5% – низкий профессиональный уровень врачей и низкая информативность о патогенетических взаимосвязях ОА и ОП; 28,6% и 18,8% – боязнь побочных эффектов; 14,6% и 8,7% – высокая цена; 24,3% и 11,6% – длительность приема и 27,6% и 21,8% – нежелание пациента, соответственно.

Сегодня роль витамина D в патогенезе и прогрессировании ОА нашли свое отражение во многих публикациях и дефицит поступления витамина D – служит вероятным прогностическим маркером риска развития ОА [18, 92]. При этом существуют и противоположные мнения [92, 137, 224]. Роль дефицита витамина D в патогенезе ОА остается спорной. Исследования показали противоречивые результаты; однако, по-видимому, существует некоторая связь между низким уровнем витамина D у пациентов с ОА [139, 227]. Дефицит витамина D может усиливать боль и ухудшать качество жизни у пациентов с ОА. Сывороточные уровни $25(\text{OH})\text{D}_3 < 15$ нг/мл имеют более чем двукратный повышенный риск прогрессирования ОАКС по сравнению с пациентами с сывороточными уровнями $25(\text{OH})\text{D}_3 > 15$ нг/мл [139, 140, 170, 224]. С другой стороны, вышеупомянутая ассоциация не была подтверждена другими исследованиями, что указывает на то, что дефицит витамина D не является предиктором ОА коленного и тазобедренного суставов [225, 226]. Склероз субхондральной кости является типичным признаком ОА, но данных о точном действии витамина D и способах его экспрессии в различных тканях недостаточно. В настоящем исследовании дефицит витамина D был коррелирован с 3-кратным увеличением риска тяжелого ОАКС после поправки на МПК. Таким образом, добавка витамина D может

предотвратить прогрессирование ОА и снизить риск переломов за счет увеличения МПК.

С целью изучения структурно – модифицирующей эффективности терапии препарата кальция с витамином D в комбинации с хондроитин-сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом у больных ОА, нами была выделены 2 группы: I гр. (n=25) – был назначен ХС+ГГХ+ кальций с витамином D₃ и II гр. – ХС+ГГХ без витамина D₃ с кальцием. МПКТ и функциональные показатели суставного синдрома в двух сравниваемых группах оценивалась в течении 6 месячного наблюдения. Динамическое наблюдение показала достоверное (p>0,05) повышение МПКТ и понижение болей в суставах (по ВАШ) в I группе больных в сравнении с II группе (без подключения препаратов Са и витамина D₃). Чтобы лучше понять наблюдаемую нами связь между 25(ОН)D и ОА в нашей когорте, мы изучили связь между концентрациями 25(ОН)D в плазме и концентрациями остеокальцина в сыворотки. Результаты наших исследований выявили биохимические положительные показатели костного ремоделирования (остеокальцин) в группе больных ОА с комбинированной терапией (I группа).

Наши данные вселяют оптимизм по поводу применения препаратов витамина D и его перспектив в профилактике прогрессирования ОА, а также оптимизации схем лечения.

Таким образом, ОА и ОП, по-видимому, имеют много связей друг с другом, но их отношения еще не выяснены четко. Мы предположили, что степень соответствия между тяжестью ОП и степенью ОА будет разной из-за гетерогенности ОА и ОП. Кроме того, мы предположили, что можно сделать вывод о качестве кости коленного сустава по МПК бедра и позвоночника, которые в настоящее время являются стандартными местами измерения МПК, потому что бедро и позвоночник также стимулируются весовой нагрузкой и субхондральной костью. Ожидается, что колено будет затронуто аналогичным образом.

В таких странах, как Таджикистан, которые располагают скудными ресурсами и неадекватными программами поддержки пожилых людей,

заболевания опорно-двигательного аппарата представляют огромную угрозу для благополучия и функционирования пожилых людей. Необходимы крупномасштабные первичные профилактические меры для смягчения ожидаемого роста заболеваемости ОП и ОА. Возможными профилактическими решениями могут быть программы повышения осведомленности о здоровье, раннее введение добавок витамина D и обогащение витамином D молочных продуктов и злаков.

Национальных руководств по диагностике и лечению ОП не существует. До тех пор, пока не будут разработаны контекстуальные рекомендации, следует применять экономически эффективные диагностические стратегии (например, шкалу FRAX или такие инструменты, как OSTA) для пациентов, которые не могут пройти тесты плотности костной ткани. Программы упражнений, нацеленные на силу нижних конечностей, подвижность и равновесие у тех, кто уже пострадал, могут помочь смягчить осложнения, такие как зависимость, падения и недержание мочи.

Выводы

1. Анализ частоты переломов в анамнезе у больных с различными РЗ выявил ряд особенностей. В общей группе больных с РЗ каждый третий (33,3%) респондент указал в анамнезе на перенесённый перелом. С наибольшей частотой количества пациентов перенесенных в анамнезе переломов наблюдались у больных с СЗСТ – 37,5%, РеА+СПА – 36% и РА – 35,5%. Характер и частота факторов риска остеопороза у больных РА и ОА имеет свои особенности. Переломы в анамнезе у больных с РА зачастую связаны с длительным приемом ГКС, а значимыми факторами риска ОП при ОА явились возрастные, антропометрические, наличие менопаузы у женщин, длительность заболевания, рентгенологическая стадия и степень функциональной недостаточности суставов (ФНС). Результаты анализа опроса ревматических больных с МОП показали, что 85% больных не принимали адекватную противоостеопоротическую терапию, при этом у 68% больных отсутствовали рекомендации со стороны врачей [1-А, 2-А, 8-А].
2. По результатам денситометрии у больных с иммунно-воспалительными РЗ (РА, РеА+СПА и СЗСТ) ОП диагностирован у 51,6%, 16% и 62,5% соответственно. При этом каждый третий (33,8%) пациент с ОА был ассоциирован с ОП. Оценка абсолютного риска основных остеопорозных переломов по шкале FRAX выявил высокий риск как в группе с иммунно-воспалительными РЗ – РА – 24,2% (10,5-25,4), РеА+СПА – 24% (6,5-11,2) и СЗСТ – 25% (18-28,0), так и в группе больных с ОА – 21,5% (18-28,5) [3-А].
3. Структурно-функциональное исследование костной ткани методом ультразвуковой денситометрии у больных с ОАКС (n=106) выявил остеопению у 40 (37,7%) и ОП у 30 (28,3%) пациентов, а остепения+ОП у 15 (14,2%). Минеральная плотность костной ткани у женщин с ОАКС в различных возрастных группах на уровне поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости по сравнению с контрольной группой (без ОАКС) была достоверно низкой [4-А, 6-А, 7-А].

4. Функциональные показатели суставного синдрома у больных с ОАКС по ВАШ (мм), WOMAC (мм) и Lenguence отражающие уровень боли в суставах, показали существенное превышение в группе больных с ОП и остеопении, по сравнению с больными с нормальными показателями МПК. Биохимические параметры – ХС, мочевая кислота и показатели СОЭ у больных с ОА с нормальными и сниженными показателями МПК были на одном уровне, а показатель активности воспаления (СРБ) был достоверно ($p < 0,001$) выше в группе больных со сниженной МПКТ- $9,8 \pm 2,1$ мг/л против $6,7 \pm 2,0$ мг/л [4-А, 6-А].
5. Результаты анализа опроса врачей показал, что реальная практика назначения ЛС в режиме сравнения (2015 и 2019 гг.) для больных с остеоартритом НПВП являются препаратами первой линии, а хондропротекторы стали чаще использоваться в 2019 году- 25,2% против 18,4% в 2015 году. Ситуация с использованием противоостеопоротических препаратов в республике больным с ОА желает быть лучше. В 2015 и 2019 гг. 68,6% и 50,5% врачей ссылаются на незнание патогенетических взаимосвязей ОА и ОП, 36,2% и 21,3% - низкую информативность о бифосфонатах, 28,6% и 18,8% - на боязнь побочных эффектов, 27,6% и 21,8% - нежелание пациента, 24,3% и 11,6% - длительность приема, 14,6% и 8,7% - высокую цену ЛС, соответственно [2-А, 5-А].
6. Оценка эффективности структурно-модифицирующей терапии препаратом кальция с витамином D в комбинации с хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом у пациентов с ОА на фоне 6-месячного комплексного лечения показало повышение МПКТ, достоверное снижение болевого синдрома и улучшение показателей костного ремоделирования [2-А, 5-А].

Рекомендации по практическому применению результатов

1. Отсутствие клинической симптоматики ОП у больных с ОА способствует прогрессированию функциональных нарушений со стороны суставов, снижает эффективность терапии и приводит к неблагоприятным исходам.
2. В протоколы обследования больных с РЗ помимо общепринятых стандартов обследования, включить исследования минеральной плотности костной ткани и диагностическую шкалу FRAX с целью раннего выявления ОП и остеопении.
3. Врач – терапевт и ревматолог в своей практической деятельности должен широко использовать опросник для больного с ОА, с обязательным включением пункта о наличии переломов в анамнезе и длительности использования ГКС.
4. С целью оптимизации качества медицинской помощи и предупреждения переломов у больных с РЗ необходима организация образовательных циклов среди практикующих врачей, путем активизации работы отраслевых ассоциаций республики.
5. В протоколы лечения больных с ОА необходимо помимо базисных препаратов включить комплексное использование препаратов Са и витамина D.

Список использованных источников

- [1] Аверкиева Ю.В. Минеральная плотность кости у женщин пожилого и старческого возраста с остеоартритом коленных и тазобедренных суставов /Ю.В. Аверкиева, И.И. Григорьева, Т.А. Раскина// Современная ревматология. – 2020. – Т.14, №1. – С. 62-66.
- [2] Алексеева Л.И. Новые представления о патогенезе остеоартрита, роль метаболических нарушений /Л. И. Алексеева// Ожирение и метаболизм. – 2019. – Т.16, № 2. – С. 75-82.
- [3] Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение [Текст] /Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова // Современная ревматология. – 2019. – Т.13, №2. – С. 9-21.
- [4] Анализ распространенности факторов риска развития ОА в популяции /О.О. Портнякова [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – №2. – С. 105-111.
- [5] Баженов А.Н. Витамин D и остеоартроз /А.Н. Баженов// Трансляционная медицина. – 2016. – Т.3, №1. – С.39-42.
- [6] Балабанова Р.М. Динамика заболеваемости ревматическими заболеваниями взрослого населения России за 2010-2014 гг. /Р.М. Балабанова, Т.В. Дубинина, Ш.Ф. Эрдес// Научно-практическая ревматология. – 2016. – Т.54, №3. – С. 266-270.
- [7] Балабанова Р.М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении /Р.М. Балабанова// Современная ревматология. – 2013. – №3. – С. 67-70.
- [8] Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование) / Н.Г. Кашеварова [и др.]// Фарматека. –2017. –№7(340). – С. 40-45.
- [9] Вербовой А.Ф. Остеопороз: современное состояние проблемы /А.Ф. Вербовой, А.В. Пашинцева, Л.А. Шаронова// Терапевтический архив. – 2017. – Т.89, №5. – С.90-97. Doi: 10.17116/terarkh201789590-97.

- [10] Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов последних клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) /Ж.Е. Белая [и др.]// Остеопороз и остеопатии. – 2018. – №21(1). – С. 17-22.
- [11] Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] – 2018 г. Режим доступа свободный. - <http://www.who.int/ru>.
- [12] Галушко Е.А. Остеоартроз в амбулаторной практике /Е.А. Галушко, Ш.Ф. Эрдес, Л.И. Алексеева// Современная ревматология. – 2012. – №6(4). – С. 66-70.
- [13] Галушко Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России /Е.А. Галушко, Е.Л. Насонов// Альманах клинической медицины. – 2018. – №46(1). – Р. 32–39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- [14] Демидова Т.Ю. Сахарный диабет и остеопороз: патогенетическая связь и современные принципы лечения /Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотняя// Медицинский совет. – 2021. – №7. – Р. 96–107. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-96-107.4
- [15] Добровольская О.В. Остеопороз: оценка риска возникновения повторных малотравматичных переломов у женщин в постменопаузе /О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова// Научно-практическая Ревматология. – 2016. – С.44-48.
- [16] Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. /Р.М. Балабанова [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №1. – С.15-21.
- [17] Зайцева Е.М. О взаимосвязи МПКТ и остеоартроза /Е.М. Зайцева, А.В. Смирнова, Л.И. Алексеева// Остеоартроз и остеопатии. – 2011. – №1. –С.19-23.
- [18] Золотовская И.А. Витамин D-прогностический маркер риска развития обострения у пациентов старше 60 лет с остеоартритом коленного сустава (результаты наблюдательной программы ДИАНА) /И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин И.Л.// Терапевтический архив. – 2019. – Т.5. – С. 103.

- [19] Зоткин Е.Г. Воспалительная теория старения, возраст-ассоциированные заболевания и остеоартрит /Е.Г. Зоткин, И.С. Дыдыкина, А.М. Лиля// РМЖ. – 2020. – №7. – С. 33-38.
- [20] Изменения минеральной плотности кости при прогрессировании остеоартрита коленных суставов /Н.Г. Кашеварова [и др.]// Терапевтический архив. – 2019. – Т.91, № 5. – С. 61-67.
- [21] Кабалык М.А. Витамин D в терапии остеоартрита: новые возможности и перспективы /М.А. Кабалык// РМЖ. Медицинское обозрение. –2019. – №3(11(II)). – С. 54-58.
- [22] Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011–2016 гг. /М.А. Кабалык// Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 4. – С. 416–422.
- [23] Каратеев А.Е. Остеоартроз: от патогенеза к реальной практике /А.Е. Каратеев// Эффективная фармакотерапия. – 2014. – №26. – С. 22-30.
- [24] Каратеев, А. Е. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы [Текст] / А. Е. Каратеев, А. М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т. 56, № 1. – С. 70-81.
- [25] Корж Н.А. Остеопороз и остеоартроз: патогенетически взаимосвязанные заболевания? (обзор литературы) /Н.А. Корж, Н.Н. Яковенчук, Н.В. Дедух// Ортопедия, травматология и протезирование. – 2013. – №4. – С. 102-110.
- [26] Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу /Ж.Е. Белая [и др.]// Остеопороз и остеопатии. – 2020. – Т. 23, №2. – С. 4-21.
- [27] Лечение больных остеопорозом в реальной клинической практике: вопросы приверженности терапии /О.А. Никитинская [и др.]// Остеопороз и остеопатии. – 2015. –№18(1). – С. 23-27.

- [28] Ли́ла А.М. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита /А.М. Ли́ла, Л.И. Алексеева, К.А. Тельшев// Современная ревматология. – 2019. – Т. 13, №2. – С. 4-8.
- [29] Мазуров В.И. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита /В.И. Мазуров, А.С. Трофимова, Е.А. Трофимов// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечников. – 2016. – Т. 8, №2. – С.116-124.
- [30] Майля́н Э.А. Биохимические показатели сыворотки крови у женщин в постменопаузе в зависимости от остеопоротических изменений и генетических полиморфизмов /Э.А. Майля́н, Н.А. Резниченко, Г.А. Игнатенко// Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2018. – № 8 (2). – С. 44–52.
- [31] Меньшикова И.В. Вторичный остеопороз при ревматических заболеваниях /И.В. Меньшикова// форматек. – 2014. – №5. – С. 51-59.
- [32] Минеральная плотность костной ткани и риск переломов у больных ревматическими заболеваниями /О.В. Добровольская [и др.]// Медицинский совет. – 2020. – №8. – С.120-127. doi: 10.21518/2079-701X-2020-8-120-127.
- [33] Много факторность развития остеопороза: обзор научных исследований кафедры терапии Института последипломного образования Ярославского государственного медицинского университета /О.Б. Ершова [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2015. – С. 187-194.
- [34] Мура́дняц А.А. Ревматические заболевания и остеопороз: современный взгляд на проблему /А.А. Мура́дняц, Н.А. Шостак // Вестник РГМУ. – 2009. – №7. – С. 20-25.
- [35] Насо́нов Е.Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях. В кн.: Руководство по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской /Е.Л. Насо́нов// М. – 2003. – С.346-362.
- [36] Насо́нов Е.Л. Проблема остеопороза в ревматологии /Е.Л. Насо́нов, И.А. Скрипникова, В.А. Насонова// Москва: Стин. – 1997. – 778 с.

- [37] Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. /под редакцией Е.Л. Насонова// Ревматология – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2019. – 464 с.
- [38] Никитинская О.А. Мониторирование эффективности и продолжительность лечения остеопороза. В кн.: Лесняк О.М., редактор. Остеопороз: руководство для врачей /О.А. Никитинская// Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – С. 429-445.
- [39] Никитинская О.А. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования /О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, Е.Л. Насонов// Научно – практического ревматология. – 2019. – №57(4). – С.415-420.
- [40] Новаков В.Б. Факторы риска и молекулярные основы этиопатогенеза остеоартроза коленного сустава (обзор литературы) /В.Б. Новаков, О.Н. Новакова, М.И. Чурносков // Гений ортопедии. – 2021. – Т. 27, № 1. – С. 112-120. DOI 10.18019/1028-4427-2021-27-1-112-120
- [41] Нозологическая структура инвалидности в Иркутской области /И.Л. Петрунько [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №2. – С. 202-207.
- [42] Олюнин Ю.А. Остеоартрит: ключевые звенья патогенеза и современные средства патогенетической терапии /Ю.А. Олюнин, Н.Ю. Никишина// Современная ревматология. – 2017. – Т.11, №3. – С. 121-128.
- [43] Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии /Л.И. Алексеева [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №2. – С. 157-163.
- [44] Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии /Н.А. Шостак [и др.]// Современная ревматология. – 2019. – №13(4). – С.130-136.
- [45] Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение /Р.М. Балабанова [и др.]// Современная ревматология. – 2018. – Т.12, №1. – С.73-77.

- [46] Остеоартроз – современный взгляд на лечение [Текст] / И. А. Зворовская, [и др.] // Лекарственный вестник. – 2019. – Т. 13, № 4 (76). – С. 7-15.
- [47] Остеоартроз как важная проблема гериатрии / С.М. Шукурова [и др.]// Вестник Авиценны. – 2016. – №1, Т.66. – С. 137-143.
- [48] Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы) /О.М. Лесняк [и др.]// Травматология и ортопедия России. – 2018. – Т. 24, №1. – С. 155-168. Doi: 10.21823/2311-2905-2018-24-1-155-168.
- [49] Остеопороз и ассоциированные с ним переломы у пациентов старшего возраста с воспалительными ревматическими заболеваниями: недооцененная проблема / Е.Н. Гладкова [и др.]// Остеопороз и остеопатии. – 2015. - №2. – С. 9-14.
- [50] Оценка эффективности и безопасности биоактивного концентрата мелкой морской рыбы у пациентов старческого возраста с остеоартритом коленных суставов /Е.В. Усова [и др.]//Современная ревматология. – 2021. – №15(1). – С.60-65.
- [51] Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратом замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленных суставов /К.А. Бердюгин [и др.]// Современная ревматология. – 2020. –№14(3). – С. 63-70.
- [52] Пасиешвили Л.М. Остеоартроз и остеопороз: механизмы реализации и способы диагностики /Л.М. Пасиешвили, Л.Н. Бобро// Крымский терапевтический журнал. –2009. –№1. – С. 28-35.
- [53] Плесовская И.В. Препараты нативного и активного витаминов D у больных гормонозависимых ревматоидным артритом /И.В. Плесовская, Л.В. Илюшина, А.Н. Баженова// Артериальная гипертензия. – 2008. – Т.14, №1.– С. 123-126.

- [54] Применение препаратов кальция и витамина D у стероид зависимых больных ревматоидным артритом (статья) /А.Н. Баженов [и др.]// Российский медицинский журнал. – 2008. – №14(1). – С. 123 -126.
- [55] Проблема остеопороза при анкилозирующем спондилите /Т.А. Раскина [и др.]// Фундаментальная и клиническая медицина. – 2019. – Том 4, №1. – С. 56-65.
- [56] Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция среди взрослого населения и у пациентов с остеопорозом. Рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу /Ж.Е. Белая [и др.]// Москва: ГЕОТАР-Медиа. – 2016. – 96 с.
- [57] Раймуев К.В. Провоспалительные и противовоспалительные цитокины в патогенезе остеоартрита /К.В. Раймуев, А.М. Ищенко, М.Е. Малышев// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. № 3. – С. 19-27.
- [58] Ревматология: стандарты медицинской помощи А.С. Дементьев [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2018. – 512с.
- [59] 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.
- [60] Ризоева О.Р. Первичный ОА: этиопатогенетические аспекты, ранняя диагностика, ФР, подходы к терапии-современное состояние вопроса /О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов// Авчи Зухал. – 2019. - № 4. – С. 108-115.
- [61] Риск остеопоротических переломов у больных ревматоидным артритом: результаты программы «Остеоскрининг Россия» /О.А. Никитинская [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №3. – С. 310-315. doi: 10.14412/1995-4484-2018-310-315.
- [62] Роль генетических и метаболических нарушений при остеопорозе. Медицинский вестник Юга России /Л.В.Васильева [и др.]// 2021. – №12(1). –С.6-13. DOI 10.21886/2219-8075-2021- 12-1-6-13.

- [63] Российская ассоциация по остеопорозу. Информационный портал [Электронный ресурс] – 2018 г. Режим доступа свободный. - <http://www.osteoporoz.ru>.
- [64] Рустамова У.М. Анализ результатов инструментальных исследований у женщин при остеопорозе и остеоартроз /У.М. Рустамова, Г.Р. Абзалова, К.Х. Умарова// Гений ортопедии. –2015. – №4. – С. 73-75.
- [65] Связь между концентрацией С-реактивного белка, минеральной плотностью костной ткани и кардиоваскулярными нарушениями у больных ревматоидным артритом /Т.Н. Гавва [и др.]// Научно-практическая ревматология. – 2008. - №3. – С. 30-38.
- [66] Сорока Н.Ф. Остеоартрит сегодня: проблемы и методы управления болезнью с учетом коморбидности /Н.Ф. Сорока// Медицинские новости. – 2020. – №9. – С. 9-16.
- [67] Сходства и различия в морфологической характеристике синовии при наиболее распространенных фенотипах остеоартроза / К.В. Корочина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.47-48.
- [68] Торопцова Н.В. Лечение больных остеопорозом: вопросы длительности приверженности и замены терапии /Н.В. Торопцова// Современная ревматология. – 2018. – Т.12, №4. – С. 59-64.
- [69] Торопцова Н.В. Обзор клинических рекомендаций Американской коллегии ревматологов (ACR) по профилактике и лечению глюкокортикоидного остеопороза /Н.В. Торопцова// Научно-практическая ревматология. – 2018. – Т.56, №2. – С. 144-151. doi: 10.14412/1995-4484-2018-144-151.
- [70] Торопцова Н.В. Опыт трехлетнего применения генно-инженерного биологического препарата деносумаб для лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом: эффективность, безопасность и приверженность лечению /Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская, А.В. Смирнов// Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т.55, №3. – С.261-266.

- [71] Третьяков А.А. Способ экспериментального моделирования остеоартроза /А.А. Третьяков, В.И. Николаев, Д.А. Зиновкин// Остеопороз и остеопатии. – 2020. – №23(2). – С.177-178.
- [70] Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза /Г.А. Мельниченко [и др.]// Проблемы Эндокринологии. – 2017. – Т. 63, №6. – С. 392-426
- [73] Фоломеева О.М. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации /О.М. Фоломеева, Ш.Ф. Эрдес// Доктор (ревматология). – 2007. – №10. – С. 3-12.
- [74] 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. – 26с.
- [75] Характеристика гериатрического и соматического статуса у пациентов с остеопорозом /Н.О. Ховасова [и др.]// Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т.67, № 3. – С. 45-54. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12751>
- [76] Характеристика ревматологической патологии в Республике Таджикистан на стационарном этапе /С.М. Шукурова [и др.]// Научно – практическая ревматология. – 2014. – №5. – С. 530-534.
- [77] Цвингер С.М. Клинический статус пациента с остеоартрозом в зависимости от фенотипа заболевания / С.М. Цвингер, Е.Н. Романова, О.О. Портянникова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.84-85.
- [78] Цурко В.В. Остеопороз, остеоартроз и кальциноз-сочетанная патология перспективы лечения /В.В. Цурко, И.В. Егоров// Клиническая геронтология. – 2015. – №5-6. – С. 31-39.
- [79] Ширинский В.С. Воспаление и иммунитет: роль в патогенезе остеоартрита/ В.С. Ширинский, Е.В. Казыгашева, И.В. Ширинский // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21, №1. – С. 39-48.

- [80] Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения /Н.А. Шостак// Русский медицинский журнал. Ревматология. – 2014. – №4. – С. 278-281.
- [81] Шостак Н.А. Генерализованный остеоартроз (болезнь Келлгрена) – основные принципы диагностики и лечения / Н.А. Шостак // Клиницист. – 2006. – №2. – С. 43-46.
- [82] Шукурова С.М. 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.
- [83] Шукурова, С. М. Анализ госпитальной заболеваемости по Республике Таджикистан /С.М. Шукурова, М.Ф. Абдуллаев// Вестник Авиценны. – Душанбе, 2013. – С. 40-46.
- [84] 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.
- [85] Эпидемиологическая характеристика болезней костно-мышечной системы. /Л.В.Титова [и др.]// Здравоохранение Российской Федерации. – 2018. – Т.62, №1. – С. 13-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2018-62-1-13-17>.
- [86] Эрдес Ш.Ф. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации /Ш.Ф. Эрдес, О.М. Фоломеева// Научно – практическая ревматология. – 2007. - №4. – С. 4-10.
- [87] 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open –label extension /H.G. Bone [et al.]// Lancet Diabetes Endocrinol. – 2017 Jul. – №5(7). – P.513-523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.

- [88] 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis /L. Buckley [et al.]// *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – №69. – P.1521–1537. doi: 10.1002/art.40137.
- [89] 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee /S.L. Kolasinski [et al.]// *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – №72. – P.220-233.
- [90] 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus /A. Fanouriakis [et al.]// *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – №78. – P.736-745. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-21508.
- [91] A baloparatide Exerts Bone Anabolic Effects with Less Stimulation of Bone Resorption-Related Factors: A Comparison with Teriparatide /A. Makino [et al.]// *Calcif. Tissue Int.* – 2018. – №103. –P.289-297.
- [92] A Cross – Sectional Examination of Vitamin D, Obesity, and Measures of Pain and Function in Middle – Aged and Older Adult with Knee Osteoarthritis /T.L. Glover [et al.]// *Clin J Pain.* – 2015. – P.18-33.
- [93] A summary of the European guidelines for the diagnosis and treatment of osteoporosis in postmenopausal women /J.A. Kanis [et al.]// *Aging Clin Exp Res.* – 2019. – №31. – P.15-17.
- [94] A systematic review of factors affecting medication adherence among patients with osteoporosis /C.T. Yeam [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2018. –№29. – P. 2623-2637. doi:10.1007/s00198-018-4759-3.
- [95] A systematic review of intervention thresholds based on FRAX /J.A. Kanis [et al.]// *Archives of Osteoporosis.* – 2016. – V.11, №1. – P.16-27.
- [96] Adami G. Osteoporosis Pathophysiology, Epidemiology, and Screening in Rheumatoid Arthritis /G. Adami, K.G. Saag// *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2019. – P.21-34. doi: 10.1007/s11926-019-0836-7.
- [97] Albert S.G., Reddy S. Clinical Evaluation of Cost Efficacy of Drugs for Treatment of Osteoporosis. A Meta-analysis /S.G. Albert, S. Reddy// *Endocr Pract.* – 2017 Jul. – V.23, №7. – P. 841-856.

- [98] An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) /O. Bruyere [et al]// *Semin Arthritis Rheum.* – 2019 Dec. – V.49, №3. – P.337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.
- [99] Anabolic treatments for osteoporosis and bone regeneration /G. Russow [et al]// *Int. Journal mol.* – 2018. – V.20, №1. – P.26.
- [100] Anti-Citrullinated Protein Antibodies are Linked to Erosive Disease in an Observational Study of Patients with Psoriatic Arthritis /F. Behrens [et al]// *Rheumatology.* – 2016. – №55. – P.1791-1795. doi: 10.1093/rheumatology/kew229.
- [101] Arseni L. From Structure to Phenotype: Impact of Collagen Alterations on Human Health /L. Arseni, A. Lombardi, D. Orioli// *International journal of molecular sciences.* – 2018. – V.19. - №5. – P. 1407.
- [102] Assessment of prediabetes and undiagnosed type 2 diabetes in Denmark: the end of the epidemic or a diagnostic artifact? /M.E. Jorgensen [et al.]// *Scandinavian Journal of Public Health.* – 2018. – P. 140. DOI: 10.1177.
- [103] Association Between Vitamin D Supplementation and Mortality: Systematic Review and Meta – Analysis /Y. Zhang [et al.]// *BMJ.* – 2019. – №366. – P.14673. PMID 31405892. - Meta – Analysis.
- [104] Autoantibodies to Osteoprotegerin are Associated with Low Hip Bone Mineral Density and History of Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Cross-Sectional Observational Study /B. Hauser B [et al.]// *Calcif Tissue Int.* – 2017. – №101 (4). – P. 375-383.
- [105] Biomechanical Properties of Bone Are Impaired in Patients with ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis and Associated with the Occurrence of Fractures /F. Stemmler [et al.]// *Ann. Rheum. Dis.* – 2018. – №77. – P.973-980. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212404.
- [106] Black D.M. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis /D.M. Black, C.J. Rosen// *N. Engl. J. Med.* – 2016. – №374. – P. 254–262. doi: 10.1056/NEJMcp1513724.

- [107] Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis /L. Jiang [et al.]// *Joint Bone Spine*. – 2012 May. – V.79, №3. – P.291-297. doi: 10.1016/j.jbspin.2011.05.015.
- [108] Bone Fracture Risk in Patients with Rheumatoid Arthritis: A meta-Analysis /A.L. Xue [et al.]// *Medicine*. – 2017. – №96. – P.e6983. doi: 10.1097/MD.0000000000006983.
- [109] Bone health, an Often Forgotten Comorbidity in Systemic Lupus Erythematosus: A Comment on the New Recommendations /G. Orsolini [et al.]// *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – P.2158-2196.
- [110] Bone health: problems and solutions. Global plan of solving this condition. Available from: [http://share.iofbonehealth.org/WOD/2016/thematic-report/WOD 16-report-WEB-RU.pdf](http://share.iofbonehealth.org/WOD/2016/thematic-report/WOD%2016-report-WEB-RU.pdf). Russian.
- [111] Bone Loss Before the Clinical Onset of Rheumatoid Arthritis in Subjects with Anticitrullinated Protein Antibodies /A. Kleyer [et al.]// *Ann. Rheum. Dis.* – 2014. – №73. – P.854-860. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202958.
- [112] Bone Mineral Density and the Risk of Hip and Knee Osteoarthritis: The Johnston County Osteoarthritis Project /K.E. Barbour [et al.]// *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2017. – V.69, №12. – P. 1863-1870.
- [113] Bone Mineral Density is Lower in Patients with Severe Knee Osteoarthritis and Attrition /K.N. Linde [et al.]// *Calcif Tissue Int.* – 2017. – №101. – P. 593-601.
- [114] Bone Mineral Density of Postmenopausal Women with Rheumatoid Arthritis Depends on Disease Duration Regardless of Treatment /Y. Mori [et al.]// *J. Bone Miner. Metab.* – 2017. – №35. – P.52-57. doi: 10.1007/s00774-015-0716-9.
- [115] Bone Oedema on MRI is Highly Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Early Inflammatory Back Pain: Results from the DESIR Cohort /K. Briot [et al.]// *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – №72. – P.1914-1919. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201845.
- [116] Bortoluzzi A. Osteoarthritis and its management - Epidemiology, nutritional aspects and environmental factors /A. Bortoluzzi, F. Furini, C.A. Scirè// *Autoimmun Rev.* – 2018 Nov. – №17(11). – P. 1097-1104.

- [117] Briggs A.M. Actions required to implement integrated care for older people in the community using the World Health Organization's ICOPE approach: a global Delphi consensus study /A.M. Briggs, I.A. de Carvalho// PloS One. – 2018. – №13(10). – P.e0205533. doi: 10.1371/journal.pone.0205533.
- [118] Bultink I.E.M. Lupus and Fractures /I.E.M. Bultink, W.F. Lems// Curr. Opin. Rheumatol. – 2016. – №28. – P.426-432. doi: 10.1097/BOR. 0000000000000290.
- [119] Burger H. Association of radiographically evident osteoarthritis with higher bone mineral density and increased bone loss with age /H. Burger//Arthritis and Rheumatism. – 1996. – №39(1). – P. 81-86.
- [120] Calders P. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis /P. Calders, A. Van Ginckel// Semin Arthritis Rheum. – 2018. – №47. – P. 805–813.
- [121] Carla R. Seanzello. Role of low – grade inflammation in osteoarthritis /Carla R. Seanzello//Curr Opin Rheumatol. – 2017 Jan. – №29(1). – P. 79-85.
- [122] Chelsea Hopkins. Osteoporosis and osteoarthritis: A translational perspective. /Chelsea Hopkins, Ling Qin// J Orthop Translat. 2020 May 14. №22. – P.1. doi: 10.1016/j.jot.2020.04.006.
- [123] Cheung E.CL. Possible FRAX@ - based intervention thresholds for a cohort of Chinese postmenopausal women /E.CL. Cheung, A.W. Kung, K.C. Tan// Osteoporosis Int. – 2014 Mar. – V.25, №3. – P. 1017-1023. doi:10.1007/s00198 - 013 - 2553 – 9.
- [124] Cleveland R.J. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence /R.J. Cleveland, A.E. Nelson, L.F. Callahan //Clin. Exp. Rheumatol. – Sep-Oct 2019. – 37 Suppl, №120 (5). – P. 24-30.
- [125] Clinical Risk Factors for the Presence and Development of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis /F. Maas [et al.]// Arthritis Care Res. – 2017. – №69. – P.694-702. doi: 10.1002/acr.22980.
- [126] Clinical, humanistic, and economic burden of osteoarthritis among noninstitutionalized adults in the United States /X. Zhao [et al.]// Osteoarthritis Cartilage. – 2019. – №27. – P.1618–1626.

- [127] Common variants in the GNL3 contribute to the increasing risk of knee osteoarthritis in Han Chinese population /B. Liu [et al.]//Sci. Rep. – 2018. –№8. – P. 1-7.
- [128] Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees with and Those with out Systemic Lupus Erythematosus /S.K. Tedeschi [et al.]//Arthritis Rheumatol. – 2019. – №71. –P.1141-1146. doi: 10.1002/ art.40818.
- [129] Conditional Recommendations for Specific Dietary Ingredients as an Approach to Chronic Musculoskeletal Pain: Evidence – Based Decision Aid for Health Care Providers /C. Boyd [et al.]// Participants, and Policy Makers Pain Med. – 2019. – 20 (7). – P.1430-1448. PMID 30986301.
- [130] Cortical bone loss is an early feature of axial spondyloarthritis /A. Neumann [et al.]// Arthritis Res Ther. – 2018. – №20(1). – P. 202.
- [131] Courties A. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis /A. Courties, J. Sellam, F. Berenbaum// Curr. Opin. Rheumatol. – 2017. – V.29. – P. 214-222.
- [132] Critical role for arginase all in osteoarthritis pathogenesis/ W. Choi [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. – 2019. – V. 78. №3. – P. 421-428.
- [133] Decrease in bone mineral density during three months after diagnosis of early rheumatoid arthritis measured by digital X-ray radiogrammetry predicts radiographic joint damage after one year /M. Ziegelsch [et al.]// Arthritis Res Ther. – 2017. – №19. – P.195. 10.1186/s13075-017-1403-0.
- [134] Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward /F. Berenbaum [et al.]// Ann Rheum Dis. – 2019. –V.78, №1. – P. 3-5.
- [135] Dell'isola A.D. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: Data from the osteoarthritis initiative /A.D. Dell'isola, M. Steultjens// PloS One. – 2018. – V.13. – №1. – P. 1-18.
- [136] Direct in vivo evidence of activated macrophages in human osteoarthritis /V.B. Kraus [et al.]// Osteoarthritis Cartilage. –2017. – V.24, №9. – P. 1613-1621.
- [137] Does vitamin D affect femoral cartilage thickness? An ultrasonographic study /F.U. Malas [et al.]// Clin Rheumatol. – 2014. – V.33, №9. – P. 1331 – 1334.

- [138] Donahue S.W. Krogh's principle for musculoskeletal physiology and pathology / S.W. Donahue// J Musculoskelet Neuronal Interact. – 2018 Sep 01. – №18(3). – P.284-291.
- [139] Effect of Disease-Modifying anti-Rheumatic Drugs on Bone Structure and Strength in Psoriatic Arthritis Patients /D. Simon [et al.]// Arthritis Res. Ther. – 2019. –№21. –P.162.
- [140] Effect of teriparatide and risedronate on new fractures in postmenopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicenter, double-blind, randomized, double-fixation trial /D.L. Kendler [et al.]// Lancet. – 2018. – 391 (10117). – P.230-240.
- [141] Effect of Vitamin D Supplementation on Synovial Tissue Volume and Subchondral Bone Marrow Lesion Volume in Symptomatic Knee Osteoarthritis /T.A. Perry [et al.]// BMC Musculoskelet Disord. – 2019. – V.20, №1. – P.76. PMID 30764805. – Randomized Controlled Trial.
- [142] Epidemiology of Knee osteoarthritis in India and related factors /C.P. Pal [et al.]// Indian J Orthop. – 2016 Sep. – №50 (5). – P.518- 522.
- [143] ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guideline (EMERGE) /S. De Geest [et al.]// Ann Intern Med. – 2018. – V.169, №1. – P.30-35. doi: 10.7326/M18-0543.
- [144] Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. /R.C. Lawrence [et al.]// Arthritis Rheum. – 2008 Jan. – V.58, №1. – P.26-35.
- [145] Factors associated with high 24-month persistence with denosumab: results of a real world, non-interventional study of women with postmenopausal osteoporosis in Germany, Austria, Greece, and Belgium /A. Fahrleitner – Pammer [et al.]// Arch Osteoporos. – 2017 Dec. – V.12, №1. – P. 58. doi: 10.1007/s11657-017-0351-2.
- [146] Features of surgical treatments of patients with coke-vertebral syndrome /V.V. Khominets [et al.]// Travmatologiya i Ortopediya Rossii. – 2017. – V.23, №1. – P. 122-143.

- [147] Foss M.V.L. Bone density, osteoarthritis of the hip, and fracture of the femur /M.V.L. Foss, P.D. Byers// *Ann. Rheum. Dis.* – 1972. – №31. – P.259.
- [148] Franic D. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women – from The Point of View of Primary Care Gynecologist /D. Franic, I. Verdenik// *Zdr Varst.* – 2018 Jan 5. – V.57, №1. – P. 33-38.
- [149] GBD 2016. DALYs and HALE Collaborators Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 //*Lancet.* – 2017. – №390. – P.1260-344.
- [150] GBD 2017. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017 //*Lancet.* – 2018. – №392. – P.789-1858.
- [151] Generalized Bone Loss in Early Rheumatoid Arthritis Patients Followed for Ten Years in the Biologic Treatment Era /G. Haugeberg [et al.]// *BMC Musculoskelet. Disord.* – 2014. – №15. – P.289. doi: 10.1186/1471-2474-15-289.
- [152] Geusens P.P. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology /P.P. Geusens, J.P. Van Den Bergh// *Curr Opin Rheumatol.* – 2016. – №28(2). – P. 97-103.
- [153] Geyer M. Novel Insights into the Pathogenesis of Osteoarthritis /M. Geyer, C. Schönfeld// *Curr. Rheumatol. Rev.* – 2018. – Vol.14, №2. – P. 98-107.
- [154] Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies? A Cui [et al]// *E Clinical Medicine.* – 2020. – P. 29-30:100587. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100587.
- [155] Glucocorticoid exposure and fracture risk in a Cohort of US patients with selected conditions /A. Balasubramanian [et al]// *J Bone Miner Res.* – 2018. – №33. – P.1881-1888. 10.1002/jbmr.3523;

- [156] Gold D.T. Review of adherence to medications for the treatment of osteoporosis /D.T. Gold, S. Silverman// *Curr Osteoporos Rep.* – 2016. – V.4, №1. – P. 21-27.
- [157] GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term in women with osteoporosis treated with biphosphonates or denosumab /P. Hadji [et al]// *Osteoporos Int.* – 2016. – V.27. – P.2967-2978. doi:10.1007/s00198-016-3623-6.
- [158] Gut–Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People with Osteoarthritis /A. De Sire [et al.]// *Nutrients.* – 2020. – 12. – P.574. doi: 10.3390/nu12020574
- [159] Hip osteoporosis and vertebral fractures are associated with younger age at diagnosis of spondyloarthritis: result from the COMOSPA study /M.N. Derakhshan [et al.]// *Ann Rheum Dis.* – 2017. – №76 (Suppl). – P.1303-1308.
- [160] Hip-spine syndrome: cross-sectional-study of spinal alignment in patients with coxalgia /M. Miyagi [et al.]// *Hip Int.* – 2019 Jan 14. – №29(1). – P. 21-25.
- [161] Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting /J.A. Kanis [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2017. – V.28, №7. – P. 2023–2034.
- [162] Identifications of two populations ofosteoarthritic osteoblasts according to the 1,25[OH]₂ vitamina D₃ potency to stimulate osteocalcin /Hu Liu Y. [et al.]// *Biomed Mater Eng.* – 2015. – №25(1 Suppl). – P.103-110.
- [163] Imminent risk of fracture after fracture. /H. Johansson [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2017. – №28. – P. 775-780.
- [164] Incidence of Fractures Among Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis /S. Jin [et al.]// *Osteoporos. Int.* – 2018. – №29. – P.1263-1275. doi: 10.1007/s00198-018-4473-1.
- [165] Increased Fracture Risk in Patients with Rheumatic Disorders and Other Inflammatory Diseases – A Case-Control Studywith 53,108 Patients with Fracture /R.J. Weiss [et al.]// *J. Rheumatol.* – 2010. – №37. – P.2247-2250. doi: 10.3899/jrheum.100363.

- [166] Influence of systemic bone mineral density on atlantoaxial subluxation in patients with rheumatoid arthritis /M.H. Han [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2017. – №28. – P.1931-1938. doi: 10.1007/s00198-017-3972-9.
- [167] Khosla S. Treatment of osteoporosis: recent developments and current challenges /S. Khosla, L.C. Hofbauer// *Lancet Diabetes Endocrinol.* –2017. – №5. – P.898–907.
- [168] Kim Y.H. Association between bone mineral density and knee osteoarthritis in Koreans: The Fourth and Fifth Korea National Health and nutrition Examination surveys /Y.H. Kim, J.S. Lee, J.H. Park// *Osteoarthritis Cartilage.* – 2018. – V.26, №11. – P. 1511-1517. doi: 10.1016/j.joca. 2018.07.008.
- [169] Kloppenburg M. Osteoarthritis year in review 2019: epidemiology and therapy /M. Kloppenburg, F. Berenbaum// *Osteoarthritis Cartilage.* – 2020. – V.28, №3. – P.242-248.
- [170] Liu M. Associations between serum calcium, 25(OH)D level and bone mineral density in older adults /M. Liu, X. Yao, Z. Zhu// *J Orthop Surg Res.* – 2019. – №14(1). – P.458.
- [171] Loeser R.F. Ageing and the pathogenesis of osteoarthritis /R.F. Loeser, J.A. Collins, B.O. Diekman// *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2016. – №12. – P.412-420. doi: 10.1038/nrrheum.2016.65
- [172] Long-Term Treatment with TNF-Alpha Inhibitors Improves Bone Mineral Density but Not Vertebral Fracture Progression in Ankylosing Spondylitis /K.J. Beek [et al.]// *J. Bone Miner. Res.* – 2019. – №34. – P.1041-1048.
- [173] Mabey T. Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives /T. Mabey, S. Honsawek// *Int J Endocrinol.* – 2015. – P.e383918.
- [174] Mahmoud K. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Lupus Erythmatosus /K. Mahmoud, A. Zayat, E.M. Vital// *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2017. – №29. – P.486-492. doi: 10.1097/BOR.0000000000000421.
- [175] Male Patients with Rheumatoid Arthritis Have an Increased Risk of Osteoporosis: Frequency and Risk Factors /S.M. Kweon [et al.]// *Medicine.* – 2018. – №97. – P. e11122. doi: 10.1097/MD.00000000000011122.

- [176] Medication persistence and risk of fracture among female Medicare beneficiaries diagnosed with osteoporosis / J. Liu [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2018. – №29. – P. 2409-2417. doi: 10.1007/s00198-018-4630-6.
- [177] Micro RNA-218-5p as a Potential Target for the Treatment of Human Osteoarthritis /J. Lu [et al.]// *Mol Ther.* –2017. – V.25, №12. – P. 2676-2688.
- [178] Modern-day environmental factors in the pathogenesis of osteoarthritis /F. Berenbaum [et al.]// *Nat Rev Rheumatol.* – 2018 Nov. – №14(11). – P.674-681.
- [179] Natural history, reasons for, and impact of low / non-adherence to medications for osteoporosis in a cohort of community – dwelling older women already established on medication: a 2- year follow – up study /E.M. Clark [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2016. – V.27, №2. – P. 579-590.
- [180] Nelson A.E. Osteoarthritis year in reeviev 2017: clinical /A.E. Nelson// *Osteoarthritis and cartilage.* –2019. – V.26, №3 . – P. 319-325.
- [181] Nevitt M.C. Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of osteoporotic Fractures Research Group /M.C. Nevitt, N.E. Lane, M.C. Hochberg// *Arthritis Rheum.*– 2014.– 38(7).– P. 907-916.
- [182] Osteoporosis: an independent determinant of bone erosions in rheumatoid arthritis? /M. Rossini [et al.]// *J Bone Miner Res.* – 2017. – №32. – P.2142-2143. 10.1002/jbmr.3209.
- [183] Pedersen B.K. Anti-inflammatory effects of exercise: a role in diabetes and cardiovascular disease /B.K. Pedersen// *European Journal of Clinical Research.* – 2017. – V.47, №8. – P.600-611. Doi: 10.1111 / eci.12781.
- [184] Persistence, adherence, and medication – taking behavior in women with postmenopausal osteoporosis receiving denosumab in routine practice in Germany, Austria, Greece, and Belgium: 12 – month results from a European non – interventional study /P. Hadji [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2015. – V.26, №10. – P. 2479 – 2489.
- [185] Piazzolla A. Spinopelvic parameter changes and low back pain improvement due to femoral neck anteversion in patients with severe unilateral primaru hip

- osteoarthritis undergoing total hip replacement /A. Piazzolla, G. Solarino// *Eur Spine J.* – 2018 Jan. – №27(1). – P. 125 – 134. doi: 10.1007/s00586-017-5033 -7.
- [186] Prevalence and Risk Factors for Osteoporosis and Fractures in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis /J. Ramirez [et al.]// *Semin. Arthritis Rheum.* – 2018. – №48. – P.44-52.
- [187] Prevalence and risk factors of low bone mineral density in psoriatic arthritis: A systematic review /S. Chandran [et al.]//*Semin Arthritis Rheum.* – 2016 Oct. – V.46, №2. – P. 174-182. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2016.05.005.
- [188] Prevalence and risk factors of low bone mineral density in spondyloarthritis and prevalence of vertebral fractures /S. Malochet-Guinamand [et al.]// *BMC Musculoskelet Disord.* – 2017. – №18(1). – P. 357.
- [189] Prevalence of Comorbidities and Evaluation of Their Screening in Spondyloarthritis: Results of the International Cross-Sectional ASAS-COMOSPA Study /A. Molto [et al.]// *Ann. Rheum. Dis.* – 2016. –№75. – P.1016-1023. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208174.
- [190] Prevalence of osteoarthritis in high altitude area of Tibet /Y. Liang [et al.] // *Annals of the Rheumatic.* – 2018. – V. 29, № 1. – P. 222.
- [191] Prevalence of osteoarthritis in rural areas of Iran: a WHO – ILAR CORCORD study /A. Tehrani – Banihashemi [et al.]// *International journal of rheumatic diseases.* – 2014. – Vol. 17. - №4 – P. 384-388.
- [192] Prevalence, Risk Factors and Primary Prevention of Osteoarthritis in Asia: A Scoping Review /N.A.A. Zamri [et al.]// *Elderly Health Journal.* – 2019. – V. 5. - № 1. – P.19-31.
- [193] Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of osteoporotic Fractures Research Group /M.C. Nevitt [et al.]// *Arthritis Rheum.* – 2014. – №38(7). – P. 907-916.
- [194] Radiographic Patterns of Radiocarpal and Midcarpal Arthritis /A. Miller [et al.]// *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev.* – 2017 Jun. – №1(3). – P.e017.

- [195] RANKL and OPG Gene Polymorphisms: Associations with Vertebral Fractures and Bone Mineral Density in Premenopausal Systemic Lupus Erythematosus /A.C. Bonfa [et al.]// *Osteoporos. Int.* – 2015. – №26. – P.1563-1571.
- [196] Reducing the global burden of musculoskeletal conditions /A.M. Briggs [et al.]// *Bull World Health Organ.* – 2018. – №96. – P. 366-368.
- [197] Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression ofosteoarthritis of the knee among participants in the Framingham Study /T.E. Mc Alindon [et al.]// *Ann Intern Med.* – 1996 Sep 1. – №125(5). – P. 353-359.
- [198] Relations hip of Focal Erosions, Bone Mineral Density, and Parathyroid Hormone in Rheumatoid Arthritis /M. Rossini [et al.]// *J. Rheumatol.* – 2011. – №38. – P.997-1002. doi: 10.3899/jrheum.100829.
- [199] Review of Prospects of Biological Fluid Biomarkers in Osteoarthritis /L.T. Nguyen [et al.]// *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – №18. – P. 601.
- [200] Rheumatic disease characteristic on the stationary level in the republic of Tajikistan /S.M. Shukurova [et al.]// *International Journal of Rheumatic Disease.* – 2014. – Vol. 17, Suppl. 2. – P. 15.
- [201] Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis /K.G. Saag [et al.]// *N. Engl. J. Med.* – 2017. – №377. – P.1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322.
- [202] Roux C. Osteoporosis in Inflammatory Joint Diseases /C. Roux// *Osteoporos. Int.* – 2011. – №22. – P.421-433. doi: 10.1007/s00198-010-1319-x.
- [203] Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis /A.J. Cruz-Jentoft [et al.]// *Age Ageing.* – 2019. – 48(1). – P. 16-31
- [204] Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women /J.A. Kanis [et al.]// *Osteoporos Int.* – 2019. – №30. – P. 3-44.
- [205] Search for genetic markers determining the efficiency of therapy with Bisphosphonates in Russian women with postmenopausal Osteoporosis: A

- PILOT STUDY /M. Yu. Krylov [et al.]// Научно-практическая ревматология. – 2016. – №4 (54). – P.412-417.
- [206] Silverman S.L. The utility and limitations of FRAX: A US perspective /S.L. Silverman, A.D. Calderon// Curr Osteoporos Rep. – 2010 Dec. – V.8, №4. – P. 192 - 197. doi: 10.1007/s11914-010-0032-1.
- [207] Spinopelvic Alignment and Low Back Pain after Total Hip Replacement Arthroplasty in Patients with Severe Hip Osteoarthritis /Y. Eguchi [et al.]// Asian Spine J. – 2018. – №12(2). – P. 325 – 334. doi:10.4184/asj. 2018. 12.2.325.
- [208] Stichopus chloronotus aqueous extract as a chondroprotective agent for human chondrocytes isolated from osteoarthritis articular cartilage in vitro /M.Y.M Heikal [et al.]// Cytotechnology. – 2019. – №71. – P.521-537.
- [209] The Advisory Board of the National Osteoporosis Guideline Group A systematic review of intervention thresholds based on FRAX. A report prepared for the National Osteoporosis Guideline Group and the International Osteoporosis Foundatio /J.A. Kanis [et al.]// Arch Osteoporos. – 2016. – №11. – P.25.
- [210] The association between ankylosing spondylitis and the risk of any, hip, or vertebral fracture: A meta-analysis / M. Zhang [et al.]// Medicine. – 2017. – №96(50). – P. 8458.
- [211] The CH25H-CYP7B1-RORa axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis /W. Choi [et al.] //Nature. – 2019. – V. 566. – P. 254-258.
- [212] The clinical and economic burden of poor adherence and persistence with osteoporosis medications in Ireland /M. Hiligsmann [et al.]// Value Health. – 2012. – V.15, №5. – P.604-612. doi: 10.1016/j.jval.2012.02.001.
- [213] The clinical epidemiology osteoporosis: a review of the recent literature /T. Willson [et al.]// Clin Epidemiol. – 2015 Jan 9. – №7. – P. 65-76.
- [214] The effect of glucocorticoids on bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials /A.B.G. Blavnsfeldt [et al.]// Bone. – 2018. – №114. – P.172-180. 10.1016/j.bone.2018.06.008.

- [215] The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: a review /Y Zhu [et al.]// J Orthop Translat. – 2020. – №22. – P.7-13. doi: 10.1016/j.jot.2019.08.004.
- [216] The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Extra-intestinal Diseases in IBD /C.N. Bernstein [et al.]//J. Can. Assoc. Gastroenterol. – 2019. – №2. – P. S73–S80.
- [217] The impact of osteoarthritis on calru exit from a population – based study /P. Laires [et al.]// BMC Publik Health. – 2018 Apr 11. – №18 (1). – P.472. doi: 10.1186/s12889 – 018 – 5381 – 1.
- [218] The non-interventional BonViva Intravenous versus Alendronate (VIVA) study: real –world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis /P. Hadji [et al.]// Osteoporos Int. – 2014. – №25. – P. 339-347.
- [219] The relationship between diabetes mellitus and osteoarthritis: a systematic literature review and meta-analysis /K. Luati [et al.]// RMD Open. – 2015. – Vol.1, №1. – P. e000077. DOI: 10.1136 / rmdopen-2015-000077.
- [220] The World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®) underestimates incident and recurrent fractures in consecutive patients with fragility fractures /S. Roux [et al.]// J Clin Endocrinol Metab. – 2014 Jul. – Vol.99, №7. – P. 2400-2408.
- [221] Trends and Determinants of Osteoporosis Treatment and Screening in patients with Rheumatoid Arthritis Compared to Osteoarthritis /G. Ozen [et al.]// Arthritis Care Res. – 2018. – №70. – P.713-723. doi: 10.1002/acr.23331.
- [222] Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis /M.F. Williams [et al.]// Journal of Diabetes and Complications. 2016. – Vol.30, №5. – P.944-950. DOI: 10.1016 / j.jdiacomp.2016.02.016.
- [223] Vina E.R. Epidemiology of osteoarthritis: literature update /E.R. Vina, C.K. Kwoh// Curr Opin Rheumatol. – 2018 Mar. – №30(2). – P.160-167.
- [224] Vitamin D deficiency and sarcopenia in older persons /F. Remelli [et al.]// Nutrients. – 2019. – P.11-12. doi: 10.3390/nu11122861.

- [225] Vitamin D deficiency is associated with progression of knee osteoarthritis /F.F. Zhang [et al.]// *J. Nutr.* – 2014. – V.144, №12. – P.2002-2008.
- [226] Vitamin D serum level, disease activity and functional ability in different rheumatic patients /S. Grazio [et al.]// *Am J Med Sci.* – 2015. – V. 349, №1. – P. 46-49.
- [227] Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults /G. Bjelakovic [et al.]// *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – №1. – P.CD007470. doi: 10.1002/14651858.CD007469.
- [228] Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials /S. Hussain [et al.]// *Rheumatol Int.* – 2017 Sep. – №37(9). – P.1489-1498.
- [229] Vitamin D Supplements for Trunk Muscle Morphology in Older Adults: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial /W.A. Cuellar [et al.]// *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* – 2019. – Vol.10, №1. – P. 177-187. PMID 30565892.
- [230] Walker J. Management of osteoarthritis /J. Walker // *Nursing older people.* – 2011. – Vol.23, № 9. – P. 14-19.
- [231] Which measuring site in ankylosing spondylitis is best to detect bone loss and what predicts the decline: results from a 5-year prospective study /A. Deminger [et al]// *Arthritis Res Ther.* – 2017. – 19(1). – P. 273.
- [232] Wimalawansa S.J. Vitamin D deficiency: effects on oxidative stress, epigenetics, gene regulation, and aging /S.J. Wimalawansa// *Biology.* – 2019. – V.80, №2. – P. 30. DOI: 10.3390 / biology8020030.

Список публикаций соискателя учёной степени

Статьи в рецензируемых журналах

- [1–А] Мирзовалиев О.Х. Остеопороз в ассоциации с ревматическими заболеваниями /С.М. Шукурова, О.Х. Мирзовалиев// Ж. «Вестник Академии медицинских наук Таджикистана». – Душанбе. – 2020. – №1 – С. 71-77.
- [2–А] Мирзовалиев О.Х. Реальная практика использования лекарственных средств и оптимизация терапии у больных остеоартритом в ассоциации с остеопорозом /О.Х. Мирзовалиев, С.М. Шукурова, У.З. Асомиддинов, М.Э. Раджабзода// Ж. «Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана». – Душанбе. – 2021. – Т.11, №1. – С. 40-48.
- [3–А] Мирзовалиев О.Х. Характеристика остеопороза у больных с ревматическими заболеваниями /О.Х. Мирзовалиев, С.М. Шукурова// Ж. «Здравоохранение Таджикистана» – Душанбе. – 2021 г. – № 3. – С. 48-54.
- [4–А] Мирзовалиев О.Х. Клинико-функциональные предикторы остеоартрита в ассоциации с остеопорозом /О.Х. Мирзовалиев// «Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения». – Душанбе. – 2021. – №239. – С. 39-46.

Статьи и тезисы в публикациях конференции

- [5–А] Мирзовалиев О.Х. Оценка реальной практики назначения лекарственных средств больным остеоартрозом и остеопорозом /О.Х. Мирзовалиев, С.М. Шукурова// Материалы ежегодной XXVI научно-практической конференции ИПО в СЗ РТ «Новые направления развития медицинской науки и образования». – Душанбе. – 2020. – С.39.
- [6–А] Мирзовалиев О.Х. Характеристика остеопороза у больных гоноартрозом /О.Х. Мирзовалиев, С.М. Шукурова// Материалы ежегодной XXVI научно-практической конференции ИПО в СЗ РТ «Новые направления развития медицинской науки и образования». – Душанбе. – 2020. – С.40.
- [7–А] Мирзовалиев О.Х. Частота остеопороза у больных гоноартрозом /О.Х. Мирзовалиев, С.М. Шукурова, Х.В. Саидов, Х.Т. Мирзовалиев//Материалы

ежегодной XXVII научно-практической конференции ИПО в СЗ РТ «Современные достижения медицинской науки и образования за годы независимости». – Душанбе. – 2021. – С.82.

- [8–А] Мирзовалиев О.Х. Ревматические болезни и остеопороз /С.М. Шукурова, О.Х. Мирзовалиев// Материалы ежегодной XXVII научно-практической конференции ИПО в СЗ РТ «Современные достижения медицинской науки и образования за годы независимости». – Душанбе. – 2021. – С.104-105.

Регистрационный бланк

Ф.И.О. _____
 Дата рождения: _____ Стаж работы: _____ лет.
 Место работы: _____
 Должность: _____
 Телефоны: _____
 e-mail: _____

Пожалуйста, ответьте на следующие вопросы:

1. Как часто Ваши пациенты предъявляют жалобы на боли в суставах?
 а) часто; б) не так часто; в) редко; г) крайне редко.

2. Скольким пациентам в неделю Вы ставите диагноз остеоартрит? а) менее пяти; б) от 5 до 10; в) более 10; г) крайне редко.

3. Скольким пациентам в неделю Вы ставите диагноз ревматоидный артрит?
 а) менее трех; б) от 3 до 5; в) более 5; г) крайне редко.

4. Какова Ваша тактика при обнаружении патологии суставов у своих пациентов?

а) лечу самостоятельно;

б) направляю к ревматологу, невропатологу, инфекционисту (подчеркните свой вариант);

в) направляю к другому специалисту _____

5. Какие препараты Вы предпочитаете назначить при суставном синдроме?
 (подчеркните свой вариант)

А) НПВП: (диклофенак, ибупрофен, кеторолак, индометацин, лорноксикам, кетопрофен, ациклофенак, мелоксикам, теноксикам);

Б) Внутрисуставно (кеналог, дипроспан, гидрокартизон, лорноксикам).

6. Какие препараты Вы назначаете при ревматоидном артрите?

А) Базисная терапия: метотрексат, сульфасалазин, методжект, делагил, другое _____

Б) Глюкокортикостероиды: (преднизолон, метипред, солюмедрол, дексаметазон, дипроспан, гидрокартизон, кеналог) другое _____

7. Опишите Ваше отношение и предложения к данному семинару.

