

ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали
ибни Сино»

УДК 616.728.3-002

На правах рукописи

ДАВЛАТЗОДА АСЛАМ ДАВЛАТ

**КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОГО
ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ, ОСНОВАННОЙ НА
СОВРЕМЕННОЙ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ
ЗАБОЛЕВАНИЯ**

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Саидов Ё. У.

Душанбе – 2022

Оглавление

Перечень сокращений и условных обозначений	4
Введение	6
Общая характеристика исследования	9
Глава 1. Клинико-фармакоэкономические аспекты комплексной терапии пациентов с первичным остеоартритом коленных суставов I, II и III стадии, основанной на принципах современной терапевтической стратегии заболевания - современное состояние проблемы	16
1.1. Первичный остеоартрит: этиопатогенетические аспекты, вопросы распространенности, классификации, факторов риска и коморбидности	16
1.2. Первичный остеоартрит коленных суставов: факторы риска развития и прогрессирования, возможности ранней диагностики (в рамках «концепции раннего первичного идиопатического ОА»), вопросы коморбидности	23
1.3. Современная фармакотерапевтическая стратегия первичного остеоартрита: основные принципы и общая характеристика	29
1.4. Фармакоэкономические аспекты применения симптом - и структурно-модифицирующих препаратов у больных первичным остеоартритом, основанные на принципах современной терапевтической стратегии заболевания	36
Глава 2. Материал и методы исследования.....	41
2.1. Исходная клиническая характеристика обследованных больных с первичным остеоартритом коленных суставов.....	41
2.2. Методы исследования.....	47
2.2.1.Лабораторные и инструментальные методы исследования	51
2.2.2. Специальные методы исследования:	52
2.3. Статистические методы исследования	54
Глава 3. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности применения симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в интенсивном режиме у пациентов с первичным остеоартритом коленных суставов I, II и III стадии, основанной на современной терапевтической стратегии заболевания	55
3.1. Клинико-лабораторные и инструментальные отличительные особенности больных с развернутым первичным ОА КС, современные подходы к ранней	

диагностики заболевания, ретроспективный анализ и оценка приверженности больных к лечению СМП	55
3.2. Комплексный анализ и изучение эффективности применения современных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в интенсивном режиме у пациентов с первичным остеоартритом коленных суставов I, II и III стадии в реальной клинической практике.....	70
Глава 4. Клинико-фармакоэкономический анализ и оценка результатов комплексной дифференцированной терапии в интенсивном режиме у пациентов с первичным ОА КС I, II III стадии, основанном на современной терапевтической стратегии заболевания	88
4.1. Методический подход и выбор критериев для оценки клинико-фармакоэкономической эффективности использования современных СМП в терапии первичного ОА КС	88
4.2 Результаты ФЭК-исследования - анализа «затраты-эффективность» у пациентов первичным ОА КС I, II и III стадии.....	100
Глава 5. Обзор результатов исследования.....	107
Выводы.....	128
Список литературы.....	131

Перечень сокращений и условных обозначений

ACR	- American College of Rheumatology (Американская коллегия ревматологов)
CER	- Cost-effectiveness ratio (коэффициент «затраты эффективность»)
EULAR	- European League against Rheumatism (Европейская антиревматическая лига)
T2T	- Treat to target (Лечение до достижения цели)
WOMAC	- Western Ontario and McMaster University
АГ	- артериальная гипертензия
АРР	- Ассоциация ревматологов России
АСГ	- артросонография
ВАШ	- визуальная аналоговая шкала
ГК	- глюкокортикоиды
ГлК	- гиалуроновая кислота
ГС	- глюкозамина сульфат
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИЛ-6	- интерлейкин-6
КВП	- кардиоваскулярная патология
КС	- коленный сустав
МРТ	- магнитно-резонансная томография
МС	- метаболический синдром
НПВП	- нестероидные противовоспалительные препараты
ОА	- остеоартрит
ППР	- препараты первого ряда
ПСТ	- препараты сопутствующей терапии
РА	- ревматоидный артрит
РЗ	- ревматические заболевания
СД	- сахарный диабет
СМП	- структурно-модифицирующие препараты

СРБ	- С-реактивный белок
ССО	- сердечно-сосудистые осложнения
СХК	- субхондральная кость
ТДР	- тревожно-депрессивные расстройства
ФНО-а	- фактор некроза опухоли альфа
ФР	- факторы риска
ФЭК	- фармакоэкономический
ХС	- хондроитина сульфат

Введение

Актуальность темы исследования.

Первичный остеоартрит (ОА), при котором в орбиту патологических нарушений, наряду с суставным хрящом вовлекаются все структурные компоненты сустава как целостного органа, является наиболее распространенным хроническим ревматическим заболеванием, с которым связаны значительные страдания, снижение качества жизни и потеря трудоспособности сотен миллионов людей во всем мире [Каратеев А.Е. и др., 2018; Лиля А.М. и др., 2019; Алексеева Л.И. и др., 2020; Nelson F. R. et al., 2018].

Многочисленные сведения, представленные в литературе последних лет свидетельствуют о том, что, с одной стороны, хроническое низкоинтенсивное («Low-grade») воспаление и системные метаболические нарушения играют ключевую роль в патогенезе первичного ОА, а с другой стороны, - они же создают серьезные предпосылки для прогрессирующего снижения устойчивости структурных компонентов сустава (прежде всего суставного хряща и субхондральной кости - СХК) к механическому стрессу и тем самым выступают в роли важнейших факторов риска (ФР) прогрессирования заболевания [Лила. А.М. и др., 2019; Портянникова О.О. и др., 2019; Scanzello C.R., 2017; Tootsi K. et al., 2019].

Последние два десятилетия ознаменовались достижением существенного прогресса в изучении сложных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой первичного ОА. В этом аспекте наиболее важными успехами в проблеме первичного ОА являются: а) расшифровка ряда ключевых звеньев патогенеза заболевания и улучшение возможности его ранней диагностики; б) разработка и широкая имплементация основных принципов и задач современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в реальную клиническую практику; в) внедрение в ревматологическую практику новых структурно-модифицирующих препаратов (СМП), показавших свою высокую эффективность

и выпускаемых в различных формах [Алексеева Л.И. и др., 2019; Каратеев А.Е. и др., 2020; Gazeley D.J. et al., 2018; Boesen M. et al., 2019].

В то же время, как весьма справедливо отмечают многие исследователи, обоснованный оптимизм врачей-ревматологов, обусловленный высокой эффективностью инновационных лекарственных средств в лечении первичного ОА самым непосредственным образом наталкивается на высокую стоимость этих препаратов [Лила А.М., 2019; Майко О.Ю., 2020; Altman R.D. et al., 2017; Cole B.J. et al., 2018]. В этом аспекте экономический вопрос в проблеме имплементации в практическую деятельность основных принципов и рекомендаций современной фармакотерапевтической стратегии при лечении пациентов с первичным ОА приобретает более важное значение, что в итоге требует пересмотреть целесообразность применения препаратов как симптоматического ряда, так и СМП через призму их экономической доступности, на основе тщательного анализа и оценки результатов фармакоэкономических (ФЭК)-исследований [Алексеева Л.И. и др., 2019; Сарвилина И.В. и др., 2019; He W.W. et al., 2017].

Однако, несмотря на чрезвычайную важность фармако-экономического вопроса в полноценном внедрении основных принципов и рекомендаций данной стратегии при лечении пациентов с первичным ОА в реальную клиническую практику, встречаемые в современной литературе результаты по изучению этой проблемы имеют чаще всего фрагментарный характер, при этом в них присутствует фактор субъективизма и гипотетичности, в связи с чем они по-прежнему нуждаются в более глубоком изучении [Лила А.М. и др., 2019; Майко О.Ю., 2020; McAlindon T.E. et al., 2017].

В целом все вышеизложенное, с одной стороны, еще больше укрепляет положение о медицинском и социальном значении ОА, а с другой, - позволяет рассматривать его как одно из самых тяжелых и высокочастотных хронических заболеваний человека с тяжелой экономической нагрузкой на систему национального здравоохранения любого государства и требует долгосрочного и дорогостоящего лечения.

Степень научной разработанности изучаемой проблемы. Несмотря на достигнутый существенный прогресс в проблеме первичного ОА, вопросы связанные с одной стороны, с ранней диагностикой заболевания, реалистической оценкой коморбидного фона и приверженности больных к лечению [Кудинский Д.М. и др., 2019; Алексеева Л.И. и др., 2020; Каратеев А.Е. и др., 2020; Gazeley D.Y. et al., 2018], а с другой, - существующие сложности в имплементации современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в реальную клиническую практику и неполное решение ряда вопросов экономического характера о необходимости использования современных препаратов симптоматического ряда и СМП у пациентов с первичным ОА по-прежнему остаются дискуссионными и требуют дальнейшего исследования [Денисов Л.Н. и др., 2018; Каратеев А.Е. и др., 2019; Алексеева Л.И. и др., 2021].

Таргетное и эффективное лечение пациентов с первичным ОА диктует необходимость идентификации группы так называемого «особого внимания», имеющие ФР с высоким прогностическим рейтингом в отношении более быстрого прогрессирования и формирования неблагоприятных функциональных исходов, требующих активного наблюдения, комбинированной и дифференцированной терапии и комплексной реабилитации [Каратеев А.Е., 2018; Алексеева Л.И. и др., 2019; Nelson F.R. et al., 2018].

Связь исследования с программами (проектами), научной тематикой.

Научная работа связана с инициативной темой кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ имени Абуали ибни Сино» «Ремматические и неревматические поражения сердца и сосудов: эпидемиология, половая избирательность, коморбидность, диагностика и лечение» (Государственный регистрационный номер 0105ТД161).

Общая характеристика исследования

Цель исследования – сравнительный анализ и оценка клинико-фармакоэкономической эффективности применения современных препаратов симптоматического ряда и СМП у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии, основанных на современной фармакотерапевтической стратегии заболевания.

Задачи исследования:

1. Изучить и оценить эффективность современных рекомендаций в ранней диагностики первичного ОА КС и приверженности больных к лечению.
2. Идентифицировать распространенность коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА КС в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания.
3. Изучить и сравнительно оценить эффективность комбинированного применения современных СМП в различных лекарственных формах и препаратов симптоматического ряда в терапии первичного ОА КС I, II и III стадии.
4. Идентифицировать наиболее приемлемые критерии оценки эффективности фармакотерапии ОА в рамках ФЭК-анализа и сравнительно оценить затратную эффективность комбинированного применения современных СМП и препаратов симптоматического ряда в терапии первичного ОА КС в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания.
5. Осуществить поиск факторов, влияющих на затратную эффективность терапии первичного ОА КС в интенсивном режиме и представить современный алгоритм по выбору эффективных и экономически оправданных схем лечения заболевания.

Объект исследования. Объектом исследования служили 103 больных (78 женщин и 25 мужчин) с достоверным диагнозом первичного ОА КС I, II и III стадии, которые в период с 2019 г. по 2022 г. находились на стационарном

обследование в ревматологическом отделении Городского медицинского центра (ГМЦ) № 2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе.

Предмет исследования. Предметом исследования являлись возможности ранней диагностики первичного ОА КС в реальной клинической практике, подходы к реалистической оценке коморбидного и/или мультиморбидного фона и приверженности к лечению у пациентов с первичным ОА КС, сравнительный анализ и оценка клинико-фармакоэкономической эффективности применения современных препаратов симптоматического ряда и СМП в различных лекарственных формах у пациентов данной категории в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания.

Научная новизна исследования. Установлено, что ранняя диагностика первичного ОА КС, из-за чрезвычайной гетерогенности как патогенетических механизмов, так и клинического сценария заболевания, по-прежнему, остается сложной задачей и нуждается в использовании комплексного подхода. В этом аспекте впервые приведена рейтинговая значимость некоторых характеристик хронического мультифакторного болевого и суставного синдромов в ранней диагностики первичного ОА КС и ключевой роли данных АСГ и МРТ коленных суставов в окончательной верификации диагноза.

Показано, что мультиморбидный сценарий с высокой распространенностью сердечно-сосудистых осложнений (ССО) коронарогенного генеза и отдельных компонентов метаболического синдрома (МС) является практически постоянным спутником пациентов с развернутым первичным ОА КС. Впервые установлено наличие тесных патогенетических связей – признаков «коморбидного патогенеза» между первичным ОА, МС и ССО коронарогенного генеза, что самым серьезным образом негативно модифицирует течение ОА и диктует необходимость оптимизации и интенсификации терапевтической стратегии заболевания в целом, что требует дополнительных финансовых затрат.

Впервые среди пациентов с первичным ОА КС была идентифицирована группа больных - «группа особого внимания», у которых имели место ФР неблагоприятного прогноза в отношении быстрого прогрессирования

заболевания, требующих перевод терапии в более интенсивный режим и комплексную реабилитацию.

Впервые установлено, что таргетное применение современных СМП в различных лекарственных формах как в виде моно-, так и комбинированной терапии эффективно и положительно модифицирует все клинико-лабораторные и инструментальные симптомы первичного ОА КС (особенно в ранних стадиях заболевания) и максимально ограничивает прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и тем самым создает серьезные предпосылки для замедления прогрессирования заболевания. При этом обосновано представлено наличие у современных СМП (включая препараты гиалуроновой кислоты - ГЛК) собственной анальгетической и противовоспалительной активности.

В процессе ФЭЖ-исследования с целью изучения результатов сравнения затратной эффективности при использовании современных СМП и препаратов сопутствующей терапии (ПСТ) впервые было установлено, что: а) полугодовые затраты на отдельно взятые препараты как из группы СМП, так и ПСТ носят динамический характер; б) среди современных СМП применение структума в терапии раннего первичного ОА КС имеющего наиболее низкие значения коэффициента Cost-effectiveness ratio (CER), является наиболее оправданным и целесообразным с экономической точки зрения; в) если суммарные (курсовые) затраты на ПСТ были наименьшими у пациентов I группы (17055,5 сомони), то у пациентов III группы наоборот наблюдались самые высокие затраты на курсовое применение препаратов данной подгруппы (80893,2 сомони); г) ведущими факторами, наличие которых в конечном этапе определяет объем курсовых затрат у пациентов с первичным ОА КС, являются степень эффективности препаратов первого ряда - ППР (структум, артра), активное участие (приверженность) пациента в лечебном процессе, минимальный уровень коморбидного фона и, что особенно важно - раннее начало активной терапии сразу же после верификации диагноза раннего первичного ОА КС; д) индекс WOMAC, суммарный и количество больных (%) прекративших прием НПВП в зависимости от степени

эффективности СМП являются наиболее оправданными и приемлемыми параметрами в оценке эффективности фармакотерапии первичного ОА КС в рамках ФЭК- анализа и оценки эффективности СМП.

Теоретическая и научно-практическая значимость исследования.

Установленная рейтинговая значимость отдельных характеристик хронического мультифакторного болевого и суставного синдромов в ранней диагностики первичного ОА КС и ключевая роль данных АСГ и МРТ коленных суставов в окончательной верификации диагноза, наличие тесных патогенетических связей - признаки «коморбидного патогенеза» между первичным ОА, МС и ССО коронарогенного генеза и результаты, полученные при сравнительном клинко-фармакоэкономическом анализе и оценки эффективности современных симптом - и структурномодифицирующих препаратов в терапии первичного ОА I, II и III стадии, имеют большое теоретическое значение.

Полученные научные результаты и практические рекомендации могут быть использованы в учебном процессе медицинских ВУЗов.

Идентифицированные при целенаправленном поиске наиболее типичные отличительные особенности хронического мультифакторного болевого и суставного синдромов, типичные объективные симптомы и данные, полученные с помощью АСГ и МРТ суставов позволяют верифицировать диагноз раннего первичного ОА КС в реальную клиническую практику.

Широкое применение современных клинко-лабораторных методов диагностики является наиболее оправданным подходом в своевременной диагностики коморбидных и мультиморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА КС, которые отличаются высокой распространенностью, гетерогенностью патогенетических механизмов и сложностью ранней диагностики.

Высокая клинко-фармакоэкономическая эффективность применения современных препаратов симптоматического ряда (НПВП, глюкокортикоиды - ГК) и СМП (структум, артра, алфлутоп), и препаратов ГлК – (остенил, остераж) в различных лекарственных формах в комплексной терапии пациентов с ОА КС I, II

и III стадии, основанной на принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, требует широкого внедрения данных препаратов в таргетную терапию пациентов данной категории.

Положения, выносимые на защиту:

1. Ранняя диагностика первичного ОА КС по-прежнему остается сложной задачей и требует комплексного подхода и широкого применения современных клиничко-лабораторных и инструментальных (прежде всего АСГ и МРТ суставов) методов диагностики.

2. Коморбидные и мультиморбидные заболевания, прежде всего МС и кардиоваскулярная патология (КВП) коронарогенного генеза у пациентов с первичным ОА КС отличаются высокой распространенностью, сложностью ранней диагностики и наличием тесных патогенетических связей - признаков «коморбидного патогенеза», что самым серьезным образом негативно модифицирует течения ОА и диктует необходимость оптимизации и интенсификации терапевтической стратегии заболевания в целом, что требует дополнительных финансовых затрат.

3. Современные подходы к дифференцированному и клиничко-фармакоэкономическому анализу и оценке эффективности применения современных препаратов симптоматического ряда (НПВП, ГК) и СМП (структум, артра, алфлутоп), и препаратов ГлК (остенил, остераж) в различных лекарственных формах в комплексной терапии пациентов с ОА КС I, II и III стадии, основанной на принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания.

4. Поиск и идентификация факторов наличие которых в конечном этапе определяет объем курсовых затрат на применение препаратов симптоматического ряда и СМП в активной терапии пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии.

Степень достоверности результатов. Достоверность полученных результатов и положений данной диссертационной работы определяется правильно выбранным направлением исследования с учетом данных, представленных в литературе последних лет, а также четким соответствием

поставленной цели и определенных для ее решения задач, комплексным обследованием пациентов с использованием современных высокоинформативных методик и применением адекватных методов лечения, основанных на современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА. Работа выполнена на достаточном клиническом материале: исследуемую группу составили 103 пациента с достоверным диагнозом раннего и развернутого первичного ОА КС. Все больные прошли тщательное и многоплановое обследование по единому протоколу.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности (с обзором и областью исследований). Диссертационная работа выполнена в соответствии с Паспортом ВАК при Президенте Республики Таджикистан (РТ) по специальности 14.01.04 – Внутренние болезни и соответствует подпунктам 3.4 (Этиология, патогенез, факторы риска, генетика заболеваний внутренних органов); 3.7. (расстройства функций внутренних органов как у больного, так и у здорового взрослого человека); 3.8. (Клинические проявления заболеваний внутренних органов).

Личный вклад соискателя ученой степени в исследовании. Весь спектр работы, направленный на выполнение основной идеи диссертации, его планирование и практическая реализация, выбор методов исследования, сбор первичного материала, тщательный анализ и оценка полученных результатов были осуществлены автором данной работы совместно с научным руководителем. Диссертант самостоятельно выполнял подбор и обследование пациентов с первичным ОА КС в соответствии с поставленными задачами диссертационной работы.

Автор провел тщательный анализ и оценку основных клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих эффективность проводимой терапии у больных первичным ОА КС. Анализ, систематизация и статистическая обработка данных выполнена лично автором.

Апробация и реализация результатов диссертации (доклад основных положений диссертации на конференциях, заседаниях, семинарах, при

чтении докладов в образовательных учреждениях). Результаты исследований доложены и обсуждены на 66 и 67 годичных научно-практических конференциях ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2019-2021 гг.), XV-XVI научно-практических конференциях молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (Душанбе, 2020-2021 гг.) и V Евразийском Конгрессе ревматологов (Москва, 2020 г.), VII съезде ревматологов России (Москва, 2021 г.), заседании межкафедральной проблемной комиссии по терапевтическим дисциплинам ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (21.06.2021 г., №4).

Публикации по теме диссертации. Основные положения и научные результаты диссертационного исследования опубликованы в 10 печатных работах, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте РТ для публикации основных результатов диссертационных работ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 167 страницах компьютерного текста и состоит из введения, четырех глав (обзора литературы, характеристики материала и описания методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов), выводов, практических рекомендаций и библиографии. Материалы диссертации иллюстрированы 15 рисунками и 17 таблицами. Библиографический указатель содержит 328 источников, из них 205 на русском языке и 123 – на иностранных языках.

Глава 1. Клинико-фармакоэкономические аспекты комплексной терапии пациентов с первичным остеоартритом коленных суставов I, II и III стадии, основанной на принципах современной терапевтической стратегии заболевания - современное состояние проблемы

1.1. Первичный остеоартрит: этиопатогенетические аспекты, вопросы распространенности, классификации, факторов риска и коморбидности

Первичный ОА является наиболее распространенной патологией суставов с тенденцией прогрессирования заболевания, которое вызывает серьезные страдания у многих пациентов, разрушая социальные связи, приводя к изоляции от общества, утрате трудоспособности, значительно снижая качество жизни, сопровождается значительными финансовыми затратами не только для самого больного, но и для его близких людей, а также и для всего государства в целом [9,17,21,56,68,80].

Остеоритрит, согласно современным представлениям, не является единой нозологической формой, а представляет гетерогенную группу патологий различной этиологии, объединенных по своим схожим биологическим, клинимоρφологическим признакам и исходам [8,83,153,159,287]. Установлено, что сходство как морфологических, так и клинических проявлений, и исходов этих болезней определяет общность подходов к их диагностике и лечению [8,174,176,192,234,238]. Патологический процесс при ОА характеризуется поражением всех структурных компонентов сустава: прежде всего суставного хряща и СХК, а также синовиальной оболочки суставной капсулы и всех периастикулярных тканей [6,59,77,150,179].

Наблюдаемый на сегодняшний день значительный прогресс в решении проблемы ОА, особенно в изучении сложных и дискуссионных вопросов, таких как ФР, патогенез, фармакотерапия возможных осложнений, исходы и прогноз заболевания, позволили современным исследователям представить наиболее отличительные особенности клинического сценария первичного ОА: а) наиболее характерные исходы - хронический болевой синдром, функциональная

недостаточность суставов (ФНС) (вследствие прогрессирующего поражении всех структурных компонентов сустава), эндопротезирование суставов [22,45,65,229,287,309]; б) осложнения: хронический рецидивирующий реактивный синовит и периартриты, инсомния, высокий риск развития расстройств тревожно-депрессивного характера у подавляющего большинства пациентов [5,35,79,84,295,321]; г) прогноз: благоприятный исключительно на фоне ранней диагностики, таргетного лечения, основанного на принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [242,268,286,305,307,316].

Проведенные в последние годы многочисленные рандомизированные исследования показывают, что первичный ОА, который как правило дебютирует у людей в возрасте старше 40 лет, является самым распространенным хроническим заболеванием ревматического профиля, частота встречаемости которого наблюдается предположительно у 10-15% населения всего мира [8,56,211,212,270]. По данным, представленным в работах экспертов European League Against Rheumatism (EULAR) и Ассоциация ревматологов России (АРР) [8,17,206] число пациентов с ОА в таких странах Европейского Союза, как ФРГ, Англия, Италия, Испания и Франция достигает до 81 миллиона, а общее количество таких больных в России, Бразилии, Индии и Китае насчитывается свыше 383 миллионов. Считается, что основными факторами, которые объясняют, как высокую распространенность ОА, так и высокий темп ежегодного роста числа пациентов данной категории являются увеличение продолжительности жизни и постоянное увеличение количества людей с ожирением и МС в целом [8,46,243,257,281,304].

В то же время многие исследователи отмечают, что существует ряд причин, наличие которых существенным образом затрудняет определение истинной распространенности первичного ОА: а) отсутствие тесной ассоциативной взаимосвязи между клинической картиной заболевания и данными инструментальных методов диагностики (рентгенография, АСГ и МРТ суставов);

б) отсутствие клинических симптомов заболевания у значительной части рентгенопозитивных больных [8,46,190,240,294,311].

В современном клиническом сценарии первичного ОА наблюдается высокая частота встречаемости поражения наиболее нагруженных и вместе с тем функционально важных суставов - коленных и тазобедренных [2,11,20,27,64]. Высокая встречаемость и прогрессирующий характер поражения КС и тазобедренных суставов при первичном ОА, с одной стороны серьезным образом ухудшает качество жизни и ограничивает трудоспособность больных, а с другой, - представляет серьезную социально-экономическую проблему [2,6,20,25,61,73,125].

Первичный ОА обычно не оказывает непосредственное влияние на ухудшение жизненного прогноза больных, однако заболевание считается одной из ведущих причин избыточной преждевременной потери трудоспособности и развитие стойкой инвалидности [8,14,25,80,98,112]. Установлено, что по указанным качествам первичный ОА уступает только ишемической болезни сердца (ИБС) [14,81,90,112,189]. Подтверждением этому являются данные, которые были приведены ВОЗ в отчете о социально-экономических последствиях хронических патологий суставов. В данном отчете указано, что в общей структуре всех причин утраты трудоспособности первичный ОА КС среди женщин находится на 4-й позиции, а среди мужчин - на 8-ой позиции [8,49,68,81,112,292].

Согласно современным данным, в проблеме первичного ОА, особенно с поражением КС и тазобедренных суставов кумулируются основополагающие вопросы, связанные с социально-экономическими аспектами хронических заболеваний ревматического профиля [23,68,76,81,182,287]. В этом аспекте установлено, что высокая и повсеместная распространенность первичного ОА КС, в т.ч. у пациентов трудоспособного возраста, существующие сложности в ранней диагностики и адекватной терапии, неуклонно-прогрессирующий характер заболевания, являются факторами, которые определяют высоко неблагоприятные социально-экономические последствия первичного ОА [4,17,222,273,281,298]. Вышеперечисленные отличительные особенности первичного ОА КС в конечном

итоге, с одной стороны негативно отражается на трудоспособности больного и значительно снижают его качество жизни, а с другой, - они становятся причиной разрушения социальных связей, приводят к социальной изоляции большинства больных, а также к развитию у более 24% пациентов тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) и дестабилизации коморбидных заболеваний [81,90,121,147,302,313].

В целом, всё вышеперечисленное свидетельствует о медицинской и социальной значимости проблемы первичного ОА КС, который характеризуется хроническим течением и требует больших финансовых затрат [8,68,76,90,191].

Наблюдаемый с начала нынешнего столетия значительный прогресс в своевременной диагностике первичного ОА, изучении особенностей механизма его и определении ФР развития и прогрессирования заболевания, обладающих высоким прогностическим рейтингом, а также широкое внедрение современных принципов фармакотерапевтической стратегии при лечении таких пациентов в практической ревматологии способствовали коренному пересмотру существующих ранее представлений о природе первичного ОА [156,181,271,300,314].

До недавнего времени многие исследователи первичный ОА представляли, как своеобразный дегенеративный и деформирующий процесс, развивающийся в результате естественного и эволюционного старения организма и возрастного «износа» суставных поверхностей [5,8,68,113,274]. Само название этого заболевания, которое и по настоящее время имеет широкое применение в практической ревматологии - «остеоартроз» в определенной степени является подтверждением вышеизложенного.

Последние годы постепенно формировалось новое и весьма реалистическое понимание патогенеза первичного ОА. На сегодняшний день первичный ОА считается мультифакторной патологией, то есть на его развитие и прогрессирование оказывает влияние большое количество разнообразных факторов [124,197,254,280,304]. По мнению многих авторов вследствие гетерогенности и большого количества факторов, оказывающих влияние на

развитие первичного остеоартрита, рекомендуется объединение данных факторов в отдельные группы: а) системные факторы (пол, состояние эндокринной системы, наследственность); б) местные факторы (повреждения, изменение суставной оси, механический фактор, снижение мышечного тонуса и т.д.; в) внешние факторы (ожирение, профессиональные причины) [8,17,32,33,75,100]. В целом по современным представлениям о этиологии и патогенезе первичного ОА, определение заболевания предполагает участие целого комплекса патологических нарушений в развитие и прогрессирование болезни [8,68,37,75].

Итоговые результаты многолетнего изучения существующих сложностей в проблеме первичного ОА свидетельствуют о том, что в сложном, многокомпонентном и гетерогенном патогенезе заболевания ключевую роль играет прогрессирующее снижение устойчивости всех структурно-анатомических структур сустава (мышц, хряща, СХК, синовиальной оболочки, связочного аппарата, и др.) к механическому стрессу на фоне персистирующего низкоинтенсивного катаболического воспаления [235,269,272,300,306,312]. Последствиями этого многокомпонентного и неуклонно прогрессирующего патологического процесса являются постепенное разрушение структур сустава и неуклонное развитие дегенеративно-дистрофических структурных изменений: замена высокодифференцированной ткани и межклеточного матрикса фиброзной тканью, неоангиогенез, гетеротопическая осификация, приводящая к структурно-функциональному ремоделированию всех структурных компонентов сустава как целостного органа [68,74,75,274,280,287].

В течение многих десятилетий во взглядах исследователей доминировало мнение о том, что в патогенезе первичного ОА доминирующую роль играет поражение суставного хряща, а не СХК и прогрессивное сужение суставной щели [8,10,47,50,113,154]. Однако в последние годы ситуация подверглась коренному пересмотру. В результате многие исследователи пришли к заключению, что в сложном и многокомпонентном патогенезе первичного ОА патологическое ремоделирование СХК (нарушение естественной архитектоники СХК с усилением костной резорбции и замедлением костеобразования, неадекватная

минерализация) и провоспалительные цитокины, прежде всего ИЛ-1 и ФНО-а, играют ключевую роль [6,10,47,52,68,287]. Показано, что именно тесная ассоциативная взаимосвязь патологического ремоделирования СХК и гиперпродукции провоспалительных медиаторов отражает суть современных представлений о патогенезе первичного ОА [47,68,149,217,272,309].

В последние годы в результате полученных успехов в малоизученных вопросах, связанных с проблемой первичного ОА, многие ученые начали пересматривать данные об особенностях развития заболевания, в результате чего заметно изменилось их представление о значимости хронического вялотекущего воспалительного процесса как непосредственно в развитии первичного остеоартрита, так и в его прогрессировании [8,68,192,235,269,274]. Многие современные исследователи считают, что именно хронический низкоинтенсивный («Low-grade») воспалительный процесс приводит к развитию ОА и его прогрессированию [8,68,223,235,269,272].

Как известно, в процессе физиологической деятельности органов и тканей естественным приспособительным механизмом считается наличие компонентов низкоинтенсивного воспаления, отражающих активность «резидентных» макрофагов и местной выработки некоторых провоспалительных медиаторов (в т.ч. протеолитические ферменты) [68,217,254,300,309]. На фоне постоянного присутствия как статистической, так и динамической нагрузки - «механический стресс» во всех структурно-анатомических компонентах сустава естественным образом постоянно присутствуют изменения дегенеративно-приспособительного характера. При этом в этот процесс вовлекаются такие высокоспециализированные клетки как хондроциты, остециты, синовиальные фибробласты и элементы межклеточного матрикса (МКМ) [8,68,216,235,272,274]. Также было определено, что при остеоартрите пораженные клетки и элементы межклеточного матрикса играют роль источника молекулярного фрагмента, связанного с повреждением (DAMP - damage-associated molecular pattern) [8,68,180,192,216]. Вследствие этого происходит чрезмерная выработка большого количества различных биологических веществ (в первую очередь ФНО-а,

интерлейкина-6 и ЦОГ2), которые обладают способностью к активации клеток «воспалительного ответа» [52,68,219,223,271]. В результате синтеза провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов возникает субклинический воспалительный ответ (катаболическая форма воспаления), который в нормальных условиях предшествует восстановительным процессам и способствует нормализации тканевой структуры [8,68,223,271,300]. Параллельно происходит выработка провоспалительных цитокинов, а также ряда ферментов, продуцирующих ММП, которые и приводят к развитию субклинического воспаления, «катаболической формы воспалительного процесса», предшествующего репаративным процессам и завершающегося после восстановления тканевой структуры [55,68,235,272,300,308].

Однако вышеизложенный сценарий, отражающий естественную природу «катаболического воспаления», реализуется только при остром повреждении тканей. При первичном остеоартрите и других хронических патологиях иммуновоспалительного характера существует множество различных причин, препятствующих регрессивному течению «катаболического воспаления», так что в итоге воспалительный процесс постепенно приобретает черты хронического низкоинтенсивного воспаления [68,219,223,271,300].

На сегодняшний день идентифицированы факторы, которые считаются причинами хронизации воспаления при ОА: а) гиперпродукция провоспалительных цитокинов, обусловленная сочетанием генетически детерминированных и приобретенных дефектов в системе иммунорегуляторных механизмов; б) присутствие стойких необратимых структурных и биомеханических нарушений в пораженных суставах; в) наличие биомеханических нарушений мультифакторного генеза в нижних конечностях [8,55,68,272,300].

Наряду с ключевой ролью хронического низкоинтенсивного («Low-grade») воспалительного процесса в патогенезе первичного ОА другим немаловажным фактором в развитии и прогрессировании заболевания считается системное метаболическое нарушение в рамках МС [218,241,274,314,315,325]. Установлено,

что у больных с первичным ОА большинство компонентов МС, прежде всего ожирение и сахарный диабет (СД) способны отрицательно модифицировать локальные воспалительные реакции в суставах и тем самым изменять естественное течение болезни [39,149,170,277,314,315].

Из данных, представленных в работах экспертов ВОЗ МС, ведущим компонентом которого является абдоминальное ожирение, имеющий характер пандемии представляет серьезную угрозу для здоровья населения [215,225,272,298,310,315]. В целом МС считается глобальной медицинской проблемой, поскольку тесно ассоциируется с развитием целого ряда заболеваний, прежде всего таких как ИБС, артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, СД, ОА и др. [8,257,275,277,298,310].

В проблеме коморбидности ОА и МС истинные этиопатогенетические аспекты ассоциативной взаимосвязи этих двух достаточно распространенных в популяции патологий остаются малоизученными и дискуссионными [136,202,241,277,325]. Однако установлено, что, с одной стороны, число больных страдающих как МС, так и ОА прогрессивно растет во всем мире, а с другой, - МС является не только ФР развития первичного ОА, но и играет значительную роль в его прогрессировании [208,225,241,272,275,310]. В этом аспекте многие исследователи считают, что наличие и постоянное присутствие МС у пациентов с ОА само по себе является независимым провоспалительным источником [202,218,226,241,275,310]. В последние годы установлено, что масса жировой ткани находится в состоянии «естественной гипоксии», из-за чего адипоциты часто подвергаются апоптозу и разрушаются и в итоге образуются мощные медиаторы воспаления, прежде всего ИЛ-1, ФНО-а, ИЛ-6 и др. [8,136,202,298,310,325].

1.2. Первичный остеоартрит коленных суставов: факторы риска развития и прогрессирования, возможности ранней диагностики (в рамках «концепции раннего первичного идиопатического ОА»), вопросы коморбидности

В современной практической ревматологии малоизученность и чрезвычайная гетерогенность не только этиопатогенетических механизмов

развития и прогрессирования первичного ОА, но и клинико-лабораторных и инструментальных симптомов заболевания, а также наблюдаемые проблемы в своевременной диагностике первичного ОА требуют дальнейшего исследования во всех указанных направлениях [8,19,38,63,68,177].

Прогресс в изучение вышеизложенных сложных вопросов в проблеме первичного ОА, с одной стороны, создает предпосылки для идентификации дополнительных ФР с высокими прогностическими значениями и ранней диагностики заболевания, а с другой, - позволит разработать инновационные и персонифицированные подходы к лечению первичного ОА с учетом современной фармакотерапевтической концепции [68,99,107,113-115].

На сегодняшний день первичный ОА, независимо от локализации патологического процесса, рассматривается как мультифакторное и гетерогенное заболевание, на развитие и прогрессирование которого влияет большое количество факторов [37,75,280,303]. Установлено, что эти факторы оказывают не одинаковое влияние в развитие и прогрессирование заболевания [30,75,120,124,304]. В этом аспекте активный поиск и идентификация ФР с высоким прогностическим рейтингом у пациентов с первичным ОА является актуальной задачей в современной практической ревматологии [32,75,124,296,303].

Большинство исследователей общеизвестных и наиболее изученных ФР развития и прогрессирования первичного ОА объединяют их в следующие группы: а) системные факторы (пол, состояние эндокринной системы, наследственность); б) местные факторы (повреждения, изменение суставной оси, механический фактор, снижение мышечного тонуса и т.д.; в) внешние факторы (ожирение и другие компоненты МС, избыточная спортивная и профессиональная нагрузка) [78,120,276,296,304,314].

Как известно в развитии и/или прогрессировании первичного ОА, независимо от локализации патологического процесса одновременно принимают участие все вышеперечисленные ФР, но в неоднородных сочетаниях [17,32,113,124,303]. Результаты, полученные в работах многих исследователей

свидетельствуют о том, что в развитие и прогрессирование первичного ОА КС в разных сочетаниях участвуют следующие ФР: возраст, этническая принадлежность, ожирение и другие компоненты МС, интенсивные спортивные и профессиональные нагрузки, женский пол, травмы в анамнезе (в т.ч. многочисленные микротравмы), минеральная плотность костей, участвующих в образовании КС, слабость четырехглавой мышцы, узелки Гебердена, наличие ОА у близких родственников и гипермобильность КС [17,32,113,120,124,280].

Ведущими специалистами Федерального государственного бюджетного научного учреждения (ФГБНУ) «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (г. Москва, РФ), которые изучили результаты 5-летнего проспективного исследования, были определены наиболее важные ФР и прогрессирования первичного остеоартрита КС. Таковыми считаются: чрезмерное увеличение массы тела и некоторые компоненты МС, наличие интенсивных болей, наличие хронической формы рецидивирующего синовита, а также определение при МРТ-исследовании отека костного мозга в субхондральных участках большеберцовой кости [8,32,124,296,303].

Вопреки широко распространенному представлению об первичном ОА как о болезни людей пожилого возраста и постоянном спутнике старения организма человека, в последние годы установлено, что пик дебюта заболевания приходится на 45-50 лет, то есть первичный ОА развивается у людей активного трудоспособного возраста [8,32,68,124]. Данное обстоятельство диктует необходимость своевременного выявления первичного ОА (в самих ранних стадиях) и его эффективной и/или агрессивной терапии, что безусловно способствует, с одной стороны, положительно модифицировать исходы заболевания (прежде всего инвалидизацию больных), а с другой, - максимально лимитировать экономические затраты на терапию заболевания [8,11,29,68,281].

Более того, наличие тесной патогенетической связи между первичным ОА и МС, постоянное присутствие хронического болевого синдрома, гиподинамия и многочисленные осложнения, связанные с проводимой терапией (прежде всего длительный прием НПВП, нередко и ГК) являются факторами, которые

дестабилизируют течение коморбидных заболеваний, прежде всего КВП, что определяет существенное снижение продолжительности жизни больных ОА [26,40,57,277,285,310].

Иновационные подходы к лечению первичного ОА, основанные на принципах современной фармакотерапевтической стратегии и к первичной и вторичной профилактике заболевания, с одной стороны, диктуют необходимость своевременной идентификации наиболее значимых в прогностическом аспекте ФР развития и прогрессирования первичного ОА, а с другой, - требуют верификации диагноза заболевания в самых ранних стадиях патологического процесса [11,68,73,75,247]. Действительно, на сегодняшний день многие ученые отмечают, что на основании результатов, полученных с учетом «концепции раннего РА» [72,102,103,325,318,319], а также благодаря внедрению и использованию основных принципов стратегии «Тreat to target - T2T» - «Лечение до достижения цели» [89,145,221,251,322], постепенно начинает формироваться и концепция «Ранний ОА» [11,68,113,252,294]. Указанные сведения говорят о том, ранняя стадия первичного ОА, независимо от локализации патологического процесса является тем важнейшим периодом, когда эффективная и/или агрессивная терапия может способствовать радикальному изменению характера течения патологии [11,68,273,281,294].

Показано, что ранняя стадия первичного ОА имеет следующие отличительные особенности: а) на данной стадии снижается способность компенсаторных механизмов организма контролировать «механический стресс», который может возникать при обычной повседневной нагрузке; б) на этой стадии в структурных компонентах сустава не наблюдаются значительные необратимые изменения; в) наблюдаются некоторые характерные симптомы ОА, определяемые с помощью АСГ, МРТ и артроскопических исследований сустава [8,11,242,249,273,306].

В недавнем прошлом в рамках определения ОА как «остеоартроз» общепринятыми классификационными критериями заболевания являлись: а) наличие характерных признаков заболевания - «болевого синдром механического

характера», видимые изменения в формах сустава и наличие хруста в области пораженного сустава во время пальпаторного исследования и при движениях; б) наличие характерных рентгенологических признаков заболевания по Келлгрону-Лоуренсу. По данным современных исследователей, ранее было всё просто - диагноз остеоартрита установлен, но в реальности проведение терапии было уже запоздалым [68,113,153,155,266].

В последнее время ситуация подверглась коренному преобразованию. В этом аспекте многие исследователи весьма аргументировано рекомендуют, что с учетом современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, наряду с применением инновационных симптом-модифицирующих препаратов и СМП, необходимым является: а) начало активной терапии в самых ранних стадиях заболевания, когда еще нет характерных рентгенологических признаков первичного ОА; б) тесный союз врача ревматолога и пациента [68,193,206,282,307].

Отсутствие общепринятых классификационных критериев самым серьезным образом затрудняет верификацию раннего первичного ОА.

Разработанные в 1991 году диагностические критерии ACR оказались безуспешными при выявлении раннего первичного ОА КС. В этом плане перспективными для своевременного выявления ОА являются критерии, предложенные в 2017 году зарубежными авторами F. Luyten et al. [317], согласно которым, ранняя диагностика первичного ОА КС должна базироваться на: а) тщательном анализе и оценке как субъективных (прежде всего болевого синдрома), так и объективных симптомов, свидетельствующих о поражении КС (в рамках первичного ОА); б) минимальной степени выраженности рентгенологических признаков заболевания (наличие I стадии ОА КС по критериям ACR); г) данных полученных при артроскопии, МРТ и АСГ коленных суставов [148,162,267,294,311,320].

По современным представлениям, ранняя диагностика первичного ОА и своевременно организованная комплексная таргетная, и по возможности персонализированная терапия [11,211,258,268,307] с применением современных

симптом-модифицирующих препаратов и СМП, направленная на агрессивный контроль симптомов, замедление прогрессирования болезни и эффективную медицинскую реабилитацию больных, а также тесный союз врача ревматолога и пациента, считаются основополагающими принципами современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [115,126,193,243,264,307].

Наряду с существующими трудностями, связанными с малоизученностью этиопатогенетических аспектов первичного ОА, его ранней диагностики и идентификации прогностически значимых ФР развития и прогрессирования этой патологии, в проблеме первичного ОА и других распространенных заболеваний ревматического профиля, другим сложным и спорным вопросом считается высокая частота встречаемости коморбидных и/или мультиморбидных болезней [4,31,98,101,138,177]. В данном аспекте весьма уместным является мнение академика Е.Л. Насонова [101,105], согласно которому в современной практической ревматологии, а также других отраслях медицины назрела большая необходимость рассмотреть все известные хронические заболевания ревматического профиля через призму «коморбидной патологии».

Анализ многочисленных литературных данных показывает, что большой интерес исследователей к проблеме коморбидности первичного ОА [4,105,116,257,275] и других распространенных ревматических заболеваний (РЗ) [98,101,128,138,149] обусловлен тем, что постоянно прогрессирующий характер большинства РЗ и проводимая комплексная терапия вызывает дестабилизацию течения коморбидной патологии и приводит к быстрому их прогрессированию, а с другой стороны - коморбидные и нередко мультиморбидные спутники в свою очередь отрицательно модифицируют течение основного заболевания и требуют оптимизации и/или интенсификации проводимой терапии с еще большими финансовыми затратами в целом.

Результаты, которые были получены в многочисленных исследованиях последних лет, свидетельствуют о том, что у больных с первичным ОА наиболее распространенными и вместе с тем прогностически высоко неблагоприятными коморбидными и нередко мультиморбидными заболеваниями являются: а) МС в

целом и отдельные его компоненты в частности [111,122,218,224,234]; б) АГ и КВП, в основном коронарогенного генеза (ИБС, ХСН) [27,40,62,67,91,104]; в) патологии желудочно-кишечного тракта - ЖКТ (прежде всего «НПВП-обусловленные») [50,53,58,63,259].

Среди наиболее распространенных коморбидных заболеваний у больных с первичным ОА большой и оправданный интерес вызывает высокая частота встречаемости МС и КВП коронарогенного генеза (у более 50% пациентов) [98,104,106,146,197,310,325]. По современным представлениям в этом своеобразном и прогностически важнейшем «треугольнике» идентифицированы ряд положений, наличие которых демонстрирует чрезвычайную важность данной проблемы: а) присутствие тесных патогенетических взаимосвязей первичного ОА как с МС, так и с КВП, а также хронический болевой синдром и связанный с ним дистресс с многочисленными ТДР [1,187,293,298,310,313], гиподинамия из-за функциональной недостаточности суставов (ФНС) и побочные эффекты лекарственных средств (в первую очередь НПВП и ГК) приводят к ускоренному прогрессированию отдельных компонентов МС и ССО коронарогенного характера, что в итоге определяет снижение продолжительности жизни пациентов с ОА [106,143,213,224,277,301]; б) с другой стороны, как МС, так и КВП самым серьезным образом негативно влияют на течение заболевания, вынуждают пересмотреть стратегию лечения патологии в целом, что влечет дополнительные финансовые расходы [91,200,213,224,277,292].

1.3. Современная фармакотерапевтическая стратегия первичного остеоартрита: основные принципы и общая характеристика

Малоизученность этиопатогенетических механизмов, сложность ранней диагностики и чрезвычайная гетерогенность не только патогенеза первичного ОА, но и клинических форм и течения заболевания, а также широкая распространенность коморбидных заболеваний и низкая комплаентность больных к лечению, превращают таргетную терапию первичного ОА в трудно разрешаемую задачу [5,68,265,269,275,308]. В этой связи многие исследователи

констатируют тот факт, что современная ревматология до настоящего времени не располагает реальными терапевтическими возможностями для достижения состояния стойкой клинической ремиссии у больных первичным ОА, особенно в развернутых стадиях заболевания [4,8,66,68,172].

Однако, несмотря на вышеизложенное, за последние 25 лет в изучении основных вопросов механизмов развития и ранней диагностики заболевания, определении более достоверных предикторов неблагоприятного течения ОА, в т.ч. связанных с коморбидными заболеваниями, были получены большие успехи, которые привели к существенному расширению подходов к патогенетической и дифференцированной терапии заболевания [267,273,278,299,304,308]. Полученный за последние годы существенный прогресс в вопросах фармакотерапии первичного ОА связан, с одной стороны, с широкой имплементацией инновационных и весьма эффективных препаратов как из группы симптом-модифицирующих препаратов, так и СМП и препаратов ГЛК [26,134,203,253,262,293], с другой, - с пересмотром тактики и оптимизацией подходов к применению этих препаратов, а также улучшением приверженности больных к лечению [108,160,172,193,307].

Основные принципы современной и многокомпонентной терапевтической стратегии первичного ОА были сформулированы поэтапно, на базе многолетнего анализа и критической оценки ежегодных рекомендаций экспертов EULAR, ACR, APP и с активным участием мирового ревматологического сообщества [2,8,206,261,279,282]. В целом терапевтическая стратегия первичного ОА требует комбинированного применения: а) нефармакологических (немедикаментозных) методов лечения; б) фармакологических методов лечения [29,107,115,119,194,253]. При этом основными задачами терапии считаются: а) максимальная минимизация ведущих клинико-лабораторных и инструментальных проявлений заболевания, прежде всего болевого синдрома и признаков воспаления в пораженных суставах (синовит) и в перепартикулярных мягких тканях (перепаритрит); б) прекращение либо максимальное снижение прогрессирующего течения патологии; в) восстановление функциональной

деятельности, повышение качества жизни и профилактики инвалидизации пациентов; г) тщательный мониторинг течения коморбидных заболеваний [8,31,50,110,187,193].

В целом по современным представлениям конечная цель таргетного лечения больных с первичным ОА является рациональная и при необходимости интенсивная обезболивающая и противовоспалительная терапия, максимальное замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов [8,10,68,106,113,153].

В современной терапевтической стратегии первичного ОА, независимо от локализации патологического процесса на первом месте стоит немедикаментозная терапия [113,118,137,153,189]. Основными составляющими компонентами немедикаментозной терапии пациентов с первичным ОА являются: а) образовательные программы, информирующие больного о природе заболевания и существующих методах лечения; б) физиотерапевтические методы лечения и лечебная физкультура; в) целенаправленное применение супинаторов, ортезов, надколенников и др. [92,153,155,193,283].

Согласно современной классификации, большой арсенал лекарственных препаратов, которые нашли широкое применение в терапии первичного ОА подразделяют на следующие группы: а) симптом-модифицирующие или симптоматические препараты быстрого действия (которые положительно модифицируют клинические симптомы ОА, прежде всего боль и воспаление) - НПВП, парацетамол, опиоидные анальгетики и ГК [50,113,129,154,236]; б) СМП замедленного действия или симптоматические препараты замедленного действия (СПЗД - SYSADOA), входящие в комплекс «базисного лечения» ОА [26,115,119,142,190,211]. Группа СМП (или СПЗД- SYSADOA) довольно обширна и объединяет большое количество разнородных лекарственных препаратов [61,115,135,144,155,194]. В отличие от препаратов симптоматического ряда или симптом-модифицирующих препаратов, с одной стороны, эффект СМП проявляется в более замедленном темпе и продолжается после окончания терапии [139,171,195,203,228,245], а с другой, - они обладают не только

анальгезирующими и противовоспалительными свойствами [165, 166, 186, 195, 244, 209], но, что особенно важно они способны замедлять прогрессирование ОА, т.е. демонстрируют «хондропротективную» и/или «хондромодифицирующую» активность [135,162,195,203,253,260].

У больных с ОА практически постоянное присутствие хронического болевого синдрома и связанный с ним дистресс с многочисленными ТДР [188,207,241,267,310,313] является не только общепризнанным предиктором прогрессирования заболевания, но и фактором преждевременной летальности больных и, что не менее важно - обострением коморбидных заболеваний [167,187,207,262,267]. В связи с чем адекватное купирование хронического мультифакторного болевого синдрома при первичным ОА приобретает весьма существенное значение [7,13,28,31,57,78]. Согласно современным рекомендациям первым шагом при проведение анальгетической терапии у больных первичным ОА с умеренными и непостоянными болями, без характерных признаков реактивного синовита является прием простых анальгетиков, прежде всего парацетамола (не более 4 мг/сут) [110,167,291].

Однако согласно разработанным в последние годы рекомендациям со стороны экспертов EULAR, ACR, APP основными лекарственными средствами в адекватной анальгетической терапии ОА считаются НПВП [41,45,50,129,146], которые традиционно занимают центральное место среди препаратов симптоматического ряда и их широкое применение обосновано считается «краеугольным камнем» в современной фармакотерапевтической стратегии ОА [45,58,126,151,231]. Поскольку, таргетное применение НПВП у пациентов с первичным ОА демонстрирует адекватное купирование ведущих клинических симптомов заболевания - болевого и суставного (синовит) [50,58,64,115,117,126].

До настоящего времени оптимальными и наиболее доступными препаратами в лечении первичного ОА являются так называемые неселективные НПВП (н-НПВП): диклофенак, ибупрофен, индометацин и др. [19,71,91,114,128,175]. Согласно литературным данным, практически все известные н-НПВП при длительном применении у пациентов с первичным ОА

демонстрируют «хондронегативное действие» [19,50,64,71,106,129]. В связи с чем последние годы в терапии заболевания, особенно у пациентов с ОА пожилого возраста с ФР заболевания ЖКТ, почек и КВП нашли широкое практическое применение, так называемые селективные НПВП - с - НПВП (мелоксикам, нимесулид, коксибы) [45,50,58,78,113,116].

Однако, следует отметить, что длительное (иногда и краткосрочное) применение всех НПВП (как селективных, так и неселективных) у больных ревматического профиля, с одной стороны, ассоциируется с развитием осложнений, нередко серьезного характера, прежде всего со стороны ЖКТ и ССС [40,58,78,106,116,126], а с другой, - с дестабилизацией течения коморбидных заболеваний [40,57,62,67,78,91], что диктует необходимость контроля состояния пациентов за весь период применения противовоспалительной и обезболивающей терапии [28,62,67,79,91,146].

Среди препаратов симптоматического ряда, наряду с НПВП широкое практическое применение в терапии первичного ОА имеют интраартикулярные введения ГК, которые также обладают мощным противовоспалительным эффектом [2,113,153,154,232,246]. Согласно современным рекомендациям основными показаниями для интраартикулярных инъекций ГК (в основном кеналога и дипроспана) являются: а) отсутствие положительного ответа на терапию НПВП (в максимальных дозах); б) наличие клинических и инструментальных (АСГ, МРТ) признаков хронического рецидивирующего синовита [2,113,154,155,206,268].

В последние годы в комплексной терапии первичного эрозивного ОА многие исследователи предлагают ряд инновационных подходов, таких как: а) применение других классов противовоспалительных препаратов - метотрексата и генно-инженерных препаратов [18,68,256,290,328]; б) локальное введение обогащенной тромбоцитами плазмы («platelet-richplasma») [11,262,316], которые не нашли еще широкого практического применения [68,201,262,318].

Эксперты из всех 3 основных профессиональных организаций в области международной ревматологии - EULAR, ACR и APP сошлись во мнении, что в

реализации современной фармакотерапевтической стратегии ОА центральное место занимает длительное таргетное применение СМП или так называемых «хондропротекторов» или СПЗД (SYSADOA) [2,24,69,94,230,297].

Итоговые результаты указанного международного семинара, а также данные, представленные в рекомендациях других международных организаций в области практической ревматологии свидетельствуют о том, что именно длительное целенаправленное применение современных СМП, включая ГС и ХС у пациентов первичным ОА является базисной или терапией первой линии [24,26,69,115,119,152]. Поскольку, в последние годы создана весьма убедительная доказательная база, результаты которой однозначно свидетельствуют о том, что длительное применение современных СМП демонстрирует прогрессивное подавление активности низкоинтенсивного («low-grade») катаболического воспаления, которое является не только «краеугольным камнем» в патогенезе первичного ОА, но и ведущим фактором прогрессирования заболевания [15,26,164,223,244,274].

В целом по современным представлениям постепенное подавление активности низкоинтенсивного катаболического воспаления («low-grade») является ключевым компонентом в хондромодифицирующем действии современных СМП [8,41,51,68,113,164]. Более того многие исследователи отмечают, что современные СМП, наряду с «хондропротективной» активностью при длительном курсовом применении (не менее 6 мес), демонстрируют как анальгетическую, так и противовоспалительную активность на фоне отсутствия серьезных побочных или нежелательных реакций (НР), что еще больше укрепляет позиции СМП в качестве препаратов первой линии в лечении первичного ОА [15,41,43,68,85,136].

Среди современных СМП, которые нашли широкое практическое применение в терапии первичного ОА наиболее распространенными и изученными являются: а) ХС и ГС (их комбинации - Артра и Терафлекс), которые являются естественными компонентами суставного хряща [54,139,152,165,230,260]; б) диацереин [111,202,239,243,293]; в) неомиляемые

соединения авокадо и сои [15,113,153]; г) зинаксин- комбинированный препарат, включающий в себя два вида имбиря [29,113,154,156].

Последние годы в арсенале практикующих ревматологов появился целый ряд парентеральных лекарственных форм СМП, которые по сравнению с пероральными СМП отличаются более высокой биодоступностью, что способствует достижению более быстрого эффекта [26,54,61,69,94,163]. Среди парентеральных лекарственных форм, которые применяются как в виде внутримышечных, так и интраартикулярных инъекций, в последние годы наиболее широкое практическое применение нашли такие препараты как: хондрогард, алфлутоп [54,69,94,131,165] и гликозаминогликан-пептидный комплекс (румалон) [61,93,134]. Среди парентеральных лекарственных форм, прежде всего алфлутоп и гликозаминогликан-пептидный комплекс прошли многоплановую проверку в ходе многочисленных рандомизированных клинических исследований [93,95,131,134,203]. Результаты этих исследований показали, что применение алфлутопа и гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии первичного ОА КС и тазобедренных суставов было высокоэффективным и безопасным.

Разработка и широкое внедрение в реальную клиническую практику инновационных СМП самым существенным образом поменяло существующие представления о фармакотерапии первичного ОА. Среди СМП, которые нашли широкое применение в лечении первичного ОА КС особое место занимают препараты ГлК для интраартикулярного введения [130,144,171,196,214,299]. Исследователи отмечают, что препараты ГлК, обладающие высоким вязкоэластическим свойством в полости сустава, играют роль лубриканта, поглощающего ударное воздействие механического стресса [43,130,140,209,244]. С другой стороны, установлено, что на фоне хронического синовита прогрессивно (на 30-50%) снижается содержание естественной ГлК в составе синовиальной жидкости [51,76,113,142,263,299]. Эти данные существенно укрепляют позиции препаратов ГлК как одних из важных компонентов в комплексной терапии первичного ОА [113,142,176,214,244,278].

По современным представлениям основными патогенетическими механизмами эффективности препаратов ГлК в активной терапии первичного ОА являются: а) восстановление нормальной концентрации ГлК в синовиальной жидкости; б) проникновение в более глубокие слои хрящевого матрикса препаратов ГлК оказывает положительное влияние на выработку эндогенной ГлК, а также стимулирует синтез гликозаминогликана и ХС [76,113,144,244,262]. Представленные данные свидетельствуют о наличии у препаратов ГлК как симптоматического действия, так и структурно-модифицирующей эффективности [76,130,140,164,171,196].

В современной практической ревматологии наиболее высокую доказательную базу имеют интраартикулярные инъекции следующих препаратов ГлК как: остенил, синвиск - гилан G-F 20, ферматрон и гиалган, которые широко применяются в локальной терапии первичного ОА [76,113,130,210,263,264]. При этом многие исследователи сообщают о высокой эффективности препаратов ГлК в комбинации с пероральными и парентеральными СМП в эффективной терапии первичного ОА КС, преимущественно в ранних стадиях болезни [15,26,135,164,228,246].

Таким образом, современные СМП (среди которых наиболее изученными являются ХС и ГС, которые нашли широкое практическое применение в терапии первичного ОА), обеспечивают защиту хряща от дегенерации, а также способны оказать противовоспалительную и вторичную анальгезирующую эффективностью, на фоне хорошей переносимости и высокой безопасности, считаются базисными препаратами и по-прежнему остаются препаратами первой линии в лечении заболевания.

1.4. Фармакоэкономические аспекты применения симптом - и структурно-модифицирующих препаратов у больных первичным остеоартритом, основанные на принципах современной терапевтической стратегии заболевания

По данным современных исследователей высокая и повсеместная распространенность первичного ОА, хронический и постоянно прогрессирующий

характер течения заболевания, высоко неблагоприятные отдаленные исходы (высокий риск развития инвалидности и необходимость в эндопротезировании пораженного сустава), а также отсутствие у современной ревматологии реальной терапевтической возможности для достижения стойкой ремиссии первичного развернутого ОА, считаются наиболее важными аргументами, наличие которых определяет высокую социально-экономическую значимость первичного ОА во всем мире [8,17,56,80,90,112].

Подтверждением этому являются данные, которые были приведены ВОЗ в отчете о социально-экономических последствиях хронических патологий суставов. В данном отчете указано, что в общей структуре всех причин утраты трудоспособности первичный ОА КС среди женщин находится на 4-й позиции, а среди мужчин - на 8-ой позиции [8,68,112,288].

Согласно современным данным, в проблеме первичного ОА, особенно с поражением коленных и тазобедренных суставов кумулируются основополагающие вопросы, связанные с социально-экономическими аспектами хронических заболеваний ревматического профиля [8,29,80,90,113,183]. В этом аспекте установлено, что высокая и повсеместная распространенность первичного ОА КС, в т.ч. у пациентов трудоспособного возраста, существующие сложности в ранней диагностики и адекватной терапии, неуклонно-прогрессирующий характер заболевания, являются факторами, которые определяют высоко неблагоприятные социально-экономические последствия первичного ОА [17,21,32,80,90,197]. Вышеперечисленные отличительные особенности первичного ОА КС в конечном этапе, с одной стороны значительно снижают работоспособность пациента, ухудшают его качество жизни, с другой стороны, - разрушают его социальную связь, становятся причиной изоляции многих пациентов, а также приводят к развитию ТДР и дестабилизации коморбидных заболеваний [4,9,30,40,91,113].

В целом, всё вышеперечисленное, говорит о социально-медицинской значимости проблемы первичного ОА КС, а его хроническое течение сопровождается высокими финансовыми затратами при лечении [9,68,76,81,137].

В практической ревматологии наблюдается неуклонный рост спектра инновационных фармакотерапевтических и хирургических подходов, обеспечивающих в итоге более целенаправленный и эффективный контроль течения наиболее распространенных хронических заболеваний, прежде всего первичного ОА и РА [14,44,49,76,168,204]. В этом плане одним из ведущих факторов, который определяют выбор того или иного метода лечения является его фармакоэкономическое преимущество [16,23,37,48,184,205].

Многие исследователи сошлись во мнении, что в современной ревматологии широкое внедрение инновационные методов лечения в реальную клиническую практику непосредственным образом зависит от экономического потенциала системы здравоохранения в целом и от финансовых возможностей больного и его родственников в частности [16,23,37,44,48,76].

Последние два десятилетия в арсенале практикующих ревматологов появился целый ряд высокоэффективных инновационных препаратов как симптоматического ряда, так и группы СМП [9,18,29,76,119,203]. В тоже время многие исследователи весьма справедливо отмечают, что обоснованный оптимизм врачей-ревматологов, обусловленный высокой эффективностью инновационных препаратов в лечения первичного ОА самым непосредственным образом наталкивается на высокую стоимость этих лекарственных средств [16,18,37,42,168,185].

Установлено, что адекватная терапия пациентов с первичным ОА, которая практически имеет пожизненную потребность в приеме не только симптоматических препаратов (прежде всего НПВП), но и лекарственных средств базисного ряда и в случае их неэффективности требует перевода терапии в более интенсивный и дорогостоящий режим, по-прежнему остается одной из актуальных задач практической ревматологии [9,68,81,90,107,210]. В этом аспекте, с одной стороны, присутствие многократной разницы в расходах на использование современных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в лечении первичного ОА, а с другой, - неоднородность указанных лекарственных средств как по эффективности и безопасности, так и по

экономической доступности, диктует необходимость тщательного анализа и оценки экономической целесообразности их применения в терапии пациентов данной категории [42,81,87,168,189,204].

Крайне важной на сегодняшний день задачей в проблеме фармакотерапии как первичного ОА, так и других хронических РЗ, с одной стороны, является оценка сравнительной стоимости курсовой терапии препаратов симптоматического ряда и СМП с позиции ФЭК-анализа, а с другой, - идентификации терапевтических схем с наилучшим соотношением «затраты-эффективность» [16,37,48,76,168]. В этом аспекте экономический вопрос в проблеме имплементации основных принципов современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в практическую медицину имеет особую значимость, что в итоге требует пересмотра целесообразности применения препаратов симптоматического ряда и СМП через призму их экономической доступности, на основе тщательного анализа результатов ФЭК-исследований [16,32,76,87,168,185].

Однако, несмотря на чрезвычайную важность фармако-экономического вопроса о полноценном внедрении основных принципов и рекомендаций современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в реальную клиническую практику, встречаемые в современной литературе результаты по изучению этой проблемы имеют чаще всего фрагментарный характер, при этом в них присутствует фактор субъективизма и гипотетичности, в связи с чем они по-прежнему нуждаются в более глубоком изучении [23,48,185,189,204].

Таким образом, несмотря на существенный прогресс в проблеме первичного ОА, с одной стороны, существующие сложности в ранней диагностики и идентификации реального коморбидного фона заболевания, объективной оценки результатов проводимого комплексного лечения, низкая комплаентность больных к лечению, а с другой, - необходимость в применении препаратов симптоматического ряда и СМП в более оптимальном режиме и наконец - открытость и малоизученность вопроса об экономической целесообразности использования как симптоматических препаратов, так и СМП в рамках

современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, относятся к числу проблем, нуждающихся в дальнейшем исследовании.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Исходная клиническая характеристика обследованных больных с первичным остеоартритом коленных суставов

Исследуемую группу составили 103 больных с первичным ОА КС I, II и III стадии (78 женщин - 75,7% и 25 мужчин - 24,3%) из различных регионов РТ. Возраст пациентов в среднем составлял $58,4 \pm 4,8$ года, медиана продолжительности заболевания составила 9 лет (мин-2, макс-12), ИМТ у пациентов в среднем составлял $29,8 \pm 5,8$ кг/м². Все отобранные пациенты обследовались проспективно на базе ревматологического отделения ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева (клиническая база кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино») г. Душанбе (по стандартам, рекомендованным ACR и экспертами EULAR) в период с 2018 по 2021 гг.

Согласно дизайну (рисунок 2.1.-) и протоколу настоящего исследования, с одной стороны, были идентифицированы критерии включения и исключения больных, а с другой, - все обследованные пациенты с первичным ОА КС в зависимости от верифицированной рентгенологической стадии патологии (согласно Келлгрону-Лоуренсу) были разделены на 3 группы: I, II и III.

Критериями **включения** больных с первичным ОА КС в исследование являлись: а) возраст - 36-67 лет; б) достоверный диагноз первичный ОА КС (по критериям ACR, 1991 г.) I, II и III стадии (по Келлгрону-Лоуренсу); в) боль во время ходьбы («механического ритма») в коленных суставах, выраженность которой по шкале ВАШ составляет выше 40 мм; г) нуждаемость в постоянном (как минимум 3-4 раза в течение 7 дней) использовании НПВП; г) применение курса СМП (на протяжении более 3 месяцев для перорального лекарственного средства) в течение последнего полугодия; д) добровольное письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании; е) наличие достоверного (согласно клиническим критериям, разработанным в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой») (г.

Москва, РФ) РАМН, а также данных АСГ КС) вторичного реактивного синовита КС.

Критериями **исключения** являлись: вторичная форма остеоартрита КС, IV стадия патологии по классификации Келлгрена-Лоуренса, применение СМП либо ГК и ГлК в виде внутрисуставных инъекций в течение последних 90 дней до момента исследования, обнаружение тяжелых соматических заболеваний, наличие активных форм туберкулеза, диффузных болезней соединительной ткани, онкологического анамнеза и обострение язвенной болезни желудка или 12-перстной кишки в течение последних 12 мес.

Согласно протоколу настоящего исследования, все больные с ОА КС с учетом эволюционных этапов прогрессирования заболевания были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 26 больных с ранним достоверным первичным ОА КС (согласно критериям ACR, 1991 г. и международному проекту по классификационным критериям раннего ОА КС - Luyten F.P. et al., 2017), во II и III группы были включены 77 пациентов с развернутым первичным ОА КС - со II (n=40) и III (n=37) стадиями патологии по классификации Келлгрена-Лоуренса.

В группу развернутого первичного ОА КС были включены 77 больных с достоверным диагнозом первичный ОА КС со II и III рентгенологической стадией (согласно классификации Келлгрена-Лоуренсу), у которых диагноз был верифицирован в соответствии с классификационными критериями ACR, 1991 г.

В группу раннего ОА КС вошли 26 пациентов без типичных рентгенологических проявлений заболевания, у которых продолжительность «остеоартритического анамнеза» - с момента дебюта типичного болевого синдрома («боль механического ритма») в КС составляла менее 24 мес. Пациентам с ранним ОА КС данный диагноз впервые был установлен в условиях ревматологического отделения ГМЦ №2 им. академика Таджиева К.Т в период с 2018 по 2021 гг. В процессе верификации диагноза раннего ОА КС нами с учетом тех рекомендаций, которые были представлены в международном проекте по классификационным критериям раннего ОА КС [317] были всесторонне проанализированы и оценены: а) диагностические критерии ACR, 1991 г.

(минимальный уровень типичных рентгенологических симптомов первичного ОА); б) анамнестические данные, особенности болевого и суставного синдромов и результаты, которые были получены при АСГ и МРТ КС.

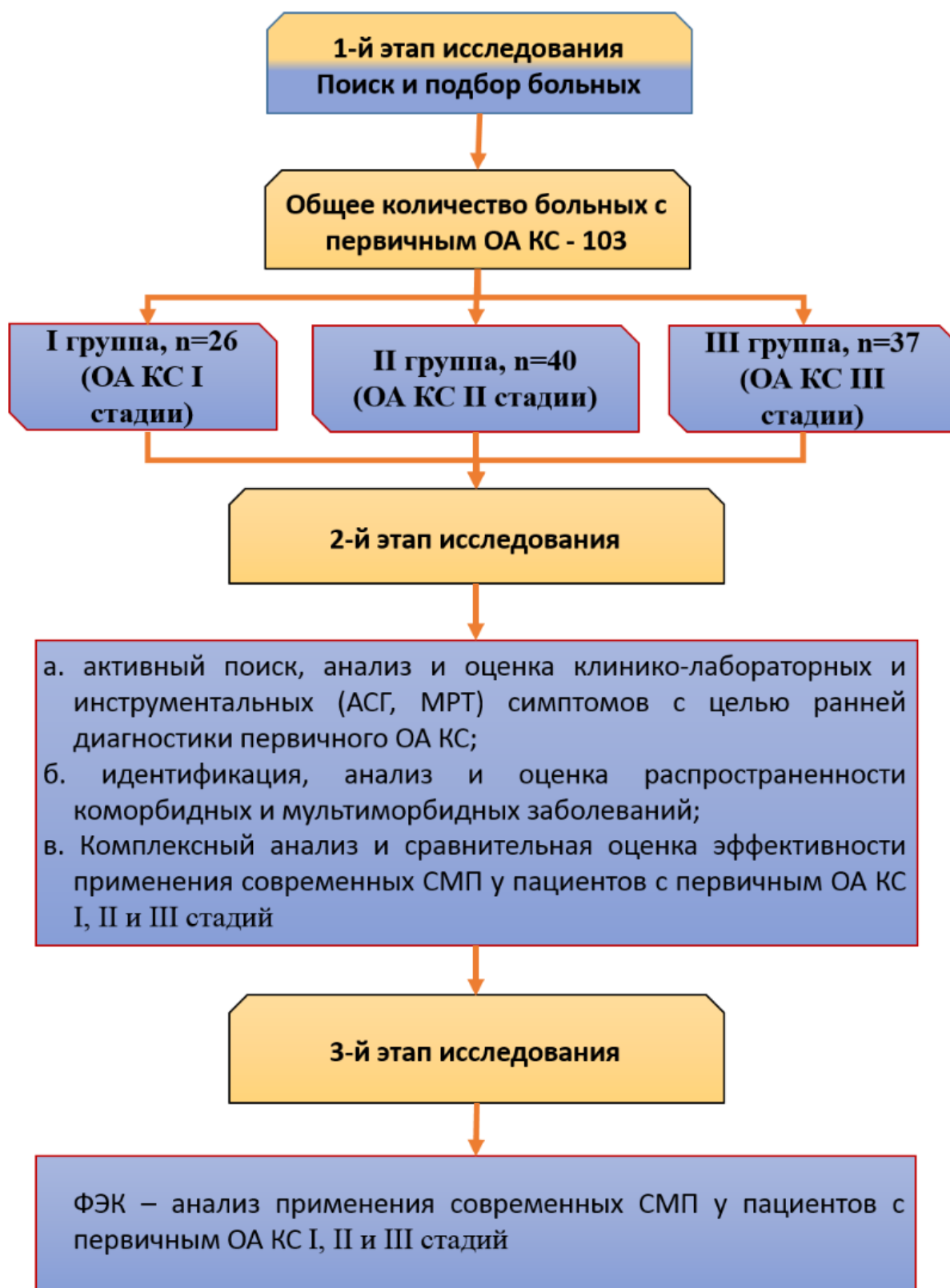


Рисунок 2.1. - Дизайн исследования

Рекомендации международных экспертов по классификационным критериям раннего ОА КС (2017 г.) [317] с целью верификации диагноза первичного ОА КС в дорентгенологической стадии заболевания диктуют необходимость: а) тщательного изучения анамнеза; б) исключения других хронических заболеваний ревматического профиля с поражением КС; в) оценки болевого и суставного синдромов (в рамках первичного ОА КС); г) широкого применения в ревматологической практике новых методов диагностики, таких как артроскопическое исследование, МРТ и АСГ, которые показали свою высокую эффективность.

Общая исходная клинико-лабораторная и инструментальная характеристика обследованных пациентов как с ранним первичным, так и развернутым ОА КС представлена в таблице 2.1.-.

В момент включения больных с первичным ОА КС в настоящее исследование, с целью предоставления общей клинической характеристики обследованных больных и создания индивидуального клинического портрета пациентов нами были тщательно проанализированы и оценены общепринятые клинико-anamнестические, лабораторные и инструментальные параметры, характеризующие клинический сценарий и тяжесть первичного ОА КС (согласно рекомендациям APP и EULAR) [155,206]: а) ряд демографических показателей и продолжительность заболевания; б) выраженность боли, оцениваемая по шкале ВАШ; в) наличие и отличительные черты вторичного реактивного синовита КС; г) показатели острой фазы воспалительного процесса (СОЭ и СРБ) и отдельных провоспалительных цитокинов (ФНО-а, ИЛ-6); д) потребность в приеме НПВП; е) уровень индексов Лекена, баллы и Womac, мм; ё) частота встречаемости коморбидных заболеваний.

В результате тщательного анализа и оценки общепринятых клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных параметров, характеризующих клинической сценарий и тяжесть первичного ОА КС (таблица 2.1.-) было установлено, что с одной стороны, пациенты с развернутым первичным ОА КС в отличие от больных с ранним ОА КС, имели большее число

коморбидных и мультиморбидных спутников (у 73,5%) (у большинства из которых имело место два и более коморбидных заболевания) и наличие вторичного реактивного синовита КС (у 38,7% больных), который часто носил хронический рецидивирующий характер, а с другой, - тесную ассоциативную взаимосвязь между степенью патологических сдвигов изучаемых параметров и рентгенологической стадией заболевания. В целом исходные показатели клинических и лабораторно-инструментальных исследований, отражающие тяжесть клинического течения первичной формы патологии, наиболее значимо были изменены у пациентов с III стадией первичного ОА КС (таблица 2.1.-).

Таблица 2.1. - Исходная общая клиническая характеристика пациентов с первичным ранним (n=26) и развернутым (n=77) ОАКС (Ме 25-й; 75-й перцентили)

Показатель	Ранний ОА КС (n=26)	Развернутый ОА КС (n=77)	p
Пол, n (%): м	5 (19,3)	20 (25,8)	>0,05*
ж	21 (80,7)	57 (74,2)	
Возраст, годы	56,2[36;62]	60,4[38;66]	>0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29,2,1±1,9	29,2,1±1,9	>0,05
Рентгенологическая стадия, n (%):			<0,001*
I	26 (100,0)	0 (0,0)	
II	0 (0,0)	40 (51,9)	
III	0 (0,0)	37 (48,1)	
Интенсивность боли по ВАШ, мм	50[35;85]	70[40;95]	<0,01
Реактивный синовит, (%)	8 (30,7)	30 (38,7)	>0,05*
Суммарный индекс, WOMan, мм,	1028,6[678;1498]	1148,3[716;1512]	>0,05
Индекс Лекена	6,5[3,4;7,9]	8,2[4,0;9,8]	<0,01
Коморбидные заболевания, n (%)	17 (65,3)	57 (73,5)	>0,05*
Регулярный прием НПВП, n (%)	16 (61,4)	77 (100,0)	<0,001*
СОЭ, мм/ч	23,8[15;34]	29,2[18;38]	<0,01
СРБ, мг/л	14,0[6,5;25]	18,5[8,5;30]	<0,05
ФНО-а, пг/мл	3,8[1,5;6,2]	5,6[2,5;8,5]	<0,01
ИЛ-6, пг/мл	4,7[2,3;6,8]	6,4[3,2;9,3]	<0,05

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

В современной практической ревматологии большинство хронических ревматических патологий, включая первичный ОА, при котором пик дебюта приходится на возраст свыше 50 лет, относят к факторам риска развития

коморбидных либо мультиморбидных патологий и их прогрессирующего течения [4,57,113,213]. В этом аспекте многие исследователи весьма убедительно отмечают, что ОА остаётся лидером не только по высокой распространенности среди хронических заболеваний ревматического профиля, но и по частоте коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний [31,79,122,234]. Результаты многочисленных исследований, проведенных в последнее два десятилетия, свидетельствуют о том, что пациенты с первичным ОА страдают как минимум 3-6 коморбидными заболеваниями [40,91,138,276]. Большой и целенаправленный интерес исследователей к вопросам, связанным с проблемой коморбидности первичного ОА и других хронических ревматических патологий (в первую очередь РА и других диффузных соединительнотканых патологий аутоиммунного характера), объясняется следующими обстоятельствами, что она: а) в значительной степени отрицательно модифицирует течение ОА, ухудшает не только качество жизни пациентов, но и создает реальные предпосылки для их преждевременной летальности; б) во многом осложняет проблему терапии таких больных, что обуславливает необходимость пересмотра, а в ряде случаев интенсификации общей лечебной стратегии патологии, в результате чего значительно возрастают расходы на лечение. Этим и объясняется оправданный и большой интерес современных исследователей к коморбидным и мультиморбидным патологиям [101,105,113,213].

В связи с вышеизложенным нами у всех обследованных пациентов с первичным ОА КС было осуществлен тщательный поиск, направленный на верификацию и спектральную идентификацию коморбидных и мультиморбидных заболеваний.

Полученные нами в этом плане результаты согласуются с литературными данными и свидетельствуют о том, что подавляющее большинство обследованных больных с первичным ранним (65,3%) и развернутым (73,5%) ОА КС имели одну и более коморбидную патологию, что с одной стороны согласуется с данными других исследователей, а с другой, - является

подтверждением актуальной значимости концепции мультиморбидности в ревматологической практике [11,31,98,105,138].

В целом полученные нами данные в результате целенаправленного поиска распространенности коморбидных заболеваний и их спектрального анализа у пациентов с первичным ОА КС свидетельствуют о том, что наиболее часто встречаемыми сопутствующими заболеваниями у них были: КВП - у 73,2%, различные метаболические нарушения в рамках МС - у 59,3%, «НПВП-гастропатии» - у 23,8%, патологии органов дыхания - у 14,6%.

2.2. Методы исследования

В ходе выполнения настоящего исследования клинико-фармакоэкономический анализ эффективности применения современных симптоматических (НПВП, ГК) и СМП (структур, артра, остераж, остенил) препаратов у пациентов с первичным ОА КС был выполнен в соответствии с требованиями, представленными в клинических рекомендациях АРР, 2019 г. [155] («Клинико-фармакоэкономические исследования: общие положения») на базе ревматологического отделения ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе. При этом, все обследованные пациенты с первичным ОА КС I, II и III стадии осматривались многократно в динамике (ежемесячно) лично автором в качестве соискателя кафедры.

Диссертационное исследование являлось проспективным, сравнительным, выполненным с целью тщательного анализа и оценки данных медицинских карт (клинические истории болезни) стационарных больных с одной формой ОА - первичный ОА КС I, II и III стадии (по классификации Келлгрена-Лоуренса) и согласно классификационным критериям ACR, (1991 г.).

Согласно протоколу настоящего исследования, динамическое наблюдение и обследование пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии осуществляли: а) исходно при включении пациентов в исследование; б) в последующем в процессе каждого очередного визита - каждые 3 мес до момента завершения настоящего исследования - через 3, 6 и 9 мес. В итоге общее число визитов больных на

очередное контрольное обследование составило 4 (исходно и каждые 3 мес от начала терапии).

С учетом поставленной цели и задач общая длительность наблюдения пациентов составил 9 месяцев, из них 6 месяцев занимало лечение, а оставшиеся 3 месяца производился контроль эффективности лечения, которое проводилось с учетом принципов современной фармакотерапевтической стратегии лечения данной патологии [2,155,206].

При исходном обследовании пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии и далее регулярно во время очередного визита больного в качестве основных параметров и инструментов, которые с одной стороны, отражают степень тяжести, активности и в целом клинической сценарии заболевания, а с другой, - являются общепринятыми показателями с целью тщательного контроля и изучения результатов проводимого лечения, были выбраны современные клиничко-лабораторные и инструментальные методы диагностики.

В этом аспекте в качестве основных инструментов или критериев оценки эффективности проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС применялись: а) выраженность боли по шкале ВАШ, в мм; б) общая оценка по индексу Лекена (альгофункциональный индекс); в) суммарный индекс по опроснику WOMAC (показатели выраженности болевого синдрома, скованности и функциональной недостаточности); г) суточная необходимость в применении НПВП или других анальгетиков; д) АСГ КС.

В ходе выполнения настоящей работы с целью унификации результатов исследования нами были разработаны специальные карты, в которых были зарегистрированы (исходно и в динамике): а) анамнестические и ретроперспективные данные о характере проводимой терапии, особенно связанные с приемом современных СМП, до момента включения больного в данное исследование; б) отличительные и характерные особенности болевого и суставного синдромов в рамках первичного ОА КС; в) степень функциональной недостаточности КС; г) уровень выраженности боли по ВАШ (в мм), динамические изменения показателей индексов по Лекена, по опроснику

WOMAC и суточной дозы нуждемости в использовании НПВП; д) сведения о результатах рентгенографии, АСГ и МРТ КС и признаках обострений коморбидных заболеваний.

С целью своевременной диагностики и спектральной идентификации коморбидных заболеваний и оценки ведущих их симптомов на фоне проводимой терапии с применением современных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов у пациентов с первичным ОА КС применялись современные общепринятые классификационные критерии и методы диагностики, как клиничко-лабораторные, так и инструментальные (УЗИ, КТ/МРТ, ЭКГ, ЭхоКГ).

В последующем все полученные данные стали объектом тщательного анализа и оценки. В результате были получены в достаточной степени обоснованные данные, которые с одной стороны, легли в основу верификации диагноза первичного ОА КС первой стадии и идентификации дополнительных ФР развития и прогрессирования ОА, частоты встречаемости и спектра коморбидных заболеваний, а с другой, - позволили осуществить тщательный мониторинг и объективно оценить эффективность/переносимость проводимой комплексной терапии.

В контрольную группу были включены 40 здоровых людей (из них 28 женского пола и 12 мужского), у которых отсутствовали соматические заболевания, в возрасте от 26 до 66 лет, при среднем значении $53,2 \pm 3,4$ года.

При проведении комплексного обследования включенных в настоящее исследование больных с первичным ОА КС I, II и III стадии исходно и далее в динамике на всех контрольных визитах (n=4) применялись все общепринятые в современной практической ревматологии клиничко-лабораторные и инструментальные методы диагностики: а) общеклинические (жалобы и данные анамнеза, осмотра, пальпации и аускультации); б) тщательный анализ и оценка болевого и суставного синдромов (в рамках первичного ОА КС); в) подробный анализ и оценка анамнестических данных, свидетельствующих о присутствии реактивного синовита и характера его терапии; г) тщательный поиск анамнестических данных, полученных при ознакомлении с указанными в

амбулаторных и стационарных картах сведениями о характере и интенсивности проводимой терапии, особенно с применением СМП и препаратов ГлК и ГК интраартикулярно у больных развернутым первичным ОА (n=77) до момента их включения в настоящее исследование; д) ретроспективный анализ и оценка приверженности больных с развернутым первичным ОА КС (n=77) к лечению СМП, которым до момента включения их в настоящее исследование был рекомендован длительный прием указанных препаратов в амбулаторных условиях.

Основными направлениями выявления отличительных особенностей в клиническом сценарии болевого и суставного синдромов, характерных для первичного ОА КС, являлись: а) определение наиболее отличительных аспектов болевого синдрома; б) установление реактивного синовита и определение характерных изменений в околосуставных структурах коленного сустава.

Для определения наиболее характерных особенностей болевого синдрома в рамках первичного ОА КС у обследованных пациентов, особенно с предполагаемым диагнозом первичный ОА КС I стадии были проанализированы и оценены: а) степень интенсивности болевого синдрома с помощью шкалы ВАШ (0-100 мм); б) время появления болевого синдрома: боль в самом начале движения в КС - «стартовые боли», болевые ощущения в ночное время (пробуждение пациента ночью из-за боли), возможность присутствия у пациента боли невропатического характера - наличие «дискрипторов» (больные обычно описывают подобные болевые ощущения как «жгучие боли» или как «удар током»), утренние боли - во время пробуждения больного; в) наличие анамнестических данных, свидетельствующих о присутствии у пациента своеобразных и весьма характерных эпизодов, во время которых, пациент из-за интенсивных болевых ощущений в области КС определенное время теряет возможность самостоятельно передвигаться.

Присутствие вторичного хронического рецидивирующего реактивного синовита коленного сустава, особенно в сочетании с клиническими и инструментальными (АСГ, МРТ) симптомами воспалительного поражения

периартикулярных структур сустава у пациентов с первичным ОА КС по современным представлениям, с одной стороны указывает на существенный вклад хронического низкоинтенсивного воспаления («Low-grade») в патогенезе и прогрессирование заболевания, а с другой, - считается фактором, либо предиктором неблагоприятного прогноза в оценке тяжести первичного ОА КС [8,20,68,113,157,180].

В процессе верификации наличия реактивного синовита и признаков типичного воспалительного поражения периартикулярных структур коленного сустава у обследованных больных с первичным ОА КС (n=103), наряду с данными АСГ и МРТ коленного сустава, нами тщательно были проанализированы и оценены клинические симптомы: а) присутствие транзиторной деформации КС из-за припухлости экссудативного характера; б) наличие характерного болевого синдрома - боль при пассивном сгибании и разгибании КС; в) пальпаторная болезненность в периартикулярных областях КС, особенно в проекции «гусиной лапки», энтезисов боковых связок и надколенника, а также наличие кист Беккера.

2.2.1.Лабораторные и инструментальные методы исследования

Комплекс лабораторно-инструментальных методов исследований у обследованных пациентов с первичным ОА КС выполнялся на базе лабораторий и отделений функциональной и инструментальной диагностики ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева, г. Душанбе и Республиканского научного центра сердечно-сосудистой хирургии (РНЦСХ).

Показатели уровней содержания некоторых провоспалительных цитокинов (ФНО-а и ИЛ-6) исследовались в ЦНИЛ ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино» (зав. лабораторией Ганиев Х.А.). Общие клинические и биохимические исследования крови (уровни содержания АЛаТ, АСаТ, концентрация глюкозы в крови, уровень содержания гликозирированного гемоглобина (HbA1c), содержание в крови общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов высокой и низкой плотности, концентрации креатинина и мочевой кислоты) исследовались при

поступлении, а также в динамике (на момент очередного контрольного визита). Анализы крови и мочи проводились унифицированным методом в биохимической лаборатории ГМЦ №2 им. академика К.Т. Тажиева, г. Душанбе (зав. лабораторией – к.б.н. Б.П. Амонов).

Основными инструментальными методами диагностики, которые были применены в процессе обследования пациентов с первичным ОА КС (n=103) являлись: рентгенологические и УЗИ исследование внутренних органов и КС, ЭКГ, ЭХоКГ (при соответствующих показаниях), и по показаниям КТ/МРТ внутренних органов и суставов.

С целью верификации отдельных рентгенологических стадий первичного ОА КС применялись классификационные критерии Келлгрена-Лоуренса. При этом полученные рентгенограммы КС (как в прямых, так и в боковых проекциях) были тщательно проанализированы и оценены по следующим общепринятым рентгенологическим параметрам: состояние суставной щели (как в медиальных, так и в латеральных отделах КС), присутствие и размеры остеофитов в костях, участвующих в образовании КС, наличие краевых дефектов, костных некрозов и присутствие кистовидных просветлений костной ткани [11,20,113,157,180].

2.2.2. Специальные методы исследования:

а) ФЭК-исследования эффективности проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС. В ходе выполненного ФЭК-исследования эффективности современных СМП и симптоматических лекарственных средств (НПВП, ГК) в терапии первичного ОА КС, были отобраны наиболее информативные и доступные критерии оценки результатов лечения первичного ОА, которые необходимы для проведения ФЭК-анализа: а) общее число больных с ОА КС, не имевших потребности в приеме НПВП; б) максимальная положительная динамика (%) значений индекс WOMAC, суммарный. С целью сравнительного ФЭК-анализа и оценки эффективности современных СМП и препаратов симптоматического ряда в терапии первичного ОА нами был применён анализ эффективности расходов (cost-effectiveness analysis - CEA) с

вычислением коэффициента расходов (cost-effectiveness ratio - CER) по формуле: $CER=C/Ef$, где C - прямые расходы на проводимую терапию (в сомони), Ef - эффективность терапии [36,183,204];

б) с целью ранней диагностики первичного ОА КС и верификации наличия реактивного синовита КС и наличия воспалительных изменений в периартикулярных тканях КС (тендинитов) пациентам с ранним (n=26) развернутым первичным ОА КС с клиническими признаками вторичного реактивного синовита КС (n=8) проводилось АСГ (УЗИ) КС (на ультразвуковом аппарате Mindray DC-40 с применением линейного датчика с частотой 7-10 МГц) согласно современным рекомендациям [3,141,148,155,184]. Объектами исследования являлись следующие АСГ/УЗИ параметры: признаки, свидетельствующие о наличии синовита и тендинита - характерные изменения со стороны синовиальной оболочки и гиалинового хряща (толщина - в мм, четкость контуров на мышечках бедренной кости), жидкость (количество экссудата) в супрапателлярной и инфрапателлярной сумках, остеофиты, а также степень сужения суставной щели (в баллах), толщина и характер изменений сухожилий и присутствие кист Бейкера [73,113,154,160];

в) с целью анализа оценки интенсивности болевого синдрома в КС, степени функциональной активности обследованных пациентов с первичным ОА КС, тяжести заболевания, мониторинга и эффективности проводимой терапии в интенсивном режиме с соблюдением принципов современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА применялись следующие общепринятые международные инструменты: ВАШ (0-100 мм), индексы WOMAC (в мм) (суммарный и показатели по подшкалам боли, скованности и функционального статуса) и Lequesne (Лекена) - индекс тяжести (или альго-функциональный индекс) - в баллах [113,154,317].

г) оценка общего состояния больных с первичным ОА КС через 3 мес после окончания лечения, которая проводилась отдельно больным ОА и врачом (автором работы) в следующих градациях: а) «отличный эффект» - верифицирован при нормализации всех выбранных параметров для оценки

эффективности применяемого лечения; б) «хороший эффект» - при регрессии оцениваемых показателей на 40-50%; в) «удовлетворительный эффект» - при регрессии оцениваемых показателей на 20-30%; г) «нет эффекта» - при регрессии оцениваемых показателей $< 20\%$ [8,68,113,155].

2.3. Статистические методы исследования

Статистическая обработка материала выполнялась с применением пакета прикладных программ «Statistica-10,0» (США). При этом описательный анализ нашего исследования включал общепринятые статистические показатели: выборочное среднее, стандартное отклонение от выборочного среднего, медиана, 25-й и 75-й процентиля.

Качественные показатели описаны в виде абсолютных значений и долей (%). В качестве основных статистических инструментов с целью анализа и оценки степени достоверности различий, полученных выборочных данных в случае их непараметрического распределения, нами были применены непараметрические критерии, включая U-критерий Манна-Уитни (при сравнении двух независимых групп) и T-критерий Вилкоксона (при сравнении двух зависимых групп). Множественные сравнения зависимых выборок проводили по критерию Фридмана. Сравнение относительных независимых величин проводили по критерию χ^2 Пирсона, а зависимых – по критерию χ^2 МакНемара. Корреляционная связь изучалась по методу Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности применения симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в интенсивном режиме у пациентов с первичным остеоартритом коленных суставов I, II и III стадии, основанной на современной терапевтической стратегии заболевания

3.1. Клинико-лабораторные и инструментальные отличительные особенности больных с развернутым первичным ОА КС, современные подходы к ранней диагностики заболевания, ретроспективный анализ и оценка приверженности больных к лечению СМП

Первичный ОА, при котором чаще всего поражаются наиболее нагруженные суставы - коленные и тазобедренные [20,113,132,138,153,161], является самым распространенным заболеванием синовиальных суставов человека, с высоким риском развития преждевременной инвалидности и значимым ухудшением качества жизни пациентов из-за неуклонно прогрессирующего характера течения заболевания и постоянного присутствия хронического болевого синдрома [8,17,28,90,154]. Первичный ОА встречается у каждого третьего больного в возрасте от 45 до 64 лет и является практически постоянным спутником у людей старше 65 лет [8,68,154,275].

По сравнению с большинством хронических заболеваний ревматического профиля первичный ОА имеет ряд отличительных особенностей, которые в итоге определяют высокую клиническую и социально-экономическую значимость заболевания [81,90,112,155,280]. Было определено, что наиболее характерными признаками первичного ОА являются: а) высокая и повсеместная распространенность; б) хронический и постоянно прогрессирующий характер течения с высоким риском потери трудоспособности; в) сложности в ранней диагностики; г) большое количество встречаемых коморбидных либо мультиморбидных патологий [11,17,68,105,180].

В связи с вышеизложенным на первом этапе выполнения данной работы у всех пациентов с развернутым первичным ОА КС (n=77) с целью всестороннего

определения типичного клинического сценария заболевания и индивидуального клинического портрета пациента с первичным ОА КС, мы поставили следующие задачи: а) тщательный анализ и оценка ряда демографических показателей, клинико-anamнестических данных и результатов лабораторно-инструментального обследования больных; б) ретроспективный анализ и оценка характера проводимой терапии и приверженности пациентов к лечению СМП; в) спектральный анализ и характер распространенности коморбидных и/или мультиморбидных патологий; г) рейтинговая оценка современных рекомендаций в ранней диагностике первичного ОА КС.

У всех пациентов с развернутым первичным ОА КС II и III стадии с целью полноценной оценки клинического статуса и определения индивидуального клинического «портрета больного с первичным ОА КС» нами тщательно были проанализированы и оценены параметры, которые позволяют более реалистично оценить как тяжесть, так и характер прогрессирования заболевания: а) демографические; б) клинико-anamнестические; в) лабораторно-инструментальные; г) коморбидный фон; д) функциональное состояние пациента (таблица 3.1.-).

Итоговые результаты, которые были получены при всестороннем анализе и оценке вышеперечисленных параметров, показали, что наиболее характерными особенностями, наблюдаемыми у пациентов со II и III стадиями ОА, являлись: а) большая продолжительность болезни (>5 лет у 52,9%); б) поздняя диагностика - в среднем спустя 2,5-4 года с момента дебюта суставного синдрома (в рамках первичного ОА КС); в) высокий уровень индекса WOMAC суммарный (мм); г) бесконтрольный длительный прием НПВП (на фоне редкого и эпизодического приема СМП); д) частое присутствие рецидивирующего хронического синовита и признаков периартрита КС (верифицированным с помощью АСГ КС); е) высокий уровень встречаемости коморбидных и мультиморбидных заболеваний (у 80,6%); ё) наличие ФНС II степени у значительной части пациентов (у 69,6%).

Таблица 3.1. - Общая исходная клиническая характеристика пациентов с развернутым ОА КС II и III стадии (Ме 25-й; 75-й перцентили)

Показатель	Развернутый ОА II стадии (n=40)	Развернутый ОА III стадии (n=37)	p
Пол, муж, n (%) Жен, n (%)	9 (22,5) 31 (77,5)	7 (18,9) 30 (81,1)	>0,05*
Возраст, - до 40 лет, n (%) - 41-60 лет, n (%) - старше 60 лет, n (%)	9 (22,5) 27 (67,5) 4 (10,0)	6 (16,2) 24 (64,9) 7 (18,9)	>0,05*
Длительность ОА<5 лет, n (%)	20 (50,0)	8 (21,6)	<0,05*
Длительность ОА>5 лет, n (%)	20 (50,0)	29 (78,4)	<0,05*
ИМТ, кг/м ²	29,7±1,8	30,9±2,2	>0,05
Реактивный синовит, n (%)	12 (30,0)	18 (48,6)	>0,05*
Периартриты КС, n (%)	14 (35,0)	22 (59,5)	<0,05*
Суммарный индекс, Womac, мм	1109,2[807;1388]	1187,4[744;1475]	>0,05
Индекс Лекена. баллы	7,8[4,5;8,2]	9,4[5,2;10,3]	<0,05
Степень ФНС, n (%): I II III	12 (30,0) 26 (65,0) 2 (5,0)	4 (10,8) 28 (75,7) 5 (13,5)	>0,05*
Коморбидные заболевания, n(%)	31 (77,5)	31 (83,8)	>0,05*
СОЭ, мм/ч	26,9[14;32]	31,5[18;36]	<0,05
СРБ, мг/л	16,5[8,5;25]	20,5[12;35]	<0,05
ФНО-а, пг/мл	3,2[2,5;5,0]	4,3[2,9;6,2]	<0,05
ИЛ-6, пг/мл	4,4[3,1;6,0]	4,9[3,5;6,3]	>0,05

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

Результаты, которые нами были получены в ходе дальнейшего выполнения настоящего исследования вполне согласуются с литературными данными, и свидетельствуют о том, что большинство из выше перечисленных отличительных особенностей больных с первичным ОА КС, способны, с одной стороны, отрицательно модифицировать течение заболевания и эффективность проводимой терапии, а с другой, - многократно увеличить общие медицинские затраты на ведение пациентов данной категории [11,56,67,68,81,105].

В современной терапевтической стратегии первичного ОА (в т.ч. КС), также как в лечении РА, в рамках стратегии T2T [88,102,145,251,252], одними из важнейших принципов считаются ранняя диагностика и своевременно начатое адекватное лечение [8,11,20,157,260]. Согласно литературным данным последних лет, ранняя стадия первичного остеоартрита, как и ранняя стадия РА

[72,148,152,237,252], относится к наиболее значимому этапу в эволюции патологии, на котором эффективное лечение и/или активная терапевтическая интервенция с применением современных препаратов симптоматического ряда и СМП может радикально изменить характер прогрессирования болезни и существенным образом положительно модифицировать отдаленные неблагоприятные исходы первичного ОА [12,141,148,242,255,297].

В современной практической ревматологии под понятием «раннего первичного ОА» исследователи понимают дебютный период болезни с длительностью суставного и/или болевого синдрома < 24 мес, когда: а) физиологические или естественные компенсаторные механизмы теряют способность регулировать «механический стресс», который возникает при обыденной ежедневной нагрузке; б) отсутствуют грубые необратимые рентгенологические изменения в структурных компонентах сустава; в) присутствует ряд характерных симптомов ОА, идентифицированных с помощью АСГ, МРТ и артроскопических исследований сустава [12,34,73,77,97,141].

Согласно литературным данным последних лет, наиболее информативными отличительными особенностями раннего первичного ОА с поражением КС и тазобедренных суставов являются: а) у значительной части больных нозологическая принадлежность является не установленной, и у многих из них отмечается стадия «недифференцированного периферического суставного синдрома»; б) применяемое лечение является высокоэффективным; в) постепенный переход ранней стадии остеоартрита в развернутую; г) гетерогенность патогенетических аспектов первичного ОА тесно ассоциируется с многообразием клинико-инструментальных симптомов заболевания в дебютном этапе болезни [20,73,118,157,237,242].

В нашей работе в группу раннего ОА КС вошли 26 пациентов, у которых наличие данной патологии впервые было установлено в условиях ревматологического отделения ГМЦ №2 им. академика К.Т. Таджиева в период с 2018-2021 гг. при продолжительности суставного синдрома в рамках первичного

ОА КС <24 мес, общая характеристика которых представлена в таблице 2.1.- (Глава 2).

Результаты нашего исследования подтверждают данные других авторов о том, что в вопросах диагностики первичного ОА КС на ранней его стадии, помимо малой информативности диагностических критериев ACR, 1991 г. существует еще целый ряд факторов, наличие которых серьезным образом осложняет своевременную диагностику заболевания (в дорентгенологической стадии болезни): а) гетерогенность клинико-инструментальных симптомов на дебютном этапе болезни; б) отсутствие общепринятых международных диагностических критериев; в) низкая информативность, не только больных, но и семейных врачей и врачей общего профиля об особенностях суставного и болевого синдромов в дебюте заболевания; г) использование пациентами нетрадиционных методов лечения, самолечения и бесконтрольный прием НПВП и других анальгетиков; д) позднее обращение к ревматологу [11,68,123,240,242].

Из-за чрезвычайной сложности верификация диагноза первичного ОА КС группа международных экспертов в период с 2012 по 2017 гг. разработали и в 2017 г. представили проект международных критериев по ранней диагностики заболевания [237,317], согласно которым верификация диагноза раннего первичного ОА КС диктует необходимость последовательного решения следующих задач: а) исключение поражения КС другого генеза (прежде всего связанных с РА и другими иммуновоспалительными заболеваниями суставов); б) тщательный анализ и оценка болевого и суставного синдромов (врачом); в) обнаружение рентгенологических признаков патологии; г) широкое использование таких новых диагностических способов, как: артроскопическое исследование, МРТ и АСГ коленных суставов.

С целью верификации диагноза первичного раннего ОА КС с учетом вышеизложенных рекомендаций международных экспертов нами был составлен своеобразный «диагностический сценарий», направленный на активный и целенаправленный поиск ранних симптомов заболевания (рисунок 3.1.-).

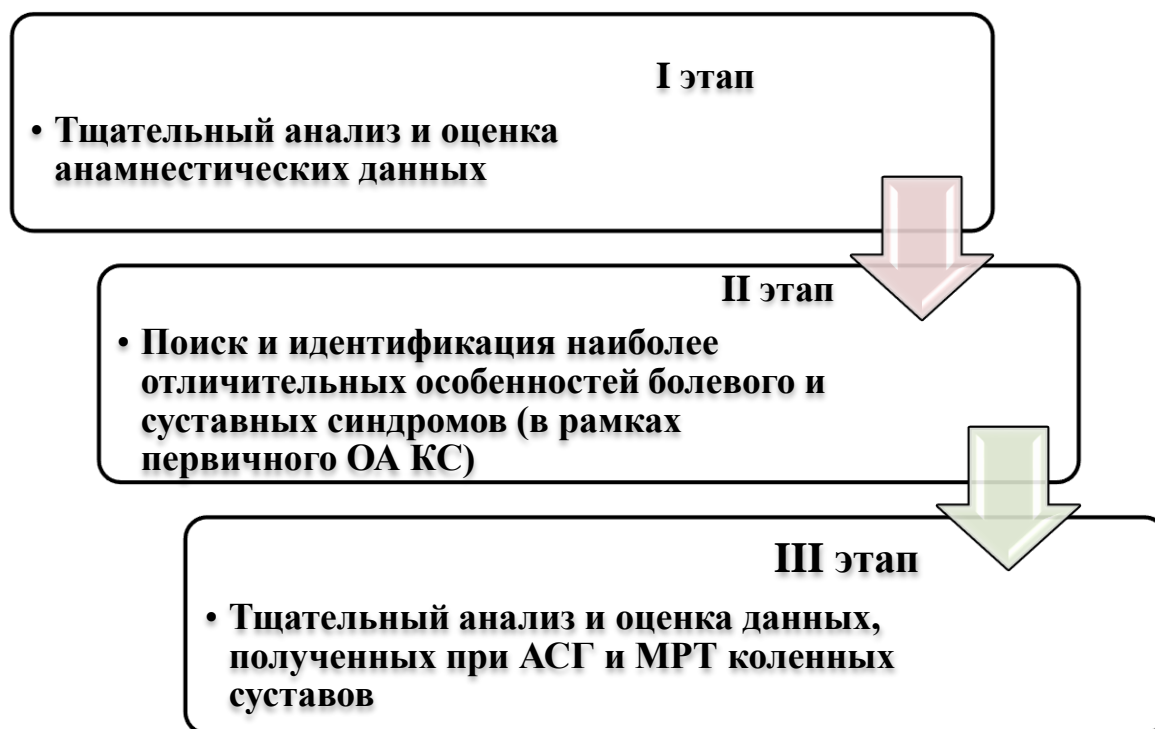


Рисунок 3.1. – Поэтапный «диагностический сценарий», направленный на верификацию диагноза раннего первичного ОА КС.

В этом аспекте в качестве основных объектов, которые подвергались тщательному анализу и оценки были выбраны: а) анамнестические данные (трудовая деятельность пациента, наличие в анамнезе микротравм, эпизодов вялотекущего синовита, и транзиторных быстропроходящих болевых ощущений в области КС, связанных с физической нагрузкой, чувство скованности, тугоподвижности, нестабильности); б) поиск наиболее отличительных особенностей болевого и суставного синдромов в рамках первичного ОА КС; в) данные АСГ и МРТ коленных суставов.

После всестороннего анализа анамнестических данных, нами был осуществлен тщательный поиск наиболее отличительных особенностей кардинальных симптомов первичного ОА КС - болевого и суставного.

Известно, что боль при первичным ОА является ведущим и возможно единственным клиническим симптомом в дебюте болезни [13,28,65,117,121,187]. В отличие от подавляющего большинства РЗ с периферическим суставным синдромом, болевой синдром при первичном ОА КС имеет ряд отличительных особенностей, наличие которых определяет особый статус данного синдрома в

клиническом сценарии заболевания. По данным современных исследователей наиболее отличительными признаками при болях у пациентов с первичным ОА КС являются: а) гетерогенность причинно-патогенетических механизмов; б) хроническая боль является не только ФР прогрессирования заболевания, но и дестабилизации коморбидных патологий; в) способствует развитию широкого спектра ТДР и ухудшению качества жизни пациентов; г) диктует необходимость постоянного приема НПВП и других анальгетиков [19,28,79,178,207].

В результате всестороннего анализа и оценки как болевого, так и суставного синдромов нами были идентифицированы признаки, характерные и вместе с тем отличающиеся высокими рейтинговыми показателями при ранней верификации диагноза первичного ОА КС (рисунки - 3.2.-, 3.3.-)

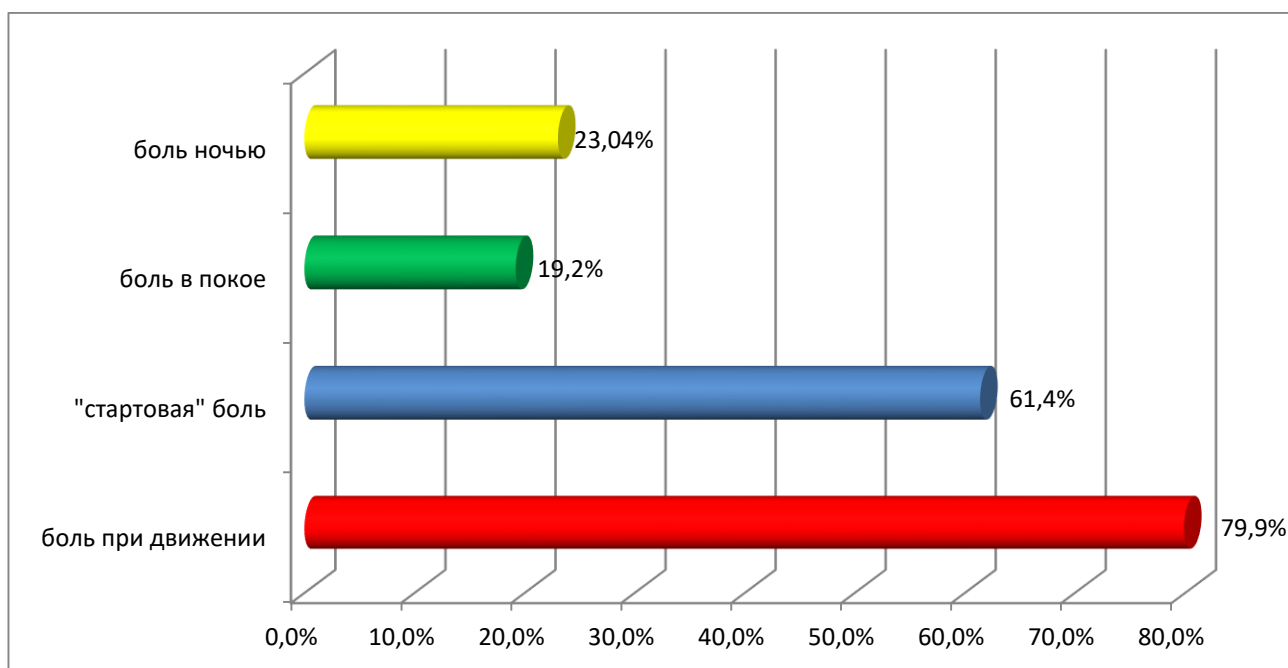


Рисунок 3.2. - Спектр и частота встречаемости идентифицированных характерных особенностей болевого синдрома в рамках раннего ОА КС

Полученные нами результаты (рисунки 3.2.-, 3.3.-) согласуются с литературными данными о том, что наиболее типичными характеристиками как болевого, так и суставного синдромов в дебютном этапе развития первичного ОА КС являются: 1) отличительные особенности болевого синдрома (умеренной или выраженной степени по ВАШ - 45-80 мм): а) «механический ритм» с неоднородными болевыми ощущениями, чаще всего в виде боли при движении (у

79,9%), «стартовые боли» (у 61,4%), боли в состоянии покоя (у 19,2%) и ночные боли (у 23,04%); 2) отличительные особенности суставного синдрома (выявленные при осмотре, пальпации и «аускультации» КС): а) эпизоды не ярко выраженного синовита в анамнезе (в основном на фоне механической перегрузки КС) или в момент осмотра (у 19,2%); б) наличие болезненности в периартикулярных структурных компонентах КС (в области энтезисов боковых связок - у 38,4%, надколенника - у 23,04% и проекции так называемых «гусиных лапок» - у 46,08%); в) дистанционная крепитация при пассивном движении КС и/или выявленная с помощью аускультации КС (у 34,6%).

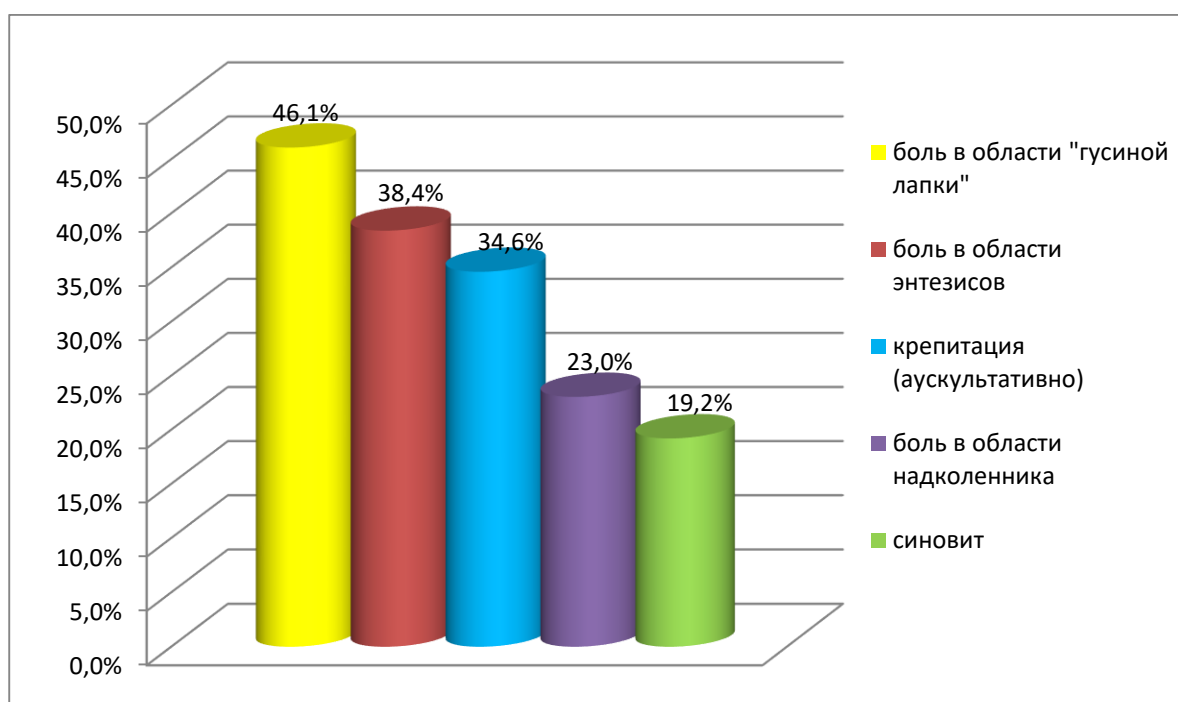


Рисунок 3.3. - Спектр и частота встречаемости идентифицированных отличительных особенностей суставного синдрома в рамках раннего ОА КС.

При более целенаправленном поиске других отличительных особенностей болевого синдрома в дебюте первичного ОА КС, наряду с выше перечисленными особенностями (рисунок 3.2.-) нами были выявлены и другие характерные черты болевого синдрома у пациентов данной категории, которые также имели высокую диагностическую ценность, но носили менее распространенный характер (рисунок 3.4.-). Из данных, представленных в рисунке 3.4.- следует, что менее распространенными, но дополнительными отличительными чертами болевого синдрома в дебютном этапе развития первичного ОА КС являются: а) ночные

боли, которые приводят к пробуждению пациента - утренние боли (у 19,2%); б) болевые ощущения в области КС во время пробуждения больного (у 23,04%); в) наличие «дескрипторов» неврологической боли (у 15,6%); г) транзиторный блок КС на фоне интенсивного болевого синдрома (у 26,9%). Аналогичные результаты были получены и другими авторами [13,50,79,96,178,207].

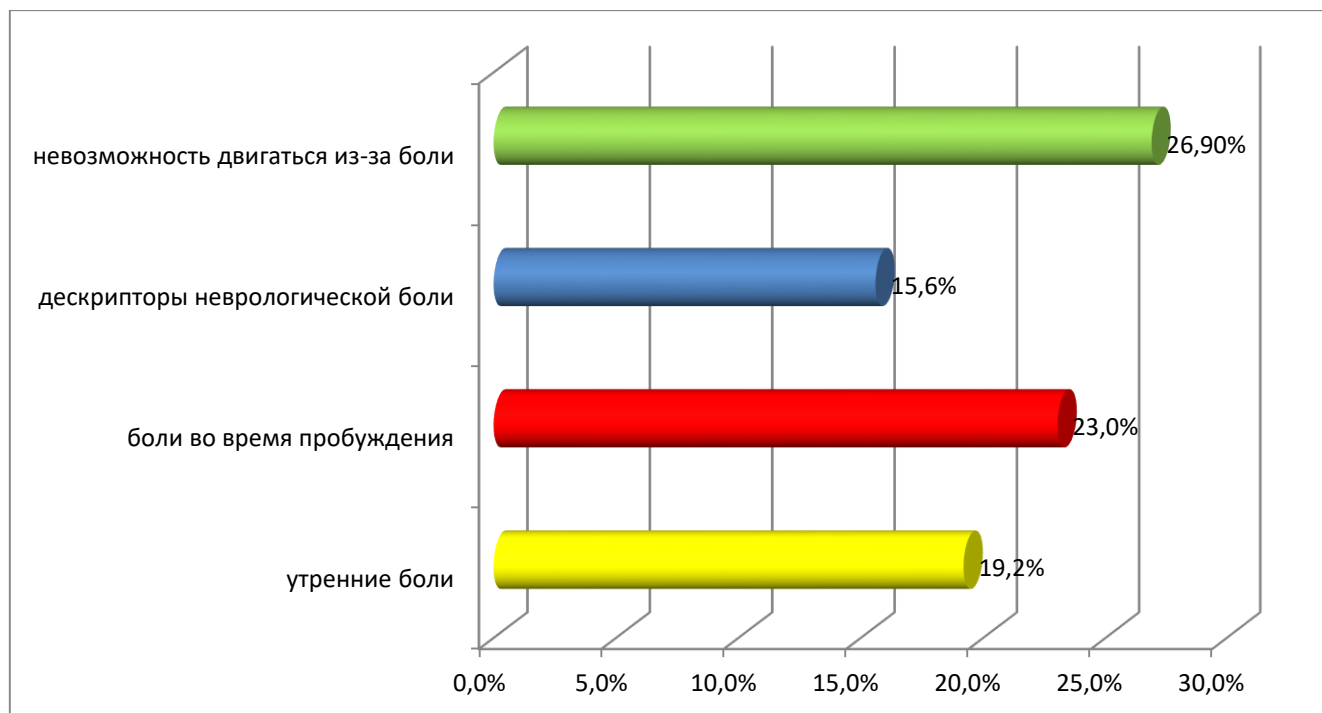


Рисунок 3.4. - Спектр и частота встречаемости идентифицированных дополнительных отличительных особенностей болевого синдрома в рамках раннего первичного ОА КС.

На заключительном этапе верификации диагноза раннего первичного ОА КС нами, как и другими авторами, были тщательно проанализированы и оценены результаты АСГ и МРТ КС. В целом полученные нами результаты согласуются с литературными данными и указывают на то, что, с одной стороны, визуализированные с помощью как АСГ, так и МРТ характерные изменения со стороны всех структурных компонентов КС играют ключевую роль в окончательном обосновании диагноза раннего первичного ОА КС, а с другой, - наличие неоднородного истончения, трещин и регионального (локального) разрушения хряща, повышенной васкуляризации синовиальной оболочки, характерные изменение со стороны СХТ, небольшие остеофиты, присутствие

субклинических проявлений хронического синовита КС показали свою высокую диагностическую информативность.

Среди основных вопросов проблемы первичного ОА, вместе с имеющимися трудностями ранней диагностикой патологии, особое значение имеет высокая распространенность и широкий спектр коморбидных и мультиморбидных заболеваний, которые значительно осложняют терапию таких больных, и неблагоприятно влияют на течение заболевания и его исход. Большой интерес многих исследователей к проблеме коморбидности первичного ОА и других РЗ обусловлен тем, что наличие коморбидных спутников, прежде всего МС и КВП, отрицательно модифицирует течение и исходы заболевания, а с другой, требует пересмотра, и нередко интенсификации терапевтических мероприятий, что в итоге многократно увеличивает стоимость терапии [27,40,91,116,138,198].

Наличие одного и более коморбидных спутников нами было зарегистрировано у 80,6% обследованных пациентов с первичным развернутым ОА КС. Полученные результаты в ходе идентификации коморбидных заболеваний и их спектрального анализа у больных с первичным ОА КС (рисунок 3.5.-), как и приводимые в литературе данные [149,151,207,226,239,243], демонстрируют однонаправленный характер и указывают на то, что чаще всего коморбидными патологиями у обследованных больных являлись: АГ и КВП коронарогенного генеза (соответственно у 64,02 и 73,4% обследованных), МС и отдельные его компоненты (у 59,3%), патологии ЖКТ, прежде всего в рамках «НПВП-гастропатии» (у 23,8%). Довольно редкими находками у пациентов с первичным ОА КС являлись патологии органов дыхания и почек (соответственно у 14,6 и 11,5%).

При этом нами было установлено, что если состояние «мультиморбидности» имело место лишь у более 19,2% больных с первичным ОА КС I стадии, то у многих пациентов с развернутой формой ОА КС во II и III стадии было обнаружено наличие двух и более коморбидных патологий (в 55,0% и в 64,8% случаев, соответственно).

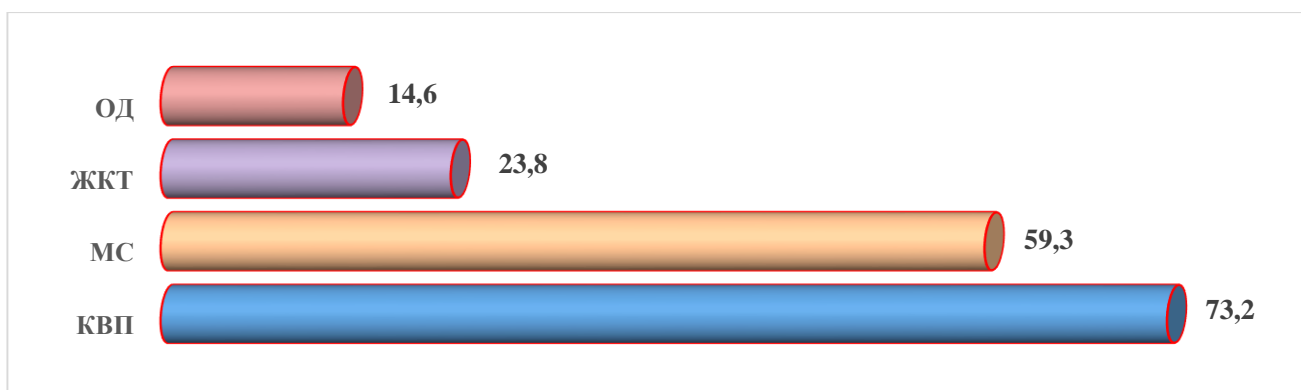


Рисунок 3.5. - Спектр и частота встречаемости коморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии (%).

У наблюдаемых нами больных с первичным ОА КС по мере эволюционного прогрессирования заболевания от I - ой стадии до III было зарегистрировано наличие большого диапазона колебания частоты встречаемости коморбидных заболеваний (таблица 3.2.-).

Таблица 3.2. - Спектр и частота встречаемости идентифицированных хронических коморбидных заболеваний у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии (n=103)

Коморбидные заболевания	Стадии ОА			p	Всего	%
	I (n=26)	II (n=40)	III (n=37)			
АГ, n (%)	11 (42,2)	23 (57,5)	30 (81,0)	<0,01	64	62,1
ИБС, n(%)	3 (11,5)	11 (27,5)	17 (45,9)	<0,05	31	30,1
ХСН, n (%)	2 (7,7)	5 (12,5)	7 (18,9)	>0,05	14	13,6
ИМ(в анамнезе), n (%)	1 (3,8)	2 (5,1)	4 (10,8)	>0,05	7	6,8
Инсульт (в анамнезе), n (%)	1 (3,8)	2 (5,0)	3 (8,1)	>0,05	6	5,8
МС, n (%)	12 (46,1)	18 (45,0)	31 (83,7)	<0,001	61	59,2
«НПВП-гастропатия», n (%)	5 (19,2)	8 (20,0)	11 (29,7)	>0,05	24	23,3
СД 2-го типа, n (%)	2 (7,7)	6 (15,0)	10 (27,0)	>0,05	18	17,5
Патологии ОД, n (%)	1 (3,84)	5 (12,5)	8 (21,6)	>0,05	14	13,6
Патологии почек, n (%)	2 (7,7)	4 (10,0)	6 (16,2)	>0,05	12	11,6
Число КЗ> 3	7 (26,9)	22 (55,0)	24 (64,9)	<0,05	53	51,4

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Среди идентифицированных нами коморбидных спутников у пациентов с первичным ОА КС I, II и III наиболее распространенными являлись АГ, КВП

коронарогенного генеза и МС, наличие которых было зарегистрировано соответственно у 64,02, 73,2 и 59,3 % обследованных больных.

Наряду с имеющимися трудностями в ранней диагностики первичного ОА (в т.ч. ОА КС) и широкой распространённостью коморбидных заболеваний, другим немаловажным фактором, наличие которого также осложняет и актуализирует широкое применение современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в реальную клиническую практику является низкая приверженность пациентов к лечению, особенно к длительному приему современных СМП. Ранее в процессе имплементации рекомендаций современной фармакотерапевтической концепции РА - стратегии Т2Т было установлено, что только тесный союз ревматолога и пациента позволяет многократно повысить эффективность проводимой терапии [88,318,322]. По данным современных исследователей низкая приверженность к лечению, особенно связанная с длительным (многочесячным) приемом препаратов, является практически постоянным спутником у пациентов с первичным ОА КС.

В связи с вышеизложенным нами ретроспективно был проанализирован и оценен уровень приверженности пациентов с развернутым первичным ОА КС II и III стадии к лечению СМП, которым до момента их включения в данное исследование на амбулаторном этапе рекомендовался длительный прием указанных препаратов.

С целью ретроспективного анализа и оценки приверженности обследованных пациентов с развернутым первичным ОА КС к лечению СМП нами был осуществлен тщательный сбор анамнестических данных. В этом плане, с целью реалистической оценки приверженности пациентов к терапии СМП в качестве основных объектов исследования были выбраны: а) информация о длительности заболевания; б) подробные сведения о рекомендованных СМП: длительность приема, средние суточные дозы препаратов, эффективность и наиболее частые причины отмены.

Полученные в этом аспекте общие сведения о характере проводимой терапии с применением симптоматических лекарственных средств (НПВП, ГК

интраартикулярно) и СМП у пациентов с развернутым первичным ОА КС (n=77) до момента их включения в настоящее исследование представлены в таблицах 3.3.-, 3.4.-.

Таблица 3.3. - Спектр, длительность приема и дозировки препаратов симптоматического ряда пациентам с развернутым первичным ОА КС на амбулаторном этапе (n=77)

Препарат		Число больных, n (%)	Длительность приема
НПВП	Нимесулид, n (%)	29 (37,7)	Постоянно (73,8%) и по потребности (26,2%)
	Мелоксикам, n (%)	14 (18,2)	Постоянно (71,0%) и по потребности (29,0%)
	Диклофенак, n (%)	27 (35,1)	Постоянно (66,6%) и по потребности (33,4%)
	Индометацин, n (%)	8 (10,4)	Постоянно (87,5%) и по потребности (12,5%)
	Целебрекс, n (%)	9 (11,7)	Постоянно (77,8%) и по потребности (22,2%)
ГК (ИАК)	Кеналог, n (%)	30 (39,0)	Не менее 2 ИАК инъекции за 6 мес до госпитализации
	Дипроспан, n (%)	9 (11,7)	Не менее 2 ИАК инъекции за 6 мес до госпитализации

Примечание: ИАК – интраартикулярно

В целом данные, представленные в таблице 3.3.-, демонстрируют следующее: а) все обследованные больные с развернутым первичным ОА КС до момента их включения в настоящее исследование практически в постоянном (72,2%) режиме или в режиме по необходимости (27,8%) принимали НПВП, чаще всего найз (нимесулид – 37,7%), диклофенак (35,1%), мелоксикам (мелия - 18,2%), индометацин (10,4%) и целебрекс (11,7%); б) определенное число пациентов (50,6%) в связи с наличием хронического рецидивирующего реактивного синовита КС принимали интраартикулярные инъекции кеналога (n=30) или дипроспана (n=9) - не менее 2 раз за последнее 6 мес до первой госпитализации; в) вопреки современным представлениям о принципах патогенетической терапии первичного ОА, СМП, в основном ГК – 11 (14,3%), диацереин - 4 (5,2%), терафлекс – 13 (16,9%) дростоп – 6 (7,8%), глобовикс – 9 (11,7%), достаточно

нерегулярно и в основном периодически короткими курсами принимали всего 42 (54,5%) больных (таблица 3.4.-).

Таблица 3.4. - Частота назначения, структура, продолжительность приема и дозировки СМП пациентам с развернутым первичным ОА КС до момента их включения в настоящее исследование

№	Препарат	Число больных	Диапазон суточной дозы	Длительность приема
1.	Структум	11	500 – 1000 мг	1 – 1,5 мес
2.	Терафлекс, в табл.	13	900 – 1800 мг	1 – 1,5 мес
3.	Диацереин, в табл.	4	50 – 100 мг	20 – 30 дней
4.	Дростоп, в амп.	6	2 мл (200 мг)	10 – 15 в/м инъекций
5.	Глобовикс, в амп.	8	2 мл (200 мг)	10 – 15 в/м инъекций

Пациентам с развернутым первичным ОА КС, которым на амбулаторном этапе в основном семейными врачами (редко с участием ревматологов) был рекомендован длительный прием СМП, нами ретроспективно была проанализирована и оценена степень приверженности пациентов к лечению СМП (таблица 3.4.-). В целом данные, представленные в таблице 3.4.-, показывают, что на амбулаторном этапе (до момента включения больных в данное исследование) прием СМП был рекомендован большинству пациентов с развернутым первичным ОА КС (54,5%). У всех этих больных - 42 (54,5%), после всестороннего сбора анамнестических данных, при сопоставлении с данными медицинской документации ретроспективно была проанализирована и оценена приверженность к лечению СМП. В этом плане согласно существующим рекомендациям в литературе [71,92,108,160,193], с целью объективной оценки приверженности пациентов к лечению СМП у каждого больного в индивидуальном порядке были изучены и оценены следующие показатели: а) продолжительность типичного болевого синдрома в рамках первичного ОА КС к моменту, когда пациенту был рекомендован прием того или иного лекарственного средства из группы СМП; б) длительность приёма препарата из группы СМП; в) причины, по которым пациент прекратил приём рекомендованного лекарственного средства (таблица 3.4.- и рисунок 3.6.-).

Таким образом, многие пациенты с развернутым первичным ОА КС СМП (в основном структум, терафлекс, глобовикс, диацереин, дростоп) на амбулаторном

этапе принимали нерегулярно, преимущественно короткими курсами, в основном под наблюдением семейных врачей, что в корне противоречит основным принципам и требованиям современной терапевтической стратегии заболевания.

В процессе целенаправленного поиска возможных причин, которые привели к отмене препаратов из группы СМП было установлено, что такими причинами у больных с развернутым первичным ОА КС являлись (рисунок 3.6.-): отсутствие препарата в аптечной сети.

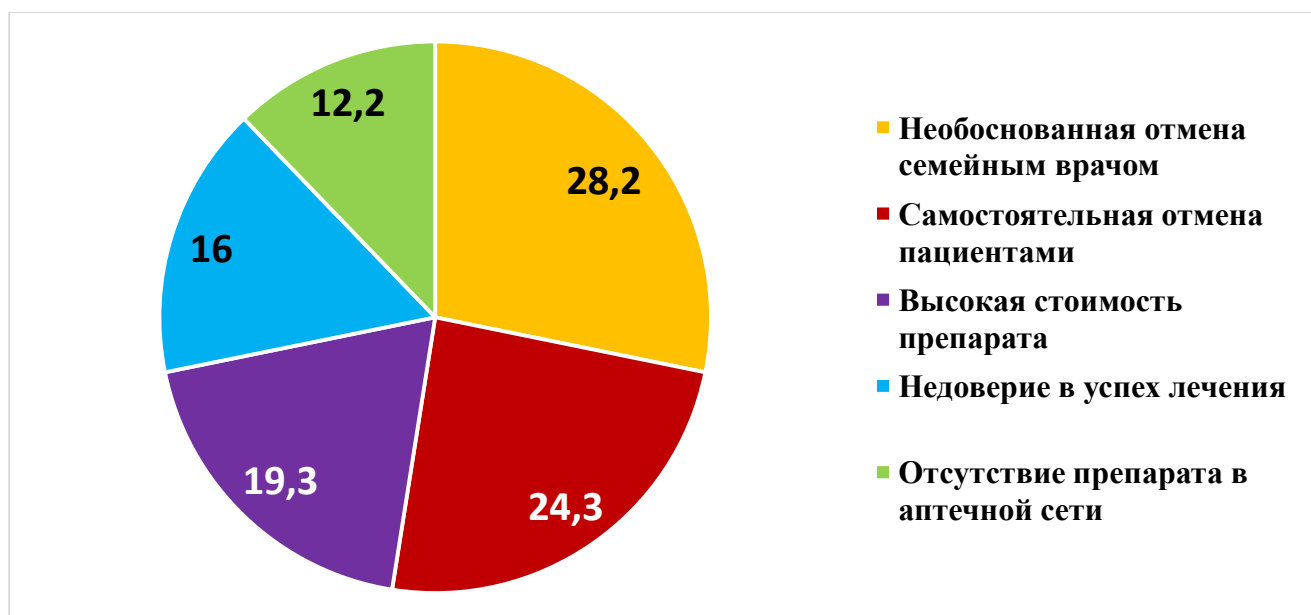


Рисунок 3.6. - Идентифицированные причины, которые привели к отмене приема СМП у пациентов с развернутым первичным ОА КС (n=56).

С целью объективной оценки и определения степени приверженности больных с первичным развернутым ОА КС к лечению СМП нами, согласно современным рекомендациям [88, 108, 160] была определена длительность (мес) приёма рекомендованного препарата из группы СМП. После чего высчитывалось его отношение к общей продолжительности заболевания с момента окончательной верификации диагноза первичного ОА КС. При этом больной считался приверженным к терапии СМП в том случае, если он принимал назначенное лекарственное средство более, чем в 80% времени за весь период, который отражает продолжительность приема отдельного препарата из группы СМП согласно современным рекомендациям в которых отражены средние суточные дозы и режим приема данных лекарственных средств.

Все пациенты, которые принимали препараты из группы СМП менее 80% времени от рекомендованного, нами, как и другими авторами, были классифицированы как частично приверженные к лечению СМП. В итоге было установлено (рисунок 3.7.-), что подавляющее большинство больных с развернутым первичным ОА КС (75,3%), которым прием СМП был рекомендован на амбулаторном этапе были классифицированы как частично приверженные к лечению СМП, а остальные пациенты как приверженные (11,7%) или первично не приверженные – 13,0% (это те категории больных, которые по различным причинам совсем не принимали препараты из группы СМП).

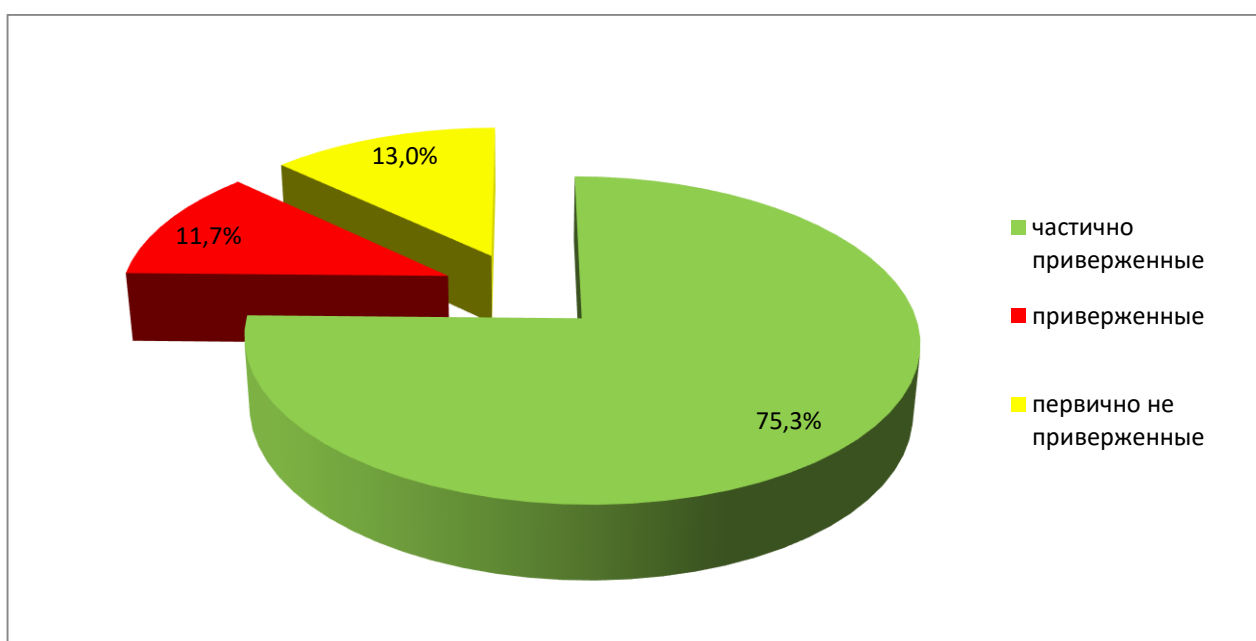


Рисунок 3.7. - Структура приверженности больных с развернутым первичным ОА КС к лечению СМП

3.2. Комплексный анализ и изучение эффективности применения современных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в интенсивном режиме у пациентов с первичным остеоартритом коленных суставов I, II и III стадии в реальной клинической практике

В современной как научной, так и практической ревматологии под влиянием полученного существенного прогресса в проблеме РА, связанного с широкой имплементацией полученных итоговых результатов в рамках «концепции раннего РА» и основных принципов стратегии T2T в практическую

ревматологию [88,318,322], создаются предпосылки для формирования концепции «раннего первичного ОА» и разработки основных принципов и рекомендаций современной терапевтической стратегии заболевания [180,199,283].

По современным представлениям наиболее обоснованными подходами и задачами в терапевтической стратегии первичного ОА являются: а) ранняя диагностика заболевания и рано начатая адекватная терапия; б) своевременное выделение «групп особого внимания» – пациенты, у которых имеются ФР с высоким прогностическим рейтингом в отношении более быстрого прогрессирования заболевания; в) активное применение как нефармакологических, так и фармакологических методов терапии; г) максимальная минимизация ведущих симптомов (болевого и суставного) и замедление и/или предотвращение прогрессирования заболевания; д) улучшение и/или сохранение качества жизни пациентов; е) тесный союз больного и врача - ревматолога.

В настоящее время в практической ревматологии в терапии первичного ОА применяются многочисленные препараты, которые согласно современным взглядам на фармакотерапию заболевания распределены на две самостоятельные группы: а) препараты симптоматического ряда или симптом-модифицирующие препараты немедленного действия (парацетамол, короткие курсы трамадола, НПВП, ГК в основном виде интраартикулярных инъекций); б) СМП и препараты ГЛК- интраартикулярно.

В последние годы среди препаратов как симптоматического ряда, так и СМП наиболее широкое практическое применение в терапии первичного ОА получили: а) сНПВП - нимесулид, мелоксикам и целебрекс, а также кетонал Дуо и ацеклофенак; б) ХС и ГС (которые являются естественными компонентами суставного хряща) и их комбинированные лекарственные формы - терафлекс и артра, удовлетворительный спектр эффективность/безопасность которых доказан результатами международных рандомизированных исследований; в) препараты ГЛК - остенил и синвикс, которые считаются наиболее изученными в практической ревматологии.

Согласно протоколу настоящего исследования, в зависимости от стадии течения ОА КС были выделены 3 группы пациентов. Первую группу составили 26 больных с ранним верифицированным первичным ОА КС, во II и III группы вошли 77 больных с развернутым первичным ОА КС - со II (n=40) и III (n=37) стадиями патологии согласно классификации Келлгрена-Лоуренса.

Исходная общая клиническая характеристика обследованных пациентов с первичным ОА КС I, II и III групп представлена в таблице 3.5.-.

Таблица 3.5. - Исходная клиническая характеристика пациентов I, II и III групп (Ме 25-й; 75-й перцентили)

Показатель	I (n=26)	II (n=40)	III (n=37)	p
Пол, n (%): м	5 (19,3)	9 (32,5)	7 (18,9)	>0,05*
ж	21 (80,7)	31 (77,5)	30 (81,1)	
Возраст, годы	56,2 [36;62]	60,3[35;69]	60,1[36;68]	>0,05*
Длительность ОА<5 лет, n (%)	26 (100,0)	20 (50,0)	8 (21,6)	<0,05*
Длительность ОА>5 лет, n (%)	0 (0,0)	20 (50,0)	29 (78,4)	<0,05*
Реактивный синовит, n (%)	8 (30,7)	12 (30,0)	18 (48,6)	>0,05*
Периартриты КС, n (%)	14 (35,0)	14 (35,0)	22 (59,5)	<0,05*
ИМТ, кг/м ²	29,4±1,3	29,7±1,8	30,9±2,2	>0,05
Индекс Лекена, баллы	6,5[4,2;7,8]	7,8[4,5;8,2]	9,4[5,2;10,3]	<0,05
Боль по WOMAC, мм	210,6[138;278]	252,4[164;368]	268,6[164;356]	>0,05
Скованность по WOMAC, мм,	89,8[52;109]	98,5[56;132]	116,4[58;154]	>0,05
Функция по WOMAC, мм,	728,2[671;816]	758,3[706;848]	802,3[693;988]	>0,05
Суммарный индекс WOMAC, мм,	1028,6[678;1498]	1109,2[807;1388]	1187,4[744;1475]	>0,05
СОЭ, мм/ч	24,5[12;28]	26,9[14;32]	31,5[18;36]	<0,05
СРБ, мг/л	14,5[5,5;18]	16,5[8,5;25]	20,5[12;35]	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по N-критерию Крускала-Уоллиса; *по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Из данных, (таблица 3.5.-) которые были получены в результате сравнительного анализа и оценки как клинических, так и лабораторно-

инструментальных параметров, отражающих тяжесть, активность и характер прогрессирования первичного ОА КС следует, что степень патологических сдвигов изучаемых параметров имеет наиболее яркий характер у пациентов III группы и наименьшую выраженность - у больных I группы. Представленные данные отражают отличительные особенности эволюционного прогрессирования первичного ОА на фоне поздней диагностики и длительного отсутствия адекватной терапии и наличия серьезного коморбидного фона. Этим и отличались практически все пациенты, которые нами были включены в группу развернутого первичного ОА КС (n=77).

Нами в основу методики «стандартной комплексной терапии» больных первичным ОА была положена современная фармакотерапевтическая стратегия заболевания [2,107,190,206]. В этом аспекте, всем больным, с целью минимизации болевого синдрома и ликвидации клинико-инструментальных проявлений реактивного синовита КС были назначены препараты из группы НПВП и ГК в виде одно- или двукратной интраартикулярной инъекции кеналога-40 - 1,0 мл или дипроспана - 1,0 мл. Основными показаниями для включения НПВП и ГК (интраартикулярно) в комплексную терапию пациентов с первичным ОА КС являлись: а) практически постоянное присутствие мультифакторного хронического болевого синдрома неоднородной интенсивности в области КС; б) наличие хронического рецидивирующего хронического синовита КС.

С целью купирования болевого синдрома и симптомов реактивного синовита КС всем пациентам в момент их включения в настоящее исследование был назначен курсовой прием лекарственных средств из группы НПВП (структура, частота применения и суточная доза представлены на рисунке 3.8.-).

Данные, представленные на рисунке 3.8.-, свидетельствуют о том, что все обследованные пациенты с первичным ОА КС (n=103) в момент их включения в настоящее исследование (исходно) нуждались в приеме НПВП в постоянном режиме. Основными препаратами из группы НПВП, которые были включены в комплексную терапию обследованных больных являлись (рисунок 3.8.-) те

препараты (мелоксикам, диклофенак, нимесулид, кетонал Дуо, целебрекс, ацеклофенак), которые по современным представлениям являются наиболее эффективными и более безопасными в терапии первичного ОА с учетом неблагоприятного коморбидного фона.

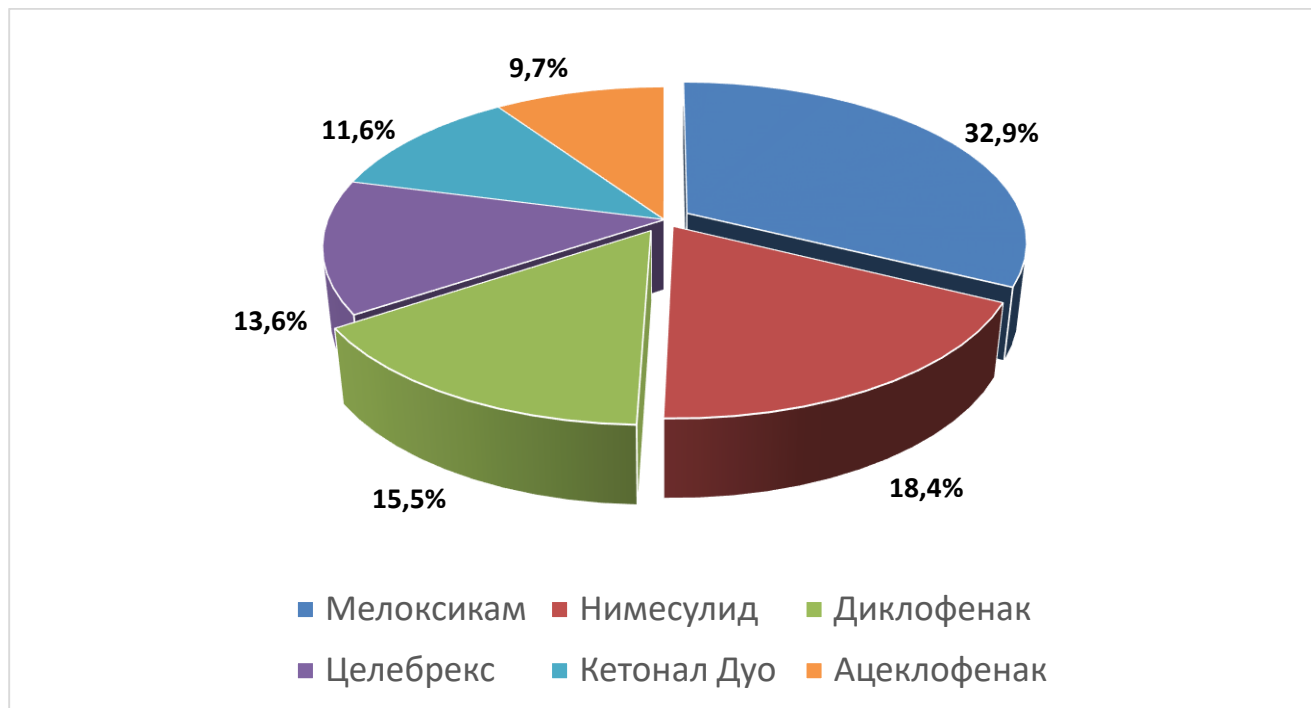


Рисунок 3.8. - Структура, частота назначения и средние суточные дозы НПВП у больных первичным ОА КС (n=103).

Всем пациентам I группы в комплексе с симптоматическими лекарственными средствами (НПВП, ГК - интраартикулярно) был назначен структум (хондроитин сульфат) из группы СМП по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. В то же время у всех больных II и III групп применялось комбинированное лекарственное средство из группы СМП - артра (одна капсула и/или таблетка которого содержит: ГС - 500 мг и ХС натрия - 400 мг): первоначально - в течение первых трех недель терапии по 1 таблетке 3 раза в день, а в последующем до конца курса (в течение 5 месяцев и 9 дней) по 1 таблетке 2 раза в день.

При выборе препаратов из группы СМП (структум, артра) мы основывались на данных, которые широко представлены в литературе последних лет и свидетельствуют о том, что: а) применение как структума, так и артра отличается хорошей переносимостью и обладает богатой и многолетней доказательной базой

в практической ревматологии; б) эти препараты согласно рекомендациям большинства исследователей, являются препаратами выбора в современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [2,107,190,206].

По мнению ряда исследователей, дифференцированный подход к ведению пациентов с первичным ОА, который отличается не только чрезвычайной гетерогенностью патогенетических механизмов, но и гетерогенностью клинико-лабораторных и инструментальных проявлений, по-прежнему остается одним из малоизученных вопросов в проблеме первичного ОА.

В связи с вышеизложенным нами с учетом степени эффективности проводимой терапии в первые 3 мес наблюдения больных и в результате активного поиска дополнительных ФР неблагоприятного прогноза, среди наблюдаемых пациентов были идентифицированы больные из группы так называемого «особого внимания», имеющих ФР неблагоприятного прогноза в отношении более быстрого прогрессирования заболевания, требующего более тщательного наблюдения и активной и/или агрессивной комбинированной терапии и комплексной реабилитации.

Основными дополнительными ФР, наличие которых позволило нам выделить группу «особого внимания» являлись: а) постоянный и довольно интенсивный характер болевого синдрома; б) перманентный хронический реактивный синовит и периартриты КС; в) высоко неблагоприятный коморбидный фон, прежде всего связанный с присутствием КВП и МС; г) потребность пациента в приеме НПВП в постоянном режиме; д) поздняя диагностика заболевания; е) отсутствие положительного эффекта в первые 3 мес от менее интенсивной терапии.

Общее число больных, которым потребовалось «особое внимание», в I, II и III группах составляло 15,4, 35,0 и 48,6%, соответственно. Этим категориям больных потребовался перевод терапии в более интенсивный и комбинированный режим: дополнительное применение интраартикулярных введений препаратов ГЛК (остераж, остенил) по 3 еженедельные инъекции в КС, и СМП парентерально

в виде внутримышечных инъекций (алфлутоп, исключительно определенному числу пациентов III группы – 21,6%).

Продолжительность настоящего исследования в целом составила 9 месяцев: а) полгода лечения; б) 3 месяца мониторинга для изучения результатов проводимого лечения.

Во всех случаях у пациентов на момент поступления, а также спустя 3, 6 и 9 месяцев от начала комплексного лечения выполнялись лабораторные исследования крови и мочи, определяли концентрацию в крови общего холестерина, уровня мочевины, количества билирубина, уровня содержания глюкозы в крови, и показатели СОЭ и СРБ.

В этом аспекте в качестве основных инструментов или критериев оценки эффективности проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС применялись: а) выраженность боли по шкале, мм; б) индекс WOMAC суммарный, мм, а также отдельные его подшкалы (WOMAC боль, мм; WOMAC скованность, мм; WOMAC функция, мм); в) динамика индекса Лекена; г) характер потребности в приеме НПВП (за весь период исследования).

Через полгода после начала лечения (к этому сроку наблюдения все обследованные пациенты с первичным ОА завершили курсовой прием препаратов из группы СМП) отдельно были проанализированы и оценены степень эффективности проводимой терапии в комплексном и интенсивном режиме с учетом современной фармакотерапевтической стратегии заболевания врачом (автором настоящего исследования) и пациентом. С целью общей или глобальной оценки степени эффективности проводимой терапии не только в комбинированном, но и интенсивном режиме у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии со стороны как врача, так и самого пациента нами, как и другими авторами [8,68], были использованы следующие градации: а) «Отличный эффект»; б) «Хороший эффект»; в) «Удовлетворительный эффект»; г) «Нет положительного ответа на терапию». При этом с учетом литературных данных [8,68] представленные степени эффективности проводимой терапии по мнению, как врача, так и пациента были обоснованы следующим образом: а) в случаях

нормализации всех изучаемых параметров, результаты терапии оценивались как «Отличный»; б) при регрессии изучаемых параметров на более чем 40% - «Хороший»; в) при регрессии указанных параметров на 20-30% - «Удовлетворительный»; г) при регрессии указанных параметров менее чем на 20% - «Нет положительного ответа».

На начальном этапе настоящего исследования и далее регулярно каждые 3 месяца с целью мониторинга и оценки степени эффективности проводимой комплексной терапии, основанной на современных принципах фармакотерапевтической стратегии первичного ОА у всех больных изучались динамические изменения в результатах клинических (выраженность боли по ВАШ и продолжительность УС) и лабораторных параметров (СОЭ, СРБ), отражающих тяжесть ОА и активность низкоинтенсивного воспалительного процесса (таблица 3.5.-). Указанные клинические параметры и общепринятые параметры «острой фазы воспаления» (СОЭ, СРБ) изучались и оценивались до начала проведения комплексного лечения (нулевая точка) и далее на фоне применяемого лечения через каждые 3 месяца, то есть спустя 3, 6 и 9 мес (таблица 3.6.-). При этом наиболее существенные исходные патологические сдвиги изучаемых параметров (как клинических, так и лабораторных) были верифицированы у больных II и III групп.

Таким образом, результаты, которые нами были получены в процессе тщательного мониторинга характера динамических изменений клинико-лабораторных параметров, отражающих тяжесть и активность первичного ОА КС на фоне комплексной терапии, которая включала прием как препаратов симптоматического ряда, так и СМП, согласуются с данными других исследователей [26,93,152,260] и демонстрируют статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) уменьшение анализируемых клинико-лабораторных данных у больных первичным ОА КС I, II и III групп.

Результаты нашего исследования показали, что наиболее заметные изменения в положительной динамике анализируемых показателей отмечались в I группе больных (принимавших симптоматические лекарственные средства,

структур и в некоторых случаях остраж внутрисуставно), а менее значимыми были изменения в III группе пациентов, несмотря на более интенсивный характер проводимой терапии (на фоне приема препаратов симптоматического ряда, комбинированного СМП - артра и дополнительного приема алфлутопа (у 26,5% пациентов III группы) и итраартикулярные инъекции остенила у значительной части пациентов - соответственно у 48,6%). Аналогичные результаты были отмечены и в работах других авторов [51,85,94,253].

Таблица 3.6. - Динамика изменений клинико-лабораторных параметров тяжести и активности первичного раннего (I группа) и развернутого ОА КС (II и III группы) на фоне проводимой комплексной терапии через 3, 6 и 9 мес терапии

Группа	Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	p
I группа (n=26)	УС, мин	35[20;55]	20[15;35]	15[10;30]	10[0;15]	<0,001
	ВАШ, мм	50[35;70]	35[20;50]	25[10;35]	10[0;20]	<0,001
	СРБ, мг/л	14,0[8;20]	10[5;16]	6,5[4;12]	4,5,0[3,5;8]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	23,8[18;29]	15[12;24]	10,2[8;16]	10,4[8;14]	<0,01
II группа (n=40)	УС, мин	45[25;60]	30[20;50]	20[10;35]	15[10;30]	<0,001
	ВАШ, мм	60[30;75]	40[25;55]	30[15;40]	25[10;35]	<0,001
	СРБ, мг/л	16,5[12;25]	12[8;16]	10,5[6;14]	10[5;14]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	26,9[20;33]	18,6[15;24]	16,2[10;20]	18[12;24]	<0,01
III группа (n =37)	УС, мин	70[50;85]	45[30;65]	30[25;35]	35[25;45]	<0,001
	ВАШ, мм	80[50;95]	60[35;80]	45[20;60]	40[20;55]	<0,001
	СРБ, мг/л	20,5[14;28]	15[12;20]	12,5[10;18]	14[10;20]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	31,5[22;38]	25[18;34]	20[16;26]	22[14;30]	<0,01

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

У всех наблюдаемых больных к сроку окончания исследования (спустя 6 месяцев) наблюдалось значительное улучшение функциональных возможностей КС (особенно у пациентов с ранним первичным ОА КС), о чем свидетельствует статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) уменьшение показателей индекса Лекена через полгода от начала лечения на 61,6, 42,4 и 30,9 % соответственно у пациентов I, II и III групп

Необходимо отметить, что у больных I и II группы чаще отмечалось отсутствие отрицательной динамики в исследуемых показателях после прекращения приема препаратов (срок мониторинга составил 3 мес), что, согласно литературным данным, свидетельствует о достаточной эффективности

современных СМП и лекарственных средств из группы ГлК, применяемых на ранних стадиях патологии [85,95,262].

На сегодняшний день в ревматологической практике для оценки эффективности применения лекарственных средств в лечении больных с ОА широко стало использоваться индекс WOMAC [317]. В нашей работе мы также использовали данный индекс WOMAC в общем, а также отдельные его компоненты: выраженность болевого синдрома (WOMAC боль), наличие чувства скованности (WOMAC скованность), и оценка функционального состояния (WOMAC функциональной недостаточности). Результаты динамических изменений данных параметров приведены в таблицах 3.7.-, 3.8.- и 3.9.-.

Таблица 3.7. - Оценка эффективности комплексной терапии с помощью индекса WOMAC у пациентов I группы (n=26)

Показатель	Исходно	Ч-з 3 мес	Ч-з 6 мес	p
WOMAC, боль	210,6 [138;278]	170,8 [121;234]	116,4 [73;159]	0,001
WOMAC, скованность	89,8 [52;109]	64,5 [41;82]	53,6 [28;75]	0,01
WOMAC, функция	728,2 [671;816]	490,8 [413;582]	414,6 [341;493]	<0,001
WOMAC, общий	1028,6 [844;1207]	726,1 [671;775]	584,6 [524;628]	<0,001

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

Было установлено, что степень патологических отклонений значений WOMAC суммарный и его составляющих подшкал, наиболее ярко были представлены у больных III группы и наименее ярко - у пациентов I группы (таблицы 3.6.-, 3.7.-, 3.8.-).

Исходно выраженность болевого синдрома у больных I, II и III групп по ВАШ колебался от 45 до 90 мм. При анализе характера изменений болевого синдрома в динамике по шкале ВАШ (мм) у пациентов с первичным ОА КС I, II и III групп нами уже через 3 мес от начала комплексной и достаточно интенсивной терапии было зафиксировано статистически достоверное снижение выраженности боли в КС ($p < 0,05-0,01$) у больных с ранней развернутой формами первичного ОА КС (таблица 3.6.-). Далее в динамике наблюдалась дальнейшая прогрессирующая

регрессия болевого синдрома и в момент завершения исследования (через 9 мес) у всех больных наблюдалось высоко достоверное ($p < 0,01-0,001$) снижение выраженности боли в КС по шкале ВАШ (наиболее ярко у пациентов I группы и несколько меньше у больных III группы). Полученные результаты также показали, что в период наблюдения - 3 мес, который охватил промежуток времени после отмены СМП и НПВП у подавляющего числа больных и через полгода от начала лечения у значительной части больных не было замечено усиления болевого синдрома (эффект последствия).

Таблица 3.8. - Оценка эффективности комплексной терапии с помощью индекса WOMAC у пациентов II группы (n=40)

Показатель	Исходно	Ч-з 3 мес	Ч-з 6 мес	p
WOMAC, боль	252,4[164;368]	212,6[146;321]	156,8[104;218]	<0,001
WOMAC, скованность	98,5[65;132]	82,4[56;123]	68,6 [36;108]	<0,01
WOMAC, функция	758,3[706;848]	561,8[364;648]	464,4[326;608]	<0,001
WOMAC, общий	1109,2 [954;1247]	856,0 [797;918]	689,8 [638;744]	<0,01

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

Таблица 3.9. - Оценка эффективности комплексной терапии с помощью индекса WOMAC у пациентов III группы (n=40)

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	P
WOMAC, боль	268,6 [164;356]	230,3 [148;311]	173,8 [92;248]	<0,01
WOMAC, скованность	116,4 [58;154]	91,8 [42;143]	74,6 [35;121]	<0,01
WOMAC, функция	802,3 [693;988]	612,6 [518;709]	512,7 [423;601]	<0,01
WOMAC, суммарный	1187,4 [998;1365]	934,7 [744;1085]	761,3 [651;864]	<0,01

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

Параллельно с положительной динамикой болевого синдрома, нами была зафиксирована аналогичная закономерность при оценки индекса WOMAC суммарный и всех его субшкал (WOMAC боль, WOMAC скованность, WOMAC нарушение функции) во всех группах, при этом как у больных с ранней формой заболевания (I группа), так и с развернутым первичным ОА КС (II и III группы) различие между исходным и конечным значением изучаемых параметров было

статистически значимым ($p < 0,01-0,001$; таблицы 3.7.-, 3.8.-, 3.9.-; рисунки 3.9.-, 3.10.-, 3.11.-).

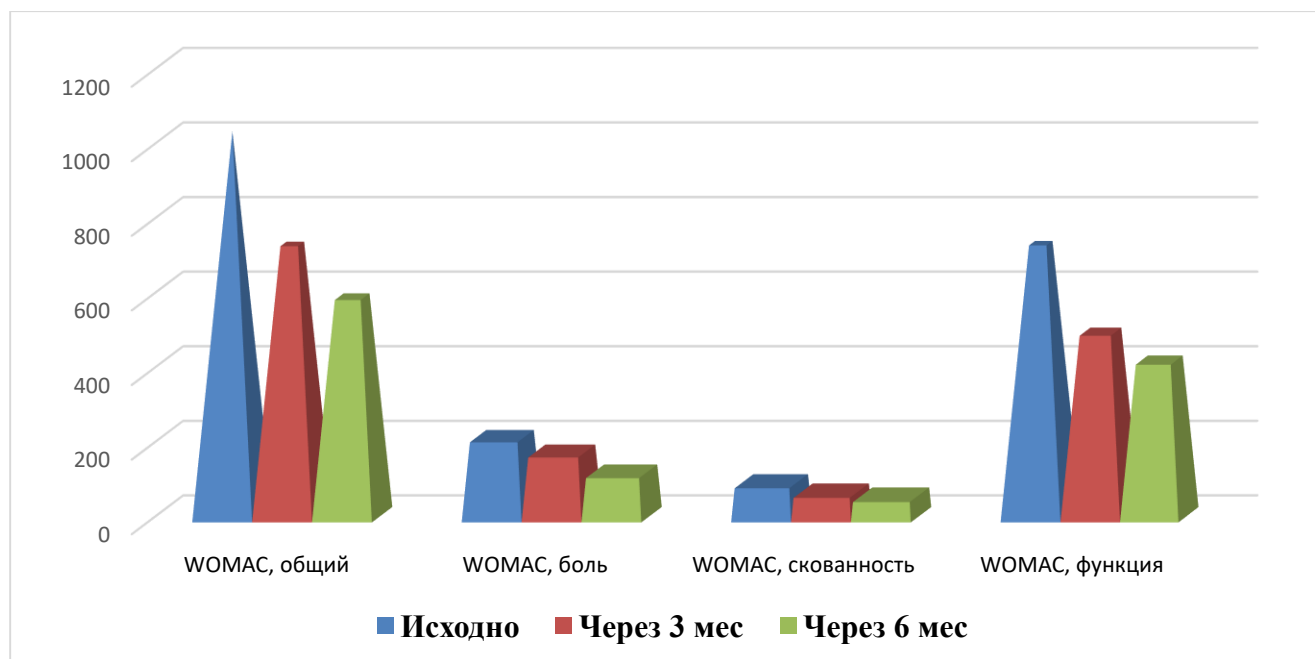


Рисунок 3.9. - Эффективность проводимой терапии по индексу WOMAC суммарный и отдельных его подшкал у пациентов I группы

В целом динамика индекса WOMAC суммарный и всех его субшкал (WOMAC боль, WOMAC скованность, WOMAC нарушение функции) во всех группах на фоне проводимой комплексной и интенсивной терапии с применением препаратов как симптоматического ряда, так и современных СМП демонстрировала следующее: а) у пациентов I группы - боль по WOMAC через полгода от начала лечения снизилась на 44,8%, скованность по WOMAC- на 40,4%, функция по WOMAC - на 43,1%, суммарный индекс WOMAC - на 43,2%; б) у больных II группы - боль по WOMAC через полгода от начала лечения снизилась на 37,9%, скованность по WOMAC- на 30,4%, функция по WOMAC - на 38,3%, суммарный индекс WOMAC - на 37,8%; в) у пациентов III группы - боль по WOMAC через полгода от начала лечения снизилась на 35,3%, скованность по WOMAC- на 35,9%, функция по WOMAC - на 36,1%, суммарный индекс WOMAC - на 34,9% (таблицы 3.7.-, 3.8.-, 3.9.-; рисунки 3.9.-, 3.10.-, 3.11.-).

В момент завершения настоящего исследования - через 9 месяцев от начала лечения было установлено следующее: а) наличие наиболее заметных

положительных динамических изменений в показателях индекса WOMAC суммарный в целом и отдельных его субшкал в отдельности у пациентов I группы (на фоне менее интенсивной терапии); б) наличие наименее заметных положительных динамических изменений в показателях индекса WOMAC суммарный в целом и отдельных его субшкал в отдельности у больных III группы (на фоне более интенсивной терапии). Аналогичные результаты были получены и другими авторами [85,131,180,227,250], тем самым, подтверждается факт того, что в современной фармакотерапевтической стратегии остеоартрита большое значение имеет ранняя форма патологии, при которой в случае проведении активной фармакотерапевтической интервенции наблюдается наиболее яркий положительный эффект.

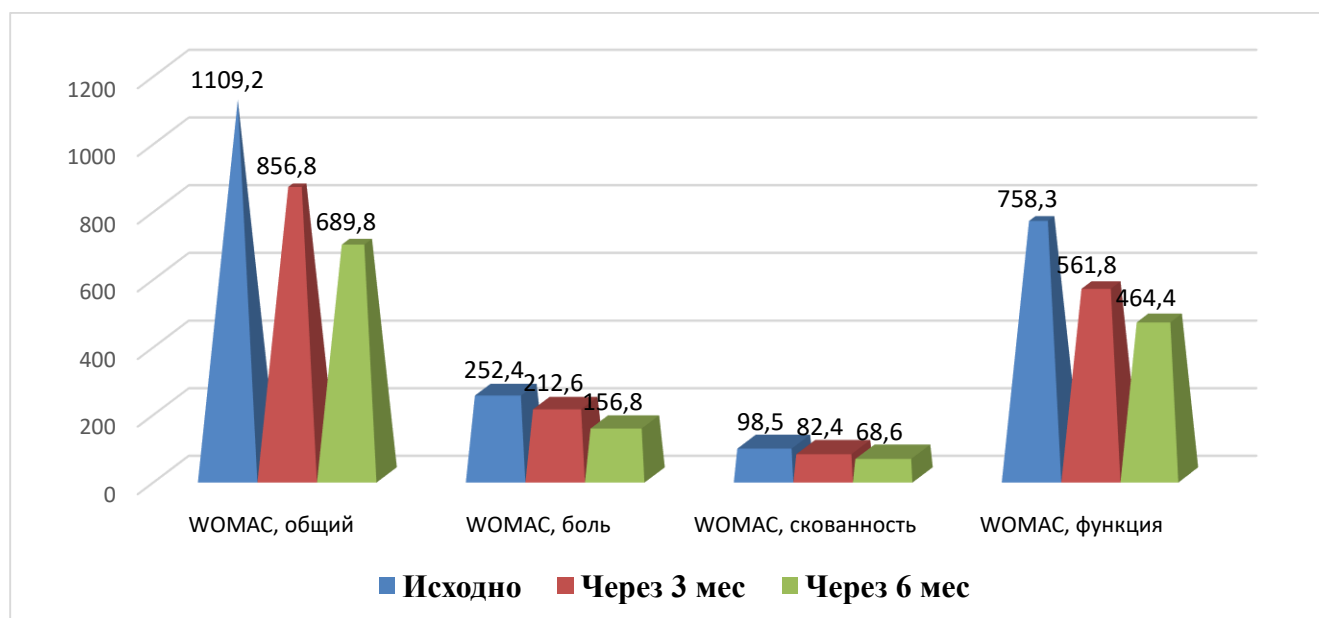


Рисунок 3.10. - Эффективность проводимой терапии по индексу WOMAC суммарный и отдельных его подшкал у пациентов II группы

После всестороннего анализа и оценки итоговые результаты эффективности проводимой терапии, полученные через 3 месяца от начала терапии, общее количество больных из I, II и III групп, попавших в группу «особого внимания», составило 15,4%, 35,0% и 48,6%, соответственно. Пациентам данной категории с целью перевода терапии на более интенсивный режим дополнительно были назначены: а) интраартикулярные инъекции препаратов ГЛК - остераж (пациентам с I стадией ОА) или остенил (пациентам с развернутым первичным ОА II и III

стадии) по 3 еженедельные интраартикулярные инъекции в каждый КС; б) внутримышечные инъекции алфлутопа (ежедневно 2,0 мл в течение 20 дней) только определенным числом (n=8) пациентам с III стадии ОА.

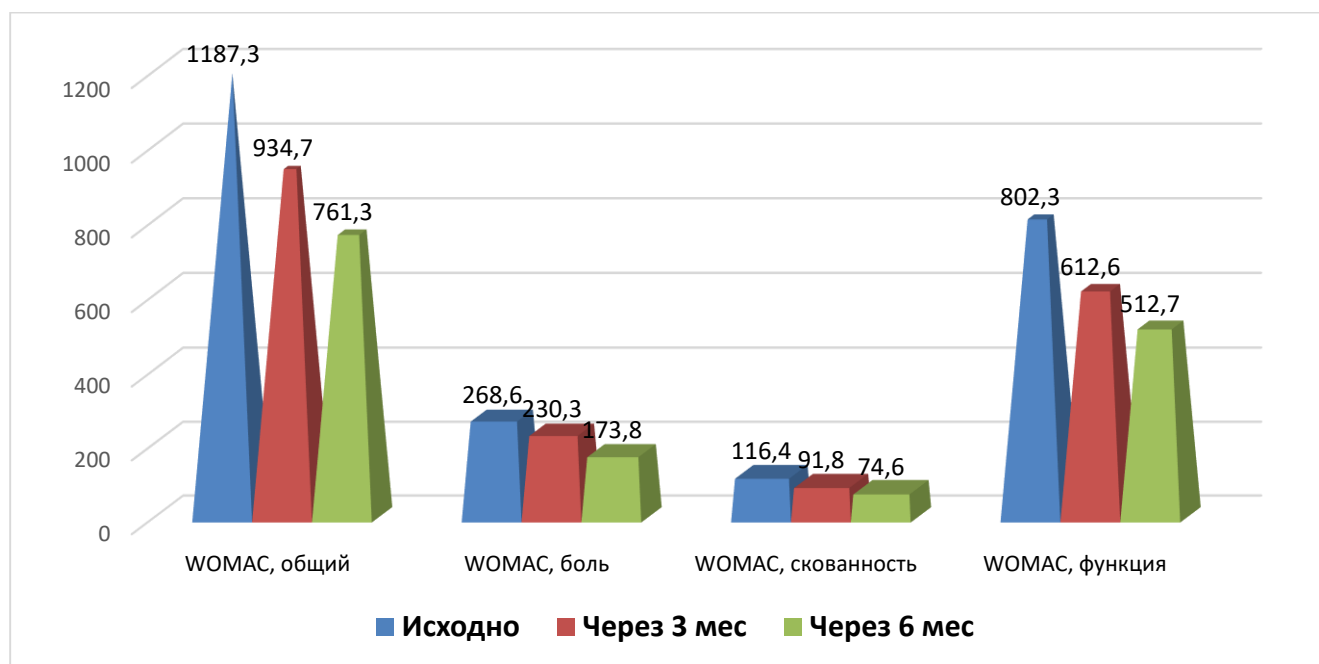


Рисунок 3.11. - Эффективность проводимой терапии по индексу WOMAC суммарный и отдельных его подшкал у пациентов III группы

В момент завершения приема СМП (через полгода от начала лечения) было установлено, что пациентам из группы «особого внимания» только перевод терапии на более интенсивный и комбинированный режим может в определенной степени положительно модифицировать как ведущие симптомы первичного развернутого ОА КС, так и характер течения заболевания.

Согласно современным представлениям при изучении результатов используемого комплексного лечения у больных с первичным ОА с практической точки зрения особо важным представляется, с одной стороны, динамика потребности пациентов в приеме НПВП (исходно и в момент прекращения приема СМП), а с другой, - данные о наличии у СМП (в т.ч. у препаратов ГЛК) собственной анальгетической и противовоспалительной активности. Принимая во внимание наличие высокой распространенности КВП и МС у больных с первичным ОА, данное обстоятельство представляется чрезвычайно важным положением в современной терапевтической стратегии заболевания. Исходно все

обследованные нами пациенты (100%) принимали различные препараты из группы НПВП в постоянном режиме.

В момент завершения активной терапевтической интервенции (через 6 мес) структура и режим приема НПВП у больных с первичным ранним и развернутым ОА КС (n=103) приобрели следующие отличительные особенности (таблица 3.10.-): а) отказались от приема НПВП - 41,7%; б) уменьшили суточную дозу НПВП на более 50% - 24,3%; в) уменьшили суточную дозу НПВП на более 25% - 21,3%; г) остались в приеме НПВП в постоянном режиме - 12,6%. Из таблицы 3.10.- следует, что наиболее значимые положительные динамические изменения на фоне приема НПВП наблюдаются у пациентов с ранним первичным ОА КС и наиболее худшие - у больных с развернутым первичным ОА КС III стадии.

Таблица 3.10. - Структура и режим приема НПВП у пациентов с ОА КС I, II и III групп после прекращения приема СМП (спустя 6 мес от начала терапии)

Режим приема НПВП	ОА I стадии (n=26)	ОА II стадии (n=40)	ОА III стадии (n=37)	p	абс	%
Прекратили прием НПВП, n (%)	16 (61,5)	18 (45,0)	9 (24,3)	<0,05	43	41,7
Уменьшили дозу НПВП на более 50%, n (%)	7 (26,9)	8 (20,0)	10 (27,0)	>0,05	25	24,3
Уменьшили дозу НПВП на 25%, n (%)	2 (7,7)	9 (22,5)	11 (29,7)	>0,05	22	21,4
Сохранили исходный режим приема НПВП, n (%)	1 (3,8)	5 (12,5)	7 (18,9)	>0,05	13	12,6

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса; *по критерию χ^2 для произвольных таблиц)

Одним из важных моментов как в данном исследовании, так и в работах других исследователей представляется отсутствие отрицательной динамики в оценке болевого синдрома у больных с первичным ОА КС после прекращения приема СМП (период наблюдения - 3 мес). В момент завершения исследования (через 9 мес) только у небольшого количества пациентов III группы (8,7%) было зарегистрировано увеличение потребности в приеме НПВП.

В ходе изучения результатов применения современных СМП в терапии больных с первичным ОА другим не маловажным обстоятельством является

поиск данных, свидетельствующих о наличии у СМП собственной анальгетической и противовоспалительной активности. Такими данными, которые были получены в период (спустя полгода от начала лечения), когда многие больные (41,7%) через 3 мес от начала лечения прекратили прием НПВП и ГК (интраартикулярно) в данной работе являлись: а) ликвидация -УС, боли в покое и в ранние утренние часы, клинико-инструментальных симптомов синовита; б) стойкая нормализация уровня общепринятых параметров «острой фазы воспалительного процесса», таких как СОЭ и СРБ.

Через полгода от начала лечения (к этому сроку наблюдения все обследованные больные завершили курсовой прием препаратов из группы СМП) отдельно были проанализированы и оценены степень эффективности проводимой терапии врачом (автором настоящего исследования) и пациентом (рисунки 3.12.-, 3.13.- и 3.14.-). В целом оценка эффективности глобальных результатов лечения отдельно врачом и пациентом демонстрирует сходные данные: а) «Отличные» и «Хорошие» результаты наблюдаются преимущественно у больных I и II группы; б) «Удовлетворительный» результат и «Отсутствие эффекта» преимущественно регистрируются у пациентов III группы (рисунки 3.12.-, 3.13.-, 3.14.-).

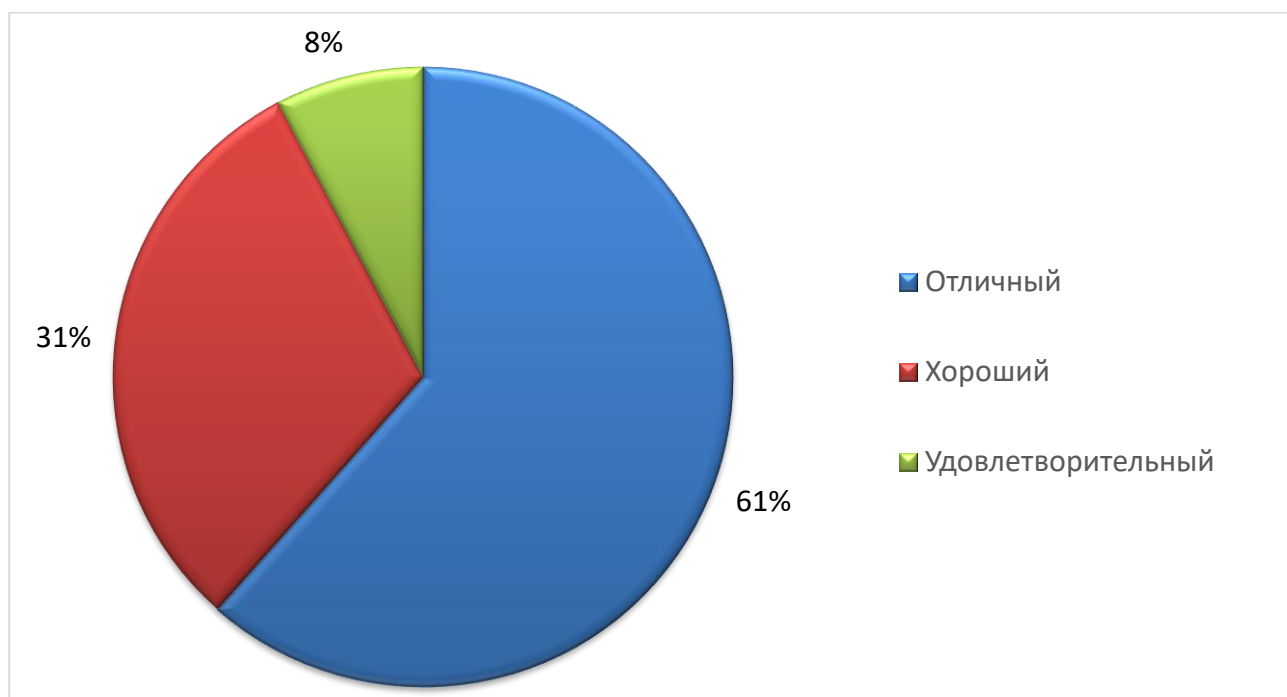


Рисунок 3.12. - Результаты через 6 месяцев лечения у больных I группы

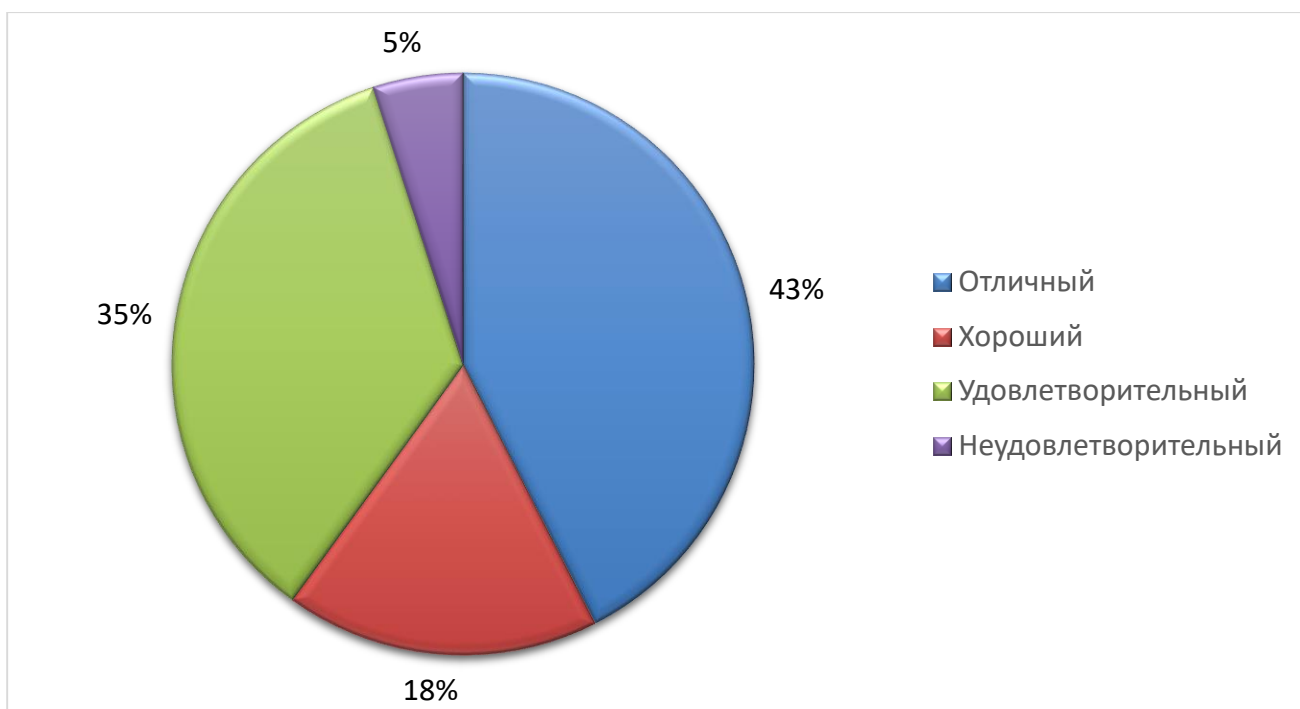


Рисунок 3.13. - Результаты через 6 месяцев лечения у больных II группы

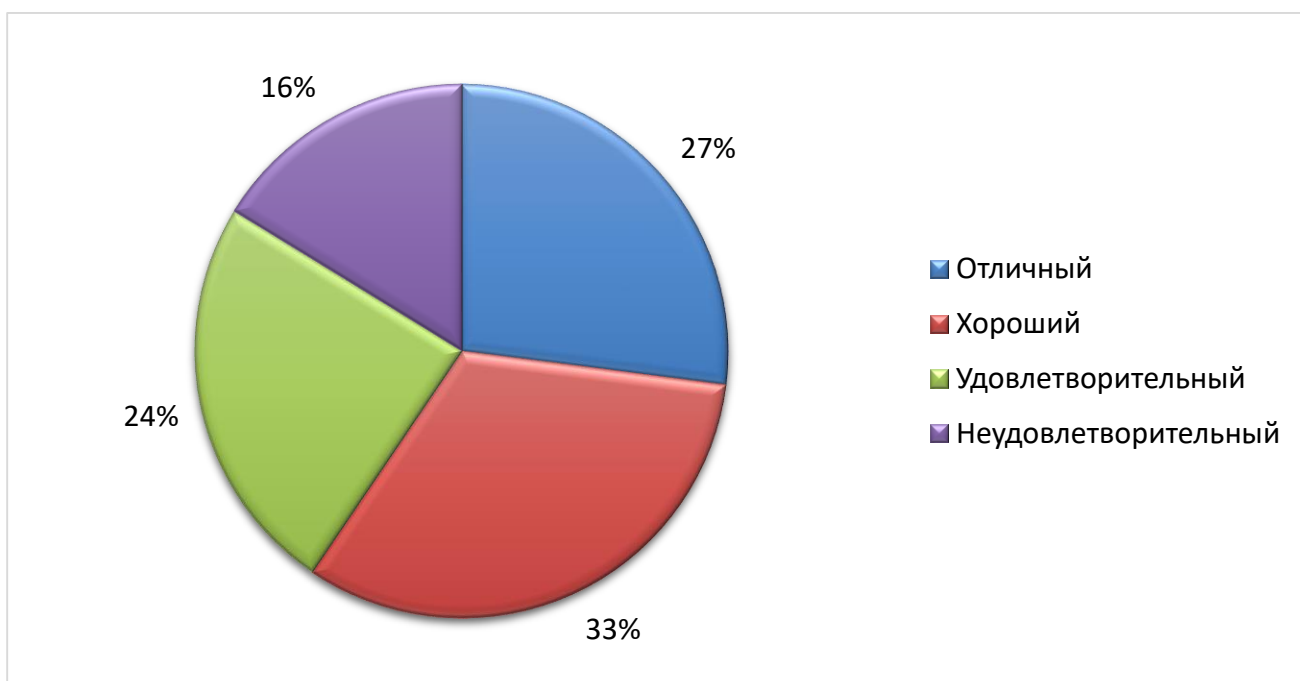


Рисунок 3.14. - Результаты через 6 месяцев лечения у больных III группы

Нами, с целью поиска и своевременного выявления возможных побочных эффектов как препаратов симптоматического ряда, так и СМП на всех этапах проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС, был проведен тщательный мониторинг общего состояния больных, а также показателей общеклинических и биохимических анализов. Было установлено, что

препараты симптоматического ряда (в основном сНПВП), так и СМП (структум, артра, алфлутоп, остераж, остенил) обладают хорошим профилем переносимости/безопасности. Идентифицированные побочные эффекты были малочисленными (у 11,6% больных), носили транзиторный характер и в целом не потребовали отмены препаратов.

Таким образом, результаты, которые были получены в процессе поиска новых способов ранней диагностики данного заболевания, ретроспективного анализа приверженности пациентов к лечению и тщательного анализа и оценки комплексной и дифференцированной терапии в интенсивном режиме у больных первичным ОА КС I, II и III стадии демонстрируют следующее: а) ранняя диагностика данной патологии, по-прежнему, является достаточно сложной проблемой, нуждается в комплексном подходе и более глубоком изучении данных анамнеза больного, в поиске и определении наиболее значимых особенностей болевого и суставного синдромов (в рамках ранней стадии заболевания) и данных АСГ и МРТ коленных суставов; б) подавляющее большинство пациентов с развернутым первичным ОА КС (n=77), которым прием СМП был рекомендован на амбулаторном этапе, были классифицированы как частично приверженные к лечению (n=57, 74,0%); в) применение современных СМП (структум, артра, алфлутоп, остераж, остенил) как в виде монотерапии (у больных с ранним ОА КС), так и в комбинированном виде позитивно модулирует ведущие симптомы заболевания (преимущественно у пациентов с I и II стадиями заболевания) и режим приема НПВП.

Глава 4. Клинико-фармакоэкономический анализ и оценка результатов комплексной дифференцированной терапии в интенсивном режиме у пациентов с первичным ОА КС I, II III стадии, основанном на современной терапевтической стратегии заболевания

4.1. Методический подход и выбор критериев для оценки клинико-фармакоэкономической эффективности использования современных СМП в терапии первичного ОА КС

Согласно данным, представленным в работах экспертов EULAR и APP первичный ОА, особенно с поражением коленных и тазобедренных суставов, относится к числу наиболее распространенных хронических патологий суставов, доставляющих больному значительные страдания, нарушающие социальные связи и приводящие к социальной изоляции пациента, утрате работоспособности и способствующие значительному снижению качества жизни. Кроме того, первичный ОА приводит к огромным финансовым потерям - как для больных и их родственников, так и всего общества в целом [2,8,29,32,68,155,282]. Первичный ОА, независимо от локализации патологического процесса, на сегодняшний день рассматривается как серьезная общемедицинская и, что не менее важно и социальная проблема, которая привлекает к себе все большее внимание медицинского сообщества и организаторов здравоохранения во всем мире [11,17,31,68,105,180].

Согласно литературным данным, наиболее общепризнанными факторами, наличие которых и определяет высоко неблагоприятные социально-экономические последствия первичного ОА являются: а) в общей структуре всех причин утраты трудоспособности (согласно данным ВОЗ) первичный ОА КС среди женщин находится на 4-й позиции, а среди мужчин - на 8-ой позиции; б) хроническое и имеющее тенденцию к прогрессированию течение заболевания, которое требует практически пожизненного приема препаратов как симптоматического ряда (прежде всего НПВП), так и СМП; г) высоко неблагоприятные отдаленные исходы (высокий риск развития инвалидности и

необходимость в эндопротезировании пораженного сустава); д) существующие сложности в ранней диагностики и своевременной адекватной терапии; е) отсутствие у современной ревматологии реальной терапевтической возможности для достижения стойкой ремиссии, особенно в его развернутой стадии; ё) высокая распространенность коморбидных и мультиморбидных хронических заболеваний (прежде всего МС и КВП); 3) низкая приверженность больных к лечению [17,23,31,35,40,113].

Таким образом, проблема первичного ОА имеет медико-социальную значимость, при этом данное заболевание является одним из самых наиболее высокочрезвычайных хронических патологий у человека.

Последние два десятилетия ознаменовались наличием достижения существенного прогресса в изучение большинства сложных и дискуссионных вопросов, связанных с проблемой первичного ОА. В этом аспекте по данным современных исследователей наиболее значимыми успехами в проблеме первичного ОА являются; а) обоснование ключевой роли хронического низкоинтенсивного воспаления («low-grade») и системных метаболических нарушений (в рамках МС) в патогенезе заболевания; б) улучшение методов ранней диагностики патологии в практической ревматологии; в) широкое применение целого ряда высокоэффективных инновационных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в практической ревматологии; г) идентификация ФР и коморбидных заболеваний, обладающих наиболее высокими прогностическими рейтингами в оценки как тяжести, так и характера течения и прогрессирования заболевания; д) постепенное формирование концепции «Раннего первичного ОА» и основных принципов и рекомендаций в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [8,17,206,213,272,273].

Последние годы в практической ревматологии наблюдается довольно устойчивое течение, которое характеризуется неуклонным увеличением спектра инновационных не только немедикаментозных и фармакотерапевтических методов лечения, но и хирургических подходов, которые в конечном этапе более целенаправленно и эффективно контролируют течение наиболее

распространенных хронических РЗ, прежде всего первичного ОА и РА [5,22,26,206,256,262].

Однако, как весьма справедливо отмечают многие исследователи обоснованный оптимизм врачей-ревматологов, обусловленный высокой эффективностью инновационных препаратов в лечении первичного ОА самым непосредственным образом наталкивается на высокую стоимость этих препаратов [16,23,48,76,81,87]. В этом аспекте, с одной стороны, присутствие многократной разницы в расходах на использование современных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в лечении первичного ОА, а с другой, - неоднородность указанных препаратов как по эффективности и безопасности, так и по экономической доступности, диктует необходимость тщательного анализа и оценки экономической целесообразности их применения в терапии пациентов данной категории в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [16,37,76,81].

На сегодняшний день крайне важной задачей в проблеме фармакотерапии как первичного ОА, так и других хронических РЗ [16,23,36,37,44,49], с одной стороны, является оценка сравнительной стоимости курсовой терапии препаратов как симптоматического ряда, так и базисного характера с позицией ФЭК-анализа, а с другой, - идентификация терапевтических схем с наилучшим соотношением «затраты-эффективность» [81,87,106,119,136]. В этом аспекте экономический вопрос в проблеме имплементации основных принципов и рекомендаций современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в практическую ревматологию является особо актуальным, что в итоге требует пересмотреть целесообразность применения препаратов симптоматического ряда и СМП через призму их экономической доступности, на основе тщательного анализа результатов ФЭК-исследований [16,23,37,49,76].

Однако, несмотря на чрезвычайную важность фармако-экономического вопроса в полноценном внедрении основных принципов и рекомендаций данной стратегии при лечении пациентов с первичным ОА в реальную клиническую практику, встречаемые в современной литературе результаты по изучению этой

проблемы имеют чаще всего фрагментарный характер, при этом в них присутствует фактор субъективизма и гипотетичности, в связи с чем они по-прежнему нуждаются в более глубоком изучении.

В ходе выполнения настоящей работы в качестве основных инструментов с целью всестороннего мониторинга эффективности проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС применялись: а) выраженность боли по шкале ВАШ, в мм; б) индекс WOMAC суммарный; в) потребность в приеме НПВП (за весь период исследования). При этом улучшением считалась положительная динамика указанных параметров на фоне терапии более чем на 20% от исходных значений.

Исходя из этого в ходе выполненного ФЭК-исследования, направленного на сравнительный анализ и оценку эффективности современных как симптом-модифицирующих препаратов (НПВП, ГК-интраартикулярно), так и СМП в дифференцированном режиме в терапии первичного ОА КС, нами были отобраны вышеизложенные информативные и доступные в реальной клинической практике критерии, используемые для ФЭК-анализа: а) общее число больных (%) с ОА КС, не имевших потребности в приеме НПВП или прекративших их прием на фоне проводимой терапии; б) максимальная положительная динамика (%) значений индекса WOMAC, суммарный.

Перед проведением ФЭК-исследования с целью выявления клинических исследований, направленных на сравнительный анализ результатов использования современных препаратов симптоматического ряда и СМП (в различных лекарственных формах) в сочетании с препаратами ГЛК у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии, нами был осуществлен целенаправленный поиск в литературе последних лет. В итоге для анализа и оценки нами были отобраны 6 клинических исследований [16,76,87,139,168,184]. Эти исследования как по клинико-лабораторным и инструментальным характеристикам идентифицированных групп больных с первичным ОА, так и по подходам к оценке эффективности применения препаратов симптоматического ряда и СМП

(структур, артра, терафлекс, алфлутоп) в сочетании с препаратами ГЛК (остенил, гиалган) имели большое сходство с дизайном настоящего исследования.

Авторы указанных работ в ходе мониторинга степени эффективности применения современных препаратов симптоматического ряда и СМП в сочетании с препаратами ГЛК у больных с первичным ОА КС выявили две тенденции: а) прогрессивное улучшение как клинико-лабораторных, так и инструментальных параметров, отражающих как интенсивность болевого синдрома, так и тяжесть заболевания; б) наличие хорошего и очень хорошего ответа на фоне комплексной терапии с применением парентеральных лекарственных форм СМП (алфлутоп, хондрогад, румалон) в сочетании с внутрисуставным введением препаратов ГЛК (остенил, гиалган).

В целом выше представленные результаты клинических исследований и приведенные в литературе данные однозначно свидетельствуют о неоднородности эффективности современных СМП в терапии первичного ОА, что диктует необходимость ФЭК-исследования у больных данной категории [16,76,87,139,184].

В настоящее время при проведении ФЭК-анализа принято выделять несколько вариантов расходов [23,36,37,48,49]: а) прямые расходы (direct costs), к которым относятся расходы как самого больного, так и системы здравоохранения и общества, производимые при оказании пациентам медицинской помощи; б) непрямые расходы (indirect costs), к которым относятся затраты, направленные на уменьшение риска потери работоспособности больного либо его смерти вследствие заболевания, а также производственные расходы; в) нематериальные расходы (intangible costs) – к таковым относятся расходы, которые не поддаются точному подсчету в количественном плане, в денежном измерении, например, болевые ощущения, смена настроения, снижение аппетита и т.д.

Основным объектом анализа и оценки в большинстве современных ФЭК-исследованиях являются расходы на медикаменты, поскольку именно эти

затраты, требующие постоянного изучения во время принятия организаторами здравоохранения решения, являются наиболее востребованными [44,49,76].

Согласно протоколу настоящего исследования, в зависимости от стадии ОА КС были сформулированы 3 группы больных - I, II и III. В I группу вошли 26 пациентов с ранним достоверным первичным ОА КС (согласно критериям ACR, 1991 г. и международного проекта по классификационным критериям раннего ОА КС - Luyten F.P. et al., 2017), во II и III группы были включены 77 пациентов с развернутым первичным ОА КС - со II (n=40) и III (n=37) стадии патологии по классификации Келлгрена-Лоуренса.

Нами в основу методики «стандартной комплексной терапии» была положена современная фармакотерапевтическая стратегии первичного ОА [8, 155, 284]. В этом аспекте, всем больным с целью минимизации болевого синдрома и ликвидации клинико-инструментальных проявлений реактивного синовита КС были назначены препараты из группы НПВП (чаще всего диклофенак, мелоксикам, нимесулид, целебрекс, кетонал Дуо и ацеклофенак) и ГК в виде одно- или двукратной интраартикулярной инъекции кеналога-40 - 1,0 мл или дипроспана - 1,0 мл. Всем пациентам I группы в комплексе с препаратами симптоматического ряда был назначен структум (ХС) из группы СМП по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. У больных II и III групп применялось комбинированное лекарственное средство из группы СМП - артра (в составе одной капсулы/таблетки содержится: хондроитина сульфат натрия - 599 мг и глюкозамина сульфат - 400 мг), которое назначалось на протяжении первых 21 суток терапии по 1 таб. трехкратно в сутки и далее по 1 таб. двукратно в сутки до завершения курса терапии (курсом 5 месяцев и 9 дней).

Из общего числа наблюдаемых больных, для изменения тактики лечения на более дифференцированный и интенсивный подход были выделены пациенты (7% из I группы, 35,0% из II группы и 43,2% из III группы), у которых были отмечены факторы неблагоприятного прогноза, диктующие необходимость перевода терапии ОА в более интенсивный режим - дополнительное применение интраартикулярных введений препаратов ГЛК (остераж, остенил) трехкратно с

интервалом в 7 дней в каждый коленный сустав, и СМП парентерально в виде внутримышечных инъекций (алфлутоп, исключительно определенному числу - 27,7% пациентов III группы).

В связи с вышеизложенным для проведения ФЭК-анализа и оценки были взяты в качестве основного объекта непосредственные затраты на фармакотерапию первичного ОА КС в течение 6 мес с применением следующих групп лекарственных препаратов: а) СМП (структур, артра, алфлутоп и препаратов ГЛК - остераж и остенил); препаратов симптоматической терапии (диклофенак, мелоксикам, нимесулид, целебрекс, кетонал Дуо и ацеклофенак, ГК - кеналог, дипроспан). При этом согласно протоколу настоящего исследования, в ходе выполнения ФЭК-анализа все вышеперечисленные препараты были объединены в следующие 2 группы: а) препараты первого ряда - ППР (структур, артра); б) препараты второго ряда или препараты сопутствующей терапии (ПСТ) - НПВП, ГК, остераж, остенил и алфлутоп.

В ходе выполнения настоящего исследования расчет непосредственных затрат на лечение пациентов с первичным ОА КС с применением как ППР, так и ПСТ нами был выбран временной интервал (в рамках горизонта исследования), равный 6 мес комплексного применения указанных препаратов. В целом согласно протоколу настоящей работы, временной период исследования составлял 6 месяцев. Согласно действующим стандартам по оказанию медицинской помощи пациентам с хроническими РЗ, прежде всего пациентам с ОА и РА в указанном временном горизонте были включены: а) срок пребывания больного в клинике - 15 суток; б) период амбулаторного лечения и наблюдения - 5,5 мес. Необходимость в оценке стоимости полугодового курса фармакотерапии первичного ОА КС с применением ППР и ПСТ, в свою очередь, являлась основной причиной, влияющей на выбор периода исследования - 6 мес.

При этом горизонт ФЭК-анализа для ПСТ (прежде всего НПВП и ГК) не имело строгого временного ограничения и был непосредственно зависим от степени эффективности ППР и в среднем составил 15- 30 дней. Известно, что обычно в течение первого месяца терапии НПВП пациенты обычно имеют

возможность получать максимальную пользу от регулярного приема современных НПВП (в случаях хорошей переносимости указанных препаратов). В дальнейшем, спустя 30 суток от начала лечения, многие пациенты с первичным ОА КС принимали НПВП по мере необходимости (что зависело от степени положительного ответа на терапию СМП).

Современные стандарты оказания медицинской помощи больным с первичным ОА, основанные на современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, инструкции по применению ППР и ПСТ и прейскуранты цен на указанные препараты являлись основными инструментами и параметрами, которые нами были использованы в ходе ФЭК-анализа с последующим определением полугодовой «стоимости лечения» для каждого отдельного взятого пациента. В итоге были вычислены прямые расходы на терапию одного больного с первичным ОА КС, которое включало: а) стоимость полугодового курса терапии с применением таких препаратов из группы ППР, как структум, артра; б) курсовая стоимость ПСТ: НПВП - диклофенак, мелоксикам, нимесулид, целебрекс, кетонал Дуо, ацеклофенак, интраартикулярные инъекции ГК (дипроспан, кеналог) и препаратов ГлК (остераж, остенил, алфлутоп). При этом режим дозирования как ППР, так и ПСТ был определен на основании: а) имеющихся инструкций по особенностям применения указанных препаратов; б) данных, представленных в современных рекомендациях по использованию препаратов симптоматического ряда и СМП в терапии первичного ОА.

Анализ и оценка полугодовых затрат на фармакотерапию первичного ОА КС. Согласно представленной нами модели были определены повременные затраты на лечение первичного ОА КС, основанном на принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, которые включали: а) стоимость полугодового курса терапии с применением таких препаратов из группы ППР, как структум, артра; б) курсовую стоимость ПСТ - НПВП - диклофенака, мелоксикама, нимесулида, целебрекса, кетонал Дуо, ацеклофенака, интраартикулярных инъекций ГК и препаратов ГлК (дипроспан, кеналог, остераж, остенил) и алфлутопа.

При этом, в ходе ФЭК-анализа и сравнительной оценки различных медикаментозных схем (в рамках настоящего исследования) с применением как ППР, так и ПСТ в основу расчетов затрат на указанные лекарственные препараты была положена их средняя розничная стоимость в городских аптеках на февраль 2020 г. (табл.4.1, 4.2).

По данным, представленным в литературе финансовые затраты, связанные, с одной стороны, с непосредственной покупкой лекарственных средств, а с другой, - с применением лекарственных препаратов в различных горизонтах времени, основанном на современных принципах фармакотерапевтической стратегии той или иной болезни, составляют значительную часть (более 40%) прямых медицинских затрат - Direct medical costs [36,48]. При проведении ФЭК-анализа, направленного на определение повременной «стоимости фармакотерапии заболевания» длительностью в полгода, мы использовали подход prevalence, который позволяет более качественно подсчитать финансовые затраты на приобретение лекарственных препаратов в рамках конкретной повременной фармакотерапии той или иной болезни. Отличие prevalence-подход от incidence-подхода заключается в том, что при втором подходе требуется систематическое вычисление затрат на всех этапах лечения пациента – вплоть до окончательного исхода (выздоровление либо летальный исход).

В целом в процессе ФЭК-анализа нами тщательным образом были отдельно рассчитаны стоимость каждой единицы лекарственного препарата из группы ППР и ПСТ (таблетка, капсула, ампула и др.), которая в последующем была умножена на общее количество применяемых лекарственных единиц, далее стоимость всех лекарственных препаратов складывалась и делилась на количество пациентов. При этом нами, чтобы получить более наглядное представление все расчеты вычислялись в национальной валюте (сомони).

В процессе ФЭК-анализа с целью сравнительной клинко-фармакоэкономической оценки проводимой комплексной терапии и определения полугодовой стоимости каждого отдельно взятого препарата из групп ППР и ПСТ и суммарной полугодовой затраты на фармакотерапию пациентов с первичным

ОА КС I, II и III стадии и согласно результатам подобных рандомизированных исследований нами были отобраны следующие общепринятые критерии: а) индекс WOMAC суммарный; б) динамика потребности больных в приеме НПВП (за весь период исследования). При этом улучшением считалась положительная динамика указанных параметров на фоне терапии более чем на 20% от исходных значений.

Принимая во внимание гетерогенность терапевтической эффективности препаратов, как и группы симптоматического ряда (НПВП, ГК - интраартикулярно), так и СМП (структум, артра, алфлутоп, остераж, остенил) в ходе ФЭК-анализа нами были вычислены стоимость эффективной как суточной, так и курсовой дозы каждого отдельно взятого препарата. (таблица 4.1.-, 4.2.-).

Таблица 4.1. - Стоимость применяемых ППР и затраты (сомони) на их разовый прием, эффективной суточной дозы и курсовой терапии (6 мес терапии)

Лекарственный препарат	Эффективная суточная доза, мг	Стоимость упаковки	Стоимость одной таблетки	Стоимость эффективной суточной дозы	Стоимость 6 мес лечения
Структум	500 мг	95,4 (60 т.)	1,59	3,18	572,4
Артра	1000 мг	258 (60 т.)	4,3	8,6	1548,0

Одним из немаловажных факторов, который по прямому негативно влияет на стоимость курсового применения как препаратов из группы симптоматического ряда (НПВП, ГК), так и СМП и, тем самым, требует дополнительных расходов, является возникновение побочных эффектов или нежелательных реакций (НР) в результате применения указанных лекарственных средств.

В связи с вышеизложенным нами, с целью поиска и своевременной идентификации возможных побочных эффектов или НР как препаратов симптоматического ряда, так и СМП на всех этапах проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС, был проведен тщательный мониторинг общего состояния больных, а также показателей общеклинических и биохимических анализов. На всех этапах исследования как препараты

симптоматического ряда (в основном с НПВП), так и СМП (структур, артра, алфлутоп, остераж, остенил) показали хороший профиль переносимости/безопасности. При этом выявленные НР были малочисленными (у 11,6% больных), в основном носили транзиторный характер и в целом не потребовали отмены препаратов и дополнительной терапии.

Среди препаратов из группы СМП (или так называемых «хондропротекторов»), которые играют ключевую роль в современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, прямые затраты были наибольшими за счет применения достаточно дорогих по цене СМП, таких как алфлутоп (300,0 сомони) и препаратов ГЛК в виде интраартикулярных инъекций - остераж (350,0 сомони) и остенил (685,0 сомони). Среди используемых СМП прямые затраты были наименьшими при применении структурума (572,4 сомони).

Среди препаратов ГЛК применение остеража у пациентов с ранним ОА КС демонстрировало хорошую эффективность, при этом препарат по затратам **на одного пациента в виде 6 интраартикулярных инъекций** (2100,0 сомони) намного уступает другому аналогичному препарату - остенилу, стоимость курсового применения которого (6 интраартикулярных инъекций в оба КС) составляла 4110, 0 сомони.

В ходе ФЭК-анализа нами, также были вычислены стоимость эффективной как суточной, так и курсовой (полугодовой) дозы каждого отдельно взятого препарата из группы препаратов симптоматического ряда: а) НПВП в виде парентеральных инъекций (внутримышечно): вольтарен и мелия (мелоксикам); б) НПВП перорально: (диклофенак, мелоксикам - мелия, нимесулид, целебрекс, кетонал Дуо, ацеклофенак); в) ГК - кеналог и дипроспан в виде интраартикулярных инъекций в КС. При этом за основу расчетов затрат на указанные лекарственные препараты нами также были положены средние розничные цены на вышеперечисленные лекарственные средства из групп ПСТ в городских аптеках на февраль 2020 г. (таблица 4.2.-).

Полученные нами результаты при ФЭК-исследовании с целью определения затрат на курсовое применение лекарственных средств из группы препаратов

симптоматического ряда (таблица 4.2.-) согласуются с литературными данными [76,85,168] и демонстрируют следующее: а) среди препаратов симптоматического ряда, используемых в терапии первичного ОА КС наиболее высоких расходов требует курсовое применение дипроspана - по 2 еженедельные интраартикулярные инъекции в пораженный КС (120,0 сомони), стоимость эффективной суточной дозы которого - стоимость одной ампулы препарата (60,0 сомони) в разы превосходит стоимость суточной дозы любого препарата из группы НПВП (таблица 4.2.-); б) затраты на курсовое применение НПВП у пациентов с первичным ОА КС имеют динамичный характер в зависимости от эффективности СМП - эти затраты были наиболее высокими в первый месяц терапии и далее носили строго регрессивный характер (особенно у пациентов с ранним первичным ОА КС) до момента завершения исследования.

Таблица 4.2. - Сравнительная ценовая характеристика повременной стоимости лекарственных препаратов из группы ПСТ и затраты (сомони) на один прием, эффективную суточную дозу и курсовую терапию

Препарат	Эффективная суточная доза, мг	Стоимость упаковки	Стоимость 1 таблетки (ампулы)	Стоимость эффективной дозы
Вольтарен, в/м	75 (3,0 мл)	55	11	11
Диклофенак, per os	100 мг	10	0,33	0,33
Мелоксикам, per os	15	22	2,2	2,2
Мелия, в/м	15 (3,0 мл)	40	13,3	13,3
Нимесулид, per os	100	16	1,6	1,6
Целебрекс, per os	200	70	3,5	3,5
Кетонал Дуо, per os	150	42	1,4	1,4
Ацеклофенак, per os	100	50	1,7	1,7
Дипроспан, ИА	1,0 мл	60	60	60
Кеналог, ИА	1,0 мл	24	24	24
Остераж, ИА	2,0 мл	350	350	350
Остенил, ИА	2,0 мл	685	685	685
Алфлутоп, в/м	1,0 мл	300	30	30

Примечание: в/м - внутримышечно, ИА - интраартикулярно.

Следует отметить, что с учетом разнонаправленных подходов в применение как НПВП, так и ГК в терапии первичного ОА КС нами не был осуществлен сравнительный ФЭК-анализ и оценка стоимости эффективной суточной дозы и стоимости курсового применения данных препаратов, что согласуется с данными других исследователей [36,48,81,183].

В целом итоговые результаты, которые были получены в ходе ФЭК-анализа с целью сравнительной клинико-фармакоэкономической оценки проводимой комплексной терапии и определения полугодовой стоимости каждого отдельно взятого препарата из групп ППР и ПСТ и суммарных полугодовых затрат на фармакотерапию пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии демонстрируют следующее: а) среди препаратов из группы СМП прямые затраты были наибольшими за счет применения достаточно дорогих по цене СМП, таких как алфлутоп (300,0 сомони) и препаратов ГЛК - остераж (350,0 сомони) и остенил (685,0 сомони), а наименьшими при применении структума (95,4 сомони); б) среди препаратов симптоматического ряда наиболее высокие расходы требует курсовое применение дипроспана - по 2 еженедельные интраартикулярные инъекции в пораженный КС (120,0 сомони) стоимость эффективной суточной дозы которого - стоимость одной ампулы препарата (60,0 сомони) в разы превосходит стоимость суточной дозы любого препарата из группы НПВП.

4.2 Результаты ФЭК-исследования - анализа «затраты-эффективность» у пациентов первичным ОА КС I, II и III стадии

На заключительном этапе нашей работы мы проводили сравнительный клинико-фармакоэкономический анализ и определяли стоимость курсового применения ППР (структум, артра) и ПСТ (НПВП, ГК - интраартикулярно) и лекарственных средств из группы СМП (алфлутоп, остераж, остенил), которые были дополнительно применены с целью интенсификации терапии у определенной части пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии, которые были объединены в группу «особого внимания». Общее число больных в I, II и III группах, которым потребовалось «особое внимание», составляло соответственно - 15,4, 35,0 и 48,6%. Этим категориям больных потребовался перевод терапии в более интенсивный и комбинированный режим: дополнительное применение интраартикулярных введений препаратов ГЛК (остераж, остенил) по 3 инъекции с интервалом в 7 дней между ними в каждый коленный сустав и СМП

парентерально в виде внутримышечных инъекций (алфлутоп) исключительно определенному числу - 21,6% пациентов III группы).

В ходе ФЭК-исследования, с целью сравнительного клинико-фармакоэкономического анализа эффективности современных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в комплексной терапии первичного ОА КС нами был применён анализ эффективности расходов (cost-effectiveness analysis - СЕА) с вычислением коэффициента расходов (cost-effectiveness ratio - CER) по формуле: $CER=C/Ef$, где С - прямые расходы на проводимую терапию (в сомони), Ef - эффективность терапии [48,49].

При этом в качестве основного показателя результатов лечения нами был использован средний по каждой группе пациентов с первичным ОА КС: а) количество больных (%) с ОА КС не имевших потребности в приеме НПВП; б) максимальная положительная динамика (%) значений индекса WOMАС, суммарный.

В процессе ФЭК-анализа с учетом вышеперечисленных критериев оценки степени эффективности проводимой терапии у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии (% больных, прекративших прием НПВП и % снижения значений индекса WOMАС, суммарный) расчет итоговых значений коэффициента эффективности затрат или «затраты-эффективность» - CER осуществляли отдельно для каждого препарата из группы как ППР, так ПСТ.

Итоговые результаты, которые были получены в процессе тщательного анализа и оценки характера эффективности применения современных препаратов из группы ППР (структум, артра) в терапии первичного ОА КС по динамике индекса WOMАС, суммарный и количество больных (%) прекративших прием НПВП приведены в таблице 4.3.- Было установлено, что во всех периодах наблюдения (спустя 3 и 6 мес) снижение уровня индекса WOMАС, суммарный и количество пациентов (%), прекративших прием НПВП, стабильно было весомым у пациентов группы структума, чем у пациентов группы артра.

Таблица 4.3. - Эффективность применяемых СМП по индексу WOMAC, суммарный и потребности в НПВП

Препарат	Динамика индекса WOMAC, суммарный (Ме [25q; 75q])			Количество больных без приёма НПВП (%)		
	3 мес.	6 мес.	p1	3 мес.	6 мес.	p1
Структум (n=26)	26,0 [25,0; 28,0]	45,0 [41,0; 49,0]	<0,001 (T=0; z=4,46)	23,1 (6)	61,5 (16)	=0,011 ($\chi^2=6,50$)*
Артра (n=77)	23,5 [18,0; 27,0]	31,0 [25,0; 33,0]	<0,001 (T=0; z=7,52)	15,6 (12)	35,1 (27)	<0,001 ($\chi^2=35,1$)*
p2	=0,001 (U=544,5; z=3,42)	<0,001 (U=42,0; =7,30)		>0,05 (df =1; $\chi^2=0,76$)**	=0,018 (df =1; $\chi^2=5,60$)**	

Примечания: p1 – статистическая значимость различий показателей между 3 и 6 месяцами (по T-критерию Вилкоксона; * – по критерию χ^2 МакНемара); p2 – статистическая значимость различий показателей между пациентами, использовавшими структум и артру (по U-критерию Манна-Уитни; ** – по критерию χ^2 Пирсона)

На основании представленной нами модели с целью определения «стоимости фармакотерапии» первичного ОА было осуществлено вычисление коэффициента CER применительно к каждому препарату из группы ППР (таблицы 4.4.- и 4.5.-).

Таблица 4.4. - Повременные затраты в динамике и уровень коэффициента CER при применении СМП в терапии первичного ОА КС с учетом снижения уровня индекса WOMAC, суммарный

Группа больных	3 мес			6 мес		
	Затраты	WOMAC, суммарный	CER	Затраты	WOMAC, суммарный	CER
Структум	287,2	29,4	9,7	572,4	43,2	13,3
Артра	774,0	22,1	35,0	1548,0	36,8	42,1

Расходы на лечение или «полугодовая стоимость фармакотерапии» пациентов с первичным ОА КС была рассчитана с помощью разработанной модели оценки затрат и идентифицированных нами критериев оценки степени эффективности, проводимой комплексной курсовой терапии применительно к отдельно взятому препарату из группы ППР (структум, артра).

Наши результаты исследования согласуются с литературными данными и показывают, что затраты на отдельные препараты из группы СМП, которые

нашли широкое распространение в фармакотерапии первичного ОА имеют динамический характер.

В целом результаты нашей работы (таблицы 4.4.- и 4.5.-) подтверждают приводимые в литературе сведения [76,81,168,248] о динамичности характера затрат на отдельно взятый препарат из группы ППР на протяжении всего периода терапии (6 месяцев). Было установлено, что более высокие затраты наблюдаются в группе артра (1548,0 сомони), а низкие затраты – в группе структума (572,4 сомони), применение которого в терапии раннего первичного ОА КС, имеющего наиболее низкие значения коэффициента CER (9,30), является наиболее оправданным и целесообразным с экономической точки зрения.

Таблица 4.5. - Повременные затраты в динамике и уровень коэффициента CER при применении СМП в терапии первичного ОА КС с учетом снижения потребности в приеме НПВП

Группа больных	3 мес			6 мес		
	Затраты	% больных без НПВП	CER	Затраты	% больных без НПВП	CER
Структум	287,2	26,9	10,7	572,4	61,4	9,3
Артра	774,0	14,2	54,5	1548,0	34,8	44,5

По современным представлениям, с практической точкой зрения наиболее важными положениями в фармакотерапевтической стратегии первичного ОА являются: а) ключевая роль СМП, которые нашли широкое практическое применение в терапии первичного ОА, с одной стороны, как в виде монотерапии, так и в комбинированных вариантах, а с другой, - в различных лекарственных формах - перорально, парентерально и интраартикулярно; б) широкое применение препаратов симптоматического ряда, прежде всего НПВП и ГК; в) тщательный контроль и мониторинг эффективности/переносимости проводимой терапии, а при необходимости перевод терапии в более интенсивный режим.

В этой связи на следующем этапе ФЭК-исследования, чтобы определить спектр и суммарный объем прямых затрат на полугодовую фармакотерапию первичного ОА КС нами было подсчитана курсовая стоимость ПСТ (таблица 4.6). В группе ПСТ нами были включены: а) симптоматические лекарственные средства - НПВП и ГК; б) препараты из группы СМП, которые дополнительно

были применены с целью интенсификации терапии первичного ОА у пациентов группы «особого внимания» (таблица 4.6).

Таблица 4.6. - Определение стоимости (сомони) 1 таб./амп, и курсового применения ПСТ у пациентов с первичным ОА КС I, II и III групп

Препарат	I группа (n=26)		II группа (n=40)		III группа (n=37)	
	Стоимость 1 таб/амп	Стоимость курсовой терапии	Стоимость 1 таб/амп	Стоимость курсовой терапии	Стоимость 1 таб/амп	Стоимость курсовой терапии
Вольтарен, в/м	11	693,0±52,1	11	990,7±73,4	11	825,0±68,7
Диклофенак	0,33	138,6	0,33	222,9	0,33	489,3
Мелоксикам, в/м	13,3	518,7	13,3	1276,8	13,3	1516,4
Мелоксикам	2,2	147,5	2,2	3117,4	2,2	1221,5
Нимесулид	1,6	256,4	1,6	810,6	1,6	1208,3
Целебрекс	3,5	980,7	3,5	2125,7	3,5	3108,3
Кетонал Дуо	1,4	476,2	1,4	1155,3	1,4	1335,8
Ацеклофенак	1,7	714,4	1,7	1402,5	1,7	2117,6
Дипроспан, ИА	60	422,7	60	780,0	60	1260,0
Кеналог, ИА	24	288,0	24	576,0	24	630,0
Остераж, ИА	350,0	4200,0	350,0	14700,0	350,0	19600,0
Остенил, ИА	685,0	8220,0	685,0	28560,0	685,0	41100,0
Алфлутоп, в/м	30,0	-	30,0	-	30,0	3900,0
ВСЕГО	17055,5±384,6		55717,9±1273,5 p ₁ <0,001		80893,2±3768,6 p ₁ <0,001 p ₁ <0,001	
p	<0,001					

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по Н-критерию Крускала-Уоллиса); p₁ – при сравнении с I группой, p₂ – при сравнении со II группой (по U-критерию Манна-Уитни)

При этом результаты ФЭК-анализа и объем прямых затрат на каждый препарат из группы ПСТ определялись отдельно для каждого лекарственного средства из указанной группы у пациентов с первичным ОА КС I, II и III групп (таблица 4.6).

Таким образом, курсовые затраты на применение каждого отдельно взятого препарата из группы ПСТ у пациентов с первичным ОА КС демонстрируют следующее: отмечается динамичный характер в течение всего периода активного

лечения (0,5 года), имеется тесная ассоциативная взаимозависимость от характера эффективности ППР (структур, артра) и, что особенно ярко - от эволюционных этапов течения патологии (от рентгенологической стадии первичного ОА КС).

В целом итоговые результаты, которые были получены в процессе ФЭК-анализа и оценки прямых курсовых затрат на применение ПСТ у пациентов с первичным ОА КС, показали, что если суммарные (курсовые) затраты на ПСТ были наименьшими у больных I группы (17055,5 сомони), то пациенты III группы наоборот демонстрируют самые высокие затраты на курсовое применение препаратов данной подгруппы (80893,2 сомони).

Таким образом, результаты, которые были получены в процессе ФЭК-исследования с целью тщательного изучения затратной эффективности использования современных СМП и препаратов симптоматического ряда в достаточно интенсивном режиме у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии, основанной на основных принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания демонстрируют следующее: а) динамичность характера затрат на отдельно взятый препарат как из группы ППР, так и из группы ПСТ на протяжении всего периода терапии (6 месяцев); б) среди современных СМП применение структур в терапии раннего первичного ОА КС, имеющего наиболее низкие значения коэффициента CER, является наиболее оправданным и целесообразным с экономической точки зрения; в) если суммарные (курсовые) затраты на ПСТ были наименьшими у пациентов I группы (17055,5 сомони), то у больных III группы наоборот наблюдаются самые высокие затраты на курсовое применение препаратов данной подгруппы (80893,2 сомони); г) ведущими факторами, наличие которых в конечном этапе определяет объем курсовых затрат у пациентов с первичным ОА КС, являются степень эффективности ППР (структур, артра), активное участие (приверженность) больного в лечебном процессе, минимальный уровень коморбидного фона и, что особенно важно - раннее начало активной терапии сразу же после верификации диагноза раннего первичного ОА КС; д) индекс WOMAC, суммарный и количество больных (%) прекративших прием НПВП в зависимости от степени

эффективности СМП являются наиболее оправданными и приемлемыми параметрами в оценке эффективности фармакотерапии первичного ОА КС в рамках ФЭК- анализа и оценки эффективности СМП.

Глава 5. Обзор результатов исследования

Высокая и повсеместная распространенность, хроническое течение заболевания, имеющее тенденцию к прогрессированию, высокий риск развития необратимых структурно-функциональных изменений со стороны всех структурных компонентов сустава, высокий риск развития инвалидности, чрезмерная разнообразность как механизмов развития, так и симптоматических признаков, встречаемые трудности при своевременной диагностике, а также встречаемые почти во всех случаях коморбидные и мультиморбидные состояния, являются теми отличительными характеристиками первичного ОА, которые в итоге определяют высокую клиническую и социально-экономическую значимость заболевания для всей медицины в целом [23,31,46,76,81,123].

Согласно данным, представленным в работах экспертов EULAR и APP первичный ОА, особенно с поражением коленных и тазобедренных суставов, является наиболее распространенной патологией суставов с тенденцией прогрессирования заболевания, которое вызывает серьезные страдания у многих пациентов, разрушая социальные связи, приводя к изоляции от общества, утрате трудоспособности, значительно снижая качество жизни, сопровождается значительными финансовыми затратами не только для самого больного, но и для его близких людей, а также и для всего государства в целом [6,8,14,16,23,276]. По современным представлениям первичный ОА, независимо от локализации патологического процесса рассматривается как серьезная общемедицинская и, что не менее важно, и социальная проблема, которая привлекает к себе все большее внимание медицинского сообщества и организаторов здравоохранения во всем мире [10,20,23,27,68].

В последние годы в результате полученных успехов в малоизученных вопросах, связанных с проблемой первичного ОА, многие ученые начали пересматривать данные об особенностях развития заболевания, в результате чего заметно изменилось их представление о значимости хронического вялотекущего воспалительного процесса как непосредственно в развитии первичного

остеоартрита, так и в его прогрессировании [47,50,177,223,272]. Многие современные исследователи считают, что именно хронический низкоинтенсивный («Low-grade») воспалительный процесс приводит к развитию ОА и его прогрессированию [1,27,74,225,277].

Другими немаловажными, но малоизученными факторами, наличие которых серьезным образом затрудняет таргетное лечение пациентов с первичным ОА в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания являются: отсутствие общепринятых международных критериев ранней диагностики заболевания, постоянное присутствие хронического болевого синдрома, низкий уровень приверженности пациентов к лечению и высокий риск развития расстройства тревожно-депрессивного характера у подавляющее большинства больных [7,11,13,28,30,92].

В целом высокая и повсеместная распространенность, мультифакторность этиологии, сложность и гетерогенность как патогенетических механизмов, так и клинических форм, течения первичного ОА, особенно с поражением коленных и тазобедренных суставов и широкая распространенность коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний делают его терапию серьезной задачей [17,28,31,35,40,53]. Более того, наличие коморбидных патологий, в первую очередь КВП, МС и ТДР, с одной стороны, отрицательно модифицирует течение и исходы первичного ОА, а с другой, - лимитирует прием препаратов симптоматического ряда (прежде всего НПВП и ГК) и диктует необходимость пересмотра и нередко и интенсификации терапевтической стратегии заболевания в целом, что значительно увеличивает расходы на терапию [57,62,67,91,111,116].

Эти факты подтверждают социально-медицинскую значимость проблемы лечения первичного ОА, требующего больших затрат, особенно при хроническом течении патологии.

Согласно современной классификации, большой арсенал лекарственных препаратов, которые нашли широкое применение в терапии первичного ОА подразделяют на следующие группы: а) симптом-модифицирующие или симптоматические препараты быстрого действия - НПВП, парацетамол,

опиоидные анальгетики и ГК; б) СМП замедленного действия или СПЗД (SYSADOA), которые являются «базисным лечением» ОА [24,29,41,51,113,119]. Группа СМП довольно обширна и объединяет большое количество разнородных лекарственных препаратов [61,69,243,260,278,289]. В отличие от препаратов симптоматического ряда, с одной стороны, эффект СМП проявляется в более замедленном темпе и продолжается после окончания терапии, а с другой, - они обладают не только анальгезирующими и противовоспалительными свойствами, но, что особенно важно они способны замедлять прогрессирование ОА, т.е. демонстрируют «хондропротективную» и/или «хондромодифицирующую» активность [54,230,245,253,293,326].

Среди современных СМП, которые нашли широкое практическое применение в терапии первичного ОА наиболее распространенными и изученными являются: а) ХС и ГС (их комбинации - Артра и Терафлекс), которые являются естественными компонентами суставного хряща [43,54,69,85,227,230]; б) диацереин [132,202,239,243,297]; в) неомиляемые соединения авокадо и сои [113,153,154]; г) зинаксин - комбинированный препарат, включающий в себя два вида имбиря [2,113,154] и препараты ГлК [51,262,264,278,299].

Последние годы в арсенале практикующих ревматологов появился целый ряд парентеральных лекарственных форм СМП, которые по сравнению с пероральными СМП отличаются более высокой биодоступностью, что способствует достижению более быстрого эффекта [54,61,93,95,131,138]. Среди парентеральных лекарственных форм СМП, которые применяются как в виде внутримышечных, так и интраартикулярных инъекций, наиболее широкое практическое применение нашли такие препараты как: хондрогард, алфлутоп [26,94,163,172,186,203] и гликозаминогликан-пептидный комплекс (румалон) [61,93,131,134,202].

Среди СМП, которые нашли широкое практическое применение в терапии первичного ОА коленных и тазобедренных суставов особое место занимают препараты ГлК для интраартикулярного введения [51,263,264,278]. Исследователи отмечают, что препараты ГлК, которые обладают заметными вязкопластическими

свойствами, в суставной полости выполняют роль лубриканта, подавляющего ударное влияние механического стресса [76,130,142,144,264]. Кроме того, определено, что при хроническом синовите в синовиальной жидкости значительно уменьшается (на 30-50%) концентрация естественной ГЛК [164,171,186,196,210,214]. Эти данные существенным образом укрепляют позиции препаратов ГЛК как одних из важных компонентов в комплексной терапии первичного ОА.

В настоящее время в практической ревматологии наблюдается довольно устойчивое течение, которое характеризуется неуклонным увеличением спектра инновационных не только немедикаментозных и фармакотерапевтических методов лечения, но и хирургических подходов, обеспечивающих в конечном итоге более целенаправленный и эффективный контроль течения наиболее распространенных хронических РЗ, прежде всего первичного ОА и РА [169,244,282,284,289,307].

Однако, как весьма справедливо отмечают многие исследователи обоснованный оптимизм врачей-ревматологов, обусловленный высокой эффективностью инновационных препаратов в лечении первичного ОА, самым непосредственным образом наталкивается на высокую стоимость этих препаратов [23,36,42,43,70,82]. В этом аспекте, с одной стороны, присутствие многократной разницы в расходах на использование современных симптом - и структурно-модифицирующих препаратов в лечении первичного ОА, а с другой, - неоднородность указанных препаратов как по эффективности и безопасности, так и по экономической доступности, диктует необходимость тщательного анализа и оценки экономической целесообразности их применения в терапии пациентов данной категории в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [87,106,119,133,136,137].

В этом аспекте экономический вопрос в проблеме имплементации основных принципов и рекомендаций современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в практической ревматологии играет большую роль, что в итоге требует пересмотреть целесообразность применения препаратов симптоматического ряда и СМП через призму их экономической доступности, на

основе тщательного анализа результатов ФЭК-исследований [16,23,37,49,76]. Однако, несмотря на чрезвычайную важность фармако-экономического вопроса в полноценном внедрении основных принципов и рекомендаций данной стратегии при лечении пациентов с первичным ОА в реальную клиническую практику, встречаемые в современной литературе результаты по изучению этой проблемы имеют чаще всего фрагментарный характер, при этом в них присутствует фактор субъективизма и гипотетичности, в связи с чем они по-прежнему нуждаются в более глубоком изучении.

В вышеизложенном аспекте представляется целесообразным и перспективным обсудить результаты клинико-фармакоэкономической эффективности использования современных препаратов симптоматического и СМП в интенсивном режиме в терапии пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии.

Согласно протоколу настоящего исследования и разработанным для данной работы критериям включения и исключения больных, исследуемую группу составили 103 пациента с достоверным ранним (n=26) и развернутым (n=77) первичным ОА КС. Все отобранные больные обследовались проспективно на базе ревматологического отделения ГМЦ№2 им. академика К.Т. Таджиева г. Душанбе (по стандартам, рекомендованным экспертами APP, 2010 г.) в период с 2018 по 2021 гг.

По данным современных исследователей наблюдаемые трудности при ранней диагностике заболевания [242,249,281,298] и низкая приверженность пациентов с первичным ОА КС к лечению являются факторами, затрудняющими внедрение основных принципов современной фармакотерапевтической стратегии в практическую ревматологию [173,178,206,267,285].

Согласно литературным данным последних лет, ранняя стадия первичного остеоартрита, как и ранняя стадия ревматоидного артрита, относится к наиболее значимому этапу в эволюции патологии, на котором эффективное лечение и/или активная терапевтическая интервенция с применением современных препаратов симптоматического ряда и СМП может радикально изменить характер

прогрессирования болезни и существенным образом положительно модифицировать отдаленные неблагоприятные исходы первичного ОА [157,237,311,323].

В нашей работе в группу раннего ОА КС были включены 26 больных, у которых данная патология впервые была установлена при продолжительности суставного синдрома в рамках первичного ОА КС < 24 мес.

С целью верификации диагноза первичного раннего ОА КС с учетом рекомендаций международных экспертов [317] нами был составлен своеобразный «диагностический сценарий», направленный на активный и целенаправленный поиск ранних симптомов заболевания (рисунок 3.1.-). В этом аспекте в качестве основных объектов, которые подвергались тщательному анализу и оценки были выбраны: а) анамнестические данные (трудовая деятельность пациента, наличие в анамнезе микротравм, эпизодов вялотекущего синовита, транзиторных быстропроходящих болевых ощущений в области КС, связанных с физической нагрузкой, чувство скованности, тугоподвижности, нестабильности); б) поиск наиболее отличительных особенностей болевого и суставного синдромов в рамках первичного ОА КС; в) данные АСГ и МРТ коленных суставов.

После всестороннего анализа анамнестических данных, нами был осуществлен тщательный поиск наиболее отличительных особенностей кардинальных симптомов первичного ОА КС - болевого и суставного.

Наши результаты согласуются с литературными данными [11,249,273,281,294,311] и свидетельствуют о том, что наиболее типичными характеристиками как болевого, так и суставного синдромов в дебютном этапе развития первичного ОА КС являются: 1) отличительные особенности болевого синдрома (умеренной или выраженной степени по ВАШ - 45-80 мм): а) «механический ритм» с неоднородными болевыми ощущениями, чаще всего в виде боли при движении (у 79,9%), «стартовые боли» (у 61,4%), боли в состоянии покоя (у 19,2%) и ночные боли (у 23,04%); 2) отличительные особенности суставного синдрома (выявленные при осмотре, пальпации и «аускультации» КС): а) эпизоды не ярко выраженного синовита в анамнезе (в основном на фоне

механической перегрузки КС) или в момент осмотра (у 19,2%); б) наличие болезненности в периартикулярных структурных компонентах КС (в области энтезисов боковых связок - у 38,4%, надколенника - у 23,04% и проекции так называемой «гусиной лапки» - у 46,08%); в) дистанционная крепитация при пассивном движении КС и/или выявленная с помощью аускультации КС (у 34,6%).

Другими немаловажными, но менее распространенными особенностями болевого синдрома в дебюте первичного ОА КС являлись: а) ночные боли, которые приводят к пробуждению пациента - утренние боли (у 19,2%); б) болевые ощущения в области КС во время пробуждения больного (у 23,04%); в) наличие «дескрипторов» неврологической боли (у 15,6%); г) транзиторный блок КС на фоне интенсивного болевого синдрома (у 26,9%). Аналогичные результаты были получены и другими авторами [187,201,208,231,255,327].

На заключительном этапе верификации диагноза раннего первичного ОА КС нами, как и другими авторами, были тщательно проанализированы и оценены результаты АСГ и МРТ КС [12,34,73,97,141,162]. Полученные нами результаты согласуются с литературными данными и свидетельствуют о том, что визуализированные с помощью как АСГ, так и МРТ характерные изменения со стороны всех структурных компонентов КС имеют высокую диагностическую информативность и в целом играют ключевую роль в окончательной верификации диагноза раннего первичного ОА КС [3,38,109,148,306,311].

В проблеме первичного ОА, наряду с существующими сложностями в ранней диагностике заболевания, другим немаловажным фактором, который не только осложняет задачу терапии пациентов, но и отражается на течении и исходе заболевания, является высокая распространенность и широкий спектр коморбидных и мультиморбидных заболеваний [158,213,224,275,325]. Большой интерес многих исследователей к проблеме коморбидности первичного ОА и других хронических РЗ обусловлен тем, что наличие коморбидных спутников, прежде всего МС и КВП, отрицательно модифицирует течение и исходы заболевания, а также требует пересмотра, и нередко интенсификации

терапевтических мероприятий, что в итоге многократно увеличивает стоимость терапии [151,225,261,277].

Наличие одного и более коморбидных спутников нами было зарегистрировано у 80,6% обследованных пациентов с первичным развернутым ОА КС. Полученные результаты в ходе идентификации коморбидных заболеваний и их спектрального анализа у больных с первичным ОА КС (рисунок 3.5.-), как и приводимые в литературе данные [149,151,207,226,239,243], демонстрируют однонаправленный характер и указывают на то, что чаще всего коморбидными патологиями у обследованных пациентов являлись: АГ и КВП коронарогенного генеза (соответственно у 64,02 и 73,4% обследованных), МС и отдельные его компоненты (у 59,3%), патологии ЖКТ, прежде всего в рамках «НПВП-гастропатии» (у 23,8%).

При этом нами, как и другими авторами [128,143,149,158,177,213], было установлено, что если состояние «мультиморбидности» имело место лишь у более 19,2% пациентов с первичным ОА КС I стадии, то подавляющее большинство больных с развернутым ОА КС II и III стадии имели два и более коморбидных спутника (55,0 и 64,8% соответственно).

Наряду с имеющимися трудностями в ранней диагностики первичного ОА (в т.ч. ОА КС) и широкой распространенностью коморбидных заболеваний, другим немаловажным фактором, наличие которого также осложняет и актуализирует широкое применение современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в реальную клиническую практику, является низкая приверженность пациентов к лечению, особенно к длительному приему современных СМП [35,57,101,122,128,151,325]. По данным современных исследователей низкая приверженность к лечению, особенно связанная с длительным (многомесячным) приемом препаратов, является практически постоянным спутником у больных с первичным ОА КС [4,24,35,40,53,157].

Больным с развернутым первичным ОА КС (54,5%), которым на амбулаторном этапе в основном семейными врачами (редко с участием

ревматологов) был рекомендован длительный прием СМП, ретроспективно была проанализирована и оценена степень приверженности пациентов к лечению СМП.

В целом данные, представленные в таблице 3.4.-, показывают, что на амбулаторном этапе (до момента включения больных в исследование) прием СМП был рекомендован большинству пациентов с развернутым первичным ОА КС (54,5%). Всем этим больным - 42 (54,5%), после всестороннего сбора анамнестических данных, при сопоставлении с данными медицинской документации ретроспективно была проанализирована и оценена приверженность к лечению СМП.

В этом плане, согласно существующими рекомендациям в литературе [71,92,108,160,193], с целью объективной оценки приверженности больных к лечению СМП у каждого больного в индивидуальном порядке были изучены и оценены следующие показатели: а) продолжительность типичного болевого синдрома в рамках первичного ОА КС к моменту, когда пациенту был рекомендован прием того или иного лекарственного средства из группы СМП; б) длительность приёма препарата из группы СМП; в) причины, по которым пациент прекратил приём рекомендованного препарата.

Было установлено, что многие больные с развернутым первичным ОА КС (54,2%) на амбулаторном этапе, СМП (в основном структум, терафлекс, диацерин, дростоп, глобовикс парентерально) принимали нерегулярно, преимущественно короткими курсами в основном под наблюдением семейных врачей, что в корне противоречит основным принципам и требованиям современной терапевтической стратегии заболевания [5,7,24,68,107,115].

Все пациенты, которые принимали препараты из группы СМП менее 80% времени от рекомендованного, нами, как и другими авторами, были классифицированы как частично приверженные к лечению СМП [24,53,57,128,157,325]. В итоге было установлено, что подавляющее большинство больных с развернутым первичным ОА КС (74,9%), которым прием СМП был рекомендован на амбулаторном этапе были классифицированы как частично приверженные к лечению СМП, а остальные пациенты как приверженные (25,1%)

или первично не приверженные – 27,2% (это те категории больных, которые по различным причинам совсем не принимали препараты из группы СМП).

Согласно протоколу настоящего исследования, в зависимости от стадии течения ОА КС были выделены 3 группы пациентов. Первую группу составили 26 больных с ранним верифицированным первичным ОА КС, во II и III группы вошли 77 больных с развернутым первичным ОА КС - со II (n=40) и III (n=37) стадиями патологии согласно классификации Келлгрена-Лоуренса.

Нами в основу методики «стандартной комплексной терапии» была положена современная фармакотерапевтическая стратегии заболевания [245,253,282,289,307,321]. В этом аспекте, всем больным I, II и III групп, с целью минимизации болевого синдрома и ликвидации клинико-инструментальных проявлений реактивного синовита КС были назначены препараты из группы НПВП и ГК в виде одно- или двукратной интраартикулярной инъекции кеналога-40 - 1,0 мл или дипроспана - 1,0 мл. Основными показаниями для включения НПВП и ГК (интраартикулярно) в комплексную терапию пациентов с первичным ОА КС являлись: а) практически постоянное присутствие мультифакторного хронического болевого синдрома неоднородной интенсивности в области КС; б) наличие хронического рецидивирующего хронического синовита КС (у 36,9% больных).

Всем пациентам I группы в комплексе с симптоматическими лекарственными средствами (НПВП, ГК - интраартикулярно) был назначен структум (хондроитин сульфат) из группы СМП по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. В то же время у всех больных II и III групп применялось комбинированное лекарственное средство из группы СМП - артра (одна капсула и/или таблетка которого содержит: ГК - 500 мг и ХС натрия - 400 мг): первоначально - в течение первых трех недель терапии по 1 таблетке 3 раза в день, а в последующем до конца курса (в течение 5 месяцев и 9 дней) по 1 таблетке 2 раза в день.

При выборе препаратов из группы СМП (структум, артра) мы основывались на данные, которые широко представлены в литературе последних лет и

свидетельствуют о том, что: а) применение как структума, так и артра отличается хорошей переносимостью и обладает богатой и многолетней доказательной базой в практической ревматологии; б) эти препараты согласно рекомендациям большинства исследователей, являются препаратами выбора в современной фармакотерапевтической стратегии заболевания [228,230,236,248,258,260].

По мнению ряда исследователей, дифференцированный подход к введению пациентов с первичным ОА, который отличается не только чрезвычайной гетерогенностью патогенетических механизмов, но и гетерогенностью клинико-лабораторных и инструментальных проявлений, по-прежнему остается одним из малоизученных вопросов в проблеме первичного ОА [8,58,115,246,279,289].

В связи с вышеизложенным нами с учетом степени эффективности проводимой терапии в первые 3 мес наблюдения больных и в результате активного поиска дополнительных ФР неблагоприятного прогноза, среди обследованных были идентифицированы больные из группы так называемого «особого внимания», имеющих ФР неблагоприятного прогноза в отношении более быстрого прогрессирования заболевания, требующих более тщательного наблюдения и активной и/или агрессивной комбинированной терапии и комплексной реабилитации [16,18,40,83,176].

Основными дополнительными ФР, наличие которых позволило нам, как и другим авторам [18,68,166,194], выделить группу «особого внимания» являлись: а) постоянный и довольно интенсивный характер болевого синдрома; б) перманентный хронический реактивный синовит и периартриты КС; в) высоко неблагоприятный коморбидный фон, прежде всего связанный с присутствием КВП и МС; г) потребность пациента в приеме НПВП в постоянном режиме; д) поздняя диагностика заболевания; е) отсутствие положительного эффекта в первые 3 мес от менее интенсивной терапии.

Общее число больных, которым потребовалось «особое внимание», в I, II и III группах составляло 15,4, 35,0 и 48,6%, соответственно. Этим категориям больных потребовался перевод терапии в более интенсивный и комбинированный режим: дополнительное применение интраартикулярных введений препаратов

ГЛК (остераж, остенил) по 3 еженедельные инъекции в КС, и СМП парентерально в виде внутримышечных инъекций (алфлутоп, исключительно определенному числу пациентов III группы – 21,6%).

Продолжительность настоящего исследования в целом составила 9 месяцев: а) полгода лечения; б) 3 месяца мониторинга для изучения результатов проводимого лечения.

Во всех случаях у пациентов на момент поступления, а также спустя 3, 6 и 9 месяцев от начала комплексного лечения выполнялись лабораторные исследования крови и мочи. В качестве основных инструментов или критериев оценки эффективности проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС применялись: а) выраженность боли по шкале ВАШ, мм; б) индекс WOMAC суммарный, мм, а также отдельных его подшкал (WOMAC боль, мм; WOMAC скованность, мм; WOMAC функция, мм); в) динамика индекса Лекена; г) характер потребности в приеме НПВП (за весь период исследования).

На исходном этапе данного исследования и далее регулярно каждые 3 мес с целью мониторинга и оценки степени эффективности проводимой комплексной терапии, основанной на современных принципах фармакотерапевтической стратегии первичного ОА [11,68,85,152,202,203] у всех больных изучались динамические изменения со стороны клинических (выраженность боли по ВАШ и продолжительность УС) и лабораторных параметров (СОЭ, СРБ), отражающих тяжесть ОА и активность низкоинтенсивного воспалительного процесса. Указанные клинические параметры и общепринятые параметры «острой фазы воспаления» (СОЭ, СРБ) изучались и оценивались до начала проведения комплексного лечения (нулевая точка) и далее на фоне применяемого лечения через каждые 3 месяца, то есть спустя 3, 6 и 9 мес.

В целом результаты, которые нами были получены в процессе тщательного мониторинга характера динамических изменений клинико-лабораторных параметров, отражающих тяжесть и активность первичного ОА КС на фоне комплексной терапии, которая включала прием как препаратов симптоматического ряда, так и СМП, согласуются с данными других

исследователей [131,138,139,142] и демонстрируют статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) уменьшение анализируемых клинико-лабораторных данных у больных первичным ОА КС I, II и III групп.

Результаты нашего исследования показали, что наиболее заметные изменения в положительной динамике анализируемых показателей отмечались в I группе больных (принимавших симптоматические лекарственные средства, структурм и в некоторых случаях остераж внутрисуставно), а менее значимыми были изменения в III группе пациентов, несмотря на более интенсивный характер проводимой терапии (на фоне приема препаратов симптоматического ряда, комбинированного СМП - артра и дополнительного приема алфлутопа (у 26,5% пациентов III группы) и итраартикулярные инъекции остенила у значительной части пациентов - соответственно у 48,6%). Аналогичные результаты были отмечены и в работах других авторов [94,122,138,139,142].

У всех наблюдаемых больных к сроку окончания исследования (спустя 6 месяцев) наблюдалось значительное улучшение функциональных возможностей КС (особенно у пациентов с ранним первичным ОА КС), о чем свидетельствует статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) уменьшение показателей индекса Лекена через полгода от начала лечения на 61,6, 42,4 и 30,9 % соответственно у пациентов I, II и III групп, что вполне согласуется с литературными данными [85,95,105,132].

Необходимо отметить, что у больных I и II группы чаще отмечалось отсутствие отрицательной динамики в исследуемых показателях после прекращения приема препаратов (срок мониторинга составил 3 мес), что, согласно литературным данным, свидетельствует о достаточной эффективности современных СМП и лекарственных средств из группы ГЛК, применяемых на ранних стадиях патологии [95,106,138,139].

На сегодняшний день в ревматологической практике для оценки эффективности применения лекарственных средств в лечении больных с ОА широко стал использоваться индекс WOMAC [68,85,111,131,132,136]. В нашей работе мы также использовали данный индекс WOMAC в общем, а также

отдельные его компоненты: выраженность болевого синдрома (WOMAC боль), наличие чувства скованности (WOMAC скованность), и оценка функционального состояния (WOMAC функциональная недостаточность).

Параллельно с положительной динамикой болевого синдрома по ВАШ, нами, как и другими авторами [85,111,131,132,136,324], была зафиксирована аналогичная закономерность при оценки индекса WOMAC суммарный и всех его субшкал (WOMAC боль, WOMAC скованность, WOMAC нарушение функции) во всех группах, при этом как у пациентов с ранней формой ОА КС (I группа), так и с развернутой формой заболевания (II и III группы), различие между исходным и конечным значением изучаемых параметров было статистически значимым ($p < 0,01-0,001$).

В целом динамика индекса WOMAC суммарный и всех его субшкал (WOMAC боль, WOMAC скованность, WOMAC нарушение функции) во всех группах на фоне проводимой комплексной и интенсивной терапии с применением препаратов как симптоматического ряда, так и современных СМП демонстрировала следующее: а) у пациентов I группы - боль по WOMAC через полгода после начала лечения снизилась на 44,8%, скованность по WOMAC - на 40,4%, функция по WOMAC - на 43,1%, суммарный индекс WOMAC - на 43,2%; б) у пациентов II группы - боль по WOMAC через полгода после начала лечения снизилась на 37,9%, скованность по WOMAC - на 30,4%, функция по WOMAC - на 38,3%, суммарный индекс WOMAC - на 37,8%; в) у пациентов III группы - боль по WOMAC через полгода от начала лечения снизилась на 35,3%, скованность по WOMAC - на 35,9%, функция по WOMAC - на 36,1%, суммарный индекс WOMAC - на 34,9%. Согласно нашим данным и данным других авторов, индекс WOMAC позволяет не только оценить степень тяжести первичного ОА с учетом выраженности ведущих симптомов заболевания, но и является весьма высокоинформативным и доступным инструментом для оценки результатов проводимого лечения у пациентов данной категории [8,85,111,136,324].

В момент завершения приема СМП (через полгода после начала лечения) было установлено, что пациентам из группы «особого внимание» только перевод

терапии на более интенсивный и комбинированный режим может в определенной степени положительно модифицировать как ведущие симптомы первичного развернутого ОА КС, так и характер течения заболевания. Однако среди больных из группы «особого внимания» были идентифицированы 6 у которых, так и не было достигнуто положительного ответа, несмотря на перевод терапевтических мероприятий в интенсивный режим. В итоге пациентам данной категории в результате врачебного консилиума было рекомендовано тотальное эндопротезирование пораженного КС, что согласуется с современными рекомендациями и данными других исследователей [54,85,106,111,115,131].

В процессе изучения результатов проводимого комплексного лечения у больных с первичным ОА с практической точки зрения особо важным представляется, с одной стороны, динамика потребности пациентов в приеме НПВП (исходно и в момент прекращения приема СМП), а с другой, - данные о наличии у СМП (в т.ч. у препаратов ГЛК) собственной анальгетической и противовоспалительной активности [15,43,142,186,228,253]. При этом, если учесть наличие высокой распространенности КВП и МС у пациентов с первичным ОА, данное обстоятельство представляется чрезвычайно важным положением в современной терапевтической стратегии заболевания [27,40,60, 224.233,259]. Исходно все обследованные нами пациенты (100%) принимали различные препараты из группы НПВП в постоянном режиме.

В момент завершения активной терапевтической интервенции (через 6 мес) структура и режим приема НПВП у больных с первичным ранним и развернутым ОА КС (n=103) приобрели следующие отличительные особенности: а) отказались от приема НПВП - 41,7%; б) уменьшили суточную дозу НПВП на более 50% - 24,3%; в) уменьшили суточную дозу НПВП на более 25% - 21,3%; г) остались на приеме НПВП в постоянном режиме - 12,6%. В то же время как в настоящем исследовании, так и по данным других ученых, наиболее яркая положительная динамика в приеме НПВП наблюдается у пациентов с ранним первичным ОА КС и наиболее худшая - у пациентов с развернутым первичным ОА КС III стадии [7,25,68,93,113,139].

Одним из важным моментов как в данном исследовании, так и в работах других исследователей представляется отсутствие отрицательной динамики в оценке болевого синдрома у больных с первичным ОА КС после прекращения приема СМП (период наблюдения - 3 мес). В момент завершения исследования (через 9 мес) только у небольшого числа пациентов III группы (8,7%) было зарегистрировано увеличение потребности в приеме НПВП, что согласуется с литературными данными [5,29,50,131,139,152].

В процессе анализа и оценки эффективности применения современных СМП в терапии больных с первичным ОА другим не маловажным обстоятельством является поиск данных, свидетельствующих о наличии у СМП собственной анальгетической и противовоспалительной активности [7,15,41,79,136,140]. Такими фактами или данными, которые были получены в период (спустя полгода после начала лечения), когда многие больные (41,7%) через 3 мес от начала лечения прекратили прием НПВП и ГК (интраартикулярно) в данной работе являлись: а) ликвидация - УС, боли в покое и в ранние утренние часы, клинико-инструментальных симптомов синовита; б) стойкая нормализация уровня классических показателей «острой фазы воспалительного процесса», к которым относятся СОЭ и СРБ. Аналогичное обоснование о наличии у СМП и препаратов ГК собственной анальгетической и противовоспалительной активности имеет место в работах других исследователей [15,29,43,95,152,244].

Нами, с целью поиска и своевременного выявления возможных побочных эффектов как препаратов симптоматического ряда, так и СМП на всех этапах проводимой комплексной терапии у пациентов с первичным ОА КС, был проведен тщательный мониторинг общего состояния больных, а также показателей общеклинических и биохимических анализов. Было установлено, что препараты симптоматического ряда (в основном сНПВП), так и СМП (структум, артра, алфлутоп, остераж, остенил) обладают хорошим профилем переносимости/безопасности, о чем ранее сообщали другие современные исследователи [15,111,130,202,203,244]. Идентифицированные побочные эффекты

были малочисленными (у 11,6% больных), носили транзиторный характер и в целом не потребовали отмены лекарственных средств [26,54,67,85,93,230].

В настоящее время в практической ревматологии крайне важной задачей в проблеме фармакотерапии как первичного ОА, так и других хронических РЗ [17,36,76,168,205], с одной стороны, является оценка сравнительной стоимости курсовой терапии препаратов как симптоматического ряда, так и СМП с позицией ФЭК-анализа, а с другой, - идентификация терапевтических схем с наилучшим соотношением «затраты-эффективность» [23,37,44,81,168,204]. В этом аспекте экономический вопрос в проблеме имплементации основных принципов и рекомендаций современной фармакотерапевтической стратегии заболевания в практическую ревматологию является особо актуальным, что в итоге требует пересмотреть целесообразность применения препаратов симптоматического ряда и СМП через призму их экономической доступности, на основе тщательного анализа результатов ФЭК-исследований [17,76,82,184,191].

Исходя из этого в ходе выполненного ФЭК-исследования, направленного на сравнительный анализ и оценку эффективности современных как симптом-модифицирующих препаратов (НПВП, ГК-интраартикулярно), так и СМП в дифференцированном режиме в терапии первичного ОА КС, нами, как и другими авторами, были отобраны следующие высокоинформативные и в то же время доступные в реальной клинической практике критерии, необходимые для ФЭК-анализа: а) количество больных (%) с ОА КС не имевших потребности в приеме НПВП или прекративших их прием на фоне проводимой терапии; б) максимальная положительная динамика (%) значений индекса WOMAC, суммарный [68,85,93,95,120,139].

В связи с вышеизложенным для проведения ФЭК-анализа и оценки были взяты в качестве основного объекта непосредственные затраты на фармакотерапию первичного ОА КС в течение 6 мес с применением следующих групп лекарственных препаратов: а) СМП (структум, артра, алфлутоп) и препаратов ГлК – (остераж и остенил); препаратов симптоматической терапии (диклофенак, мелоксикам, нимесулид, целебрекс, кетонал Дуо и ацеклофенак, ГК

- кеналог, дипроспан). При этом согласно протоколу настоящего исследования, в ходе выполнения ФЭК-анализа все вышеперечисленные препараты были объединены в следующих 2 группах: а) препараты первого ряда - ППР (структум, артра); б) препараты второго ряда или препараты сопутствующей терапии – ПСТ: НПВП, ГК, остераж, остенил и алфлутоп.

Современные стандарты оказания медицинской помощи пациентам с первичным ОА, основанные на современной фармакотерапевтической стратегии заболевания, инструкции по применению ППР и ПСТ и прейскуранты цен на указанные препараты являлись основными инструментами и параметрами, которые нами были использованы в ходе ФЭК-анализа с последующим определением полугодовой «стоимости лечения» для каждого отдельного взятого больного.

При этом режим дозирования как ППР, так и ПСТ был определен на основании: а) имеющихся инструкций по особенностям применения указанных препаратов; б) данных, представленных в современных рекомендациях по использованию препаратов симптоматического ряда и СМП в терапии первичного ОА [25,29,31,119,155,156]. При этом, в ходе ФЭК-анализа и сравнительной оценки различных медикаментозных схем (в рамках настоящего исследования) с применением как ППР, так и ПСТ в основу расчетов затрат на указанные лекарственные препараты была положена их средняя розничная стоимость в городских аптеках на февраль 2020 г.

Полученные нами результаты при ФЭК-исследовании с целью определения затрат на курсовое применение лекарственных средств из группы препаратов симптоматического ряда согласуются с литературными данными [76,85,168,184,191] и демонстрируют следующее: а) среди препаратов симптоматического ряда, используемых в терапии первичного ОА КС, наиболее высокие расходы требует курсовое применение дипроспана - по 2 еженедельные интраартикулярные инъекции в пораженный КС (120,0 сомони) стоимость эффективной суточной дозы которого - стоимость одной ампулы препарата (60,0 сомони) в разы превосходит стоимость суточной дозы любого препарата из

группы НПВП; б) затраты на курсовое применение НПВП у пациентов с первичным ОА КС имеют динамичный характер в зависимости от эффективности СМП - эти затраты были наиболее высокими в первый месяц терапии и далее носили строго регрессивный характер (особенно у пациентов с ранним первичным ОА КС) до момента завершения исследования.

Следует отметить, что с учетом разнонаправленных подходов в применение как НПВП, так и КГ в терапии первичного ОА КС нами не был осуществлен сравнительный ФЭК-анализ и оценка стоимости эффективной суточной дозы и стоимости курсового применения данных препаратов, что согласуется с данными других исследователей [16,23,36,48,81,183].

В целом итоговые результаты, которые были получены в ходе ФЭК-анализа с целью сравнительной клинико-фармакоэкономической оценки проводимой комплексной терапии и определения полугодовой стоимости каждого отдельно взятого препарата из групп ППР и ПСТ и суммарных полугодовых затрат на фармакотерапию пациентов с первичным ОА КС, как и литературные данные [76,87,184,204,253,258], показали следующее: а) среди препаратов из группы СМП прямые затраты были наибольшими за счет применения достаточно дорогих по цене СМП, таких как алфлутоп (300,0 сомони) и препаратов ГлК - остераж (350,0 сомони) и остенил (685,0 сомони), а наименьшими при применении структума (95,4 сомони); б) среди препаратов симптоматического ряда наиболее высоких расходов требует курсовое применение дипроспана - по 2 еженедельные интраартикулярные инъекции в пораженный КС (120,0 сомони), стоимость эффективной суточной дозы которого - стоимость одной ампулы препарата (60,0 сомони) в разы превосходит стоимость суточной дозы любого препарата из группы НПВП.

На заключительном этапе данного исследования мы выполнили сравнительный клинико-фармакоэкономический анализ и произвели оценку курсового применения ППР (структум, артра) и ПСТ (НПВП, ГК - интраартикулярно) и из группы СМП (алфлутоп, остераж, остенил), которые были дополнительно применены с целью интенсификации терапии у определенной

части пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии, которые были объединены в группу «особого внимания».

В процессе ФЭК-анализа с учетом вышеперечисленных критериев оценки степени эффективности проводимой терапии у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии (% больных, прекративших прием НПВП и % снижения значений индекса WOMAC, суммарный) расчет итоговых значений коэффициента эффективности затрат или «затраты-эффективность» - CER осуществляли отдельно для каждого препарата из группы как ППР, так и ПСТ.

Результаты нашего исследования и литературные данные [23,76,81,168,189,248] свидетельствуют о динамичности характера затрат на отдельно взятый препарат из группы ППР на протяжении всего периода терапии (6 месяцев). Было установлено, что более высокие затраты наблюдаются в группе артра (1548,0 сомони) и низкие затраты в группе структума (572,4 сомони), применение которого в терапии раннего первичного ОА КС, имеющего наиболее низкие значения коэффициента CER (9,3), является наиболее оправданным и целесообразным с экономической точки зрения.

В этой связи на следующем этапе ФЭК-исследования, чтобы определить спектр и суммарный объем прямых затрат на полугодовую фармакотерапию первичного ОА КС нами была подсчитана курсовая стоимость ПСТ. В итоге было установлено, что курсовые затраты на применение каждого отдельно взятого препарата из группы ПСТ у пациентов с первичным ОА КС демонстрируют следующее: отмечается динамичный характер в течение всего периода активного лечения (0,5 года), имеется тесная ассоциативная взаимозависимость от характера эффективности ППР (структум, артра) и, что особенно ярко - от эволюционных этапов течения патологии (от рентгенологической стадии первичного ОА КС). Подобные практические результаты ранее нашли своё отражение в работах других исследователей [16,23,87,152,168,244]. В целом итоговые результаты, которые были получены в процессе ФЭК-анализа и оценки прямых курсовых затрат на применение ПСТ у пациентов с первичным ОА КС показали, что если суммарные (курсовые) затраты на ПСТ были наименьшими у пациентов I группы

(17055,5 сомони), то пациенты III группы наоборот демонстрируют самые высокие затраты на курсовое применение препаратов данной подгруппы (80893,2 сомони).

Таким образом, результаты, которые были получены в процессе ФЭК-исследования с целью тщательного изучения затратной эффективности использования современных СМП и препаратов симптоматического ряда в достаточно интенсивном режиме у пациентов с первичным ОА КС I, II и III стадии, основанном на основных принципах современной фармакотерапевтической стратегии заболевания согласуются с данными других исследователей и демонстрируют следующее: а) динамичность характера затрат на отдельно взятый препарат как из группы ППР, так и ПСТ на протяжении всего периода терапии (6 месяцев); б) среди современных СМП применение структума в терапии раннего первичного ОА КС, имеющего наиболее низкие значения коэффициента CER, является наиболее оправданным и целесообразным с экономической точки зрения; в) если суммарные (курсовые) затраты на ПСТ были наименьшими у пациентов I группы (17055,5 сомони), то у пациентов III группы наоборот наблюдаются самые высокие затраты на курсовое применение препаратов данной подгруппы (80893,2 сомони); г) ведущими факторами наличие которых в конечном этапе определяет объем курсовых затрат у пациентов с первичным ОА КС являются степень эффективности ППР (структум, артра), активное участие (приверженность) пациента в лечебном процессе, минимальный уровень коморбидного фона и, что особенно важно - раннее начало активной терапии сразу же после верификации диагноза раннего первичного ОА КС; д) индекс WOMAC, суммарный и количество больных (%) прекративших прием НПВП в зависимости от степени эффективности СМП являются наиболее оправданными и приемлемыми параметрами в оценке эффективности фармакотерапии первичного ОА КС в рамках ФЭК-анализа и оценки эффективности СМП.

Выводы

Основные научные результаты диссертации

1. Ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов, которая наряду с комплайентностью больных к лечению является одним из важнейших принципов современной фармакотерапевтической стратегии заболевания по-прежнему остается трудноразрешимой задачей. В целом ранняя диагностика первичного ОА коленных суставов требует поэтапного решения следующих задач: а) тщательного анализа и оценки анамнестических данных; б) целенаправленного поиска и идентификации наиболее отличительных особенностей болевого и суставного синдромов; в) верификации типичных изменений со стороны периартикулярных тканей (тендиниты), субхондральных костей, хряща и наличие субклинического синовита с помощью АСГ и МРТ. Подавляющее (74,9%) большинство больных с первичным ОА коленных суставов при ретроспективном анализе демонстрируют низкую приверженность к лечению СМП [2-А, 4-А, 5-А, 10-А].

2. Одной из наиболее отличительных особенностей пациентов с первичным развернутым ОА коленных суставов является высокая распространённость коморбидных (80,6%) и мультиморбидных заболеваний, наличие которых серьезным образом осложняет не без того сложную задачу лечения пациентов, но и негативно модифицирует течение и исходы основного заболевания. Широкий спектр, неоднородность причинно-патогенетических механизмов и присутствие тесных ассоциативных взаимосвязей в патогенетических аспектах ("коморбидный патогенез") ряда коморбидных заболеваний с первичным ОА коленных суставов, прежде всего КВП коронарогенного генеза и метаболического синдрома являются наиболее характерными особенностями большинства коморбидных заболеваний у больных первичным ОА коленных суставов [2-А, 5-А].

3. Длительное (полугодичное) применение современных СМП у пациентов с первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии в адекватной суточной дозе как в виде монотерапии (структум у больных с I стадией ОА, артра у больных со II и III стадиями) и по показаниям в комбинации с препаратами ГЛК интраартикулярно (остераж, остенил) и алфлутопом парентерально (у больных с

III стадией) положительно модифицирует (преимущественно у больных с I - II стадиями) как клинических (боль, скованность и функциональное состояния пациента - в рамках индекса WOMAC), так и инструментальных (признаки тендинитов и субклинического синовита) симптомов заболевания, а также максимально ограничивает потребность больных как в НПВП, так и в ГК (интраартикулярно). При этом эти препараты демонстрируют, с одной стороны, как обезболивающую, так и противовоспалительную активность, а с другой, - хорошую переносимость и практически отсутствие отрицательного влияния на течение коморбидных заболеваний [1-А, 6-А, 7-А, 8-А].

4. Количество пациентов с первичным ОА коленных суставов, прекративших прием НПВП и максимальная положительная динамика значений индекса WOMAC суммарный на фоне проводимой терапии, являются наиболее информативными и вместе с тем доступными критериями для ФЭК-анализа эффективности комплексной терапии у пациентов с первичным ОА коленных суставов [3-А, 9-А].

5. Суммарная полугодовая стоимость структума и артра у пациентов с первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии составила 572,4 и 1548,0 сомони соответственно. Суммарные (полугодовые) затраты на препараты сопутствующей терапии (НПВП, ГК, алфлутоп, остераж, остенил) у пациентов с первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии имели динамичный характер и тесную ассоциативную взаимосвязь с эволюционными этапами прогрессирования заболевания и в целом составили 17055,5, 55717,9 и 80893,2 сомони у пациентов с I, II и III стадиями заболевания соответственно. Ведущими факторами, наличие которых в конечном этапе определяет объем курсовых затрат на комплексную терапию пациентов с первичным ОА коленных суставов являются: степень эффективности препаратов первого ряда (структум, артра), активное участие пациента в лечебном процессе, уровень коморбидного фона и, что особенно важно - раннее начало активной терапии сразу же после верификации диагноза заболевания [3-А, 6-А, 8-А].

Рекомендации по практическому использованию результатов исследования

В ранней диагностике первичного ОА коленных суставов в реальной клинической практике наиболее обоснованным подходом является: всесторонний анализ и оценка анамнестических данных, активный поиск и идентификация характерных особенностей болевого и суставного синдромов и широкое применение АСГ и МРТ коленных суставов.

Высокая распространенность и широкий спектр коморбидных и мультиморбидных заболеваний, особенно КВП и МС у пациентов с первичным ОА коленных суставов диктует необходимость динамического и целенаправленного применения современных как инструментальных, так и лабораторных методов диагностики.

Высокая эффективность и удовлетворительный профиль переносимости/безопасности современных СМП структур и артра как в виде монотерапии, так и в сочетании с препаратами ГЛК (интраартикулярно) у пациентов с первичным ОА коленных суставов I, II и III стадии в адекватной суточной дозе в рамках современной фармакотерапевтической стратегии заболевания требует необходимости широкого их внедрения в реальную клиническую практику.

Наиболее информативными и вместе с тем доступными критериями для ФЭЖ-анализа эффективности комплексной терапии у пациентов с первичным ОА коленных суставов являются: количество пациентов прекративших прием НПВП и максимальная положительная динамика значений индекса WOMAC суммарный.

Степень эффективности препаратов первого ряда (структур, артра), активное участие пациента в лечебном процессе, уровень коморбидного фона и, что особенно важно - раннее начало активной терапии (сразу же после верификации диагноза первичного ОА коленных суставов) являются факторами, наличие которых в конечном итоге определяет объем курсовых затрат на комплексную терапию пациентов с первичным ОА коленных суставов.

Список литературы

Список использованных источников

- [1]. Адипонектин и деструктивные нарушения суставов у пациентов с ранним ревматоидным артритом без опыта приема противоревматической терапии / Ю.Н. Горбунова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №5 (58). – С. 588.
- [2]. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту / Л.Н. Денисов [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 6 (54) - С. 641-653.
- [3]. Алексеев Д.Л. Ультразвуковое исследование опорно-двигательного аппарата в диагностике и мониторинге активности болезни при ювенильных артритах / Д.Л. Алексеев, И.П. Никишина // Научно-практическая ревматология. - 2017. - № 55 (6) - С. 647-654.
- [4]. Алексеев Л.И. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации) / Л.И. Алексеева, А.В. Наумов // Доктор ру. - 2017. - №134 (5). - С. 51-69.
- [5]. Алексеева Л. И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике / Л.И. Алексеева //Лечащий врач. - 2015. - №1. - С. 64-69.
- [6]. Алексеева Л.И. Взаимосвязь минеральной плотности кости с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, А.В. Смирнов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.14-15.
- [7]. Алексеева Л.И. Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида / Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова // Consilium Medicum. - 2016. - № 18 (2). - С. 60—65.

- [8]. Алексеева Л.И. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска, диагностика, лечение / Л.И. Алексеева, Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова // Современная ревматология. - 2019. - 13(2) - С. 9-11.
- [9]. Алексеева Л.И. Остеоартроз: из прошлого в будущее / Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2009. – №2 (прил. 31). – С.7-9.
- [10]. Алексеева Л.И. Развитие проблемы остеоартрита в России / Л.И. Алексеева // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С. 30-36.
- [11]. Алексеева Л.И. Ранний остеоартрит: разработка критериев диагностики / Л.И. Алексеева, К.И. Телишев // Современная ревматология. – 2020. - № 14 (3). – С. 140-145.
- [12]. Алексеева О.Г. Ультразвуковое исследование суставов при ревматоидном артрите: патогенетическая обоснованность, возможности использования в диагностике, оценке эффективности терапии и прогнозировании исходов / О.Г. Алексеева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С. 82-92
- [13]. Амирджанова В.Н. Новые аспекты лечения боли при острых и хронических воспалительных синдромах / В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2021. – №15 (1). – С. 73-78.
- [14]. Амирджанова В.Н. Обзор рекомендаций Американской коллегии ревматологов и Американской ассоциации хирургов по периоперационному ведению и антиревматической терапии пациентов с ревматическими заболеваниями перед тотальным эндопротезированием коленных и тазобедренных суставов – 2017 / В.Н. Амирджанова, А.Е. Каратеев, Е.Ю. Погожева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (5). – С. 549-563.
- [15]. Анализ влияния симптом-модифицирующих препаратов медленного действия на объем синовиальной жидкости в полости коленного сустава / С.М. Носков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 57-58.
- [16]. Анализ медицинских технологий лечения остеоартроза коленных суставов гиалуроновой кислотой / А.С. Колбин [и др.] // Качественная клиническая практика. - 2014. - № 1. - С. 40-56.

- [17]. Анализ распространенности и факторов риска развития остеоартрита в популяции / О.О. Портянникова [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – №13 (2). – С. 105-111.
- [18]. Аникин С.Г. Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита /С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева, А.М. Лиля // Современная ревматология. - 2019. - 13(2) - С. 90-95.
- [19]. Бадюкин В.В. Место и значение нестероидных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартроза / В.В. Бадюкин // Современная ревматология. - 2016. – 10 (1) - С. 67-72. -95.
- [20]. Байтов В.С. Современные возможности диагностики и консервативного лечения остеоартроза коленного и тазобедренного сустава: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.00.22 / В.С. Байтов // . - Новосибирск., 2007. - 23с.
- [21]. Балабанова Р.М. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012-2013 гг. / Р.И. Балабанова, Ш.Ф. Эрдес // Научно-практическая ревматология. - 2015. - № 53 (2) - С. 120-124.
- [22]. Балабанова Р.М. Ревматологической службы России 90 лет: от кабинетов борьбы с ревматизмом до центров генно-инженерной терапии / Р.М. Балабанова // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С. 21-25.
- [23]. Барбакадзе Л.А. Клинико-экономические факторы эффективности терапии больных остеоартрозом в условиях больницы восстановительного лечения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.39 / Л.А. Барбакадзе // Ярославль., 2009 - 22 с.
- [24]. Бекетова Т.В. Обзор рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR). рассмотренных в 2018 г. / Т.В. Бекетов // Современная ревматология. - 2019. - № 13(2). - С. 22-24.
- [25]. Беляева Е.А. Вискоапплементарная терапия при остеоартрите тазобедренного сустава / Е.А. Беляева, В.Н. Разин // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 21-22.
- [26]. Беляева Е.А. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при

остеоартрите коленного сустава / Е.А. Беляева, О.С. Авдеева // Терапевтический архив. - 2019. - № 91 (5). - С. 96-102.

[27]. Болевой синдром, качество жизни, маркеры сердечно-сосудистого риска и течение остеоартроза коленных суставов при метаболическом синдроме / Л.Н. Ефременкова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 131-133.

[28]. Бурьянов А.А. Боль в суставах-остеоартроз: диагностика и лечение на современном этапе / А.А. Бурьянов // Практикуючий лікар. - 2017. - №3 (4). - С. 18-24.

[29]. Вакуленко О.Ю. Остеоартроз: современные подходы к лечению. / О.Ю. Вакуленко, Е.В. Жилиев // Русский медицинский журнал. - 2016. - №24 (22). - С. 1494-1498.

[30]. Васильева А.О. Ассоциация расстройств тревожно-депрессивного спектра и суставного синдрома у женщин / А.О. Василева, И.А. Шестерня, М.М. Петрова // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (6). – С. 641-646.

[31]. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации) / А.В. Наумов [и др.]. - М., 2015. - 44 с.

[32]. 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.

[33]. Влияние адекватной психофармакотерапии на эффективность лечения больных ревматоидным артритом / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3). – С. 173-183.

[34]. Влияние изменения массы тела на динамику МРТ-картины у больных остеоартрозом коленных суставов / С.М. Носков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 58-59.

[35]. Выраженность тревоги и депрессии у женщин с ревматоидным артритом в зависимости наличия традиционных факторов кардиоваскулярного риска и

характера болевого синдрома / Е.В. Егорова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 36-37.

[36]. Горячев Д.В. Оптимизация базисной терапии ревматоидного артрита: прогнозирования на основе клинико-экономического анализа и моделирования: автореф. дисс. ... доктр. мед. наук: 14.01.22 / Д.В. Горячев. - М.2011. - 46 с.

[37]. Горячев Д.В. Фармакоэкономический анализ применения тоцилизумаба в терапии ревматоидного артрита, имитационное моделирование / Д.В. Горячев, Ш.Ф. Эрдес, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. - 2010. - № 7. - С. 87-102.

[38]. Дегенеративные и воспалительные изменения в суставах кистей при остеоартрите по данным магнитно-резонансной томографии / Д.М. Кудинский [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (1). – С. 15-21.

[39]. Динамика функциональных индексов на фоне снижения массы тела у пациентов с остеоартрозом / Ю.В. Полякова [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. - 2014.- 12. - С. 95-97.

[40]. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с сердечно-сосудистой патологией / Л.В. Васильева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – №2 (130). – С.84-89.

[41]. Дифференцированный хемотропный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации / О.А. Громова [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С. 36-39.

[42]. Древаль Р.О. Оценка влияния на бюджеты системы здравоохранения применения отечественного биоаналога ритуксимаба при лечении пациентов с ревматоидным артритом / О.Р. Древаль // Современная ревматология. – 2018. - №12 (2). – С. 58-63.

[43]. Духанин А.С. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога) / А.С. Духанин// Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С. 79-87.

- [44]. Дьяков И.И. Фармакоэкономический анализ применения биологических препаратов в лечении ревматоидного артрита / И.И. Дьякова, Д.В. Горячев // Современная ревматология. - 2014. - №3. - С. 82-88.
- [45]. Есть ли альтернатива внутримышечным инъекциям диклофенака для контролирования сильной боли? Результаты рандомизированного контролируемого частично слепого исследования ФОРСАЖ / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №4 (58). – С. 387-394.
- [46]. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. / Р.М. Балабанова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С.15-21.
- [47]. Зайцева Е.М. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция ранелата / Е.М. Зайцева, Л.И. Алексеева, Е.Л. // Научно-практическая ревматология. - 2016. - №51 (6). - С. 696-702.
- [48]. Зинчук И.Ю. Оптимизация лекарственной помощи больным ревматоидным артритом на основе фармакоэкономических исследований: автореф. дисс. ... канд. мед. наук.: 14.01.22 / И.Ю. Зинчук. - М.2013. - 24 с.
- [49]. Зинчук И.Ю. Результаты оценки прямых затрат на лечение ревматоидного артрита с использованием генно-инженерных биологических препаратов / И.Ю. Зинчук // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и эпидемиология. - 2012. - №1. - С. 51-54.
- [50]. Зонова Е.В. Обоснованный подход к выбору нестероидных противовоспалительных препаратов при остеоартрите / Е.В. Зонова, А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2018. – №12 (4). – С. 47-53.
- [51]. Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава / В.Е. Бялик [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2019. - № 57 (2) - С. 235-242.
- [52]. Интерлейкин-6 как патогенетический фактор, опосредующий формирование клинических проявлений, и мишень для терапии ревматических заболеваний и

депрессивных расстройств / Т.А. Лисицына [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2019. - № 57 (3) - С. 318-327.

[53]. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов у женщин с анкилозирующим спондилитом на фоне беременности / О.А. Кричевская [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №5 (58). – С. 604-611.

[54]. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом / Р.М. Балабанова [и др.] // Трудный пациент. - 2015. - №3 (13). - С. 29-32.

[55]. Кабалык М.А. Возможность ингибитора эндотелиального фактора роста в лечении остеоартрита / М.А. Кабалык, Т.С. Коваленко, Г.С. Овчинникова // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 41-42.

[56]. Кабалык М.А. Распространенность остеоартрита в России: региональные аспекты динамики статистических показателей за 2011-2016 гг. / М.А. Кабалык // Научно-практическая ревматология. - 2018. - №56 (4). - С. 416-422.

[57]. Каратеев А.Е. Анальгетическая терапия и проблема коморбидности / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2019. - № 13 (1). – С. 116-125.

[58]. Каратеев А.Е. Ацеклофенак: опыт российских исследований / А.Е. Каратеев, А.В. Цурган // Современная ревматология. - 2017. - №11 (4). - С. 89-94.

[59]. Каратеев А.Е. Боль и воспаление. Часть 1. Патогенетические аспекты / А.Е. Каратеев, Д.Е., Каратеев, О.С. Давыдов // Научно-практическая ревматология. – 2016. – №54 (6). – С. 693-704.

[60]. Каратеев А.Е. Вызывают ли нестероидные противовоспалительные препараты специфические осложнения при коронавирусной инфекции COVID-19 / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №3 (58). – С. 340-343.

[61]. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее / А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2020. - №58 (1). – С. 91-96.

- [62]. Каратеев А.Е. Дестабилизации артериальной гипертензии как осложнении терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2018. - № 12 (2). – С. 64-72.
- [63]. Каратеев А.Е. Лекарственные осложнения: кто виноват и что делать? / А.Е. Каратеев, Д.С. Зубков // Современная ревматология. – 2018. - №12 (1). – С. 85-92.
- [64]. Каратеев А.Е. Мелоксикам в России: 20 лет вместе / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов // Терапевтический архив. - 2016. - №12. - С. 149-158.
- [65]. Каратеев А.Е. Насколько эффективна «средняя терапевтическая доза» нестероидного противовоспалительного препарата при остеоартрите? / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2019. - № 13 (1). – С. 108-113.
- [66]. Каратеев А.Е. Неудовлетворенность лечением скелетно-мышечной боли: глобальная проблема и методы ее решения / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. - 2017. - №11 (3). - С. 4-13.
- [67]. Каратеев А.Е. Новые данные, касающиеся безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов: представление о «класс-специфическом» высоком кардиоваскулярном риске селективных ингибиторов циклооксигеназы – 2 устарело / А.Е. Каратеев, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - 55(2). – С. 218-223.
- [68]. Каратеев А.Е. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы / А.Е. Каратеев, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. - 56(1). – С. 70-81.
- [69]. Каратеев А.Е. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований / А.Е. Каратеев, А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2017. - № 12 (1). – С. 33-39.
- [70]. Каратеев А.Е. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов// Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (2). – С. 197-209.

- [71]. Каратеев А.Е. Что нового? Обзор международных публикаций за 2016 г., посвященных проблемам эффективности и безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов / А.Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2017. - № 11 (1). – С. 38-45.
- [72]. Каратеев Д.Е. Современные принципы ведение больных с ревматоидным артритом / Д.Е. Каратеев, Е.Л. Лучихина // Медицинский совет. - 2017. - №17. - С. 92-101.
- [73]. Клементьева В.И. Ультразвуковая картина у больных с начальными стадиями гонартроза / В.И. Клементьева, Т.В. Чернышова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 152-154.
- [74]. Клинико-иммунологические взаимосвязи у больных остеоартрозом с ожирением / А.Х. Абдуллаев [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 4-5.
- [75]. Корочина К.В. Влияние различных факторов риска остеоартроза на клинико-морфологическую картину гонартроза / автореферат дис. ... канд. мед. наук:14.01.04 / И.Е. Лосихин. - Оренбург. - 2012. - 24с.
- [76]. Костюк А. Клиническая и экономическая эффективность использования гилан g-f 20 при ведении пациентов с болями и ограничением подвижности при остеоартрозе / А. Костюк, А. Альмадиева, А. Аканова // Ревматология. - 2016. - № 9(171). - С. 56-70.
- [77]. Кудинский Д.М. Сравнение рентгенографии и магнитно-резонансной томографии при диагностике остеоартрита суставов кистей / Д.М. Кудинский, А.В. Смирнов, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2019. - № 57 (1) - С. 91-99.
- [78]. Кузин А.В. Напроксен: универсальный анальгетик с минимальным риском кардиоваскулярных осложнений / А.В. Кузин // Современная ревматология. – 2015. – № 10 (2). – С. 70-77.
- [79]. Лечение острой/подострой скелетно-мышечной боли с использованием алгоритма пошагового выбора назначения и контроля эффективности

анальгетических средств / Н.В. Гонтаренко [и др.] // Современная ревматология. - 2016. - №.10 (4) - С. 35-40.

[80]. Ли́ла А.М. Здоровая и полноценная семья пациента с иммуновоспалительными заболеваниями: актуальные вопросы и пути их решения – что может предложить современная медицина? / А.М. Ли́ла // Современная ревматология. – 2018. – № 1. – С. 93-100.

[81]. Ли́ла А.М. Остеоартроз: социально-экономическое значение и фармакоэкономические аспекты патогенетической терапии / А.М. Ли́ла, О.И. Карпов // Русский медицинский журнал. – 2003. - №28. – С. 1558-1562.

[82]. Ли́ла А.М. Оценка организации медицинской помощи и лекарственного обеспечения при ревматических заболеваниях и социально-экономического бремени этих болезней в Российской Федерации / А.М. Ли́ла, Р.О. Древаль, В.В. Шапицын // Современная ревматология. - 2018. - №12 (3). - С. 112-123.

[83]. Ли́ла А.М. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита / А.М. Ли́ла, Л.И. Алексеева, К.А. Тельшев // Современная ревматология. - 2019. - №13 (2). - С. 4-8.

[84]. Лиси́цына Т.Л. Психические расстройства у больных ревматическими заболеваниями: диагностика и лечение / Т.Л. Лиси́цына, Д.Ю. Вельтцев // Научно-практическая ревматология. - 2015. - № 53 (5) - С. 512-521.

[85]. Лосихин И.Е. Эффективность комбинированной терапии хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом остеоартроза коленных суставов у пациентов с соматической патологией / автореферат дис. ... канд. мед. наук:14.01.04/ И.Е. Лосихин. - М. 2012. - 24с.

[86]. Майко О.Ю. Оценка эффективности терапии с использованием препарата хондроитина сульфата у больных остеоартрозом в амбулаторных условиях / О.Ю. Майко // Лечащий врач. - 2019. - №4. - С. 32-38.

[87]. Майко О.Ю. Фармакоэкономические аспекты применения хондроитина сульфата у больных остеоартрозом в амбулаторных условиях / О.Ю. Майко // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2020. - №3-4. - С. 72-77.

- [88]. Махмудов Х.Р. Оценка эффективности активной контролируемой терапии, основанной на принципах стратегии «Treat to target», у больных ревматоидным артритом: дисс... канд. мед. наук: 14.01.22 – ревматология / Х.Р. Махмудов // Оренбург. - 2017. – 158с.
- [89]. Махмудов Х.Р. Стратегия «Лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита / Х.Р. Махмудов, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны. – 2015. – № 4 (65). –С. 126-132.
- [90]. Медико-экономический анализ влияния инвалидизации, ассоциированной с ревматическими заболеваниями. На экономику страны с учетом реализации пенсионной реформы / А.М. Лиля [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (4). – С. 18-25.
- [91]. Мендель О. И. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания: общие факторы риска и клиничко-патогенетические взаимосвязи, оптимизация лечения / О.И. Мендель // Профилактическая медицина. - 2016. - №3. – С. 35-41.
- [92]. Месникова И.Л. Влияние обучения на состояние адаптации организма пациентов с остеоартритом / И.Л. Месникова // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 212-215.
- [93]. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов с коморбидностью / Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2021. – № 15 (1). – С. 51-59.
- [94]. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Алфлутоп в альтернирующем режиме по сравнению со стандартным режимом. Сообщение 1: оценка эффективности препарата при различных схемах применения / Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (3). – С. 51-59.
- [95]. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутопа у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2: оценка

- структурно-модифицирующего действия препарата. / Л.И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2014. - № 52 (2) - С. 174-177.
- [96]. Молекулярные механизмы регуляции боли у больных остеоартрозом / Е.В. Четина [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 54 (4) - С. 424-431.
- [97]. МРТ-изменения в межфаланговых суставах при остеоартрите / Д.М. Кудинский [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 49-50.
- [98]. Мультиморбидность в ревматологии: от комплексной оценки болезни – к оценке комплекса болезней / А.М. Лиля [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – № 13 (3). – С. 4-9.
- [99]. Насонов Е.Л. Лечить нужно не болезнь а больного / Е.Л. Насонов // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С. 15-18.
- [100]. Насонов Е.Л. Противовоспалительная терапия атеросклероза – вклад и уроки ревматологии / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55 (5). – С. 465-473.
- [101]. Насонов Е.Л. Ревматические заболевания и мультиморбидность / Е.Л. Насонов, А.В. Гордеев, Е.А. Голушко // Терапевтический архив. – 2015. – №5. – С. 4-9.
- [102]. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности / Е.Л. Насонов, Ю.А. Олюнин, А.М. Лиля // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56 (№3). – С. 263-271.
- [103]. Насонов Е.Л. Рекомендации EULAR по диагностике и лечению раннего артрита: 2016 / Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2017. - №55(2). – С. 138-150.
- [104]. Насонов Е.Л. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях / Е.Л. Насонов, Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Терапевтический архив. – 2016. - №5. – С. 3-10.
- [105]. Насонова В.А. Остеоартроз — проблема полиморбидности. Consilium medicum. –2009. - №1. – С.5-8.

- [106]. Наумов А.В. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП / А.В. Наумов, О.Н. Ткачева // Терапевтический архив. - 2018. - №5. - С. 81-87.
- [107]. Наумов А.В. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач / А.В. Наумова, Н.О. Ховасова // Русский медицинский журнал. - 2016. - № 24(3). - С. 197-202.
- [108]. Никитинская О.А. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования / О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова, Е.Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – № 57 (4). – С. 415-420.
- [109]. Нистор А.И. Роль ультразвукового исследования в ранней диагностике серонегативного ревматоидного артрита / А.И. Нистор // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №5 (58). – С. 612-619.
- [110]. Новые аспекты лечения хронической боли: многоцентровое открытое клиническое испытание препарата Кетонал Дуо у больных с дегенеративными заболеваниями суставов / Н.В. Чичасова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2014. - № 2 (52) - С. 195-201.
- [111]. Новые возможности терапии у больных остеоартритом коленных суставов и метаболическим синдромом / Л.И. Алексеева [и др.] // Медицинский совет. – 2018. - №1. – С. 86-96.
- [112]. Нозологическая структура инвалидности при остеоартрите в Иркутской области / И.Л. Петрунько [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2018. - № 56(2). - С. 202-207.
- [113]. Носков С.М. Консервативное лечение остеоартроза. М.: Изд. группа «Геотар Медиа», 2012. - 208 с.
- [114]. Олюнин Ю.А. Использование ацеклофенака для лечения хронической боли в ревматологии / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2018. – №1. – С. 66-72.

- [115]. Олюнин Ю.А. Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонализированной терапии / Ю.А. Олюнин // Современная ревматология. – 2016. – №3. – С. 81-86.
- [116]. Олюнин Ю.А. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов у больных с высоким кардиоваскулярным риском / Ю.А.Олюнин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (3). – С. 321-323.
- [117]. Олюнин Ю.А. Фармакотерапия хронической боли в спине: есть ли перспективы / Ю.А. Олюнин, Е.А. Каратеев // Современная ревматология. – 2017. – №11 (3). – С. 112-120.
- [118]. Орлова Е.В. Клиническая эффективность комплексной программы медицинской реабилитации пациентов с остеоартритом / Е.В. Орлова // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №5 (58). – С.614.
- [119]. Остеоартрит - аспекты фармакотерапии / Л.Н. Денисов [и др.] // Современная ревматология. - 2018. - № 12(2). - С.97-102.
- [120]. Остеоартрит и возраст: роль старения в этиологии и патогенезе заболевания / Л.В. Лучихина[и др.] // Современная ревматология. - 2017. - № 11(1). - С. 4-11.
- [121]. Остеоартрит и депрессия / Н.И. Коршунов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С. 93-98.
- [122]. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии / Л.И. Алексеева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (2). – С. 157-163.
- [123]. Остеоартрит суставов кисти: диагностика, патогенез, лечение / Р.М. Балабанова [и др.] // Современная ревматология. - 2018. - № 12(1). - С.73-77.
- [124]. Остеоартроз коленных суставов: факторы риска прогрессирования заболевания при пятилетнем проспективном наблюдении / Н.Г. Кашеварова [и др.] // Материалы III Евразийского конгресса ревматологов. – Минск, 2016. – С. 144-149.
- [125]. Открывающая угол высокая тиббиальная остеотомия как метод лечения гонартроза 2-3 стадии / В.Е. Бялик [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 24-25.

- [126]. Открытое многоцентровое наблюдательное исследование эффективности, переносимости и безопасности нестероидного противовоспалительного препарата амтолметинагуацила у пациентов с остеоартритом коленных суставов и диспепсией / Е.С. Цветкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. - № 6 (54) - С. 654-659.
- [127]. Оценка влияния медикаментозной терапии ожирения на клинические проявления остеоартроза коленных суставов у женщин с избыточной массой тела / Е.А. Стребкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2015. – №53 (4). – С. 391-396.
- [128]. Оценка мультиморбидного профиля (CIRS) при ревматоидном артрите: первые результаты / А.В. Гордеев [и др.] // Современная ревматология. - 2019. - № 13(3). - С. 10-16.
- [129]. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов, основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике: результаты всероссийского проекта «Принцип»/ А.Е Каратеев[и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (5). – С. 485-492.
- [130]. Оценка эффективности и безопасности гиалурома CS у пациентов остеоартритом коленных суставов (предварительные данные) / Е.А. Таскина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 77-78.
- [131]. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА)) / А.Е Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (1). – С. 22-27.
- [132]. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов / Е.П. Шаропова [и др.] // Медицинский совет. - 2017. - (IS). - С. 84-90.

- [133]. Оценка эффективности и безопасности длительного использования амтолметингуацила при ревматических заболеваниях: результаты 9-месячного наблюдательного исследования АВРОРА / А.Е. Каратеев[и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (2). – С. 66-74.
- [134]. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС/ Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. - 2020. - № 14(2). - С. 476-83.
- [135]. Оценка эффективности и безопасности комбинированной терапии симптоматическим препаратами замедленного действия и гиалуроновой кислотой в сравнении с монотерапией гиалуроновой кислотой у пациентов с остеоартритом коленного сустава К.А. Бердюгин [и др.] // Современная ревматология. - 2020. - № 14(3). - С. 63-70.
- [136]. Оценка эффективности и безопасности комплексной терапии скелетно-мышечной боли с использованием Диацереина (по данным исследования РОКАДА – ретроспективная оценка клинических аспектов применения диафлекса при остеоартрозе) / А.Е. Каратеев [и др.] // Неврология и ревматология (приложение к журналу Consilium Medicum). - 2016. - №2. - С. 26-32.
- [137]. Оценка эффективности и безопасности магнитотерапии при остеоартрите: результаты многоцентрового слепого плацебо контролируемого (КОСМО)/А.Е. Каратеев[и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (1). – С. 55-61.
- [138]. Оценка эффективности и безопасности хондрогарда у больных остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью/ Е.П. Шарапова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55 (прил.12). – С.138.
- [139]. Оценка эффективности препарата Терафлекса в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани / С.Н. Лунева [и др.] // Consilium Medicum. - 2018. - №20 (9). - С. 3-11.

- [140]. Оценка эффективности, переносимости и безопасности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у больных с остеоартритом коленных суставов / С.Г. Аникин [и др.] // Современная ревматология. - 2017. - № 11(3). - С. 58-63.
- [141]. Петров А.В. Оценка клинической значимости выявления гиперэхогенных депозитов в гиалиновом хряще при ультрасонографии у больных остеоартритом коленных суставов / О.О. Петров, Н.В. Матвеева, А.А. Петров // Научно-практическая ревматология. – 2019. – №57 (1). – С. 33-37.
- [142]. Петухов А.И. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины / А.И. Петухов, Н.Н. Корнилов, Т.А. Куляба // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(2). – С. 239-248.
- [143]. Попкова Т.В. По материалам новых рекомендаций Европейской антиревматической лиги (EULAR) по снижению кардиоваскулярного риска у пациентов с воспалительными артритами – 2015/2016: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова // Научно-практическая ревматология. – 2018. - №56(3). – С. 272-279.
- [144]. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита: все ли нам ясно? / А.Е. Каратеев [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – 12(3). – С. 40-52.
- [145]. Применение подкожной формы метотрексата для лечения больных активным ревматоидным артритом (исследование РЕМАРКА) / Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2017. – № 55 (прил. 1). – С. 1-13.
- [146]. Проект национальных клинических рекомендаций (основные положения): рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2017. - Том 27.- №5. - С. 69-75.
- [147]. Психологический стресс и ревматоидный артрит - интерференция патогенетических механизмов / И.О. Туаева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – 57 (1). – С. 83–90.
- [148]. Разин В.Н. Соответствие ультрасонографических изменений и клинических проявлений при остеоартрите коленных суставов / В.Н. Разин, Е.А. Беляева // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 66-67.

- [149]. Распространенность метаболического синдрома у больных ревматоидным артритом: его связь с воспалением и субклиническим атеросклерозом / Е.И. Маркелова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2016. – 54 (приложение 1). – С. 20-25.
- [150]. Распространенность недостаточности витамина D у больных с различными ревматическими заболеваниями / Е.Ю. Самаркина [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – 58 (5). – С. 594.
- [151]. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (клинические рекомендации) / А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – 56 (приложение 1). – С. 1–29.
- [152]. Ребров А.П. Эффективность и переносимость комбинированного медленно действующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / А.П. Ребров, О.А. Никитинская, И.З. Гайдукова // Современная ревматология. – 2015. - № 9 (4). – С. 54-58.
- [153]. Ревматология: клинические лекции / В.В. Бадюкин [и др.]: под ред. В.В. Бадюкина. - М.: Издательство «Литтерра», 2012. - 592 с.
- [154]. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов [и др.]: под ред. Е.Л. Насонова, – М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2010. – 714с.
- [155]. Ревматология: российские клинические рекомендации / Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова // Издательская группа «Геотар – Медиа». – 2019. – 461 с.
- [156]. Ревматология: стандарты медицинской помощи А.С. Дементьев [и др.] // М.: Изд. Группа «ГЭОТАР – Медиа», 2018. – 512с.
- [157]. Рентгенографическая диагностика эрозивного остеоартрита суставов кистей / Д.М. Кудинский [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2019. – 57 (6). – С. 662–667.
- [158]. Ризоева О.Р. Первичный ОА коленных суставов: современные подходы к ранней диагностики и оценке коморбидного фона / О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов // Вестник Авиценны. - 2019. - №4. - С. 618-624.

- [159]. Ризоева О.Р. Первичный остеоартрит: этиопатогенетические аспекты, ранняя диагностика, факторы риска, подходы к терапии - современное состояние вопроса / О.Р. Ризоева, Ё.У. Саидов // Авчи Зухал. - 2019. - №4. - С. 108-115.
- [160]. Рябицева Л.Ф. Изучение приверженности лечению больных хроническими заболеваниями на модели ревматоидного артрита: дис. ... канд. мед.наук / Л.Ф.Рябицева. – Екатеринбург, 2009. – 117с.
- [161]. Светлова М.С. Остеоартроз тазобедренного сустава: клиника диагностика, подходы к лечению / М.С. Светлова // Современная ревматология. - 2013. - № 1 - С. 46-50.
- [162]. Светлова М.С. Оценка динамики артрросонографических показателей при длительном лечении гонартроза терафлексом / М.С. Светлова, И.В. Хейфен // современная ревматология. - 2011. - №1 (11). - С. 23-27.
- [163]. Симптом-модифицирующее действие хондроитин сульфата при парентеральном пути введения у больных остеоартрозом коленных суставов / С.М. Носков [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 58-59.
- [164]. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы и в сочетании с хондроитина сульфата в лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава I-III стадии / В.Е. Бялик [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №5 (58). – С. 560-569.
- [165]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата «Хондрогард» при комбинированном и внутримышечном введении у пациентов гонартрозом / Е.П. Шарапова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 86-87.
- [166]. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. – 2018. – №12 (2). – С. 44-49.

- [167]. Сравнительный анализ расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных ревматическими заболеваниями / Т.А. Лисицына [и др.] // Терапевтический архив. - 2016. - № 90 (5). С. 30-37.
- [168]. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфата или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов Пстадии / И.В. Сарвилина[и др.] // Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. - 2019. - №4. - С. 255-265.
- [169]. Среднесрочные и отдаленные результаты высокой тиббиальной остеотомии у больных первичным остеоартритом коленного сустава и вторичным остеоартритом коленного сустава с варусной деформацией / В.Е. Бялик [и др.] // Современная ревматология. – 2019. – №13 (2). – С.38-46.
- [170]. Стребкова Е.А. Остеоартроз и ожирение / Е.А. Светлова, Л.И. Алексеева // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №53 (5).- С. 542-552.
- [171]. Стребкова Е.А. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом / Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. – 2019. – №13 (2). – С. 96-104.
- [172]. «Ступенчатая» терапия хондроитина сульфата у больных остеоартритом на поликлиническом этапе / Л.В. Васильева [и др.] // Современная ревматология. – 2017. – №11 (3). – С. 77-80.
- [173]. Сухарева М.Л. Ревморреабилитация: опыт прошлого. Достижения настоящего и перспективы будущего / М.Л. Сухарева // Opinion Leader (Лидер мнений). – 2018. - №6 (14). – С. 84-88.
- [174]. 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.
- [175]. Таскина Е.А. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту / Е.А. Таскина, Н.Г. Кашеварова, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. – 2020. – №14 (2). – С. 123-130.

- [176]. Теплякова О.В. О месте препаратов гиалуроновой кислоты у пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленных суставов / О.В. Теплякова // Современная ревматология. – 2016. – №10 (4). – С. 92-96.
- [177]. Трифонова Е.П. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа / Е.П. Трифонова, Е.В. Зонова, О.В. Сазонова // Сибирский медицинский журнал. - 2017. - №1. - С. 5-12.
- [178]. Туровская Е.Ф. Современные представления о патогенетических механизмах боли при остеоартрозе / Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева, Е.Г. Филатова // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №4. – С. 438-444.
- [179]. Ультрафонофорез с гелем, содержащим гиалуроновую кислоту, при остеоартрите коленных суставов с периартритом / О.Н. Аношенкова[и др.] // Современная ревматология. – 2018. – №12 (4). - С. 112-117.
- [180]. Урясьев О.М. Остеоартрит: патогенез, диагностика, лечение / О.М. Урясьева, Н.К. Заигрова // Земский врач. – 2016. - №1-2 (29-30). – С. 27-35.
- [181]. Усова Е.В. Минеральная плотность кости и факторы риска остеопороза у женщин в постменопаузе с остеоартритом коленного сустава / Е.В. Усова, Ю.В. Аверкиева, Т.А. Раскина // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (5). – С. 621.
- [182]. Факторы, влияющие на эффективность терапии у больных ревматоидным артритом: роль коморбидной психической и соматической патологии / А.А. Абрамкин [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (4). – С. 439-448.
- [183]. Фармакоэкономика и фармакоэпидемиология — практика приемлемых решений. / Под ред. В.Б.Герасимова //. — М.: Медицина. - 2005. — 352с.
- [184]. Фармакоэкономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных лекарственных средств в терапии ревматоидного артрита / Л.Ю. Широкова [и др.] // Фундаментальные исследования. - 2015. - №1. - С. 740-743.

- [185]. Федосеев В.Ф. Исследование когнитивных функций у пациентов, страдающих ревматоидным артритом / В.Ф. Федосеев, Е.А. Груница // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (5). – С. 621-622.
- [186]. Физико-иммунологические характеристики суставной жидкости при применении PRP и комбинированных гликозамингликанов у пациентов с остеоартритом коленного сустава / Л.Ю. Широкова [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С.88-89.
- [187]. Филатова Е.С. Комплексная терапия хронического болевого синдрома у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Е.С. Филатова, Е.Ф. Туровская, Л.И. Алексеева // Эффективная фармакотерапия. 2017- №19. - С. 18-25
- [188]. Филимонова О.Г. Психоэмоциональные нарушения у больных остеоартритом / О.Г. Филимонова, Е.Н. Чичерина, С.Н. Бетехтина // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 80-81.
- [189]. Хохлов А.Л. Клинико-экономический анализ различных методик восстановительного лечения остеоартроза / А.Л. Хохлов, Л.А. Барбакадзе, Л.А. Лисенкова // Проблемы стандартизации в здравоохранении. - 2008. - №11. - С. 30-34.
- [190]. Цветкова Е.С. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов / Е.С. Цветкова, Н.Г. Иониченок, Л.Н. Денисов // Научно-практическая ревматология. - 2015. - № 1 (53) - С. 63-168.
- [191]. Цветкова Е.С. Фармакоэкономический анализ применения препарата Мовалиса у больных остеоартрозом и ревматоидным артритом / Е.С. Цветкова, Д.Ю. Белоусов, Е.В. Афанасьева // Качественная клиническая практика. - 2015. - №1. - С. 1-10.
- [192]. 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.

- [193]. Цурко В.В. Остеоартрит: ведение пациентов и приверженность к лечению / В.В. Цурко, Е.А. Замятина, Г.Г. Багирова // Медицинский совет. – 2017. - №20. – С. 134-137.
- [194]. Черкашина И.В. Персонализированная реабилитация больных с заболеванием суставов: автореф. дисс... канд. мед наук / И.В. Черкашина. – Санкт-Петербург. – 2017. – 24 с.
- [195]. Чичасова Н.В. Лечение больных остеоартрозом: место медленнодействующих препаратов / Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова // Современная ревматология. – 2015. - № 9 (2). – С. 66-74.
- [196]. Чичасова Н.В. Рекомендации ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты / Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова // Современная ревматология. - 2015. - №9 (4). - С. 37-43.
- [197]. Шамуилова М.М. Морфофункциональная характеристика особенности фармакотерапии остеоартроза у больных с сердечно-сосудистой патологией: дисс ... доктора мед. наук / М. 2012. - 189 с.
- [198]. Шарапова Е.П. Диацереин в лечении остеоартрита у больных с коморбидностью / Е.П. Шарапова, Л.И. Алексеева, А.М. Лиля // Современная ревматология. – 2018. – №12 (4). – С. 54-58.
- [199]. Шарапова Е.П. Оценка эффективности и безопасности диацереина у пациентов с остеоартрозом тазобедренных суставов / Е.П. Шарапова, Н.Г. Кашеварова // Медицинский совет. - 2017. - (IS).- С. 84-90.
- [200]. Шилкина Н.П. Факторы формирования суточного профиля артериального давления у больных ревматоидным артритом / Н.П. Шилкина, И.Е. Юнонин, Э.В. Михайлов // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2).. – С. 88-89.
- [201]. Эффективность и безопасность ацеклофенака в реальной клинической практике: результаты российского многоцентрового исследования «НОТА»/ Е.Ю. Погожева [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2018. – №56 (3, прил. 2). – С. 65-66.

- [202]. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов / Л.И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. - 2017. - №11 (3). - С. 50-57.
- [203]. Эффективность и безопасность новой схемы применения препарата Алфлутоп у пациентов с остеоартритом / Е.А. Таскина [и др.] // Современная ревматология. - 2019. - №13 (S1). - С. 33.
- [204]. Ягудина Р.И. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации / Р. И. Ягудина, И.Ю. Зинчук, М.М. Литвиненко // Фармакоэкономика: современная фармакоэкономика и эпидемиология. - 2012. - №1. - С. 4-6.
- [205]. Ягудина Р.И. Определение «порога готовности платить» в России, в Европейских странах и в странах СНГ / И.Р. Ягудина, А.Ю. Куликов // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. — 2011. — Т. 4. — №1. — С.7-13.
- [206]. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting / O. Bruyere [et al.] // Semin Arthritis Rheum. - 2016. - V. 45(4 Suppl).- P. 3-11.
- [207]. A current review of molecular mechanisms regarding osteoarthritis and pain / A.S. Lee [et al.] // Gene. - 2013 Sep 25. - V. 527(2). - P. 440-447.
- [208]. A systematic review of the relationship between subchondral bone features, pain and structural pathology in peripheral joint osteoarthritis / A.J. Barr [et al.] // Arthritis Res Ther. - 2015. - V.25. - P. 17-28.
- [209]. Altman R.D. Assessment of clinical practice guideline methodology for the treatment of knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronic acid / R.D. Altman, E. Schemitsch, A. Bedi // Semin Arthritis Rheum.- 2015. - V. 45(2). - P. 132-139.
- [210]. Altman R.D. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review / R.D. Altman // BMC Musculoskelet Disord. - 2015 Oct. 26.- V.- 16. - P. 321.

- [211]. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.*- 2016. - V. 46 (5). - P. 234–236.
- [212]. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.*- 2014. - V. 44(3). - P. 253–264.
- [213]. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients with Osteoarthritis: A Population based, Nested Case-control Study / P. Caridad [et al.] // *Clinical Therapeutics.*-2018. - V. 40(2). - P. 270-283.
- [214]. Analysis for Prognostic Factors from a Database for the Intra-Articular Hyaluronic Acid (Euflexxa) Treatment for Osteoarthritis of the Knee / R.D. Altman [et al.] // *Cartilage.* -2016. - V. 7(3). - P. 229-237.
- [215]. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis / P. Baudart [et al.] // *RMD Open.*-2017// - V.3: e000442.
- [216]. Association between subchondral bone structure and osteoarthritis histopathological grade / M.A. Finnilä [et al.] // *J Orthop Res.*-2016. - May 26.
- [217]. Association between the severity of symptomatic knee osteoarthritis and cumulative metabolic factors / E. Yasuda [et al.] // *Aging Clin Exp Res.* - 2017 Jul 31.
- [218]. Basic science of articular cartilage / C.B. Carballo [et al.] // *Clin Sports Med.* - 2017 . - V. 36(3). - P. 413-425.
- [219]. Boutens L. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity /L.Boutens, R. Stienstra // *Diabetologia.* - 2016 . - V. 59(5). - P. 879-894.
- [220]. Burmester G.R, Pope J.E. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet.* 2017;389(10086):2338-2348.
- [221]. Carbone A. Review of current understanding of posttraumatic osteoarthritis resulting from sports injuries / A. Carbone , S. Rodeo // *J Orthop Res.*- 2017 . - V. 35(3). - P. 397-405.

- [222]. Carla R. Scanzello. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis /R. Carla Scanzello // *Curr Opin Rheumatol.* - 2017 Jan. - V/ - 29 (1). - P. 79-85.
- [223]. Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis / R. Chadha // *J. Orthop.* - 2016 Jul. - V. 13(4). – P. 347-351.
- [224]. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis / M.C. Laiguillon [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2015. - V. 23(9). - P. 1513-1522.
- [225]. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease / S. Farnaghi [et al.] // *Int J. Rheum Dis.* - 2017 Feb. – V. 20 (2). – P. 131-140.
- [226]. Chondroitin for osteoarthritis / J.A. Singh [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* - 2015. - 1. CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
- [227]. Chondroprotective effects of high-molecular-weight cross-linked hyaluronic acid in a rabbit knee osteoarthritis model / S. Elmorsy [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.*- 2014. - V. 22(1). - P. 121-127.
- [228]. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / X. Jin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*-2015. - V.74(4). - P. 703-710.
- [229]. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib / M.C. Hochberg [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2016. - № 75. - P. 37-44.
- [230]. Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in the Elderly / S. Wongrakpanich [et al.] // *Aging Dis.* - 2018;. - V. 9(1). - P. 143-150.
- [231]. Conservative management of tendinopathies around hip / A. Frizziero [et al.] // *Muscle Ligament Tissue J.*-2016 . - V. 6(3). - P. 281-292.
- [232]. Coronary flow reserve in systemic rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis / G.L. Erre[et al.] // *Rheumatol Int.* - 2018. - May 7.
- [233]. Courties A. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? /A. Courties, J. Sellam // *Diabetes Res Clin Pract.* - 2016. - V. 122. - P. 198-206.

- [234]. Damage-associated molecular patterns in the pathogenesis of osteoarthritis: potentially novel therapeutic targets / J.H. Rosenberg [et al.] // *Mol Cell Biochem.*-2017: May 4.-doi: 10.1007/s11010-017-3047-4 [Epub ahead of print].
- [235]. De Vos B.C. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women / B.C. De Vos, M.L.A. Landsmeer, M. van Middelkoop // *Rheumatology (Oxford)*. - 2017 . - V. 56(8). - P. 1326-1334.
- [236]. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee / F.P. Luyten [et al.] // *Knee Surg Sports TraumatolArthrosc.* - 2012. - V. 20(3). - P. 401-406.
- [237]. Dell`Isola A. Classification of patients with knee osteoarthritis in clinical phenotypes: data from the osteoarthritis initiative / A. Dell`Isola, M. Steultjens M // *PLoSOne*. 2018 Jan 12;13 (1).
- [238]. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO / K. Pavelka [et al.] // *Drugs Aging*.-2016. - № 33(2). - P. 75-85.
- [239]. Do early life factors affect the development of knee osteoarthritis in later life: a narrative review / D. Antony [et al.] // *Arthritis Res. Ther.*-2016. - V.18(1). - P. 202-208.
- [240]. Does metabolic syndrome or its individual components affect pain and function in knee osteoarthritis women? / F. Abourazzak [et al.] // *Curr Rheumatol. Rev.*-2015 May 21.
- [241]. Early knee osteoarthritis / M. Favero [et al.] // *RMD Open*. - 2015 Aug 15-1(Suppl 1).
- [242]. Effect of diacerein as an add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and inadequate glyceemic control / M.M. Villar [et al.] // *Arch Endocrinol Metab.*- 2017 Mar-Apr. - V. 61(2). - P. 188-192.
- [243]. Effect of intraarticular triamcinolone vs saline on knee cartilage volume and pain in patients with knee osteoarthritis: A randomized clinical trial / T.E. McAlindon [et al.] // *JAMA*. - 2017. - V. 317(19). - P. 1967-1975.

- [244]. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASsus) study / L.G. Rowati [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2016. - № 45 (4). - P. 34-41.
- [245]. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid and corticosteroid for knee osteoarthritis: A meta-analysis / W.W. He [et al.] // *Int J Surg.* - 2017, Mar. - V. 39. - P.95-103.
- [246]. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys / J.P. Pelletier [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.*-2016. - V. 45(4Suppl). - P. 22-77.
- [247]. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: a Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials / G. Honvo [et al.] // *Adv. Ther.* - 2019. - V. 36 (5). - P. 1085-1099.
- [248]. Erosive osteoarthritis: a more severe form of radiographic hand osteoarthritis rather than a distinct entity? / M. Marshall [et al.] // *Ann Rheum.* - 2015. -V. 74(1). - P. 136-141.
- [249]. Erosive osteoarthritis: a systematic analysis of definitions used in the literature / D .J. Gazeley DJ [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2017 Feb. - V. 46 (4). - P. 395-403.
- [250]. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update / M.A. Stoffer [et al.] // *Ann Rheum Dis.*-2016. - V. 75. - P. 16-22.
- [251]. Fautrel B. Therapeutic strategy for rheumatoid arthritis patients who have achieved remission / B. Fautrel // *Joint Bone Spine.*-2018.
- [252]. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort / J.Martin-Pelletier [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*-2015. - V. 74(3). - P. 547–556.
- [253]. Freire M.O. Natural resolution of inflammation / M.O. Freire, T.E. van Dyke // *Periodontol 2000.*-2013 Oct. - V. 63(1). - P. 149-164.

- [254]. French H. P. Prevalence of neuropathic pain in knee or hip osteoarthritis a systematic review and meta-analysis / H.P. French, K.M. Smart, F. Doyle // *Semin Arthritis Rheum.* - 2017, Aug. - V. 47 (1). - P. 1-8.
- [255]. French section of osteoarthritis: adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial / X. Chevalier[et al.] // *Ann Rheum Dis.*- 2015. - V. 74(9). - P. 1697-1705.
- [256]. Fu Y. Obesity, osteoarthritis and aging: The biomechanical links. *Mechanobiology of obesity and related diseases* / Y. Fu, T.M. Griffin // Springer International Publishing. - 2015.- P. 181-201.
- [257]. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens / M. Fransen [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2015. - № 74 (5). - P. 851-858.
- [258]. Harirforoosh S. Advers effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications / S. Harirforoosh, W. Asghar, F. Jamali // *J Pharm Pharm Sci.*-2013. - V. 16. - P. 821-847.
- [259]. Henrotin Y. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? / Y. Henrotin, M. Marty, A. Mobasher // *Maturitas.* - 2014. - V. 78. - P. 184—187.
- [260]. Hochberg M.C. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip and knee / M.C. Hochberg // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr; 64 (4): 465 – 474.
- [261]. Hyaluronic acid versus plateletrich plasma: A prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis / B.J. Cole [et al.] // *Am J Sports Med.*- 2017. - V. 45(2). - P. 339-346.
- [262]. Hylan G-F 20 attenuates posttraumatic osteoarthritis progression: Association with upregulated expression of the circadian gene NPAS2 / C.C. Liu [et al.] // *Life Sci.*-2015. - V. 15. - P. 141-144.

- [263]. Hylan G-F 20 Versus Low Molecular Weight Hyaluronic Acids for Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis / H. Zhao [et al.] // *Bio Drugs*. - 2016. - V. 30(5). - P. 387-396.
- [264]. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature / A. Dell'Isola [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. 2016.
- [265]. Incidental meniscal findings on knee MRI in middle-aged and elderly persons / M. Englund [et al.] // *N Engl J Med*. - 2008. - V. 359(11). - P. 1108-1115.
- [266]. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative / J.B. Driban [et al.] // *Clin Rheumatol*. - 2016 . - V.35(6). - P. 1565-1571.
- [267]. Intraarticular corticosteroid for knee osteoarthritis / Jüni [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. - 2015, Oct 22 (10): CD 008609.
- [268]. Is synovial macrophage activation the inflammatory link between obesity and osteoarthritis? / A.R. Sun [et al.] // *Curr Rheumatol Rep*.-2016. - V. 18(9). - P. 5763.
- [269]. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Waking Disability, NSAIDs use and all-cause mortality population-based Wuchuan Osteoarthritis Study / O. Liu [et al.] // *Sci Rep*. - 2017. - V. 7(1). - P. 3309.
- [270]. Komori T. Cell death in chondrocytes, osteoblasts, and osteocytes / T. Komori // *Int J Mol Sci*.-2016 Dec 6;17(12). pii: E2045.
- [271]. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis / W.H. Robinson [et al.] // *Nat Rev Rheumatol*. - 2016 . - V. 12(10). - P. 580-592.
- [272]. Madry H. Biological aspects of early osteoarthritis / H. Madry, F.P. Luyten, A. Facchini // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. - 2012. - V. 20(3). - P. 407-422.
- [273]. Mathiessen A. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications / A. Mathiessen , P.G. Conaghan // *Arthritis Res Ther*.- 2017 . - V. 19(1). - P. 1229-1239.
- [274]. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study / K. Tootsi [et al.] // *Scand J. Clin Lab Invest*.-2017 Jul 24. - P.1-7.
- [275]. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis / A. Courties // *Osteoarthritis Cartilage*. - 2015. - V. 23(11).- P. 1955-1965.

- [276]. Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function / H. Li [et al.] // *Ann Transl Med.* - 2016. - V. 4(7). - P. 133.
- [277]. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: A meta-analysis / H. Wang [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2016:7242478.
- [278]. NASHA hyaluronic acid vs. methylprednisolone for knee osteoarthritis: a prospective, multi-centre, randomized, non-inferiority trial /R. Leighton [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2014, Jan; V.- 22 (1). - P. 17-25.
- [279]. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: Methods, evidence and recommendations. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014.
- [280]. Nelson F.R.T. The Value of Phenotypes in Knee Osteoarthritis Research / F.R.T. Nelson [et al.] // *Open Orthop J.* - 2018, Mar 16. - V. 12. - P. 105-114.
- [281]. Non-surgical treatments for the management of early osteoarthritis /G. Filardo [et al.] // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.*-2016. - V.24(6). - P.1775-1785.
- [282]. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. Mc. Alindon [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2014. - V. 22(3). - P. 363-388.
- [283]. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T.E. Mc. Alindon [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2016. - V. 23(4). - P. 286-299.
- [284]. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following Systematic cumulative update of research published through January 2011 / W. Zhang [et al.] // *Osteoarthr Cartil.* - 2012. - V.20. - P. 464—487.
- [285]. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III. Changes in evidence following Systematic cumulative update of research published through January 2009 / W. Zhang [et al.] // *Osteoarthr Cartil.* - 2010. - V.18. -P. 476—499.
- [286]. Oral Administration of Glucosamine Improves Vascular Endothelial Function by Modulating Intracellular Redox State / A. Katoh [et al.] // *Int Heart J. Ass.*-2017. - V. 58 (6). - P. 926-932.

- [287]. Osteoarthritis ,a disease of the joint as an organ / R.F. Loeser [et al.] // *Arth. Rheum.* - 2012. - № 64 (6). - P. 1697-1707.
- [288]. Osteoarthritis / J. Martel-Pelletier [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* - 2016 Oct 13;2:16072.
- [289]. Osteoarthritis year in review 2016: imaging / M. Boesen [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2017. - V. 25(2). - P. 216- 226.
- [290]. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial / S.R. Kingsbury [et al.] // *Trials.* - 2015. - V. 4. - P. 16:77.
- [291]. Paracetamol : not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies / E. Roberts [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2016. - № 75 (3). - P. 552-559.
- [292]. Peluso R. Mud-bath therapy and oral glucosamine sulfate in patients with knee osteoarthritis: a randomized, controlled, crossover study / R. Peluso, F. Caso, L. Costa // *ClinExpRheumatol.*-2016. - V. 34(4). - P. 618-624.
- [293]. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes / B. Steinecker-Frohnwieser [et al.] / *BiochemBiophys Rep.* – 2017. – V. 1 (11) // - P. 154-160.
- [294]. Pre-radiographic osteoarthritic changes are highly prevalent in the medial patella and medial posterior femur in older persons: Framingham OA study / D. Hayashi [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage* .-2014. - V. 22(1). - P. 76-83.
- [295]. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from Epi Reumat Pt - a national health survey / J.C. Branco [et al.] // *RMD Open.* - 2016. - Jan 19. - V2(1).
- [296]. Prognosis of Pain and Physical Functioning in Patients With Knee Osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / M. De Rooij [et al.] / *Arthritis Care Res (Hoboken)* // - 2016. - V. 68 (4). - P. 481-492.

- [297]. Reginster J.L. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms / J.L.Reginster, O. Bruyere, C. Cooper // *Ann Rheum Dis.* - 2017.- V.4 (22). - P. 267-275.
- [298]. Relationship between body adiposity measures and risk of primary knee and hip replacement for osteoarthritis: a prospective cohort study / Y. Wang [et al.] // *Arthritis Res Ther.* - 2009. –V. 11 (2). – P. 31.
- [299]. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R.R. Bannuru [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2014. - № 43 (5). - P. 593-599.
- [300]. Resolution of inflammation: What controls its onset? / M.A. Sugimoto [et al.] // *Front Immunol.* -2016 Apr 26;7:160.
- [301]. Rhein: a review of pharmacological activities. / Zhou YX [et al.] // *Evid Based Complement Alternat Med.*-2015;2015:578107.
- [302]. Rheumatoid arthritis and risk of cardiovascular disease / P.W. Meyer [et al.] // *Cardiovasc J Afr.*-2018. - Mar 27. - V. 29. - P. 1-5.
- [303]. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: A systematic review and meta-analysis / M. Blagojevic [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* - 2010 Jan. – V.18 (1). – P. 24-33.
- [304]. Risk factors predicting radiological progression of knee osteoarthrosis /L.I. Alekseeva [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2018. - 77 (Suppl): A797.
- [305]. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials / P. Eriksen [et al.] // *Arthritis Care Res (Hoboken).* - 2016. - № 66 (12). - P. 1844-1855.
- [306]. Rowbotham E.L. Magnetic resonance imaging of arthritis of the knee / T.L. Rowbotham, A.J. Grainger // *Semin Musculoskelet Radiol.* - 2017. - V. 21(2). - P. 113-121.
- [307]. Runhaar J. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis

from the OA trial bank / J. Runhaar, R. Rozendaal, M. van Middelkoop // *Ann Rheum Dis.*- 2017. - V. 76(11). - P. 1862-1869.

[308]. Scanzello C.R.. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis / C.R. Scanzello // *Curr Opin Rheumatol.*-2017 . - V. 29(1). - P. 79-85.

[309]. Sensitization and serological biomarkers in knee osteoarthritis patients with different degrees of synovitis / K.K. Petersen [et al.] // *Clin J Pain.*-2016 . - V. 32(10). - P. 841-848.

[310]. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: Results of a national survey / D. Shin // *J. Clin Endocrinol Metab.*-2014. - V. 99(9). – P. 3177-3183.

[311]. Significance of preradiographic magnetic resonance imaging lesions in persons at increased risk of knee osteoarthritis / L. Sharma [et al.] // *Arthritis Rheum.*-2014. - V. 66(7). - P. 1811-1819.

[312]. Stefano G.B. Hypoxia defined as a common culprit/initiation factor in mitochondrial-mediated proinflammatory processes / G.B. Stefano, R.M. Kream // *Med Sci Monit.*-2015: May. - V. 22(21). - P. 1478-1484.

[313]. Symptoms of depression and anxiety predict treatment response and long-term physical health outcomes in rheumatoid arthritis: secondary analysis of a randomized controlled trial / F. Matcham [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. - 2015. - V.55(2). - P. 269-278.

[314]. Systemic and local adipose tissue in knee osteoarthritis /E. Belluzzi [et al.] // *J Cell Physiol*. - 2017. - V. 232(8). - P. 1971-1978.

[315]. The effects of adipokines on cartilage and meniscus catabolism / A.L. McNulty [et al.] // *Connect Tissue Res.* – 2011. – V. 52 (6). – P. 523-533.

[322]. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study / M. Cross [et al.] // *Ann Rheum Dis*. - 2014. - V. 73 (7). - P. 1323-1330.

[316]. The temporal effect of platelet-rich plasma on pain and physical function in the treatment of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / L. Shen [et al.] // *J. Orthop Surg Res*. - 2017. - V. 12(1). - P.16.

- [317]. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee / F.P. Luyten [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* - 2017: Aug. 9.
- [318]. Treating rheumatoid arthritis to target 2012 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.*-2014. - V.69. - P. 18-29.
- [319]. Treating rheumatoid arthritis to target 2014 update of the recommendations of an international task force / J.S. Smolen [et al.] // *Ann Rheum Dis.*-2016. - V.75. - P. 3-15.
- [320]. Treatment of chronic low back pain – new approaches on the horizon / N.N. Knezevic [et al.] // *J Pain Res.* - 2017. - V. 10(10). - P. 1111-1123.
- [321]. Treatment options for patellar tendinopathy: A systematic review / J.S. Everhart [et al.] // *Arthroscopy.* - 2017. - V. 33(4). - P. 861-872.
- [322]. Treat-to-target therapy does not prevent excessive progression of carotid intima media thickness during the first year of therapy in early rheumatoid arthritis / A. Raczkiwicz [et al.] // *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* - 2016. - V.1. - P. e36-e43.
- [323]. Treat-to-target in rheumatoid arthritis: facts, fiction or hypothesis / D.H. Solomon [et al.] // *Arthritis Rheum.* - 2014. - V. 66(4). - P. 775-782.
- [324]. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. N. Bellamy (et al.) / *J. Rheumatol.* - 1988. - V.15 (12). - P. 1833-1842.
- [325]. Velasquez M.T. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? / M.T. Velasquez, J.D. Katz // *Metab Syndr Relat Disord.* – 2010. - V. 8(4). – P. 295-305.
- [326]. Waddell D.D. Delayed total knee replacement with HylanG-F 20 / D.D. Waddell, B. Joseph // *J. Knee Surg.*- 2016. - V. 29(2). - P. 159-68.
- [327]. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis / S.R. Q Connor [et al.] // *Arch. Med. rehabil.* - 2015. - Vol.96. - P. 724-734.
- [328]. Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: An open-label randomized controlled trial / J. Wang // *J. Int Med Res.* 2017 Jan 1:300060517723182.

Публикации по теме диссертации

Статьи в рецензируемых журналах:

[1-А] Давлатзода А.Д. Анализ и сравнительная оценка эффективности применения современных симптом – и структурно-модифицирующих препаратов у больных первичным ОА коленных суставов I - III стадии / А.Д. Давлатзода, Ё.У. Саидов, Д.А. Халилова // Авчи Зухал. - 2021. - № 2. – С. 27-34.

[2-А] Давлатзода А.Д. Первичный ОА: вопросы распространенности, возможные этиопатогенетические аспекты, диагностики, коморбидности и ведения больных – современное состояние вопроса / Ё.У. Саидов, Р.Н. Зубайдов, Б.Д. Назаров // Авчи Зухал. - 2021. - № 1. – С. 130-136.

[3-А] Давлатзода А.Д. Сравнительный клинико-фармакоэкономический анализ и оценка эффективности комплексной терапии у больных первичным ОА коленных суставов I-III стадии, основанной на современной терапевтической стратегии заболевания / Ё.У. Саидов, Х.Р. Махмудов, Р.Д. Джамолова // Вестник Авиценны. 2021. - № 4 (23). – С. 520-531.

[4-А] Давлатзода А.Д. Современные подходы к ранней диагностики первичного остеоартрита коленных суставов в реальной клинической практике / А.Д. Давлатзода // Авчи Зухал. - 2022. - № 1. – С. 31-37.

Статьи и тезисы в сборниках конференции:

[5-А] Давлатзода А.Д. Первичный ОА коленных суставов: современные подходы к ранней диагностике и оценки коморбидного фона / Х.Р. Махмудов, К.О. Шарифов // Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. - 2020. – С. 57.

[6-А] Давлатзода А.Д. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности моно – и комбинированной терапии артра с остенилом у больных первичным ОА коленных суставов / Х.Р. Махмудов, К.О. Шарифов // Материалы XV научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. - 2020. – С. 58.

[7-А] Давлатзода А.Д. Комплексная оценка эффективности применения современных симптом – и структурно-модифицирующих препаратов у больных

первичным ОА КС I - III стадий / Х.Р. Махмудов, К.О. Шарифов // Материалы XVI научно-практической конференции молодых ученых и студентов ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе. - 2021. – С. 432.

[8-А] Давлатзода А.Д. Комплексная и сравнительная оценка эффективности применения современных симптом – и структурно-модифицирующих препаратов у больных первичным ОА КС I - III стадий / Ё.У. Саидов, Д.А. Халилова, О.Р. Ризоева // Научно-практическая ревматология (Тезисы VIII Съезда ревматологов России). – 2021. – 59 (4), С. 494.

[9-А] Давлатзода А.Д. Анализ и оценка эффективности активной комбинированной терапии у больных первичным ОА КС с помощью индекса WOMAC в реальной клинической практике / Ё.У. Саидов, О.Р. Ризоева, Н.Х. Кулиева // Материалы международной научно-практической конференции (68-ой) ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе, 2020. – С. 148-150.

[10-А] Давлатзода А.Д. Оценка эффективности применения современных классификационных критериев раннего первичного ОА КС в реальной клинической практике / Ё.У. Саидов, Б.Д. Назаров, И.Н. Щербинина // Материалы международной научно-практической конференции (68-ой) ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино». – Душанбе, 2020. – С. 147-148.