

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ГЕТМАНОВА

Нина Александровна

**СТРУКТУРА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН  
С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ**

14.01.04 — Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
д-р мед. наук, проф.  
Надежда Владимировна ИЗМОЖЕРОВА

Екатеринбург—2017

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Коморбидность при ревматических заболеваниях.....	10
1.2. Распространенность остеоартроза у женщин в постменопаузе.....	12
1.3. Остеоартроз и коморбидность.....	15
1.3.1. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания.....	18
1.3.2. Остеоартроз и ожирение.....	19
1.3.3. Остеоартроз и сахарный диабет 2 типа.....	21
1.3.4. Остеоартроз и остеопороз.....	22
1.4. Остеоартроз и депрессивные расстройства. Когнитивная функция и качество жизни.....	23
1.5. Особенности ведения женщин с остеоартрозом и коморбидной патологией в постменопаузе. Особенности коррекции артериального давления в условиях приема нестероидных противовоспалительных препаратов и снижение сердечно-сосудистого риска у женщин с остеоартрозом.....	25
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	30
2.1. Дизайн исследования.....	30
2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.....	34
2.3. Методы математической обработки материала.....	
Глава 3. СТРУКТУРА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ.....	43
3.1. Частота выявления остеоартроза у женщин в постменопаузе	45
3.2. Структура и частота выявления коморбидных заболеваний у женщин с остеоартрозом.....	52

3.3. Оценка частоты маркеров дисплазии соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом в климактерическом периоде.....	54
3.4. Влияние первичного остеоартроза на качество жизни женщин в климактерическом периоде.....	59
Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОСТЕОАРТРОЗОМ.....	64
4.1. Сравнительная оценка результатов суточного мониторинга артериального давления женщин в климактерическом периоде в зависимости от наличия остеоартроза.....	65
4.2. Влияние тяжести остеоартроза на показатели суточного мониторинга артериального давления.....	70
4.3. Влияние коморбидной патологии на показатели суточного мониторинга артериального давления.....	75
4.4. Влияние приема нестероидных противовоспалительных препаратов на артериальное давление на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии.....	80
Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	100
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	151

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Во время менопаузального перехода возрастает заболеваемость болезнями сердечно-сосудистой системы, в этот же период также увеличивается частота развития суставной патологии. Остеоартрозом коленных суставов страдает каждый пятый житель планеты [166]. Данное заболевание является самым частым среди патологии опорно-двигательного аппарата в разных странах мира [167; 168], число больных ОА постоянно растет, к примеру, за 5 лет в США в 5 раз увеличилось количество пациентов с коленным ОА на 42% [169]. По данным официальной статистики Минздрава РФ, число больных, обратившихся с этой патологией впервые, ежегодно увеличивается: в 2011 г. данный показатель составлял 650,5 на 100 тыс. населения и к 2012 г. он вырос до 665,1 на 100 тыс. [353]. Однако следует отметить, что включены в статистику лишь пациенты, обратившиеся в то или иное лечебное учреждение. Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартроза (ОА) в популяции приводит к их частому сочетанию [182].

ОА занимает четвертое место среди причин нетрудоспособности в мире [144]. В развитых странах ОА является одним из самых инвалидизирующих заболеваний с высокими прямыми и непрямыми медицинскими затратами [3; 422]. Данное заболевание наиболее часто вызывает нетрудоспособность по всему миру. Большое эпидемиологическое исследование в США выявило рентгенологические признаки ОА, по крайней мере, одной суставной группы, у  $\frac{1}{3}$  взрослых в возрасте 25-74 лет [4; 5]. У женщин данное заболевание встречается чаще [6].

По данным исследования, проведенного в Англии посредством почтового опроса 26 000 человек старше 50 лет, среди 72% заполнивших форму у половины был остеоартроз суставов хотя бы одной из четырех зон (кисти, тазобедренный сустав, колени, стопы) и у 22% опрошенных был инвалидизирующий ОА [198]. ОА занимает 11 место среди причин нетрудоспособности [199].

В США ежегодно по поводу артрита госпитализируются 750 000 пациентов, прямые медицинские затраты на лечение данного заболевания выросли с 51 миллиарда \$ в 1997 году до 81 миллиарда \$ в 2003 году [14]. Прямые затраты на лечение пациентов с остеоартрозом составляли в 2005 году 11542 \$ на пациента, что примерно в два раза выше, чем у аналогичных пациентов без данного заболевания, в частности это связано с более высокой встречаемостью сопутствующей патологии [15; 16].

В г. Иркутске прямые и непрямые экономические затраты на одного работающего больного ОА составляли 178 300,9 руб. в год, для неработающих инвалидов — 1 211 185,8 руб., что наносит большой экономический вред [165].

При коленном остеоартрозе снижается количество «качественно прожитых лет», преимущественно за счет того, что данное заболевание ухудшает КЖ, напрямую не влияя на смертность [46].

Современные рекомендации по лечению ОА включают модификацию факторов риска, включающих диетические рекомендации и ЛФК [354].

ОА является одним из заболеваний с высокой коморбидностью [230-234]. Наличие у одного пациента нескольких заболеваний является проблемой современного общества [259]. Среди пожилых пациентов коморбидность часто приводит к полипрагмазии [260; 261]. ОА — одно из заболеваний с высоким индексом коморбидности [346], по данным последних исследований, от 68% до 85% пациентов с ОА имеют сопутствующие заболевания [347-350]. Сочетание ОА с другими заболеваниями повышает расходы системы здравоохранения на лечение данной группы пациентов [262]. Наиболее часто ОА сопутствуют сахарный диабет 2 типа, АГ, сердечно-сосудистые заболевания; также часто у пациентов с ОА встречаются другие заболевания, сопровождаемые избыточным весом и болью в спине [346; 349; 351]. Сопутствующие заболевания еще больше ограничивают физическую активность пациентов с ОА, а также ведут к усилению болевого синдрома при ОА коленных и тазобедренных суставов [350; 352].

## **Цель исследования**

На основе комплексного подхода оценить частоту выявления заболеваний внутренних органов, влияние сочетанной соматической патологии на качество жизни, психоэмоциональный статус, выявить особенности артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе с первичным остеоартрозом и возможности ее коррекции с учетом коморбидной патологии.

## **Задачи исследования**

1. Оценить частоту выявления заболеваний внутренних органов и значения индекса Чарлсон у женщин с первичным ОА в постменопаузе.
2. Оценить влияние ОА на тяжесть менопаузальных расстройств, КЖ и эмоциональное состояние женщин.
3. Оценить частоты выявления маркеров дисплазии соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом.
4. Установить особенности АД у женщин с ОА, а также влияние тяжести ОА, индекса Чарлсон на показатели суточного мониторирования АД.
5. Выявить влияние приема НПВП на уровень АД по данным СМАД у женщин с остеоартрозом в постменопаузе.

## **Научная новизна исследования**

Выполнена комплексная оценка частоты выявления и структуры коморбидной патологии у жительниц г. Екатеринбурга с клиническими проявлениями первичного ОА в постменопаузе. Впервые рассчитан индекс полиморбидности Чарлсон у данной категории пациентов.

Оценен суточный профиль АД в зависимости от наличия ОА и выраженности альгофункциональных нарушений при ОА, а также от приема НПВП, и с учетом полученных данных произведен подбор гипотензивной терапии, направленный на

коррекцию АД у женщин в климактерическом периоде с клиническими проявлениями ОА.

### **Практическая значимость работы**

У пациенток с ОА необходим комплексный подход к диагностике коморбидных заболеваний, целесообразно проводить подсчет значения индекса Чарлсон. Знание структуры соматической патологии позволит унифицировать сбор анамнеза у данной категории пациенток.

При лечении пациенток с ОА и АГ в постменопаузе для достижения целевых цифр АД необходимо в комплексе с гипотензивной терапией проводить эффективную терапию ОА, направленную на уменьшение выраженности альгофункциональных нарушений.

У женщин с ОА с АГ по возможности избегать приема НПВП внутрь, так как даже использование умеренных доз препаратов данной группы может существенно сказываться на контроле АД в течение суток.

При невозможности отмены НПВП у женщин с ОА и АГ, осуществлять более частый контроль за АД, в том числе с использованием СМАД, при необходимости с увеличением доз гипотензивных препаратов.

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

У женщин в постменопаузе с первичным ОА чаще выявляются заболевания внутренних органов, значения индекса коморбидности Чарлсон у данной категории пациенток существенно выше, чем у женщин без ОА.

В постменопаузе у женщин ОА является фактором риска существенного снижения КЖ, когнитивной функции, формирования депрессии, увеличения выраженности менопаузального синдрома.

У женщин с ОА выше частота маркеров дисплазии соединительной ткани, прежде всего висцеральных.

Наличие ОА, его тяжесть ОА отрицательно влияют на показатели суточного мониторинга АД у женщин с АГ и ОА, отрицательное влияние также оказывает высокая коморбидность.

Прием НПВП снижает эффективность фиксированной комбинации лизиноприл/амлодипин у женщин в постменопаузе с клиническими проявлениями ОА и препятствует достижению целевых цифр АД.

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в работу кардиологического отделения и отделения неотложной терапии МБУ ЦГКБ № 6 г. Екатеринбурга, медицинского центра ООО «Диагностика 2000» г. Екатеринбурга, АО «Медицинский центр ЧТПЗ» г. Первоуральска и в учебный процесс студентов лечебно-профилактического факультета на кафедре фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России (зав. кафедрой — д.м.н. Н.В. Изможерова).

### **Апробация работы**

Основные положения работы представлены на 66, 67, 70 Научной конференции молодых ученых и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, 2011, 2012, 2015 гг.), Европейской конференции по остеоартрозу и остеопорозу (Франция, г. Бордо, 2012), III Уральском медицинском форуме «Здоровая семья — здоровая Россия» (г. Екатеринбург, 2014 г.), конкурсе молодых ученых 9 Национального конгресса терапевтов (г. Москва, 2014 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2016 (г. Екатеринбург, 2016 г.), конкурсе молодых терапевтов III Съезда терапевтов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2016 г.).



## **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 5 — в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации научных результатов диссертации.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 154 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, в том числе главы «Обсуждение результатов исследования», выводов, практических рекомендаций. Список литературы содержит 383 источника, из них 92 отечественных автора и 291 зарубежный. Работа содержит 40 таблиц, 16 рисунков и 2 клинических примера.

## Глава 1.

# ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Коморбидность при ревматических заболеваниях

Врачи и ученые в последние годы все больше внимания уделяют коморбидности при ревматических заболеваниях, т.к. она влияет на качество жизни пациентов, эффективность терапии основного заболевания и его прогноз [362]. Например, при ревматоидном артрите высокая частота коморбидной патологии [410; 411], среднее число коморбидных заболеваний по данным исследований составляет 1.6 [363], и данный показатель увеличивается с возрастом пациента. Очевидно, чем больше число сопутствующих заболеваний у пациента, тем хуже его качество жизни, более высокие прямые и непрямые медицинские затраты, чаще госпитализации и выше риск смертности. Более того, обследование и лечение такого пациента представляет большую сложность. Например, диагностика инфаркта миокарда у пациентов с ревматоидным артритом более затруднительна чем в его отсутствии, т.к. протекает он чаще в виде безболевого формы. Необходимо диагностировать коморбидные заболевания и проводить их подсчет для более эффективного и персонализированного ведения пациентов.

Коморбидные заболевания различно влияют на клинические исходы [364]. Например, у ревматологических больных сопутствующие заболевания дыхательной и сердечнососудистой систем повышают риск смерти, а депрессия ассоциирована с нетрудоспособностью.

Наиболее частой коморбидной патологией при воспалительных заболеваниях суставов являются сердечно-сосудистые заболевания [365-367; 403; 406; 408; 318; 425; 426; 428]. На сегодняшний день Европейское общество кардиологов признало ревматоидный артрит фактором риска ССЗ [368]. В исследованиях последних лет показан повышенный СС риск у пациентов с ревматологическими заболеваниями, например, в исследовании, проведенном в Норвегии, включающем 3791 пациента, был установлен более высокий СС-риск у

пациентов с воспалительными заболеваниями суставов (ревматоидный, псориатический и анкилозирующий артриты) вне зависимости от возраста [369]. Повышенная смертность у пациентов ревматоидным артритом и системной красной волчанкой в большинстве случаев связана с сердечнососудистыми заболеваниями [370; 371]. Коморбидность ревматических и сердечнососудистых заболеваний связано в первую очередь с хроническим воспалением [372; 401; 405; 427], также роль играют низкая физическая активность [373; 374], повышенная жесткость сосудов [402] и прием пациентами с суставной патологией кортикостероидов и НПВП [374].

Патология почек также часто сочетается с ревматологическими заболеваниями [407; 409; 415]. По данным исследований, 18% пациентов ревматологических отделений имеют скорость клубочковой фильтрации 60 и менее мл/мин, что как минимум на 5% ниже популяционного показателя [375]. Причиной поражения почек могут быть вовлечение в воспалительный процесс данного органа, а также нефротоксическое действие препаратов, используемых в ревматологии [376].

В проспективном когортном исследовании 235 пациентов с ОА было показано, что у 7% пациентов развилась протеинурия и у 6% высокий уровень сывороточного креатинина, в ходе исследования также у 42% больных была зарегистрирована гематурия [377]. В исследовании MATRIX («Methotrexate and Renal Insufficiency» — Метотрексат и почечная недостаточность) повышение сывороточного креатинина было зарегистрировано у 19% пациентов, протеинурия, гематурия и лейкоцитурия — у 16%, 17% и 20% пациентов [378]. Коморбидность РА и почечной патологии повышает смертность у пациентов с РА [379]. При псориатическом и других спондилоартритах также регистрируется более высокий уровень сывороточного креатинина и протеинурия. Для них чаще коморбидными почечными заболеваниями являются IgA-нефропатия и амилоидная нефропатия [380]. У пациентов с СКВ в 50% случаев развивается волчаночный нефрит [381].

Онкологические заболевания также часто сопутствуют ревматологическим [382]. В метаанализе, включающем 13 исследований, показано, что у пациентов с

РА выше риск онкологических заболеваний. Наиболее часто встречаются лимфома, рак кожи и рак легких [382].

Язвенная болезнь желудка и ДПК также часто сопутствует ревматологическим болезням, что может быть следствием вовлечением данных органов в воспалительный процесс, либо следствием негативного действия лекарственных препаратов: НПВП и кортикостероидов [383-390].

Депрессивные расстройства часто сопутствуют ревматологическим заболеваниям, на развитие которых влияют возраст, длительность заболевания, интенсивность болевого синдрома и степень нетрудоспособности [399; 400; 413].

Проблема высокой коморбидности при ревматологических заболеваниях имеет многогранный характер, т.к. не только сопутствующая патология влияет на прогноз данных заболеваний, но и исходы коморбидных заболеваний также ухудшаются. Например, смертность от инфаркта миокарда выше у пациентов с РА [391]. Следовательно, изучение коморбидности при ревматологических заболеваниях является крайне важным и актуальным.

## **1.2. Распространенность остеоартроза у женщин в постменопаузе**

Остеоартроз (ОА) это наиболее частое мышечно-скелетное заболевание, которое характеризуется прогрессивной дегенерацией суставного хряща, экстрацеллюлярного матрикса суставных тканей, в особенности гиалинового хряща суставных поверхностей. [1; 17; 18] Среди взрослых пациентов ОА является одной из наиболее частых причин болевого синдрома и нетрудоспособности [196, 197].

Ежегодно возрастает количество исследований, которые на основании медицинских баз показывают долю ОА в популяции [199; 201; 202; 203; 412]. Например, по данным медицинской документации Британской Колумбии, Канады, доля ОА в 2000-2001 гг. 14,6 на 1000 с последующим ежегодным увеличением до 2008-2009 гг. на 2,5-3,3% [200]. У граждан США старше 45 лет у 16% был диагностирован симптоматический ОА коленных суставов и у 10% —

симптоматический ОА тазобедренных суставов [253; 254]. С каждым годом жизни риск развития ОА возрастает, и к 65 годам данным заболеванием страдают 60% мужчин и 70% женщин [299; 418].

ОА рассматривается как мультифакторное заболевание, развитию которого способствует как генетическая предрасположенность, так и влияние факторов окружающей среды [2; 19; 213].

Прогрессирование болезни приводит к функциональной недостаточности суставов, сопровождаемой болью [300]. ОА — дегенеративная суставная болезнь, поражающая суставной хрящ и многие прилегающие ткани. При ОА поражается и истончается суставной хрящ, утончается субхондральная пластинка, что приводит к структурным изменениям участка кости, расположенного субартикулярно, а также к образованию остеофитов, слабости связок и периферической мускулатуры, воспалению синовиальной оболочки, появлению кист в субхондральной кости [300; 301]. Клетки синовиальной оболочки и субхондральных остеобластов начинают продукцию цитокинов. В дегенерации хряща основную роль играют ИЛ1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  сокращение [301; 302]. Воспалительные цитокины дают сигнал к выделению хондроцитами ферментов, разрушающих хрящ [303].

Несколько исследований показывают, что в патогенезе ОА участвуют более 80 мутаций генов [218], наиболее частый из которых одиночный нуклеотидный полиморфизм, называемый rs143383 и ответственный за восстановление синовиальной оболочки сустава [219]. Ген рецепторов к витамину D также вовлечен в патогенез. [220]. Кроме того, большое число вовлеченных в патогенез ОА генов и разностороннюю природу заболевания, кажется интересным, что в манифестации ОА участвуют изменения в нескольких генах, а не только мутации в одном локусе [221].

ОА ассоциируется с хроническим воспалением низких градаций [19, 420]. Многие исследования показывают, что риск ОА выше у женщин. Так, в исследовании, проведенном в Испании, показано, что распространенность коленного ОА среди женщин составляет 8.3 на 1,000 человеко-лет и 4.6 на 1,000 среди мужчин [217]. Риск также увеличивается с возрастом [204; 205]. Данное

заболевание чаще возникает у женщин между 4 и 5ой декадами (старше 45 лет) жизни во время постменопаузы, чаще поражая бедренные, коленные суставы, суставы кистей и позвоночника [140; 251; 252]. У пожилых пациентов с возрастом увеличивается риск развития ОА коленных и тазобедренных суставов, наступление менопаузы повышает риск развития ОА суставов кистей [263]. Некоторые исследования показывают увеличение риска развития ОА у лиц с низким социально-экономическим статусом [214; 215; 216].

Также частота ОА выше у женщин, чем у мужчин, пик заболеваемости приходится на период постменопаузы [270-271; 277]. В популяционных исследованиях показано, что рентгенологически подтвержденный распространенный ОА у пациентов от 45-64 лет в 3 раза чаще встречается среди женщин [271]. Среди госпитализированных пациентов это соотношение достигает 1/10, с пиком заболеваемости в 50 лет [278]. Первые симптомы ОА коленных суставов встречаются раньше 50 лет у 58 % женщин и только у 20% мужчин [279]. У женщин более высокий риск развития ОА коленных, бедренных суставов и суставов кистей, в некоторых исследованиях даже показана более узкая суставная щель и более быстрое ее сужение при прогрессии ОА [264].

64% женщин с коленным ОА отмечают появление первых симптомов либо в перименопаузе, либо в течение 5 лет с наступления менопаузы или гистерэктомии. Неясно, связано ли это больше с возрастом, либо со снижением эндогенной продукции эстрогенов в период менопаузы [265-266].

Следует отметить, что среди многочисленных патофизиологических процессов, приводящих к развитию ОА, особую роль играет снижение продукции эстрогенов в период менопаузы [267]. Традиционно считалось, что, в отличие от воздействия на эндометрий, молочные железы и головной мозг, эстрогены не оказывают никакого влияния на соединительную ткань. Однако известно, что рецепторы к эстрогенам представлены в хондроцитах [272], в субхондральной кости [273], синовиоцитах [274], в фибробластах [275] и миобластах [276]. Роль эстрогенов в развитии ОА в постменопаузе и их влияние на его течение была изучена в ряде исследований. Изучена потенциальная роль эстрогенов в биологии

соединительной ткани, которая ведет к лучшему пониманию эффектов эстрогенов на соединительную ткань и сустав в целом [267-269]. Появляется все больше фактов, показывающих, что эстрогены играют важную роль в поддержании гомеостаза тканей сустава. Существенный рост заболеваемости ОА у постменопаузальных женщин [270-271], позволяет предположить взаимосвязь между ОА и возрастным снижением функции яичников. Эта ассоциация показывает, что эстрогены, вероятно, играют протективную роль, препятствуя развитию и прогрессированию ОА [270-271; 277-283; 288].

Дефицит эстрогенов в период менопаузы ведет к потере мышечной массы, и, как следствие, к значительному снижению мышечной функции [284]. Снижение силы в квадрицепсах у женщин является предиктором гонартроза [285]. Также женщины в период менопаузального перехода и в постменопаузе имеют более низкую мышечную массу тела в сравнении с женщинами в пременопаузе [286]. Варус-вальгусная деформации также чаще наблюдаются у женщин, чем у мужчин [287].

### **1.3. Остеоартроз и коморбидность**

Дефицит эстрогенов, развивающийся после наступления менопаузы, способствует как манифестации ОА, так и формированию широкого спектра соматических заболеваний. Более 55% пациентов с ОА имеют хотя бы одно сопутствующее хроническое заболевание [18]. Пациенты с ОА имеют более высокий риск развития коморбидных заболеваний, чем пациенты без ОА. [232; 235].

Описана коморбидность ОА с ожирением [145; 146; 147; 156; 158; 162; 416], такими хроническими заболеваниями как АГ [393], другими сердечно-сосудистыми и бронхолегочными заболеваниями, метаболическим синдромом [161], сахарным диабетом и другими эндокринными заболеваниями, наследственными нарушениями соединительной ткани, депрессией [230; 231-233; 236]. В США проведен анализ коморбидных заболеваний у 15 000 больных ОА в возрасте 65 лет

и старше: 80% из них страдают АГ, 31,3% — СД, 38% ХСН, 16,9% — ИБС, 17,3% — церебральные нарушения [153].

Опираясь на данные отечественных и зарубежных исследований, частота коморбидных состояний у пациентов с ОА варьирует для АГ от 52% до 58%, ИБС — 6-26%, остеопороз — 21%, СД — 15%, язва желудка — 5%, болезни легких — 12% [178; 179; 180; 181]. Кроме того, развитие ОА сопряжено с увеличением заболеваемости легочными и сердечно-сосудистыми заболеваниями и приводит к уменьшению продолжительности жизни у женщин примерно на 10-12 лет [149].

Некоторые исследования показывают связь между ОА и сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [7; 8; 160; 163; 392; 394], также предполагается, что атеросклероз может вызвать начало или прогрессию ОА [9; 10]. Установлена связь между жесткостью сосудов и ОА суставов кистей, но другие корреляционные связи сложны в установлении из-за невозможности устранить возрастные изменения [11]. Также у пациентов с ОА часто встречаются артериальная гипертензия, болезни почек, диабет, заболевания респираторного тракта [12; 13].

Также ОА часто сочетается с заболеваниями ЖКТ: Л.Б.Лазебник и В.Н. Дроздов в 2003 году в своей работе показали, что манифестный ОА наиболее часто сочетается с хроническим холециститом (55,5%), хроническим гастритом (39%), панкреатитом (25%), а также язвенной болезнью желудка (16,6%) и циррозом печени (12,6%), на каждого больного регистрировалось более 5 болезней (от 5,1 до 5,8), что позволило авторам формулировать проблему коморбидности при ОА как важнейшую [147].

Есть факты, подтверждающие влияние коморбидности на развитие нетрудоспособности [237-241]. Индекс коморбидности (число заболеваний) ассоциировался с выраженностью ограничений в физической активности при коксартрозе [233]. Также установлена прямая связь между индексом коморбидности и выраженности боли и/или снижения качества жизни у пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов. [231; 236]. Кроме того, влияние коморбидности на качество жизни и ограничение физической активности было



выявлено среди пациентов, ожидающих пересадку тазобедренного сустава. [242]. Взаимосвязь между индексом коморбидности и степенью ограничения физической активности была показана в проспективных исследованиях [243-244]. Ожирение, важнейший опасный фактор для здоровья, которое расценивается как коморбидное заболевание, ассоциируется с ограничением физической активности и снижением качества жизни у пациентов с ОА. [239; 245; 246].

Если не считать исследований по ожирению, ни одно исследование не показывает ассоциацию между наличием какого-либо заболевания и ограничения в активности у пациентов с ОА. Некоторые болезни в сочетании с ОА могут приводить к ограничению физической активности, а некоторые нет [247].

Большинство исследований по изучению коморбидности сводятся к подсчету количества заболеваний. Анкета по коморбидности в этих исследованиях содержит список болезней. Исследования чаще сфокусированы на выявление типичных наиболее распространенных нозологий и не включают в свои задачи оценку тяжести диагностированного коморбидного заболевания.

Было проведено кросс-секционное исследование, включающее 288 пожилых пациентов с ОА коленных или тазобедренных суставов, в котором использовалась Интегральная шкала оценки заболеваний («Cumulative Illness Rating Scale» (CIRS)). Данная шкала включает все возможные формы и тяжесть коморбидных заболеваний. Было показано влияние коморбидности на выраженность физических ограничений и боли, причем ее степень прямо пропорционально зависела от тяжести сопутствующих заболеваний.

Существует несколько методов оценки коморбидности, одним из которых является индекс Чарлсон. Впервые он был применен в 1987 году для оценки влияния количества коморбидных заболеваний на годовую выживаемость 685 пациентов с раком молочной железы [289]. При индексе Чарлсон равном 1 смертность в течение года составляет  $\geq 1.3$ — $< 1.5$ , при =2 -  $\geq 1.5$ — $< 2.5$ , =3 -  $\geq 2.5$ — $< 3.5$ , =6 -  $\geq 6$ . Обычно данный индекс варьирует от 1 до 10 баллов, но возможны и более высокие значения у тяжелых пациентов [293].

Индекс Чарлсон остается наиболее широко используемой в исследованиях различного типа шкалой для подсчета коморбидности [290]. Использование данного индекса является золотым стандартом, расчет его был применен более, чем в 7000 исследованиях [292]. В исследованиях показана одинаковая эффективность данного индекса при длительности наблюдения от 1-5 лет [291].

При использовании индекса Чарлсон можно предположить заболеваемость [294-297], смертность [294; 298], расходы на лечение [296] и количество госпитализаций [296]. При ОА много исследований, изучающих присутствие того или иного заболевания в качестве сопутствующей патологии при ОА и крайне мало данных о коморбидности при ОА в целом, а также влияние данного фактора на клинику этого заболевания.

### **1.3.1. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания**

Общие факторы риска для первичного ОА и ССЗ: возраст, избыточный вес, наследственность, метаболические нарушения (повышенный уровень холестерина, нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет) [164].

В исследовании А.Н. Хитрова (2005 г.) у больных гонартрозом выявлена более частая встречаемость ожирения, болезней сердечно-сосудистой системы (ГБ, ИБС, цереброваскулярных нарушений, включая инсульты) [147].

ОА и сердечно-сосудистые заболевания часто ассоциируются друг с другом по ряду причин [337]. Одной из них является низкая физическая активность, вызванная болью в суставах при движении. Последние исследования показывают, что у пожилых пациентов низкая физическая активность вследствие артрита увеличивает количество ССЗ и сокращает продолжительность жизни [126]. Низкая физическая активность ведет к повышению уровня общего холестерина крови и накоплению висцерального жира, данные процессы сопровождаются инициацией клеточного и тканевого иммунного ответа, что приводит к воспалению низких градаций в сосудистой стенке, что является пусковым моментом в патогенезе

атеросклероза [328], который является основной причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний [329].

Хроническое воспаление при ОА даже на ранних стадиях его развития может рассматриваться как дополнительный фактор риска ССЗ [127]. С-реактивный протеин и другие воспалительные маркеры ведут к активации атеросклероза, который, в свою очередь, является причиной ССЗ.

Мышечная слабость, чаще встречающаяся у пациентов с ОА, чем у здоровых лиц также может вносить весомый вклад в формирование ССЗ [330; 331]. По данным исследований слабость в мышцах является фактором риска других коморбидных заболеваний у пациентов с ССЗ [128; 332-336].

Весомый вклад в формирование и прогрессирование ССЗ вносит фармакотерапия. В частности, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) увеличивает риск ССЗ [129; 130]. Терапия НПВП у пациентов с АГ приводит к повышению АД в среднем на 5,0 мм рт.ст., преимущественно диастолического, за счет подавления системного и локального внутрипочечного синтеза простагландинов. Кроме того, прием НПВП снижает эффективность ингибиторов АПФ,  $\beta$ -блокаторов, т.е. препаратов, в основе гипотензивного действия которых преобладают.

У пациентов с АГ в 42% диагностируется остеоартроз. Эти заболевания имеют общие факторы риска: ожирение, возраст, атеросклероз и некоторые общие механизмы патогенеза.

Наличие АГ и ожирения у пациентов с ОА имеет влияние на уровень АД, углеводный обмен, развитие ХСН и приводит к более выраженным клиническим проявлениям ОА и функциональной недостаточности суставов [154].

### **1.3.2. Остеоартроз и ожирение**

Количество человек, страдающих ожирением, с 1980 года увеличилось в 2 раза и к настоящему времени составляет 475 млн человек, и еще у 1 биллиона регистрируется избыточная масса тела (ИМТ=25-29,9 кг/м<sup>2</sup>) [257-258].

Фрамингенское исследование по ОА показало, что увеличение веса женщин ведет к повышению риска возникновения ОА коленных суставов [47]. Механизмы развития и прогрессирования заболевания при высоком ИМТ доказываются данными метаанализа 25 исследований, посвященных изучению взаимосвязи между ИМТ и ОА кистей, включающий все базы данных из опубликованных до апреля 2008 г. статей, во всех выявлена положительная ассоциация между ИМТ и развитием ОА кисти [151; 152].

Прогрессирование алгофункциональных нарушений и воспалительно-деструктивных изменений при гонартрозе ассоциировано с увеличением индекса массы тела [157; 159; 177; 204; 205; 208; 209; 210]. Основное патологическое действие избыточной массы тела связано с повышением давления на структуру суставов, особенно коленных. Также, по данным когортного исследования в США, у женщин с более высоким уровнем лептина крови через 10 лет наблюдения были более выраженные изменения коленных суставов по данным МРТ [211]. Другие исследования, проведенное на взрослых пациентах, также показывает, что более половины случаев ассоциации высокого ИМТ и коленного ОА можно объяснить высоким уровнем лептина, что еще раз демонстрирует роль метаболических/воспалительных аспектов в развитии ОА [212; 395; 396; 397; 419]. Также в одном из метаанализов показана четкая связь между высоким уровнем липидов в сыворотке крови и повреждение в костном мозге костей, образующих коленный сустав, у пациентов с формирующимся ОА и ОА [319]. В исследовании по типу случай-контроль было показано, что у пациентов, принимающих статины, реже встречается генерализованная форма ОА [320].

Снижение веса ассоциировано с уменьшением выраженности симптомов ОА, снижением уменьшения толщины хряща медиальной поверхности большеберцовой кости и улучшение оценки здоровья по шкале Womac [321].

По данным исследований столь четкая ассоциация, как в случае с коленными суставами и суставами кистей, между ожирением и коксартрозом не прослеживается [322-323].

### 1.3.3. Остеоартроз и сахарный диабет 2 типа

СД 2 типа является независимым фактором риска развития ОА [170; 171; 172], особенно при наличии других проявлений метаболического синдрома [173]. Коленный ОА встречается почти у 30 % больных СД 2 типа [174], коленные суставы в виде дегенеративных изменений являются основной «точкой приложения» нарушений углеводного обмена [175]. В некоторых исследованиях показано, что ОА у больных СД 2 типа развивается раньше, чем в общей популяции [155]. Прогрессирование воспалительно-деструктивных изменений при ОА коленных суставов зависит от уровня гликемии и связано с ростом уровня гликированного гемоглобина на 9% [157; 175; 176].

Получены доказательства связи ОА с метаболическими нарушениями: инсулинорезистентность способствует увеличению продукции гликированных соединений, что вызывает повышенное образование кислородных радикалов, которые вносят существенный вклад в развитие как атеросклероза, так и заболеваний суставов [149]. Существует связь между содержанием триглицеридов и способностью фагоцитов синтезировать ФНО- $\alpha$ , продукция которого в очаге воспаления обеспечивает хемотаксис нейтрофилов, их дегрануляцию, продукцию и секрецию ими активных форм кислорода, усиление фагоцитоза. У больных с полной утратой хряща по данным артроскопии обнаружен высокий уровень триглицеридов [150]. А.Е. Кратанов с соавт. выдвинул предположение, что инсулинорезистентность может быть ключевым патогенетическим звеном не только при СД 2 типа и АГ, но и при ОА. Была выявлена взаимосвязь между дислипидемией и окислительным стрессом с эрозивными изменениями в хряще, ассоциации МС с более тяжелым поражением суставного хряща по данным артроскопии у пациентов ОА, осложненным вторичным синовитом [150].

### 1.3.4. Остеоартроз и остеопороз

ОА и ОП являются частыми мышечно-скелетными заболеваниями. Их частота увеличивается с возрастом, особенно у женщин после менопаузы [132]. ОП чаще манифестирует на поздних стадиях ОА коленных суставов, ускоряя появление таких артрозных изменений, как ограничение физической активности и нарушение функции, что ведет к прямому увеличению затрат на лечение [133; 134]. Этиология ОА мультифакторная, включая возраст, повышенную нагрузку на сустав, травма, избыточный вес, метаболический синдром и т.д. [132]. Этиология ОП также носит мультифакторный характер и включает такие показатели, как дефицит эстрогенов, инфекции [135; 136].

По данным ФБГУ «НИИР им. В.А. Насоновой», такая сочетанная патология встречается примерно у 13—15%, хотя раньше считалось, что этих больных не более 1%. ОА и ОП раньше рассматривали как диаметрально противоположные состояния, то сегодня понятно, что во многом это патогенетически взаимосвязанные процессы [148; 417].

ОП может привести к снижению минеральной плотности кости, ухудшению качества кости и к микропереломам субхондрального участка кости [137; 138]. ОП увеличивает тяжесть повреждения хряща коленного сустава при ОА [139] и увеличивает в повреждении хряща долю потери костной массы и микроархитектурных изменений [137; 138]. Данные сведения позволяют предположить о существовании тесной взаимосвязи между ОА и ОП.

Дефицит витамина Д также может быть предиктором развития этих заболеваний. Гиповитаминоз Д влияет на метаболизм кальция, активность остеобластов, ремоделирование кости и на ее плотность [338]. Давно известно, что низкое содержание этого витамина является одним из основных факторов риска развития остеопороза [339]. В последних исследованиях доказана роль дефицита витамина Д в развитии ОА [340; 341; 342].

#### **1.4. Остеоартроз и депрессивные расстройства, когнитивная функция и качество жизни**

КЖ является интегральной характеристикой физического, психологического, эмоционального и социального функционирования, основанной на субъективном восприятии пациента [23]. ОА — это наиболее распространенное хроническое заболевание с большим влиянием как на индивидуальное качество жизни пациента, так и на затраты здравоохранения в целом [24; 25; 26; 27; 28; 29; 30; 141]. ОА — прогрессирующее мультифакториальное заболевание, основными признаками которого являются хроническое воспаление низких градаций и нарушение функционирования клеток и экстрацеллюлярного матрикса тканей, которое не только ведет к поражению суставного хряща и сужению суставной щели, но и к болевому синдрому, скованности, снижению функционирования и нетрудоспособности, что значительно снижает качество жизни (КЖ) [20; 21; 22; 193]. Особенностью эпидемиологии ОА является высокая распространенность среди женщин климактерического периода [32; 33; 34]. В связи с этим актуальным становится изучение влияния этой патологии у данного контингента пациентов на компоненты КЖ, а именно на физическое функционирование, ролевое физическое функционирование, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье, общее здоровье, боль, жизнеспособность и социальное функционирование [190]. Существует прямая связь между выраженностью болевого синдрома при коленном ОА и ухудшением КЖ [31; 48]. По данным исследований, на еще большее снижение качества жизни у пациентов с ОА влияет дефицит витамина D [250].

Боль — один из основных симптомов ОА, приводящий к существенному нарушению двигательной активности пациентов, ухудшает не только качество жизни, но и способствует развитию состояния депрессии [191; 317]. У 10-23% пациентов с остеоартрозом выявляются психологические нарушения, которые чаще представлены тревожно-депрессивными расстройствами. У 70% пациентов именно хронический болевой синдром является причиной тревожно-депрессивных

расстройств [304-312]. Наличие депрессии усиливает болевой синдром, который в свою очередь усугубляет депрессию [192]. Возможной причиной этого можно назвать то, что физические ограничения, возникающие из-за боли, приводят к социальной изоляции, которая, в свою очередь, усиливает симптомы депрессии, и наоборот [313-314]. Более того, некоторые отделы головного мозга, например, миндалина мозжечка и гипоталамус, играют роль в формировании и боли, и депрессии [315-316]. Необходимо разрывать этот порочный круг, поэтому успешная терапия депрессии при ОА приводит к уменьшению болевого синдрома и степени функциональной недостаточности [191]. Причем доказано, что хорошее психическое состояние пациента замедляет прогрессию функциональной недостаточности суставов [248].

Депрессия — это гетерогенное заболевание, для которого характерна различная интенсивность симптомов, коморбидность с другими соматическими и аффективными расстройствами [326]. Когнитивные расстройства регулярно сочетаются с эмоциональными нарушениями, прежде всего в виде депрессивных и тревожно-депрессивных расстройств [324; 327]. Из-за часто встречаемости коморбидности депрессии и деменции, сосуществование у больного деменции и депрессивного расстройства является актуальной клинической проблемой. Отмечается двунаправленное неблагоприятное взаимовлияние на биологическом и поведенческом уровнях, ухудшающее прогноз болезни. Однако, как правило, выраженность депрессивных расстройств не достигает степени большого депрессивного эпизода по критериям DSM—IV. Тяжесть депрессивных симптомов при ДЭ зависит от стадии заболевания и выраженности неврологических нарушений. Имеется также связь с выраженностью когнитивных расстройств и наличием деменции: при этом отмечается большая выраженность депрессии [324].

Коморбидность депрессий и соматических заболеваний с когнитивной дисфункцией в ряде работ связывают с наличием общих механизмов патогенеза, обуславливающих возможность «суммации» двух патологических процессов. Психические симптомы депрессии (замедление мышления, адинамия) могут усугублять имеющийся когнитивный дефицит [327].



Данные исследований последних лет показывают, что перименопаузе и ранней постменопаузе могут сопровождаться расстройствами депрессивного спектра, биологической основой которой являются резкие колебания уровня эстрогенов и изменение активности гипоталамо-гипофизарной системы, в следствие чего изменяется уровень активности периферического эндокринного аппарата. Назначение менопаузальной гормональной терапии позволяет поддерживать нормальный эмоциональный статус пациенток во время менопаузального перехода [355].

Необходимо отметить, что развитие депрессивного расстройства может быть предиктором или фактором риска развития в дальнейшем когнитивных нарушений. Особенно это относится к больным, у которых депрессивное расстройство имеет нетипичную клиническую картину с клиникой «псевдодеменции», и к больным, имеющим, помимо депрессивного расстройства, клинически значимый неврологический дефицит [325].

### **1.5. Особенности ведения женщин с остеоартрозом и коморбидной патологией в постменопаузе. Особенности коррекции артериального давления в условиях приема нестероидных противовоспалительных препаратов и снижение сердечно-сосудистого риска у женщин с остеоартрозом**

По данным некоторых исследований, ОА и АГ могут взаимоотношать течение каждого из них в отдельности. АГ может усиливать болевой синдром в суставах у больных ОА. Выраженный болевой синдром приводит к возникновению астении и тревожно-депрессивных симптомов, что способствует развитию и усугублению АГ. Повышение активности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях приводит к дисфункции эндотелия, что способствует росту периферического сосудистого сопротивления, снижению скоростных показателей кровотока и возрастанию вариабельности и величины АД.

Боль является наиболее частой причиной обращения к врачу [222], и ежегодно растет количество назначений обезболивающих препаратов в связи с увеличением возраста популяции и количества хронических заболеваний, таких как ОА. В Соединенном Королевстве ежегодно выписывается более 17 млн рецептов на противовоспалительные и обезболивающие препараты [223]. В клинической практике для лечения остеоартроза преимущественно применяются НПВП по потребности. НПВП могут снижать контроль АД у пациентов с гипертензией, а также увеличивать заболеваемость и смертность от СС-заболеваний, а также затраты на лечение [225; 398]. Терапия НПВП у пациентов с АГ приводит к повышению АД в среднем на 5,0 мм рт. ст., преимущественно диастолического, за счет подавления системного и локального внутрипочечного синтеза простагландинов.

Современная терапия коленного ОА наиболее направлена на снижение боли, часто с использованием НПВС, которые имеют только ограниченные функциональные преимущества, но они не замедляют прогрессирования заболевания и имеют серьезные побочные эффекты на сердечно-сосудистую и гастроинтестинальную системы.

Отрицательное влияние приема НПВП на гипертензию изучено [25-29; 183-187; 414], оно обусловлено несколькими механизмами: сужение сосудов за счет подавления синтеза ПГЕ2 и ПGI2 с вазодилаторной активностью, увеличение чувствительности рецепторов сосудистой стенки к действию вазоконстрикторных субстанций; влияние на клубочковую фильтрацию и усиление проксимальной канальцевой реабсорбции натрия и как следствие — снижение его выведения; снижение почечного кровотока и клубочковой фильтрации, увеличение секреции эндотелина-1; нефротоксическое действие НПВП.

Однако оставался малоизученным вопрос о магнитуде изменений в АД в популяции пациентов, регулярно принимающих антигипертензивную терапию [38; 39; 43; 44]. Повышение АД, преимущественно диастолического, происходит за счет подавления системного и локального внутрипочечного синтеза простагландинов, следовательно, прием НПВП у пациентов с АГ снижает эффективность в основном

тех препаратов, в основе гипотензивного действия которых преобладают простагландин—зависимые механизмы, а именно ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ингибиторы АПФ) и бетаадреноблокаторов [38; 39]. Среди пациентов, принимающих индометацин, мало пациентов отвечают на гипотензивную терапию ингибиторы АПФ эналаприлом или лизиноприлом и АТ2 блокатора валсартаном [30; 31; 194; 195], более того, периодический прием индометацина или любого другого НПВП, дестабилизирует АД у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ. Прием НПВП в сравнении с ацетоминофеном (парацетамолом) повышает систолическое АД в среднем на 3 мм рт. ст. в группе пациентов, принимающих ингибиторы АПФ или блокаторы кальциевых каналов и на 6 мм рт. ст. среди пациентов принимающих бетаадреноблокаторы [24; 45]. По данным другого исследования, прием НПВП в сравнении с ацеминофеном повышает систолическое АД в среднем на 2 мм рт. ст. [225]. Не отмечено влияния индометацина на уровень АД пациентов, принимавших амлодипин и диуретики [24]. Добавление индометацина к терапии приводило к падению ренина и задержке натрия. У пациентов, принимающих амлодипин, падение плазменного ренина нивелировало влияние задержки натрия (связанного с ингибированием синтеза простагландинов) на АД. У пациентов, принимающих эналаприл, снижался уровень плазменного ренина, но это не имело эффективности из-за блокады конвертирующего фермента. Таким образом, был выражен эффект от задержки натрия. Следовательно, у таких пациентов предпочтительно будет использовать амлодипин для терапии АГ [30; 194].

Как уже было сказано ранее, добавление индометацина снижает гипотензивный эффект как от приема АТ2 блокатора валсартана, так и ингибитора АПФ лизиноприла у пациентов с АГ. Хотя и существенной разницы в изменении цифр АД между группами, принимающими валсартан и лизиноприл не было, но у пациентов, принимающих лизиноприл, было большее увеличение цифр систолического и диастолического давления [31; 195].

Повышение цифр АД у пациентов с АГ зависит не только от того, какие гипотензивные препараты они принимают, но и от того, какой НПВП им выписан.

У пациентов с гипертонией, принимающих ингибиторы АПФ, при добавлении ибупрофена, набуметона или цефекоксиба на 4 недели, оказалось, что ибупрофен вызывал наибольшее увеличение систолического и диастолического АД [32; 79]. У пациентов с АГ, ОА и СД добавление иЦОГ2 рофекоксиба, цефекоксиба или неселективного НПВП напроксена вызывало повышение цифр АД при СМАД через 12 недель наблюдения, наибольшее повышение цифр АД наблюдалось у пациентов, принимающих рофекоксиб [33; 80].

При сочетании ОА и АГ по данным некоторых исследований чаще зарегистрированы патологические суточные профили АД [5], в нашем исследовании женщины из обеих групп демонстрировали патологические суточные ритмы: у женщин без приема НПВП наблюдалось недостаточное снижение АД в ночные часы, тогда как у женщин, принимающих НПВП, был зарегистрирован подъем АД в ночные часы, что повышает сердечнососудистый риск.

Неоднозначны и данные других исследований: некоторые показывают, что неселективные НПВП увеличивают общий сердечно-сосудистый риск [1; 2; 7-11; 22; 23; 40; 41; 121-125], другие же наоборот говорят о его снижении [12-19; 40; 63; 206; 207]. Исследование, проведенное среди женщин в постменопаузе, показало, что пациентки, регулярно принимающие селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ 2) и НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2, имеют более высокий коронарный риск и риск инсульта по сравнению с женщинами, не принимающими НПВП и принимавшие неселективные НПВП. [6, 81]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 были ассоциированы с увеличением риска инсульта, в то время как прием НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 приводил к увеличенному риску инфаркта [22; 125]. Также открытым остается вопрос и о потенциальной кардиоваскулярной токсичности НПВП у женщин. [20-21; 227; 228] Однако более строгий контроль АД при назначении НПВП позволит сократить количество СС-осложнений и затрат на их лечение [226]. Например, установлено, что достижение целевых цифр АД у пациентов с гипертензией, принимающих селективные ингибиторы циклооксигеназы-2,

предотвратит более 70000 смертей по причине инсульта и 60000 от коронарной болезни сердца, такой контроль позволит сократить прямые медицинские затраты более чем на 3,8 миллиардов долларов [226].

В исследованиях показано, что у пожилых пациентов с коленным ОА и высокой коморбидностью для предотвращения нежелательных событий, вызываемых НПВП, предпочтительно использовать гель диклофенак 1% местно [249].

Выводы.

В лечении ОА, наряду с медикаментозной и немедикаментозной терапией, для достижения лучшего результата необходимо проводить коррекцию имеющихся у пациентки факторов риска и возможных сопутствующих заболеваний, таких как ожирение, диабет, а также проводить коррекцию климактерических расстройств [142; 143].

Несмотря на то, что хорошо изучена связь ОА с отдельными соматическими заболеваниями, нет эпидемиологических исследований, в основе которых лежал бы комплексный подход к изучению коморбидности при ОА в целом, влиянию совокупности коморбидных заболеваний на тяжесть ОА. В тоже время не достаточно данных о влиянии сочетанной патологии внутренних органов на эффективность терапии ОА.

## Глава 2.

# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Дизайн исследования

Проведено обследование женщин, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы на базе кафедр внутренних болезней № 2 и фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ. Исследование осуществлялось в три этапа.

**I этап.** В одномоментное исследование на основе добровольного информированного согласия были включены 996 женщин в постменопаузе, которые обратились на специализированный прием по проблемам, ассоциированным с менопаузой. Оценена частота остеоартроза согласно диагностическими критериями ACR — Американской коллегии ревматологов [49; 50; 51]. Оценена частота важнейших заболеваний внутренних органов сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, болезни соединительной ткани. Для всех пациенток рассчитывался индекс полиморбидности Чарлсон.

Критерии включения:

- женщины;
- постменопауза;
- наличие информированного согласия на проведение исследования.

Критерии исключения:

- мужчины;
- женщины репродуктивного возраста;
- вторичный остеоартроз.

**II этап.** Для оценки влияния ОА на суточный профиль АД в одномоментное исследование на основе добровольного информированного согласия были включены 129 женщин в постменопаузе, которым было проведено суточное

мониторирование артериального давления (СМАД) системой «BP LAB», из них 99 женщин имели первичный остеоартроз.

Все пациентки не получали постоянной антигипертензивной терапии как минимум 4 недели, несмотря на наличие показаний (наличие поражения органов мишеней). В исследование были включены пациентки, самостоятельно отменившие или никогда не получавшие лечения. Согласно оцененной медицинской документации диагноз АГ был верифицирован ранее, причем более чем у 50% обследованных имелись подъемы систолического АД свыше 180 мм рт. ст., что позволяло установить наличие третьей степени АГ. Причиной отмены антигипертензивной терапии явилось выраженное колебание АД в течение суток, что рассматривалось как показание к проведению суточного мониторирования артериального давления (СМАД). Далее для исследования по типу случай-контроль было выбрано 30 женщин без ОА и 30 женщин с ОА с выраженной, значительно или резко выраженной тяжестью гонартроза и коксартроза, подходящих по возрасту женщинам без ОА.

Сформирована выборка для исследования по типу случай-контроль, в которой был проведен сравнительный анализ показателей СМАД 30 женщин с АГ без ОА с показателями СМАД 30 женщин с АГ и ОА с выраженной, значительно или резко выраженной тяжестью гонартроза и коксартроза (альгофункциональный индекс Лекена 8 и более баллов), сравнимых по возрасту ( $p = 0,123$ ) и длительности менопаузы ( $p = 0,135$ ).

В одномоментное исследование были включены 82 амбулаторных пациентки в постменопаузе, из них первую группу составили 53 пациентки с минимальными и умеренными проявлениями (1-7 баллов индекса Лекена), вторую — 29 женщин с выраженными функциональными ограничениями (значения индекса Лекена 8 баллов и выше).

Проведено исследование по типу случай-контроль 64 амбулаторных пациенток, в котором был проведен сравнительный анализ показателей СМАД 32

пациенток с индексом Чарлсон 3 балла и менее и 32 пациенток с индексом Чарлсон 4 балла и более.

В исследование «случай-контроль» на условиях добровольного согласия методом случайной выборки включены 100 женщин в постменопаузе, страдающих ОА. Контрольную группу составили 100 женщины без ОА, сравнимые по возрасту. Данные пациентки были проанкетированы вопросником SF-36.

**III этап.** Проспективное когортное исследование. Когорта сформирована из 30 женщин в постменопаузе с ОА и АГ, не достигшие целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, назначенной врачами первого контакта, включенных на основе добровольного информированного согласия. В качестве НПВП был назначен диклофенак. При анализе приема НПВП женщины были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 16 женщин, доза приема НПВП за 1 месяц составила 100 и меньше мг, данные женщины были расценены как не принимавшие НПВП. Вторую группу составили 14 женщин, принявших 500 и более мг за месяц наблюдения. Данным пациенткам была назначена фиксированная комбинация препаратов лизиноприл/амлодипин 20/10 (экватор 20/10) в зависимости от степени АГ. Через 1,5 месяца терапии было проведено повторное исследование СМАД с целью оценки эффективности гипотензивного эффекта и снижения СС риска данной комбинации препаратов, а также оценка влияния приема НПВП на эффективность данной терапии.



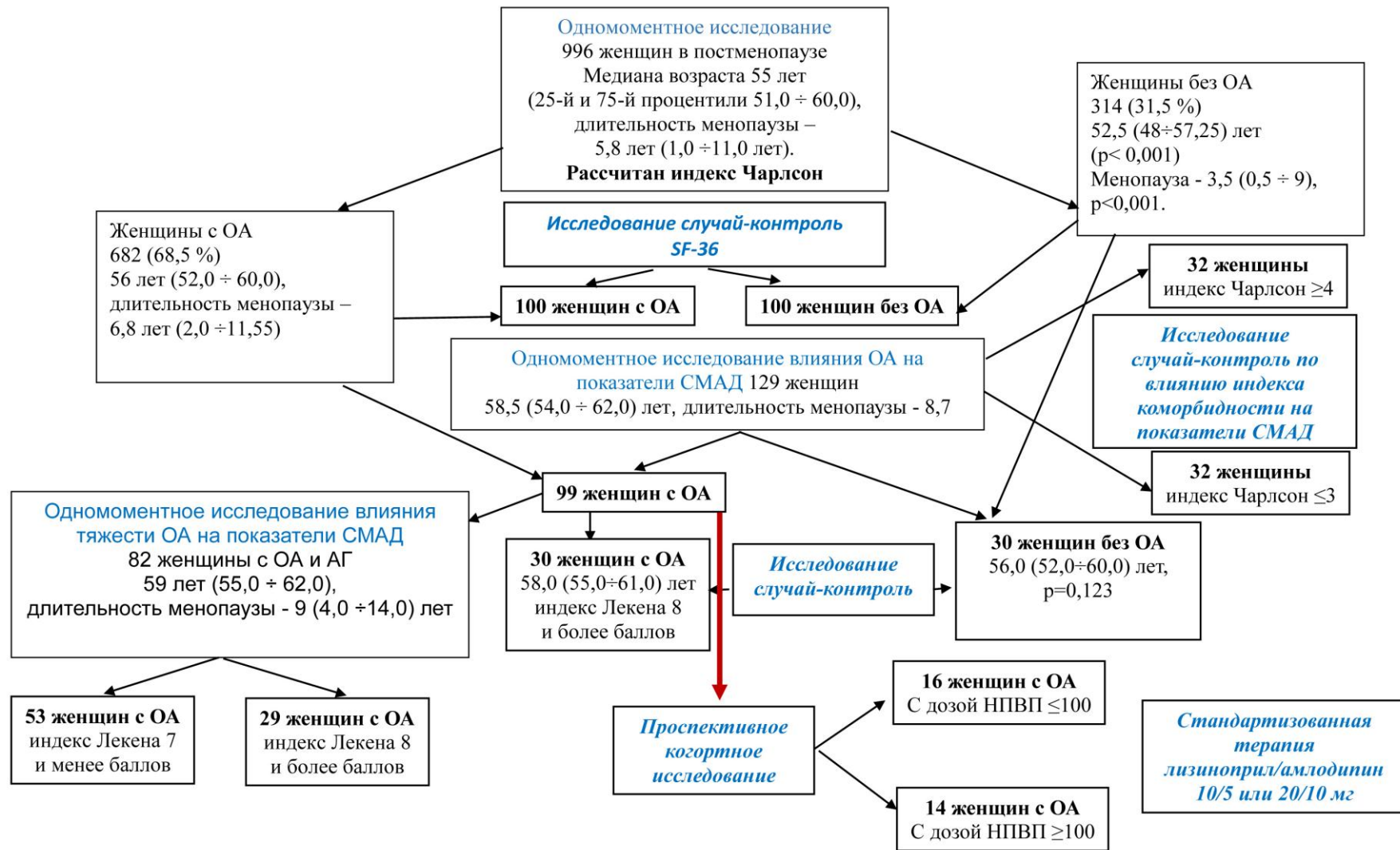


Рисунок 1 — Дизайн исследования

## 2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

Протокол обследования пациенток в рамках исследования включал сбор анамнеза, осмотр с измерение массы тела, роста. Для каждой пациентки был рассчитан индекс массы тела по формуле:  $\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела, кг}}{\text{рост}^2, \text{ м}^2}$ . ИМТ  $< 18,5 \text{ кг/м}^2$  соответствовал дефициту массы тела; ИМТ =  $18,5\text{—}24,99 \text{ кг/м}^2$  — норма; ИМТ =  $25\text{—}29,99 \text{ кг/м}^2$  — избыточная масса тела; ИМТ =  $30,0\text{—}34,99 \text{ кг/м}^2$  — ожирение I степени; ИМТ =  $35,0\text{—}39,99 \text{ кг/м}^2$  — ожирение II степени; ИМТ  $\geq 40,0$  — ожирение III степени. Гибкой сантиметровой лентой были измерены окружность талии (ОТ) и окружность бедер (ОБ).

Также проводилось измерение артериального давления, офисное измерение АД проводилось осциллометрическим сфигмоманометром Omron M6 Comfort, калиброванным в технической лаборатории. Перед измерением АД пациентки находились в положении сидя в спокойной обстановке не менее 5 минут. Исключалось употребление кофе и крепкого чая в течение 1 ч перед исследованием, курение в течение 2 часов до измерения АД; отменялся прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли. При измерении использовалась стандартная манжета шириной 12-13 см и длиной 35 см, при окружность плеча  $> 32$  см использовалась манжета больших размеров. Манжета находилась на уровне сердца. АД измерялось на обеих руках, ориентировались на более высокие цифры АД, далее АД измерялось два раза с интервалом в 1-2 минуты, в положении сидя; если первые два значения существенно различались, измерение повторялось, в этом случае рассчитывалось среднее значение АД.

Индекс полиморбидности Чарлсон [194; 222] представляет собой бальную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется один балл на каждую декаду жизни при превышении пациентом сорокалетнего возраста. Болезни, при наличии которых суммируется 1 балл: инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, поражение периферических сосудов (наличие перемежающейся хромоты, аневризма аорты

более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена), острое или преходящее нарушение мозгового кровообращения, деменция, бронхиальная астма, хронические неспецифические заболевания легких, болезни соединительной ткани, язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки, цирроз печени без портальной гипертензии, сахарный диабет без конечно-органных поражений; болезни, при наличии которых суммируются 2 балла: острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет с конечно-органными поражениями, злокачественные опухоли без метастазов, острый и хронический лимфо- или миелолейкоз, лимфомы; при наличии цирроза печени с портальной гипертензией, метастазирующих злокачественных опухолей суммируется 3 балла, синдрома приобретенного иммунодефицита — 6 баллов. Данный индекс изначально был предложен авторами специально для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения, увеличение индекса на 1 балл эквивалентно прогностическому сокращению жизни на десятилетие. Например, у пациента с РА (1 балл) и диабетом без органных поражений (1 балл) индекс Чарлсон будет равен 2 баллом, в то время, как пациент с РА (1 балл) и диабетом с органными поражениями (2 балла) и ИМ (1 балл) он будет равен уже 4 балла. Данный индекс изначально был предложен авторами специально для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения, увеличение индекса на 1 балл эквивалентно прогностическому сокращению жизни на десятилетие.

Для определения выраженности климактерических расстройств (КС) [52; 53] был использован модифицированный менопаузальный индекс (ММИ), рассчитанный при суммировании баллов, полученных при оценке интенсивности нейровегетативных, обменно—эндокринных и психоэмоциональных симптомов. 0 до 10 баллов означает отсутствие проявлений данных симптомов; 11—20 баллов — легкую степень тяжести; 21—30 — среднюю степень тяжести; 31 и более — тяжелую степень выраженности для каждой группы симптомов. Отсутствие климактерических нарушений регистрировались при значении индекса ММИ — 0,

легкие нарушения — 1-7 баллов, средние — 8-14 баллов, тяжелые — 15 баллов и более. Данные анкеты заполнялись автором в процессе сбора жалоб и анамнеза.

Минеральная плотность кости (МПК) оценивалась с помощью периферической двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии (DXA) дистального отдела предплечья на аппарате «DTX 200» (Дания). Был рассчитан в процентах и выражен в стандартных отклонениях ( $\sigma$ ) Т-критерий по формуле: фактическая МПК пациентки) / пиковая костная плотность здоровых женщин в возрасте 25-30 лет. При Т-критерии от 1,0 до  $-1,0 \sigma$  МПК расценивалась как нормальная, от  $-1,1\sigma$  до  $-2,5\sigma$  — как остеопения, а менее  $-2,5\sigma$  — как остеопороз (по классификации ВОЗ) [54; 55; 56; 57].

Остеоартроз коленных и тазобедренных суставов диагностировали согласно критериям Американской ревматологической ассоциации при наличии клинических и рентгенологических признаков достоверного ОА [49; 50; 51; 354]. На каждую пациентку был заполнен опросник для подсчета альгофункционального индекса Лекена. Тяжесть артроза по данному индексу определяли следующим образом: 1-4 балла — слабая, 5-7 баллов — средняя, 8-10 баллов — выраженная, 11-12 баллов — значительно выраженная и более 12 баллов — резко выраженная [66].

Диагностика АГ проводилась согласно «Российским национальным рекомендациям по профилактике и лечению артериальной гипертензии» 2013 года [58]. Для уточнения стадии АГ проводилась диагностика поражения органов мишеней, в рамках которой проводился сбор анамнеза, физикальное обследование (осмотр, пальпация, аускультация), лабораторные (уровень креатинина в сыворотке крови, экскрецию альбумина с мочой) и инструментальные (электрокардиография, эхокардиография) методы исследования.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводилось автором системой полностью автоматического измерения артериального давления «BP LAB». Монитор разработан и производится компанией «Петр Телегин». Медицинский соисполнитель разработки — Российский Кардиологический Научно-производственный комплекс РФ, г. Москва (руководитель отдела новых

методов диагностики НИИ Кардиологии им. Мясникова профессор А.Н. Рогоза). Измерение АД проводилось в течение суток осциллометрическим методом с использованием заданного режима: измерения проводились по стандартной методике [7] в течение 24 часов с интервалом в 15 мин. днем и 30 мин. ночью, при этом определялись следующие параметры:

— среднесуточные величины систолического и диастолического АД, причем среднесуточное систолическое и диастолическое артериальное давление как среднее всех сделанных измерений:

$$\text{среднесуточное САД} = (\text{САД}_1 + \text{САД}_2 + \dots) / n,$$

где САД — значения отдельных измерений, сделанных прибором за период работы;

n — общее количество измерений САД, средне-суточное диастолическое АД вычислялось аналогично;

— среднедневные величины систолического и диастолического АД вычислялось как среднее всех дневных измерений;

— средненочные величины систолического и диастолического АД как среднее всех ночных измерений;

— индексы времени для систолического и диастолического АД представляют собой процент измерений АД, превышающих принятый за верхнюю границу нормы уровень;

— степень ночного снижения систолического и диастолического АД как разница между среднедневными и средненочными показателями, выраженная в % к среднедневным показателям, дневной период определялся с 6.00 до 22.00, ночной период — с 22.00 до 6.00;

— суточная вариабельность АД — колебания АД в течение суток (отдельно в дневные и ночные часы), по данным СМАД, превышающие суточные физиологические колебания АД.

Диагностика стабильной стенокардии проводилась согласно Российским рекомендациям 2008 года, разработанным Комитетом экспертов ВНОК [59]. В

сомнительных случаях для подтверждения или исключения диагноза использовали инструментальные методы обследования: электрокардиография, велоэргометрия, эхокардиография, коронарная ангиография, стресс-эхокардиография.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) диагностировалась на основании «Национальных рекомендаций по диагностике и лечению ХСН» 2013 года (четвертый пересмотр) [60]. При постановке диагноза ХСН в жалобах обращалось внимание на одышку, сердцебиение, кашель, повышенную утомляемость, снижение физической активности, отеков нижних конечностей, ортопноэ; в данных физикального обследования - на хрипы, отеки нижних конечностей, ЧСС > 90-100 уд./мин., ритм галопа, набухание яремных вен, увеличение печени, увеличение границ сердца. Для уточнения диагноза и тяжести заболевания проводили тест шестиминутной ходьбы, электрокардиографию, рентгенографию грудной клетки, эхокардиографию, анализ крови на натрийуретический пептид. Регистрировали наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения ОНМК и ИМ, стойкой утраты трудоспособности.

Диагностика нарушений углеводного обмена проводилась согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом [356]. С целью диагностики сахарного диабета и выявления нарушенной толерантности к глюкозе согласно рекомендациям ВОЗ 1999 г. [62; 64] проводили двухчасовой пероральный тест толерантности к глюкозе с нагрузкой глюкозой (75 г глюкозы, растворенной в 300 мл воды, выпить в течение 3-5 мин.). Целевая капиллярная кровь норма: натощак — 3,3-5,5 ммоль/л, через 2 часа после теста — < 7,8 ммоль/л. ВГН: натощак — 5,6-< 6,1 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой — < 7,8 ммоль/л; НТГ: натощак — < 6,1 ммоль/л, через 2 часа после теста — 7,8-11,1 ммоль/л; СД 2 типа: натощак 6,1 ммоль/л, через 2 часа после нагрузки глюкозой 11,1 ммоль/л. Глюкозу определяли методом глюкозо-диоксидоредуктазной медиаторной реакцией на приборе «Accu-Chek Active», фирмы Roche, при использовании тест-полосок «Accu-Chek Active», чувствительность метода 0,6 ммоль/л. Уровень ИРИ [343] в плазме крови определяли иммуноферментным анализом на приборе «Anthos 2020», с

использованием тест системы «Insulin DSL-10-1600», чувствительность метода 0,25 мкЕД/мл. Гиперинсулинемию (ГИ) определяли при значениях ИРИ  $\geq 12$  мкЕД/мл. [344]. Для оценки ИР использовалась гомеостатическая модель D. Matthews «The Homeostatic Model Assessment-НОМА» индекс НОМА (индекс НОМА = глюкоза  $\times$  ИРИ / 22,5, ИР при индексе более 2,77) [345].

Диагностика нарушений липидного обмена проводилась согласно «Национальных рекомендаций по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» 2012 года (пятого пересмотра) [61]. Для выявления нарушений липидного обмена пациенткам проводилось определение уровня общего холестерина (ОХС) крови натощак после 14-ти часового голодания [65], липидный спектр: холестерин липопротеиды высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерин липопротеиды очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) триглицериды (ТГ). Также в крови определялись аполипопротеин А<sub>1</sub> (Апо А<sub>1</sub>) и аполипопротеин В (Апо В) с дальнейшим расчетом коэффициента: аполипопротеин В/аполипопротеин А<sub>1</sub>, повышение которого  $>0,9$  у мужчин и  $>0,8$  у женщин ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Всем пациентам проведены антропометрическое и фенотипическое обследования, направленные на выявление внешних и висцеральных признаков ДСТ с дальнейшим установлением одного из диспластических фенотипов, согласно Российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани 2012 г. [358]. Проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек для выявления висцероптоза. Пациенткам были проведены ультразвуковое исследование сердца, фиброгастродуоденоскопия. На основании анализа результатов фенотипического и инструментального обследования были диагностированы основные диспластические синдромы и фенотипы.

Всем пациенткам проводился скрининг на выявление тревоги и депрессии с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, состоящей из двух подшкал: А — «тревога» и D — «депрессия». Подсчет баллов производится по

каждой подшкале, при значении 0-7 баллов — тревога/депрессия отсутствуют; 8-10 баллов — субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и больше баллов — клинически выраженная тревога/депрессия [73]. Окончательная диагностика депрессии проводилась согласно критериям Международной Классификации Болезней 10-пересмотра (МКБ-10) [67; 68].

Пациентки самостоятельно заполняли опросник депрессии Бека (BDI), который был использован для оценки динамики тяжести депрессивного синдрома, выраженности отдельных его симптомов у пациенток в течение исследования [69]. При анализе результатов анкетирования суммируются баллы по каждой из 21 категорий симптомов и жалоб, суммарное значение составляет от 0 до 63 баллов. Бек А.Т. с соавт. в своем исследовании установили соотношение между суммой баллов ( $\pm$  стандартное отклонение) и согласованной экспертной оценкой тяжести депрессии:  $11\pm 8$  - отсутствие депрессии,  $19\pm 10$  — легкая депрессия,  $26\pm 10$  — умеренная депрессия,  $30\pm 10$  — тяжелая депрессия [70].

Для оценки качества жизни была использована валидизированная русская версия вопросника «SF-36». КЖ — это интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии. Поэтому при исследовании особое внимание обращается на самостоятельное заполнение пациентом вопросника, позволяющее получить точные сведения о его общем состоянии [74]. Данный вопросник состоит из 11 разделов, результаты представляются в баллах по 8 шкалам: 1-4 шкалы отражают физический и 5-8 шкалы психический компонент здоровья, значение каждой шкалы изменяется от 0 до 100, причем чем больше баллов, тем лучше КЖ.

Описание шкал опросника.

Физическое функционирование (ФФ, Physical Functioning) — показывает насколько физические нагрузки, такие как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и прочие, ограничены из-за проблем со здоровьем.



Ролевое физическое функционирование (РФ) (Role-Physical) — отражает как физическое состояние влияет на ролевое функционирование, т.е. работу, выполнение повседневных обязанностей.

Боль (Б) (Bodily Pain) — отражает интенсивность боли, а также ее влияние на выполнение повседневной деятельности: работу по и вне дома.

Общее здоровье (ОЗ) (General Health) — отражает восприятие пациентом своего состояния здоровья и перспектив лечения.

Жизнеспособность (Ж) (Vitality) — показывает насколько пациент ощущает себя полным сил и энергии.

Социальное функционирование (СФ) (Social Functioning) — отражает степень ограничения социальной активности по причине неудовлетворительного физического или эмоционального состояния.

Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) (Role-Emotional) — показывает влияние эмоционального состояния на ограничение повседневной деятельности, а именно на уменьшение объема и качества выполненной работы.

Психическое здоровье (ПЗ) (Mental Health) — отражает наличие у пациента симптомов депрессии, тревоги, снижения положительных эмоций [75; 76].

Диагностику когнитивных нарушений проводили с помощью Краткой Шкалы Оценки Психического (MMSE — Mini Mental State Examination) [4]. Критерии оценки MMSE: 30 — максимальная оценка, 27-25 — умеренные когнитивные расстройства, 24 и менее баллов — выраженные когнитивные расстройства (деменция).

Женщинам с ОА рекомендовали мероприятия по изменению образа жизни: снижение массы тела при повышенных значениях ИМТ, физические нагрузки, физиотерапия, применение специальных приспособлений (повязок, наколенников, трости) и медикаментозной терапии [71; 143; 421]: сульфатированные гликозаминогликаны курсами по 2-3 месяца 2-3 раза в год, НПВП местно и таблетки внутрь курсами по 5-7 дней при обострении ОА [357].

Пациентки с артериальной гипертензией получали рекомендации, включающие в себя коррекцию массы тела, отказ от курения, ограничение

потребления алкоголя, изменение режима питания с уменьшением потребления соли животных жиров [70] и увеличением потребления растительной пищи, продуктов с повышенным содержанием магния.

Женщинам при повышенном содержании холестерина крови рекомендовали ограничение жиров животного происхождения до 10% от общей калорийности, употребление большего количества растительной пищи, отказ от курения и увеличение физической активности.

Пациенткам с ИБС и ХСН были даны рекомендации по особенностям питания, отказу от курения, допустимой физической нагрузке, медикаментозной терапии в соответствии с Национальными рекомендациями по данным заболеваниям [59; 60].

Пациенткам с нарушениями углеводного обмена были даны диетические рекомендации и разъяснена важность снижения и контроля за массой тела (если необходимо) для эффективного контроля заболевания [16].

**Медикаментозная терапия.** Женщинам с АГ назначалась медикаментозная терапия согласно «Российским национальным рекомендациям по профилактике и лечению артериальной гипертензии» 2013 года [58]. Выбор препаратов осуществлялся в зависимости от степени, стадии АГ, сердечно-сосудистого риска и учетом сопутствующей патологии.

30 пациенткам с ОА, имеющим АГ была назначена фиксированная комбинация препаратов иАПФ/ антагонист кальция: лизиноприл/амлодипин 10/5 (экватор 10/5), либо лизиноприл/амлодипин 20/10 (экватор 20/10) в зависимости от степени АГ.

Выбор назначаемой нами комбинации гипотензивных препаратов был обусловлен несколькими факторами. Выбор лизиноприла, во-первых, был обусловлен тем, что пациентки были с избыточной массой тела, а данный препарат является единственным гидрофильным ингибитором АПФ, который практически не связывается с белками плазмы и не распределяется в жировой ткани. Во-вторых, гидрофильный лизиноприл не конкурирует с другими лекарствами за связывание с белками, обладает в этом аспекте преимуществом. В-третьих, пациентки периодически принимали НПВП, которые снижают эффективность гипотензивной

терапии, доказано, что активность лизиноприла по сравнению с другими ингибиторами АПФ при использовании НПВП практически не снижается [360]. У всех пациенток АД поднималось выше 160/100, следовательно, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению АГ была назначена комбинация из двух препаратов [58]. Амлодипин был выбран из-за данных об отсутствии снижения его эффективности при приеме НПВП [361]. Немаловажным был и тот факт, что продолжительность действия данного препарата достигает 24 часов, что обеспечивает удобный режим назначения — однократно в сутки, тем самым повышая комплаентность. Все пациентки на протяжении 6 недель вели дневники приема НПВП. Т.к. объективная оценка эффективности гипотензивной терапии проводится не ранее, чем через 4 недели, для достоверности результатов нами был выбран срок 6 недель, через который было проведено повторное СМАД.

Если у женщин с высоким холестерином крови соблюдение диетических рекомендаций в течение 3 месяцев не приводило к достижению целевых цифр данного показателя, женщинам проводилась его коррекция ингибиторами фермента ГМК-КоА редуктазы (статины) [61]. При назначении данных препаратов в динамике отслеживались показатели АсТ и АлТ крови.

Диагностика нарушений углеводного обмена, ИБС, ХСН проводилась согласно Национальным рекомендациям по лечению данных заболеваний. При наличии сахарного диабета 2 типа назначали противодиабетические препараты. [72]. Пациенты при необходимости направлялись на консультацию к эндокринологу.

### **2.3. Методы математической обработки материала**

Сбор, анализ и статистическая обработка материала полученных данных проводилась с помощью SPSS Statistics 17,0, «Биостат» и Microsoft Office Excel 2007 [77; 78]. Характер распределения значений переменных оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Левене, Шапиро—Уилкса [78].

Для характеристики групп и различий между ними для каждого показателя были рассчитаны медиана, 25-й и 75-й процентиля, учитывая ненормальный характер распределения, в дальнейших расчетах использовали следующие непараметрические методы статистики:

— Тест Манна—Уитни — для сравнения различий в парных группах (аналог теста Стьюдента для параметрических данных).

— Тест Вилкоксона — для оценки достоверности динамики изучаемых параметров.

Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

Различия признаны достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

Отношение шансов (ОШ) рассчитывали с помощью программы «Epiclcs» (Eclipse Digital Imaging, 1997), использовали четырехпольные таблицы. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал (ДИ) не включал значение 1,0.

### Глава 3.

## СТРУКТУРА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРОЗОМ

### 3.1. Частота выявления остеоартроза у женщин в постменопаузе

В одномоментное исследование были включены 996 женщин в постменопаузе, включенных на основе добровольного информированного согласия. Медиана возраста составила 55 лет (25-й и 75-й процентиля 51,0 ÷ 60,0), длительность менопаузы составила 5,8 лет (1,0 ÷ 11,0 лет). ОА выявлен у 682 участниц исследования (68,5 %) (рис. 2). Оценка выраженности функциональной недостаточности суставов по суммарному альгофункциональному индексу Лекена у женщин с ОА показала среднюю тяжесть коксартроза (5,0 (0,0 ÷ 9,0) баллов) и гонартроза (7,0 (5,0 ÷ 11,75) баллов).

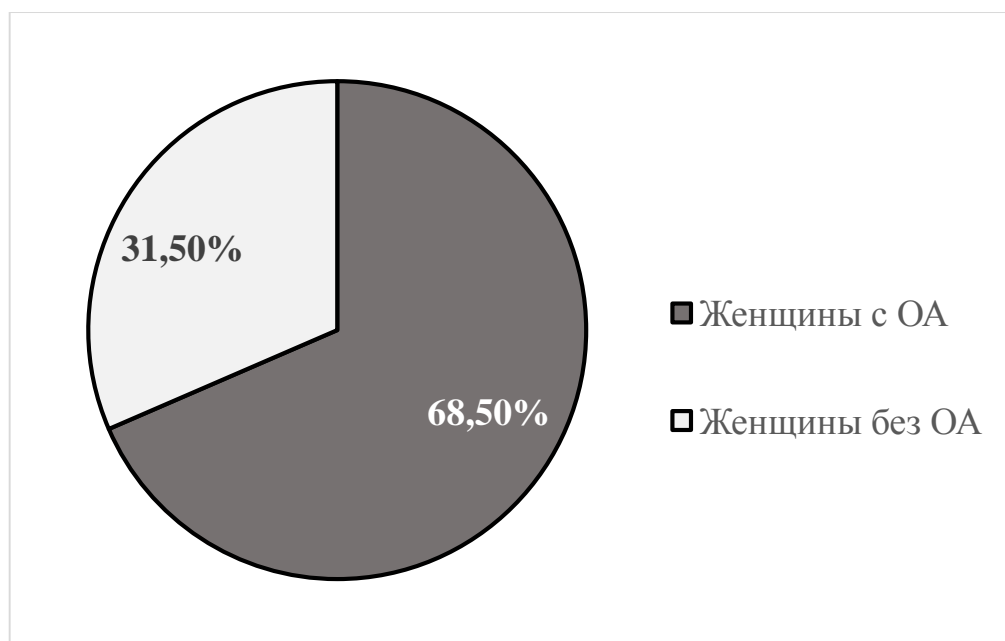


Рисунок 2 — Частота ОА среди обследованных женщин

Медиана возраста женщин с ОА составила 56 лет (52,0 ÷ 60,0), длительность менопаузы составила 6,8 лет (2,0 ÷ 11,55 лет). Женщины без ОА были младше ( $p < 0,001$ ), медиана возраста — 52,5 (48 ÷ 57,25) лет. Длительность менопаузы у женщин без ОА была меньше — 3,5 (0,5 ÷ 9);  $p < 0,001$ .

Характерной чертой обследованной группы была избыточная масса тела с абдоминальным распределением жировой ткани (табл. 1). Несмотря на достаточно длительный срок постменопаузы, большинство пациенток продолжали страдать от достаточно выраженных проявлений менопаузального синдрома. При этом, помимо обменно-эндокринных симптомов, ожидаемо связываемых с умеренной и сильной болью в спине и суставах, сохранялась высокая интенсивность нейровегетативных и психоэмоциональных нарушений, что требовало исключения коморбидных эмоционально-аффективных расстройств и неконтролируемой АГ. Только 10 (1,5%) обследованных не имели климактерических расстройств, у 309 (45,3%) были выявлены легкие постменопаузальные расстройства, у 341 (50%) — менопаузальный синдром средней степени, а в 22 случаях (3,2 %) отмечено тяжелое течение постменопаузы.

Женщины с ПОА имели значимо большую интенсивность болей в суставах, спине, головных болей и болей в области сердца, оцененных с помощью визуально-аналоговой шкалы боли. Свое самочувствие все женщины с ОА оценили как удовлетворительное, среди пациенток без ОА были женщины, оценившие свое самочувствие как хорошее.

Таблица 1 — Сравнительная характеристика женщин с ОА и без ОА.  
Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Женщины с ОА (n=682)	Женщины без ОА (n=314)	p
Масса тела, кг	74,0 (65,0÷83,75)	70,0 (62,0÷79,0)	< 0,001
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 (25,7÷32,7)	27,3 (24,5÷30,4)	0,395
ОТ, см	92,0 (83,0 ÷100,0)	85,0 (79,0 ÷95,0)	< 0,001
ОБ, см	109,0 (102,0 ÷ 115,0)	104,0 (99,0 ÷ 111,0)	< 0,001
Индекс Лекена (коленный сустав), баллы	7,0 (5,0 ÷ 11,75)	0,0 (0,0 ÷ 0,0)	< 0,001
Индекс Лекена (тазобедренный сустав), баллы	5,0 (0,0 ÷ 9,0)	0,0 (0,0 ÷ 0,0)	< 0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	17,0 (13,0 ÷ 21,0)	13,0 (9,0 ÷ 17,0)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,0 (5,0 ÷ 9,0)	4,0 (2,0 ÷ 5,0)	< 0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	12,0 (8,0 ÷ 15,0)	8,0 (4,0 ÷ 12,0)	< 0,001
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	35,0 (27,0 ÷ 43,0)	25,0 (18,0 ÷ 32,0)	< 0,001
ВАШ боли в суставах, баллы	5,0 (4,0 ÷ 7,0)	1,0 (0,0 ÷ 4,0)	< 0,001
ВАШ боли в спине, баллы	5,0 (3,0 ÷ 7,0)	2,0 (0,0 ÷ 5,0)	< 0,001
ВАШ головной боли, баллы	2,25 (0,0 ÷ 5,0)	1,0 (0,0 ÷ 4,0)	< 0,001
ВАШ боли в области сердца, баллы	4,0 (2,0 ÷ 7,0)	3,0 (0,0 ÷ 5,0)	< 0,001
Самочувствие, баллы	3,0 (3,0 ÷ 3,0)	3,0 (3,0 ÷ 4,0)	< 0,001

Уровни глюкозы, общего холестерина, холестерина ЛПВП, триглицеридов, холестерина ЛПНП, аполипопротеин А (апоА), аполипопротеин Б (апоБ), билирубина, креатинина и ТТГ по данным биохимического анализа крови женщин из обеих групп значимо не различались (табл. 2).

Таблица 2 — Сравнительная оценка показателей биохимического анализа крови и липидного спектра у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия ОА. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатели	Женщины с ОА (n=682)	Женщины без ОА (n=314)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,8 ÷ 5,85)	5,0 (4,6 ÷ 5,46)	0,007
Общий холестерин, ммоль/л	5,7 (4,93 ÷ 6,7)	5,74 (5,2 ÷ 6,38)	0,976
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42 (1,22 ÷ 1,76)	1,44 (1,17 ÷ 1,8)	0,829
Триглицериды, ммоль/л	1,31 (0,97 ÷ 1,8)	1,28 (0,95 ÷ 1,83)	0,706
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,57 (2,83 ÷ 4,38)	3,58 (2,9 ÷ 4,25)	0,664
Аполипопротеин А, г/л	155,05 (131,98 ÷ 187,67)	157,01 (130,0 ÷ 189,0)	0,801
Аполипопротеин Б, г/л	113,9 (91,85 ÷ 133,75)	115,0 (89,7 ÷ 131,0)	0,694
ТТГ, мМЕ/л	1,8 (1,2 ÷ 2,72)	1,67 (1,1 ÷ 2,6)	0,999
Общий билирубин, мкмоль/л	10,62 (8,32 ÷ 13,2)	10,54 (8,7 ÷ 13,2)	0,257
Креатинин, мкмоль/л	81,15 (70,0 ÷ 93,78)	79,49 (70,3 ÷ 90,93)	0,259
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	67,9 (55,9 ÷ 75,2)	66,3 (55,4 ÷ 78,0)	0,269

У женщин с ОА намного чаще, чем у женщин без ОА выявлялись АГ, ИБС в виде стабильной стенокардии напряжения, ХСН, СД, НТГ, высокая гликемия натощак. Самой частой коморбидной патологией для постменопаузальных женщин, страдавших ОА, оказалась АГ, выявленная у 4 из 5 обследованных (табл. 3). Почти  $\frac{3}{4}$  обследованных имели нарушения липидного обмена, а каждая вторая — различной тяжести нарушения обмена углеводов. Шансы развития данных заболеваний у женщин с ОА были значительно выше (табл. 3). На момент обследования 7,3% женщин с ОА имели в анамнезе сердечно-сосудистые события: 1,9% перенесли ИМ, 5,4% ОНМК, по частоте инфаркта миокарда (ИМ) женщины из обеих групп не отличались, но пациентки с ОА чаще имели случаи ОНМК в анамнезе.



Таблица 3 — Наличие сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена у женщин в зависимости от наличия ОА

Заболевание	Женщины с ОА (n=682)		Женщины без ОА (n=314)		$\chi^2$	p	ОШ	ДИ
	Кол-во	%	Кол-во	%				
АГ	526	77,1	184	58,6	35,156	< 0,001	2,382	1,788-3,174
ИБС: стабильная стенокардия	180	26,4	40	12,74	11,079	< 0,001	2,456	1,692-3,566
ХСН	364	53,4	85	27,1	59,022	< 0,001	3,084	2,306-4,125
СД 2 типа	180	26,4	27	8,6	40,277	< 0,001	3,811	2,48-5,858
НТГ	84	12,3	34	10,83	0,325	0,569	1,157	0,758-1,766
Высокая гликемия натощак	88	12,9	17	5,4	12,006	< 0,001	2,588	1,512-4,431
Все нарушения углеводного обмена	352	51,6	78	24,84	61,727	< 0,001	3,227	2,399-4,343
ИМ	13	1,9	6	1,9	0,060	0,807	0,998	0,376-2,649
ОНМК	37	5,4	8	2,55	3,487	0,062	2,194	1,01-4,769

Среди женщин с ОА и ГБ преобладали 1 степень I стадия, 3 степень II стадия и 3 степень III стадия (рис. 3, 4). Почти  $\frac{3}{4}$  обследованных женщин с ОА имели нарушения липидного обмена, а каждая вторая — различной тяжести патологию обмена углеводов. Частота перенесенного инфаркта миокарда у пациенток с ОА составила 1,9%, ОНМК 5,4%. Таким образом, 7,3% женщин с ОА на момент обследования имели в анамнезе сердечно-сосудистые события.

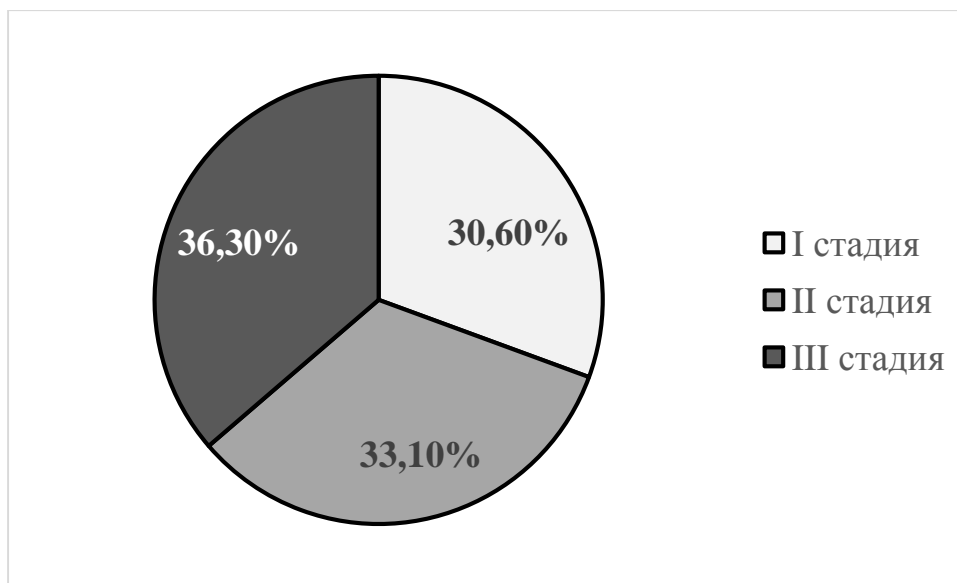


Рисунок 3 — Распределение женщин с остеоартрозом по стадиям гипертонической болезни (n=526), %

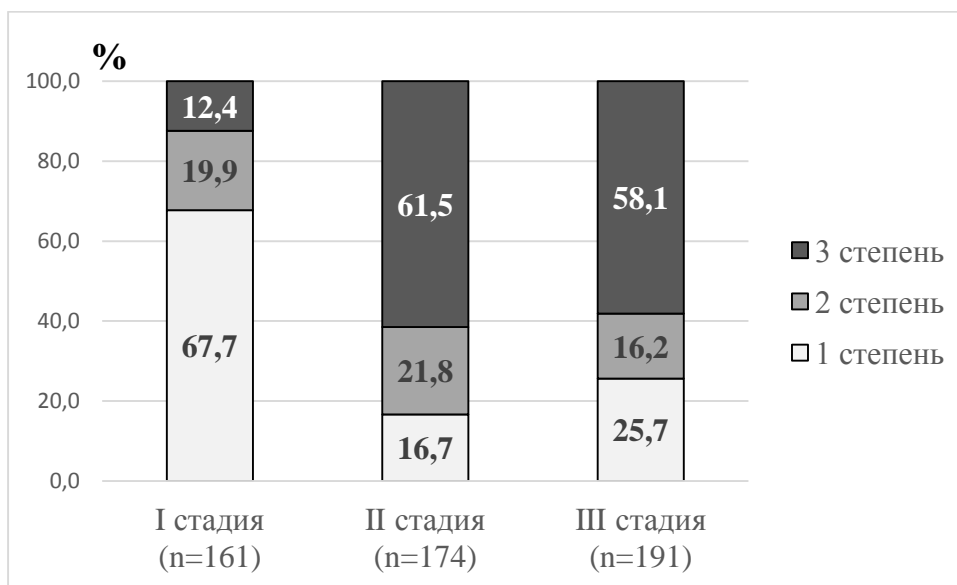


Рисунок 4 — Структура артериальной гипертензии по степени у женщин с остеоартрозом, % ( $\chi^2=126,554$ ,  $p < 0,001$ )

Кроме того, почти у каждой четвертой женщины с ОА выявлен холелитиаз, а 11,6 % имели язвенную болезнь. У 16,4% выявлен гипотиреоз (таб. 5). У 404 женщин с ОА (59,2 %) было выявлено плоскостопие. У 111 пациенток с ОА (16,3 %) диагностирована остеопения и у 66 (9,7 %) — остеопороз.

Таблица 5 — Наиболее часто встречающиеся заболевания у женщин с ОА

Заболевание	Женщины с ОА (n=682)		Женщины без ОА (n=314)		$\chi^2$	p	ОШ	ДИ
	Кол-во	%	Кол-во	%				
Бронхиальная астма	11	1,6	4	1,3	0,016	0,898	1,27	0,401-4,022
Желчнокаменная болезнь	158	23,2	40	12,7	14,033	< 0,001	2,065	1,418-3,01
Язвенная болезнь желудка и ДПК	74	10,9	4	1,3	26,008	< 0,001	9,433	3,417-26,038
Гипотиреоз	112	16,4	29	9,2	8,556	0,003	1,931	1,253-2,976

Кроме того, необходимо отметить, что каждая пятая пациентка имела критерии эмоционально-аффективных расстройств, а у 17,5% выявлены легкие когнитивные нарушения (табл. 6).

Таблица 6 — Психоэмоциональные симптомы и когнитивная функция у женщин в зависимости от наличия ОА. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Опросники и шкалы	Женщины с ОА (n=682)	Женщины без ОА (n=314)	p
Опросник MMSE, баллы	27,0 (25,0 ÷ 28,0)	28,0 (26,0 ÷ 29,0)	0,479
Шкала депрессии Бэка, баллы	15,0 (9,0 ÷ 21,0)	10,0 (6,0 ÷ 17,0)	< 0,001
Госпитальная шкала тревоги, баллы	8,0 (6,0 ÷ 11,0)	6,0 (3,0 ÷ 9,0)	< 0,001
Госпитальная шкала депрессии, баллы	7,0 (5,0 ÷ 10,0)	4,0 (3,0 ÷ 7,25)	< 0,001

У женщин из обеих групп наблюдаются легкие когнитивные нарушения. У женщин с ПОА чаще наблюдаются симптомы тревоги и депрессии (табл. 6).

### 3.2. Структура и частота выявления коморбидных заболеваний у женщин с остеоартрозом

Был произведен расчет индекса полиморбидности Чарлсон (табл. 7).

Медиана индекса коморбидности Чарлсон у женщин с ОА составила 4 (3 ÷ 4), у женщин без ОА 3 (2÷4) лет (табл. 7), следовательно женщины с ОА имеют большую коморбидность ( $p < 0,001$ ). Также следует отметить большую встречаемость ХСН, СД и язвенной болезни желудка и ДПК у пациенток с ОА.

Таблица 7 — Частота сопутствующих заболеваний, учитывающихся при расчете индекса коморбидности Чарлсон у женщин в зависимости от наличия ОА

Сопутствующее заболевание	Женщины с ОА (n=682)		Женщины без ОА (n=314)		$\chi^2$	p
	Кол-во	%	Кол-во	%		
Инфаркт миокарда	13	1,9	6	1,9	0,060	0,807
Сердечная недостаточность	364	53,4	85	27,1	59,022	< 0,001
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	37	5,4	8	2,55	3,487	0,062
Деменция	46	6,7	11	3,5	3,608	0,057
Бронхиальная астма	11	1,6	4	1,3	0,016	< 0,898
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	74	10,9	4	1,3	26,008	< 0,001
Сахарный диабет без конечно-органных поражений	180	26,4	27	8,6	40,277	< 0,001
Злокачественные опухоли с метастазами	1	0,15	0	0	0,158	0,691

Ни у одной женщины не были диагностированы поражение периферических сосудов, преходящее нарушение мозгового кровообращения, хронические неспецифические заболевания легких, коллагенозы, цирроз печени без портальной

гипертензии, острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией, хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг/%, сахарный диабет с конечно-органными поражениями, злокачественные опухоли без метастазов, острый и хронический лимфо- или миелолейкоз, лимфомы, цирроз печени с портальной гипертензией, синдром приобретенного иммунодефицита.

В группе пациенток с ОА преобладают женщины с индексом коморбидности 3 и 4, в группе женщин без ОА — 2 и 3. Женщины с ОА имеют большую коморбидность ( $p < 0,001$ ).

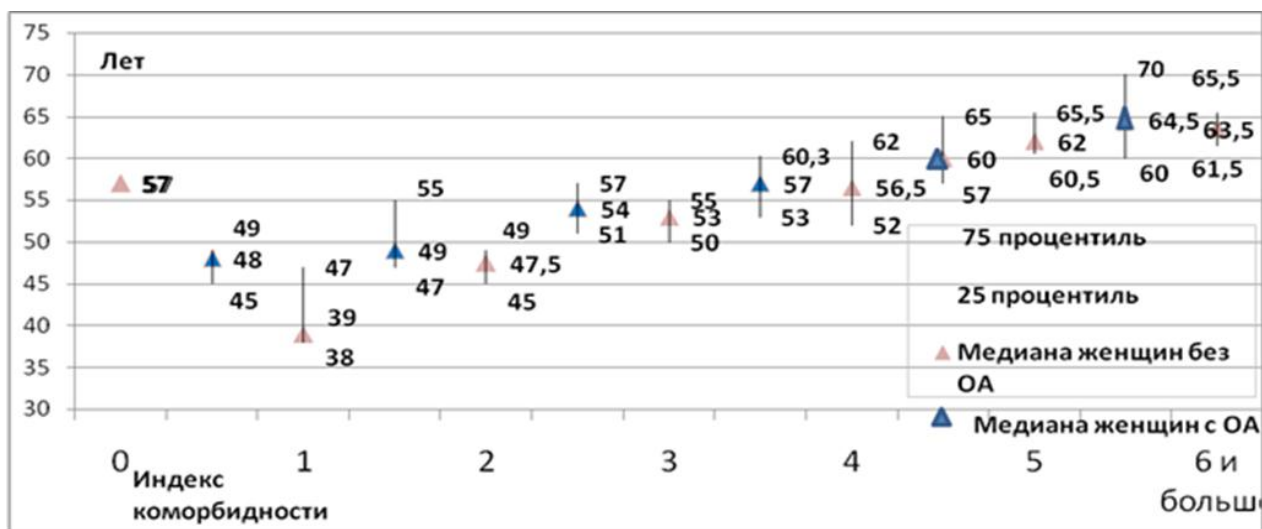


Рисунок 5 — Взаимосвязь возраста и индекса коморбидности у женщин в зависимости от наличия ОА. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Учитывая методику расчета с ростом возраста соответственно повышался и индекс коморбидности, женщины с более высоким индексом коморбидности были старше.

При увеличении индекса коморбидности ИМТ значительно не меняется.

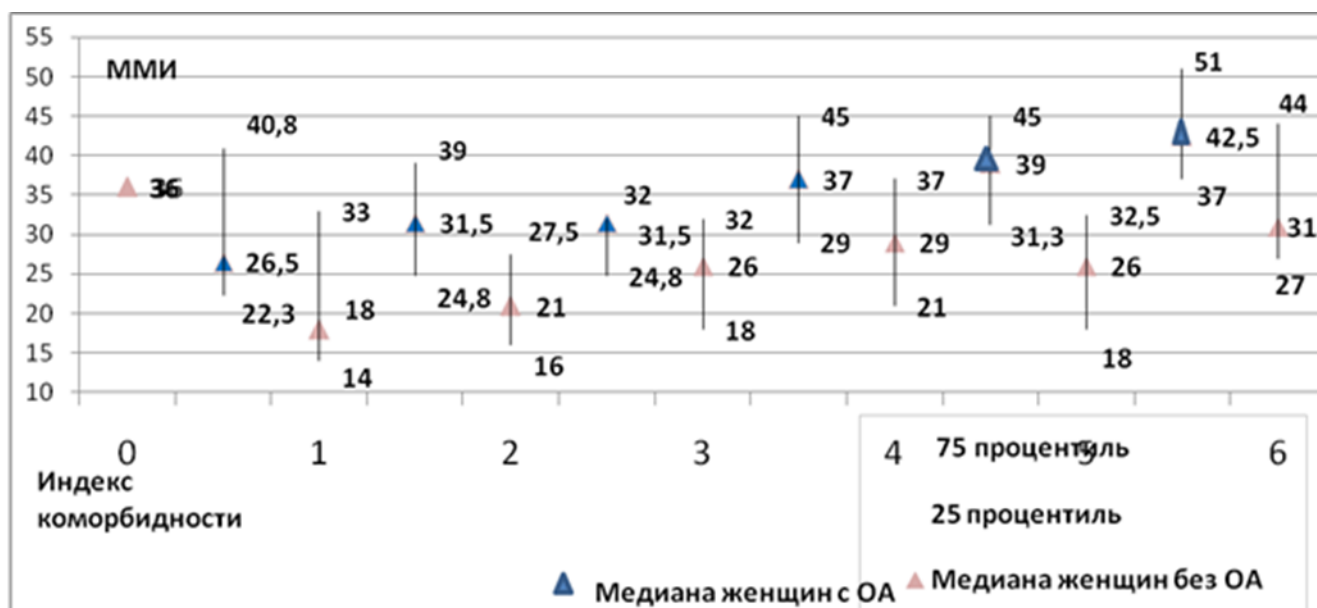


Рисунок 6 — Взаимосвязь ММИ (баллы) и индекса коморбидности у женщин в зависимости от наличия ОА. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

При росте индекса коморбидности обращает на себя внимание более выраженное проявление климактерических расстройств. У женщин с ОА рост индекса коморбидности также ассоциирован с более сильными функциональными ограничениями по коленному и тазобедренному суставам, оцененных с помощью альго-функционального индекса Лекена.

### 3.3. Оценка частоты маркеров дисплазии соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом в постменопаузе

Для выявления распространенности симптомокомплекса дисплазии соединительной ткани у женщин с первичным ОА в постменопаузе проведено одномоментное исследование, включавшее 203 женщины из обследованных: 153 женщины с первичным ОА (ПОА) коленных и/или тазобедренных суставов 2-3 стадии по Келгену, 50 женщин не имели клинических проявлений ОА. Обе группы были сравнимы по возрасту.

Женщины из обеих групп по возрасту, длительности менопаузы не отличались. ИМТ был выше у женщин с ОА (медиана ИМТ=29,4) по сравнению с

ИМТ женщин из контрольной группы (медиана их ИМТ составила 27,6). Размеры окружности талии и бедер были выше у женщин с ОА.

Женщины из группы с ПОА имели клинические проявления менопаузального синдрома: у них чаще наблюдались нейровегетативные, психоэмоциональные и обменно-эндокринные расстройства, чем у женщин без ОА. Женщины с ПОА имели значимо большую интенсивность болей в суставах, спине, головных болей и болей в области сердца, оцененных с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (таблица 8).

Таблица 8 — Антропометрические данные с учетом возраста женщин и показатели тяжести климактерического синдрома (Me, 25 и 75 процентиля)

Признак	Женщины с ПОА (n = 153)	Женщины без ПОА (n = 50)	p
Возраст, лет	59,0 (55,0÷62,0)	57,0 (54,0÷60,0)	0,066
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,45÷33,13)	27,5 (24,55÷29,0)	0,002
Длительность менопаузы, лет	6,0 (3,0÷12,0)	7,0 (5,0÷9,95)	0,073
Нейровегетативные симптомы, баллы	15,0 (12,0÷20,0)	9,0 (7,0÷11,0)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	8,0 (6,0÷9,0)	4,0 (3,0÷5,75)	< 0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	11,0 (7,0÷14,0)	6,0 (3,25÷8,0)	< 0,001
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	34,0 (28,0÷41,0)	20,0 (16,0÷24,75)	< 0,001
Баллы функционального индекса Лекена (коленные суставы)	5,0 (2,0÷9,5)	0,0 (0,0÷0,25)	< 0,001
Баллы функционального индекса Лекена (тазобедренные суставы)	4,0 (0,0÷9,0)	0,0 (0,0÷0,0)	< 0,001
Боли в суставах, см ВАШ	5,0 (3,0÷7,0)	2,0 (0,0÷3,0)	< 0,001
Боли в спине, см ВАШ	5,0 (3,0÷6,0)	2,0 (0,0÷3,25)	< 0,001
Кардиалгии, см ВАШ	2,0 (0,0÷4,0)	1,0 (0,0÷2,0)	< 0,001
Головные боли, см ВАШ	3,0 (2,0÷5,0)	2,0 (0,0÷4,0)	0,001

Диагностика ДСТ с установлением одного из диспластических фенотипов проводилась согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (ВНОК, 2012 г.).

Таблица 9 — Частота фенотипических признаков ДСТ у женщин в зависимости от наличия ОА

Признак	Женщины с ОА (n = 153)		Женщины без ОА (n = 50)		$\chi^2$	p
	Кол-во	%	Кол-во	%		
Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез	39	25.5	7	14	2.221	0.136
Ломкость костей (> 2 переломов в анамнезе при падении)	55	35.9	16	32	0.114	0.736
Множественные пигментные пятна (> 20)	2	1.3	5	10	6.141	0.013
Абдоминальные грыжи и пролапсы внутренних органов	5	3.3	0	0	0.591	0.442
Гипермобильность суставов по Beighton Р	1	0.7	0	0	0.348	0.555
Вывихи, подвывихи более чем в одном суставе или в одном суставе, но повторяющиеся	5	3.3	0	0	0.591	0.442
Плоскостопие продольное и/или поперечное	128	83.7	24	48	23.614	0
Миопия	25	16.3	3	6	3.964	0.046
Расширение восходящего отдела аорты	1	0.7	0	0	0.348	0.555
Другие малые аномалии сердца (ложная хорда левого желудочка)	23	15	2	4	3.288	0.07
Обызвествление митрального кольца в возрасте < 40 лет	1	0.7	0	0	0.348	0.555
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	58	37.9	21	42	0.121	0.728
Птозы органов брюшной полости и почек	15	9.9	2	4	0.984	0.321
Диафрагмальная грыжа	11	7.2	1	2	1.011	0.315
Несостоятельность кардии желудка	56	36.6	6	12	9.623	0.002
Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника	1	0.7	0	0	0.348	0.555
Долихосигма, мегаколон	4	2.6	0	0	0.323	0.57
Недостаточность баугиниевой заслонки	1	0.7	0	0	0.348	0.555
Удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек	4	2.6	2	4	0	0.983
Оттопыренные уши	6	3.9	1	2	0.04	0.841
Сандалиевидная щель	31	20.4	2	4	6.174	0.013

При антропометрическом и фенотипическом обследовании, направленного на выявление внешних и висцеральных признаков ДСТ, различий по встречаемости



варикозной болезни вен ( $p=0.728$ ) не было. Множественные пигментные пятна ( $> 20$ ) встречались чаще у женщин без ОА ( $p=0,013$ ). Несостоятельность кардии желудка ( $p=0.002$ ), миопия ( $p=0.046$ ), сандалиевидная щель ( $p=0.013$ ) чаще встречались у женщин с ОА.

Вовлечение мышечно-скелетной ткани — частая находка при наследственных нарушениях соединительной ткани. Скелетные нарушения разнообразны и включают в себя деформацию грудной клетки, плоскостопие, и более тяжелые нарушения, такие, как прогрессивный сколиоз, контрактуры, хроническую суставную нестабильность, которая приводит к раннему развитию дегенеративных изменений в суставах. [80] Исходя из данных нашего исследования у женщин с ОА чаще встречались плоскостопие ( $p < 0,001$ ).

Статистических различий во встречаемости сколиотической деформации позвоночника ( $p=0.136$ ), частых вывихов и подвывихов суставов ( $p=0.442$ ), гипермобильности суставов по Beighton ( $p=0.555$ ), абдоминальных грыж и пролапсов внутренних органов ( $p=0.442$ ), птозов органов брюшной полости и почек ( $p=0.321$ ), диафрагмальной грыжи ( $p=0.315$ ), дивертикулов пищевода и кишечника ( $p=0.555$ ), долихосигмы, мегаколона ( $p=0.57$ ), недостаточности баугиниевой заслонки ( $p=0.555$ ), удвоении чашечно-лоханочного аппарата почек ( $p=0.983$ ), оттопыренных ушей ( $p=0.841$ ), переломов ( $p=0.736$ ), расширении восходящего отдела аорты ( $p=0.555$ ), других малых аномалий сердца (ложной хорды левого желудочка) ( $p=0,07$ ), обызвествлении митрального кольца в возрасте  $< 40$  лет ( $p=0,555$ ) не было.

Остальные маркеры СТД, такие, как килевидная деформация грудной клетки, воронкообразная деформация грудной клетки, долихостеномелия, арахнодактилия, кифоз и кифосколиоз, ограничение выпрямления локтевого сустава до  $\leq 170^\circ$ , дисплазия тазобедренных суставов, высокое арковидное небо, нарушение роста и скученность зубов, деформации черепа, долихоцефалия, повышенная ( $> 3$  см) растяжимость кожи, тонкая, легко ранимая кожа, бархатистая кожа за счет обилия пушковых волос различной длины, моллюсковидные псевдоопухоли и сфероидные

образования в области локтевых и коленных суставов, мышечная гипотония и/или гипотрофия, спондилез, спондилолистез, медиальное смещение внутренней лодыжки, голубые склеры, подвывих хрусталика, увеличение длинной оси глазного яблока, аномально плоская роговица (по данным кератометрии), гипоплазия радужной оболочки и/или гипоплазия цилиарной мышцы, вызывающая миоз, ПМК, энтофтальм, скошенные книзу глазные щели, двухстворчатый аортальный клапан или выраженная асимметрия трехстворчатого аортального клапан, эпикантус, расширение либо расслоение стенки грудной или брюшной аорты в возрасте < 50 лет, образование гематом при незначительных травмах, трахеобронхиальная дискинезия (экспираторный коллапс трахеи и крупных бронхов), спонтанный пневмоторакс, поликистоз легких, апикальные буллы, подтвержденные рентгенологически, трахеобронхомаляция и/или трахеобронхомегалия, расширение ствола легочной артерии при отсутствии клапанного или периферического легочного стеноза или любой другой очевидной причины, в возрасте < 40 лет, синдактилия, пролапс гениталий у женщин, поликистоз почек, добавочная доля селезенки, отсутствие мочки уха, аномалии формы и расположения желудка, двенадцатиперстной кишки и желчного пузыря у женщин из обеих групп выявлены не были.

Полученные нами результаты согласуются с исследованиями последних лет, которые свидетельствуют о высокой распространенности маркеров СТД у пациентов с первичным ОА коленных и тазобедренных суставов, что также позволяет предположить, что СТД служит фоном для развития и прогрессирования первичного ОА [359].

Среди всех пациенток было выделено 3 диспластических синдрома и фенотипа (табл. 10).

Таблица 10 — Наличие диспластических синдромов и фенотипов у женщин с ОА и без ОА

Синдром/фенотип	Женщины с ОА (n = 153)	Женщины без ОА (n = 50)	$\chi^2$	p
Синдром гипермобильности суставов	1	0	0,348	0,555
Повышенная диспластическая стигматизация	30	4	2,857	0,091
Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация	24	1	5,331	0,021

Синдром гипермобильности суставов был выявлен у 1 женщины с ПОА, повышенная диспластическая стигматизация и повышенная преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация также чаще наблюдались в группе женщин ПОА. Повышенное количество маркеров СТД может говорить о том, что СТД может быть предиктором развития первичного ОА у женщин в климактерическом периоде.

### **3.4. Влияние первичного остеоартроза на качество жизни женщин в постменопаузе**

Для оценки влияния первичного остеоартроза на качество жизни женщин в постменопаузе проведено исследование «случай-контроль», в которое из обследованных женщин включены 100 пациенток, страдающих ОА. Медиана возраста составила 59 лет. Контрольную группу составили 100 женщины без ОА, сравнимые по возрасту.

При первичном сравнении групп больные ОА и женщины из контрольной группы по возрасту и длительности менопаузы не различались. ИМТ был выше у женщин с ОА (медиана ИМТ=29,4) по сравнению с ИМТ женщин из контрольной группы (медиана их ИМТ составила 27,6). Размеры окружности талии и бедер были выше у женщин с ОА. Женщины из группы с ОА имели клинические проявления менопаузального синдрома: у них чаще наблюдались нейровегетативные,

психоэмоциональные и обменно-эндокринные расстройства, чем у женщин без ОА. Женщины с ОА имели значимо большую интенсивность болей в суставах, спине, головных болей и болей в области сердца, оцененных с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (табл. 11).

Таблица 11 — Антропометрические данные с учетом возраста женщин и показатели тяжести климактерического синдрома (Me, 25 и 75 процентиля)

Показатели	Женщины с ОА (n = 100)	Женщины без ОА (n = 100)	p
Возраст, лет	59,0 (55,0÷63)	56,0 (53,0÷59,0)	< 0,001
Вес	73,0 (65,0÷82,1)	69,0 (64,0÷78,0)	0,007
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,4 (26,5÷33,3)	27,6 (25,45÷29,95)	0,270
ОТ см	93,0 (87,0÷102,0)	87,0 (81,0÷ 93,0)	< 0,001
ОБ см	108,0 (102,0÷117,0)	106,0 (100,0÷112,0)	0,005
Длительность постменопаузы	5,0 (9,5÷15,0)	7,0 (4,1÷10,0)	0,001
Нейровегетативные симптомы, баллы	16,0 (12,0÷20,0)	11,0 (6,0÷14,0)	< 0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,0 (6,0÷9,0)	5,0 (3,0÷6,0)	< 0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	11,0 (8,0÷14,0)	6,0 (4,0÷9,0)	< 0,001
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	34,0 (29,0÷ 41,0)	23,0 (16,0÷28,0)	< 0,001
Самочувствие	3,0 (3,0÷3,0)	3,0 (3,0÷4,0)	< 0,001
Баллы функционального индекса Лекена (коленные суставы)	6,0 (3,0÷12,0)	0,0 (0,0÷0,0)	< 0,001
Баллы функционального индекса Лекена (тазобедренные суставы)	4,0 (0,0÷9,0)	0,0 (0,0÷0,0)	< 0,001
ВАШ боли в суставах, см	5,0 (3,0÷6,0)	2,0 (0,0÷3,0)	< 0,001
ВАШ боли в спине, см	5,0 (3,0÷6,0)	2,0 (0,0÷4,0)	< 0,001
ВАШ боли в сердце, см	2,0 (0,0÷4,0)	0,0 (0,0÷3,0)	< 0,004
ВАШ головной боли, см	3,0 (1,0÷5,0)	1,0 (0,0÷4,0)	0,011
Госпитальная шкала тревоги, баллы	7,0 (5,0÷10,0)	5,0 (3,0÷8,0)	0,006
Госпитальная шкала депрессии, баллы	7,0 (5,0÷10,0)	5,0 (3,0÷6,0)	< 0,001
Шкала депрессии Бека, баллы	15,5 (10,75÷20,25)	10,0 (6,0÷16,75)	< 0,001

Существенных различий в содержании креатинина, ТТГ, билирубина, холестерина ЛПВП, ЛПНП, ТГ, исходя из данных биохимического анализа крови, у женщин из обеих групп не было. Уровень глюкозы крови и холестерина был выше у женщин с ОА. В контрольной группе уровень аполипопротеинов А (апоА) и аполипопротеинов Б (апоБ) был выше (табл. 11).

Таблица 12 — Сравнительная оценка показателей биохимического анализа крови и липидного спектра у женщин в постменопаузе в зависимости от наличия ОА. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Женщины с ОА (n = 100)	Женщины без ОА (n = 100)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,4 (4,9÷ 6,0)	5,2 (4,6÷5,5)	0,094
Холестерин, ммоль/л	5,6 (4,8÷6,6)	5,89 (5,2÷6,6)	0,164
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,28÷1,71)	1,5 (1,21÷1,86)	0,649
ТГ, ммоль/л	1,2 (0,9÷1,8)	1,33 (0,93÷1,76)	0,401
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,52 (2,75÷ 4,41)	3,54 (2,94÷ 4,52)	0,225
апоА, г/л	150,8 (134,0÷175,0)	154,0 (136,0÷189,0)	0,139
апоБ, г/л	108,6 (80,74÷121,92)	119,32 (102,75÷139,5)	0,012
ТТГ, мМЕ/л	1,8 (1,3÷2,7)	1,8 (1,38÷2,6)	0,151
Общий билирубин, мкмоль/л	11,2 (8,4÷13,9)	10,44 (8,67÷13,2)	0,457
Креатинин, мкмоль/л	79,5 (71,0÷87,3)	78,8 (66,0÷95,0)	0,640
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	70,9 (60,7÷79,4)	70,8 (57,7÷78,6)	0,240

Таблица 13 — Частота сопутствующей патологии и инвалидности у женщин в зависимости от наличия остеоартроза коленных суставов

Заболевание	Женщины с ОА (n = 100)	Женщины без ОА (n = 100)	$\chi^2$	ОШ	95% ДИ	p
ИБС	33	20	2,271	1,970	1,035-3,749	0,132
НТГ, высокая гликемия натощак	22	18	0,281	1,285	0,641-2,577	0,596
Сахарный диабет 2 типа	7	4	0,385	1,806	0,512-6,376	0,535
ХСН	58	38	7,232	2,253	1,279-3,970	0,007
Артериальная гипертензия	69	67	0,023	1,096	0,605-1,986	0,880
Инфаркт, ОНМК	5	4	0,000	1,263	0,329-4,849	1,000
Стойкая утрата трудоспособности	3	2	0,000	1,515	0,248-9,270	1,000

У женщин с ОА чаще были диагностированы ИБС, НТГ и высокая гликемия натощак, хроническая сердечная недостаточность. Женщины с ОА и женщины из контрольной группы по распространенности артериальной гипертензии, сахарному диабету, стойкой утрате трудоспособности, наличию в анамнезе сердечно-сосудистых катастроф (инфаркта миокарда, ишемического инсульта) практически не различались (табл. 13). Однако у пациенток, страдающих ОА, шансы развития ИБС, НТГ, высокой гликемии натощак, СД 2 типа, ХСН, АГ, сосудистых катастроф, стойкой утраты нетрудоспособности были выше.

Женщины, страдавшие ОА, имели выраженные ограничения по шкалам физического функционирования ( $p=0.004$ ), ролевого физического функционирования ( $p < 0,001$ ), ролевого эмоционального функционирования ( $p < 0,001$ ), психического здоровья ( $p = 0,027$ ), боли ( $p < 0,001$ ), социального функционирования ( $p < 0,001$ ), жизнеспособности ( $p < 0,001$ ) по сравнению с женщинами из контрольной группы (см. рис. 1). Общая оценка здоровья была существенно ниже у женщин с ОА ( $p < 0,001$ ). Таким образом, клинические проявления ОА ассоциированы с существенным ухудшением всех аспектов КЖ женщин в постменопаузе (рис. 7).

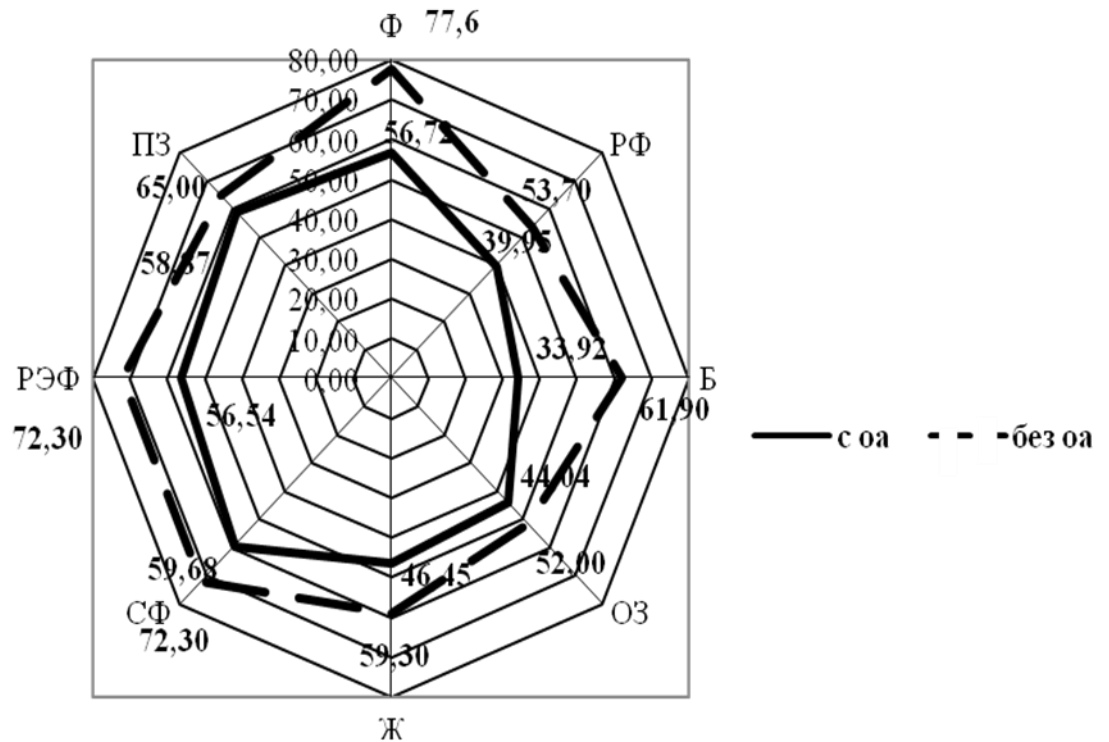


Рисунок 7 — Качество жизни женщин в зависимости от наличия остеоартроза.

Субшкалы опросника «SF-36»: Ф — физическое функционирование; РФ — ролевое физическое функционирование; Б — боль; ОЗ — общее здоровье; Ж — жизнеспособность; СФ — социальное функционирование; РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование; ПЗ — психическое здоровье

При оценке качества жизни женщин с ОА опросником EQ-5D более половины женщин (58,1%) отмечали затруднения при передвижении; 16,3% имели некоторые затруднения при умывании или одевании; 37,1 % имели проблемы с выполнением повседневных обязанностей; 88,4 % испытывали умеренную, а 6,9 % - сильную боль; только 30,2 % женщин не имели эмоциональных проблем, в то время как более 2/3 из них (69,8%) страдали от тревоги и/или депрессии. В тоже время у 17,5% обследованных были выявлены признаки когнитивной дисфункции. Всего 1 пациентка не имела ограничений ни по одной шкале. Необходимо также отметить, что 88 женщин (12,9 %) имели инвалидность по общему заболеванию.

**Глава 4.****РЕЗУЛЬТАТЫ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ  
АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ У  
ЖЕНЩИН В РАННЕЙ ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОСТЕОАРТРОЗОМ**

Для решения поставленной задачи в одномоментное исследование были включены 129 женщин в постменопаузе, медиана возраста составила 58,5 лет (54,0 ÷ 62,0), длительность менопаузы составила 8,7 лет (4,0 ÷ 12,13 лет), из них 99 женщин с ОА (рис. 8).

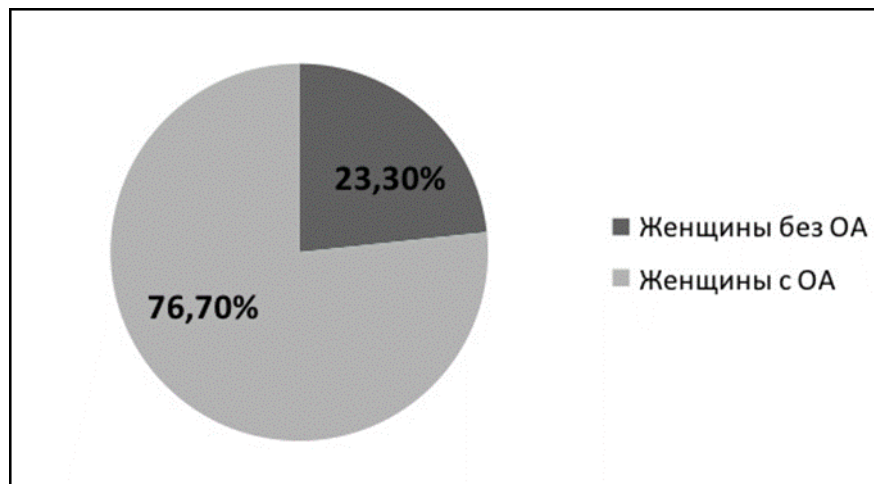


Рисунок 8 — Частота выявления остеоартроза среди женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе

Всем женщинам было проведено суточное мониторирование артериального давления (СМАД) системой «BP LAB». Далее для оценки влияния ОА на показатели СМАД было проведено исследование по типу случай-контроль, в которое вошли 30 женщин без ОА, во вторую группу из 99 женщин с ОА было выбрано 30 пациенток, подходящих по возрасту женщинам без ОА.



#### 4.1. Сравнительная оценка результатов суточного мониторинга артериального давления женщин в постменопаузе в зависимости от наличия остеоартроза

В исследование случай-контроль на основе добровольного информированного согласия включены 30 женщин с АГ, имевшие ОА коленных суставов с выраженным болевым синдромом (альгофункциональный индекс Лекена 8 и более баллов), контрольную группу составили 30 женщин с АГ, не предъявлявшие жалоб на боли в суставах. В исследование были включены пациентки, самостоятельно отменившие или никогда не получавшие лечения. Согласно оцененной медицинской документации диагноз АГ был верифицирован ранее, причем более чем у 50% обследованных имелись подъемы систолического АД свыше 180 мм рт ст, что позволяло установить наличие третьей степени АГ (рис. 9). Причиной отмены явилось выраженное колебание АД в течение суток, что рассматривалось как показание к проведению суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

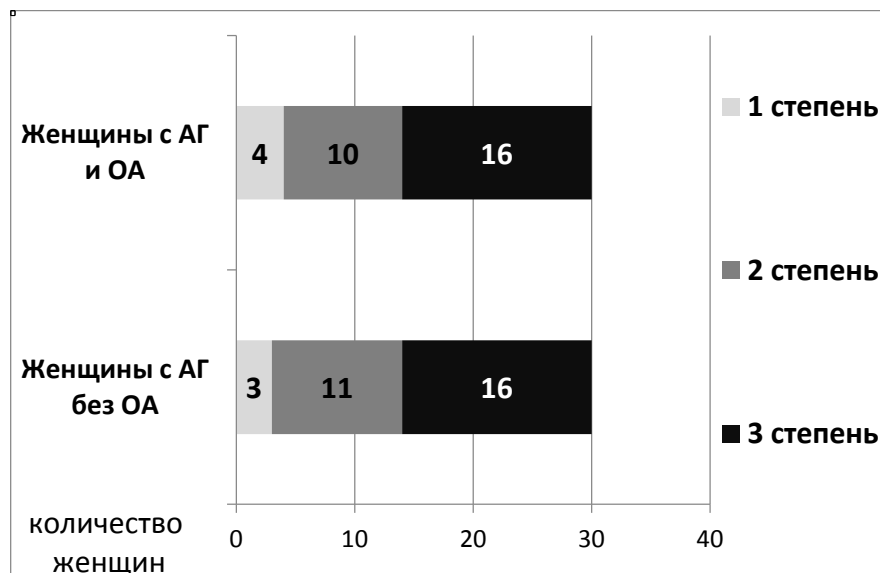


Рисунок 9 — Распределение женщин по степени АГ.  $\chi^2=0,190$ ;  $p=0,909$

Медиана возраста в группе с ОА составила 58 лет (25%-75%: 55,0 ÷ 61,0), длительность постменопаузы 8 лет (25%-75%: 4÷12), в группе без ОА 7 лет (25%-75%: 2,5 ÷ 10,0;  $p = 0,135$ ) По уровням систолического и диастолического АД,

измеренным на приеме, различий между группами не выявлено. Обращают на себя внимание невысокие цифры офисного АД в обеих группах. Практически все обследованные имели избыточную массу тела или ожирение 1 степени. Однако у женщин с ОА ИМТ был выше и сочетался с более высоким значением окружности талии, что свидетельствует об абдоминальном распределением жировой ткани (таб.14). Медиана индекса Чарлсон в группе без ОА составила 2 (2÷4), в группе с ОА 4 (4÷5),  $p=0,014$ . Соответственно ОА чаще сочетался с другими коморбидными заболеваниями, а не только с АГ. Женщины с ОА имели более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома по сравнению с женщинами без ОА: у них чаще наблюдались выраженные нейровегетативные, психоэмоциональные и обменно-эндокринные расстройства, оцененные по ММИ. При этом следует обратить внимание, что наличие менопаузального синдрома не учитывается при расчете индекса Чарлсон и также вносит свой вклад в формирование коморбидной патологии.

Таблица 14 — Характеристика групп. Медианы, 25-й ÷ 75-й процентиля

Показатель	Группа ОА (n=30)	Контрольная группа (n=30)	P
Возраст, лет	58,0 (55,0÷61,0)	56,0 (52,0÷60,0)	0,123
АД систолическое (офисное), мм рт ст	133,0 (126,3÷153,0)	145,0 (124,0÷158,8)	0,445
АД диастолическое (офисное), мм рт ст	81,0 (80,0÷95,0)	85,0 (80,0÷92,3)	0,905
ЧСС, в минуту	93,0 (79,0÷101,0)	90,5 (75,3÷98,8)	0,301
Масса тела, кг	85,0 (70,0÷93,0)	78,5 (69,9÷84,8)	0,193
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,3 (28,7÷36,6)	30,12 (26,7÷32,6)	<b>0,019</b>
Окружность талии, см	103,0 (90,0 ÷ 107,0)	93,0 (85,9 ÷ 100,3)	<b>0,027</b>
Окружность бедер, см	115,0 (103,0 ÷ 121,0)	111,0 (106,0 ÷ 115,3)	0,156
Нейровегетативные симптомы, баллы	20,0 (17,0 ÷ 23,5)	13,0 (10,5 ÷ 17,5)	<b>&lt; 0,001</b>
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	10,0 (8,0 ÷ 12,0)	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Психоэмоциональные симптомы, баллы	14,0 (10,0 ÷ 15,5)	7,0 (4,0 ÷ 10,0)	<b>&lt; 0,001</b>
ММИ, баллы	43,0 (38,0 ÷ 48,0)	28,0 (22,5 ÷ 32,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Индекс Лекена (коленный сустав), баллы	12,0 (9,0 ÷ 17,0)	0,0 (0,0 ÷ 0,0)	<b>&lt; 0,001</b>
ВАШ боли в суставах, баллы	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	2,0 (0,0 ÷ 3,3)	<b>&lt; 0,001</b>
Индекс коморбидности Чарлсон, баллы	4,0 (4,0 ÷ 5,0)	2 (2 ÷ 4,0)	0,014

Таблица 15 — Средние параметры суточного мониторирования АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм ртст	Группа ОА (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
Среднее САД	135,5 (127,8 ÷ 143,0)	133,0 (123,5 ÷ 141,0)	0,326
Среднее ДАД	80,0 (76,8 ÷ 87,5)	82,0 (74,8 ÷ 86,3)	0,973
Среднее АД	101,0 (94,8 ÷ 107,7)	103,0 (95,0 ÷ 106,0)	0,884
Среднедневные показатели СМАД			
Среднее САД	137,0 (132,0 ÷ 145,0)	135 (128÷144,5)	0,599
Среднее ДАД	83,0 (79,0 ÷ 89,0)	85 (79,5÷90)	0,795
Средненочные показатели СМАД			
Среднее САД	125,0 (116,0 ÷ 142,0)	124,0 (114,0 ÷ 133,0)	0,610
Среднее ДАД	75,0 (71,0 ÷ 80,0)	72,0 (65,0 ÷ 79,0)	0,296

Таблица 16 — Максимальные и минимальные параметры суточного мониторирования АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм ртст	Группа ОА (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Утренний подъем			
САД	37,5 (19,5 ÷ 49,5)	46,0 (29,0 ÷ 55,0)	0,632
ДАД	35,0 (21,3 ÷ 42,5)	37,0 (33,5 ÷ 43,0)	0,345
Максимальное АД			
САД	179,0 (169,3 ÷ 190,8)	176,0 (158,0 ÷ 192,3)	0,404
ДАД	119,5 (110,0 ÷ 133,5)	113,0 (107,8 ÷ 121,0)	0,083
Среднее	147,0 (132,5 ÷ 157,8)	139,0 (122,0 ÷ 150,0)	0,048
Минимальное АД			
САД	105,0 (96,8 ÷ 110,0)	104,0 (88,0 ÷ 108,5)	0,279
ДАД	55,5 (48,8 ÷ 62,5)	56,0 (48,5 ÷ 62,5)	0,957
Среднее	69,0 (63,8 ÷ 79,3)	71,0 (62,0 ÷ 80,0)	0,518
Пульсовое АД			
Среднее суточное	53,0 (49,0 ÷ 57,5)	51,0 (44,0 ÷ 56,5)	0,197
Минимальное	28,0 (23,8 ÷ 34,8)	34,0 (23,0 ÷ 37,3)	0,616
Максимальное	86,0 (72,5 ÷ 96,5)	80,0 (64,5 ÷ 95,8)	0,231
Среднедневные показатели вариабельности			
САД	16,0 (13,0 ÷ 19,0)	14,0 (11,0 ÷ 17,0)	<b>0,049</b>
ДАД	12,0 (10,0 ÷ 17,0)	10,0 (8,5 ÷ 12,0)	<b>0,030</b>
Средненочные показатели вариабельности			
САД	13,0 (9,0 ÷ 16,0)	11,0 (7,2 ÷ 14,5)	<b>0,015</b>
ДАД	10,0 (9,0 ÷ 12,0)	8,0 (6,0 ÷ 10,0)	<b>0,005</b>
Утренний подъем			
САД	46,0 (29,0 ÷ 55,0)	37,5 (19,5 ÷ 49,5)	0,632
ДАД	37,0 (33,5 ÷ 43,0)	35,0 (21,3 ÷ 42,5)	0,345

Таблица 17 — Показатели нагрузки АД при суточном мониторинге АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Индекс времени (ИВ), %	Группа ОА (n=30)	Контрольная группа (n=30)	p
Среднедневные показатели СМАД			
ИВ САД	52,0 (25,0 ÷ 74,0)	24 (14,5 ÷ 57,5)	<b>0,039</b>
ИВ ДАД	26,0 (14,0 ÷ 53,0)	35,0 (9,5 ÷ 46)	0,648
Средноночные показатели СМАД			
ИВ САД	70,0 (43,0 ÷ 90,0)	30,0 (6,0 ÷ 74,0)	<b>0,015</b>
ИВ ДАД	48,0 (32,0 ÷ 69,0)	31,0 (13,5 ÷ 65,9)	<b>0,156</b>

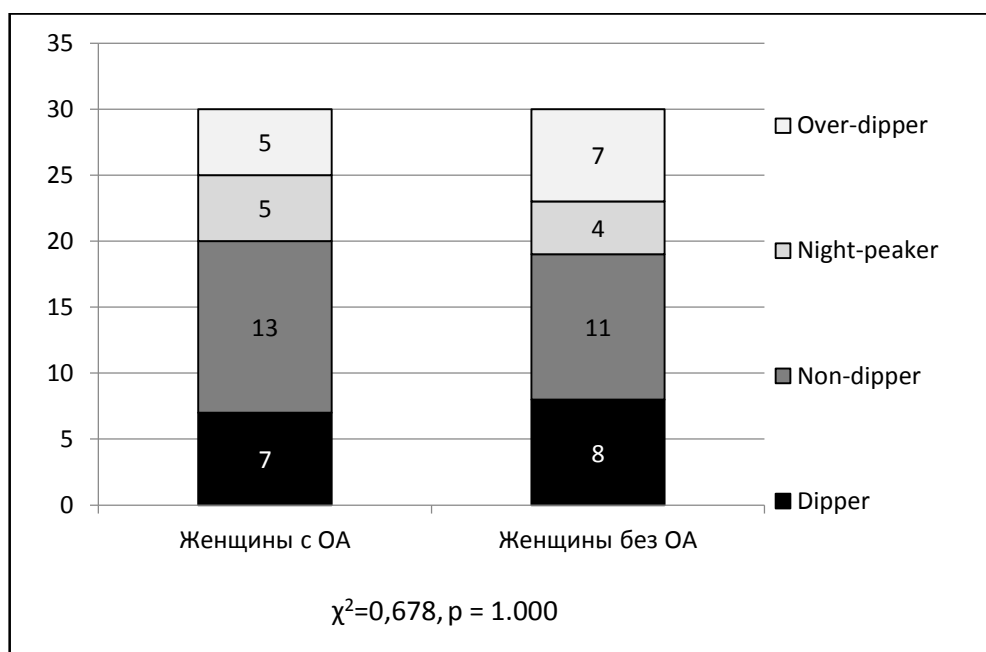


Рисунок 10 — Суточные профили артериального давления у женщин с АГ в зависимости от наличия ОА

В таблицах 14-17 представлены результаты СМАД. При обследовании не было выявлено высоких средних значений АД как за сутки в целом, так и отдельно для дневного и ночного периода времени. Между тем, обращает на себя внимание наличие в группе ОА значимо более высоких значений дневного и ночного индекса времени САД, составивших соответственно 52,0% (25,0 ÷ 74,0) и 70,0% (43,0 ÷ 90,0). Несмотря на то, что практически все пациентки предъявляли жалобы на выраженные колебания АД в течение суток, вариабельность как САД, так и ДАД в

ночное и дневное время была невысокой, хотя у пациенток с ОА регистрировались значимо большие показатели по сравнению с лицами без ОА. Медианы минимального САД и ДАД составили в группе ОА соответственно 105 и 55,5, в группе без ОА 104,0 и 56 мм рт. ст. Обращают на себя внимание достаточно высокие цифры пульсового АД в обеих группах, превышающие 50 мм рт. ст. Следует отметить, что большая вариабельность АД, более высокие значения индекса времени САД были выявлены в группе ОА, что свидетельствует о существенном влиянии данного заболевания на суточный профиль АД.

Цифры среднего АД максимального были выше у женщин с ОА (таб.13). Статистически значимых различий в суточном ритме АД выявлено не было, во всех группах преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper), что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности. Следует отметить, что только четверть пациенток имели нормальный суточный профиль АД (рис. 10).

У женщин с ОА выявлены более высокие проценты индекса времени САД и ДАД днем и ночью, что является существенной находкой и в дальнейшем может служить дополнительным фактором, способствующим развитию у этих пациенток сердечно-сосудистых осложнений [42]. По данным исследований при сочетании ОА и АГ регистрируются патологические суточные профили АД [38]. В нашем исследовании были выявлены более высокая вариабельность систолического АД, более высокие индексы нагрузки САД как в дневное, так и в ночное время именно в группе с ОА, причем данные изменения могут быть расценены как патологические. Обследованным пациенткам антигипертензивная терапия была показана, т.к. у них выявлялось поражение органов-мишеней в виде гипертрофии левого желудочка, утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий и наличие асимптомных бляшек в них, что в свою очередь свидетельствует о прогрессирующем характере заболевания [36]. При этом при подборе

антигипертензивной терапии выявленные изменения суточного профиля АД являются весьма существенными [42].

#### **4.2. Влияние тяжести остеоартроза на показатели суточного мониторинга артериального давления**

В одномоментное исследование на основе добровольного информированного согласия были включены 82 амбулаторных пациентки в постменопаузе. Медиана возраста составила 59 лет (55,0 ÷ 62,0), длительность менопаузы — 9 лет (4,0 ÷ 14,0).

По результатам оценки индекса Лекена участницы исследования были разделены на 2 группы: в первую вошли 53 пациентки с минимальными и умеренными проявлениями (1-7 баллов индекса Лекена), во вторую — 29 женщин с выраженными функциональными ограничениями (значения индекса Лекена 8 баллов и выше). Группы не различались по возрасту. Женщины второй группы имели большие значения массы тела, окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) (табл. 18) и более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома, значимо большую интенсивность болей в суставах, спине, головных болей. Женщины с выраженным ОА демонстрируют более тяжелые когнитивные нарушения, также тяжесть ОА влияла на выраженность симптомов тревоги и депрессии.

У женщин второй группы преобладала 3 степень АГ, тогда как в первой группе тяжелая АГ зафиксирована только у каждой пятой пациентки (рис. 11).

Таблица 18 — Характеристика групп в зависимости от выраженности  
остеоартроза. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=29)	p
Возраст, лет	59,0 (56,0÷62,0)	58,0 (55,0÷61,0)	0,477
Масса тела, кг	74,5 (66,0÷83,0)	85,0 (70,0÷93,0)	<b>0,026</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,9 (26,4÷32,7)	33,3 (28,7÷36,6)	<b>0,009</b>
ОТ, см	94,0 (85,8 ÷98,0)	103,0 (90,0 ÷107,0)	<b>0,019</b>
ОБ, см	108,0 (101,0 ÷ 113,3)	115,0 (103,0 ÷ 121,0)	<b>0,003</b>
Индекс Лекена (коленный сустав), баллы	3,0 (1,0 ÷ 5,0)	12,0 (9,0 ÷ 17,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Индекс Лекена (тазобедренный сустав), баллы	1,0 (0,0 ÷ 4,0)	11,0 (9,0 ÷ 17,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Нейровегетативные симптомы, баллы	15,0 (10,8 ÷ 19,0)	20,0 (17,0 ÷ 23,5)	<b>&lt; 0,001</b>
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,0 (6,0 ÷ 8,0)	10,0 (8,0 ÷ 12,0)	<b>&lt; 0,001</b>
Психоземotionalные симптомы, баллы	9,0 (6,0 ÷ 12,0)	14,0 (10,0 ÷ 15,5)	<b>0,002</b>
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	30,5 (24,8 ÷ 37,3)	43,0 (38,0 ÷ 48,0)	<b>&lt; 0,001</b>
ВАШ боли в суставах, баллы	5,0 (3,0 ÷ 5,0)	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	<b>&lt; 0,001</b>
ВАШ боли в спине, баллы	5,0 (3,0 ÷ 6,0)	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	<b>0,010</b>
Опросник MMSE, баллы	27,0 (26,0 ÷ 28,0)	25,0 (24,0 ÷ 28,0)	<b>0,005</b>
Шкала депрессии Бэка, баллы	11,0 (7,0 ÷ 16,5)	19,5 (13,0 ÷ 24,0)	<b>0,001</b>
Госпитальная шкала тревоги, баллы	6,0 (3,0 ÷ 8,3)	8,0 (6,0÷11,0)	<b>0,011</b>
Госпитальная шкала депрессии, баллы	5,0 (3,8÷7,0)	9,0 (5,5 ÷ 11,5)	<b>&lt; 0,001</b>

Примечание: ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедра

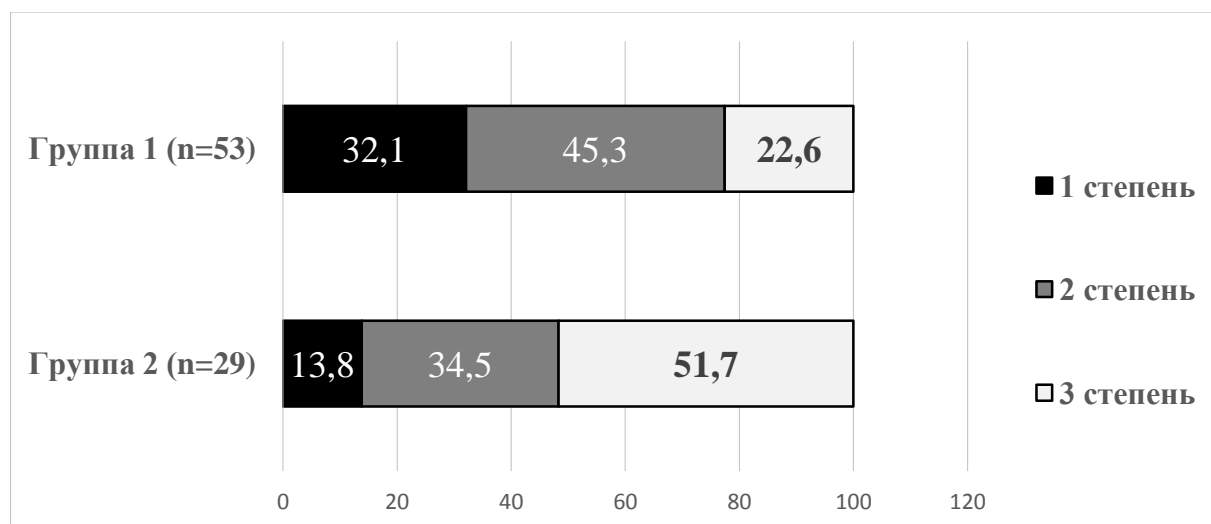


Рисунок 11 — Распределение женщин по степени АГ в зависимости от выраженности ОА, % ( $\chi^2=6,842$ ,  $p=0,033$ )

По минимальным средним цифрам систолического, диастолического и пульсового АД, полученных при СМАД, группы не различались. В группе 2 было выше максимальное значение САД, максимальное среднее АД, а также индекс времени САД днем и САД ночью, вариабельность САД и ДАД днем, САД и ДАД ночью, среднего АД, пульсового АД (табл. 19-22). При этом наиболее выраженные изменения касаются цифр систолического АД.

Таблица 19 — Средние параметры суточного мониторирования АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм рт ст	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=29)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
Среднее САД	132,0 (122,0 ÷ 143,0)	135,5 (127,8 ÷ 143,0)	0,203
Среднее ДАД	81,0 (74,0 ÷ 88,0)	80,0 (76,8 ÷ 87,5)	0,752
Среднее АД	99,5 (91,8 ÷ 111,0)	101,0 (94,8 ÷ 107,7)	0,726
Среднедневные показатели СМАД			
Среднее САД	133,0 (126,0 ÷ 143,0)	137,0 (132,0 ÷ 145,0)	0,173
Среднее ДАД	84,0 (77,0 ÷ 92,0)	83,0 (79,0 ÷ 89,0)	0,845
Средненочные показатели СМАД			
Среднее САД	120,0 (113,0 ÷ 136,0)	125,0 (116,0 ÷ 142,0)	0,431
Среднее ДАД	73,0 (67,0 ÷ 78,0)	75,0 (71,0 ÷ 80,0)	0,320



Таблица 20 — Максимальные и минимальные параметры суточного мониторинга АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм рт ст	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=29)	p
Утренний подъем			
САД	37,5 (28,0 ÷ 57,8)	37,5 (19,5 ÷ 49,5)	0,373
ДАД	33,0 (27,0 ÷ 43,8)	35,0 (21,3 ÷ 42,5)	0,333
Максимальное АД			
САД	167,0 (154,0 ÷ 185,0)	179,0 (169,3 ÷ 190,8)	<b>0,019</b>
ДАД	117,0 (98,0 ÷ 130,0)	119,5 (110,0 ÷ 133,5)	0,165
Среднее	134,0 (121,8 ÷ 155,0)	147,0 (132,5 ÷ 157,8)	<b>0,020</b>
Минимальное АД			
САД	103,0 (93,0 ÷ 113,0)	105,0 (96,8 ÷ 110,0)	0,791
ДАД	58,0 (51,0 ÷ 62,0)	55,5 (48,8 ÷ 62,5)	0,251
Среднее	71,0 (66,5 ÷ 79,3)	69,0 (63,8 ÷ 79,3)	0,288
Пульсовое АД			
Среднее суточное	51,0 (45,0 ÷ 56,0)	53,0 (49,0 ÷ 57,5)	0,559
Минимальное	29,0 (23,8 ÷ 33,0)	28,0 (23,8 ÷ 34,8)	0,551
Максимальное	78,0 (67,8 ÷ 84,8)	86,0 (72,5 ÷ 96,5)	0,310

Таблица 21 — Показатели вариабельности АД при суточном мониторинге АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Вариабельность АД, мм рт ст	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=29)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
САД	14,6 (12,9 ÷ 17,8)	16,2 (14,4 ÷ 18,5)	0,595
ДАД	11,7 (9,9 ÷ 13,1)	12,5 (11,1 ÷ 15,9)	0,144
Пульсовое	9,0 (7,8 ÷ 10,9)	10,9 (9,9 ÷ 12,2)	<b>0,006</b>
Среднедневные показатели СМАД			
САД	13,0 (11,0 ÷ 16,0)	16,0 (13,0 ÷ 19,0)	<b>0,021</b>
ДАД	10,0 (8,0 ÷ 12,0)	12,0 (10,0 ÷ 17,0)	<b>0,021</b>
Среднечасовые показатели СМАД			
САД	10,0 (8,0 ÷ 13,0)	13,0 (9,0 ÷ 16,0)	<b>0,021</b>
ДАД	8,0 (7,0 ÷ 10,0)	10,0 (9,0 ÷ 12,0)	<b>0,025</b>

Таблица 22 — Показатели нагрузки АД при суточном мониторинге АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Индекс времени (ИВ), %	Группа 1 (n=53)	Группа 2 (n=29)	p
Среднедневные показатели СМАД			
ИВ САД	28,0 (8,0 ÷ 62,0)	52,0 (25,0 ÷ 74,0)	<b>0,049</b>
ИВ ДАД	24,0 (6,0 ÷ 57,0)	26,0 (14,0 ÷ 53,0)	0,520
Средненочные показатели СМАД			
ИВ САД	38,0 (5,0 ÷ 91,0)	70,0 (43,0 ÷ 90,0)	0,058
ИВ ДАД	40,0 (13,0 ÷ 77,0)	48,0 (32,0 ÷ 69,0)	0,557

Хотя статистически значимых различий между группами в суточном ритме АД выявлено не было, в обеих группах преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (рис. 12), что также повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности [115].

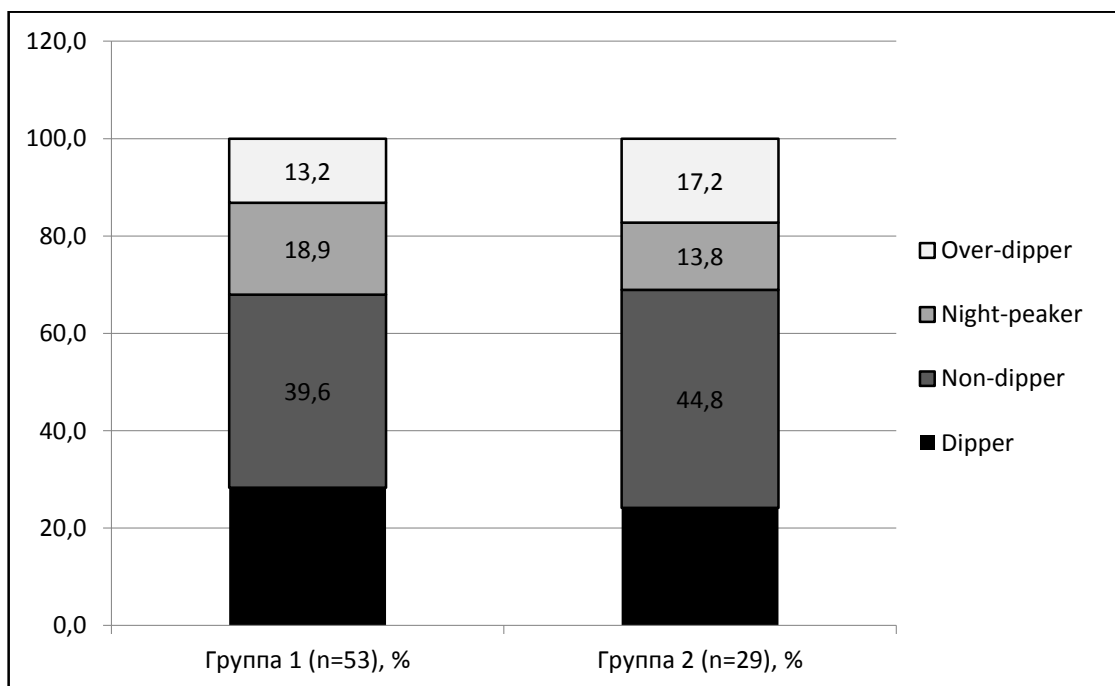


Рисунок 12 — Суточный профиль артериального давления в зависимости от выраженности остеоартроза ( $\chi^2=0,735$ ,  $p=1,000$ )

### 4.3. Влияние коморбидной патологии на показатели суточного мониторинга артериального давления

Одним из направлений, способствующих повышению эффективности лечения, является учет коморбидной патологии, что позволяет индивидуализировать подходы к антигипертензивной терапии.

Для оценки показателей суточного мониторинга АД в зависимости от значения индекса коморбидности Чарлсон у женщин с остеоартрозом в постменопаузе в исследование случай-контроль на основе добровольного информированного согласия были включены 64 амбулаторных пациенток. Медиана возраста составила 58,0 (55,0÷61,0) лет, длительность менопаузы: 8,3 (4,0÷13,6). 32 пациентки имели индекс Чарлсон 3 и менее (**3,0 (2,0 ÷ 3,0)**). Эти пациентки составили первую группу. У 32 пациенток индекс Чарлсон был равен 4 и более (**5,0 (4,0 ÷ 5,0)**), данные пациентки составили группу 2.

Группы не различались по возрасту. Женщины второй группы имели большие значения индекса массы тела, окружности талии (ОТ) (табл. 23) и более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома, за счет выраженности оюменно-эндокринных симптомов. Женщины с коморбидностью демонстрируют более тяжелые когнитивные нарушения.

Различий в показателях биохимического анализа крови не было, обращает на себя внимание только более высокий уровень ТТГ, однако следует отметить, что медиана ТТГ не превышала норму содержания данного гормона в крови (табл. 24). СКФ (рассчитанная по формуле СКД-ЕPI) была ниже у пациенток с более высоким индексом коморбидности.

Таблица 23 — Характеристика групп в зависимости от значения индекса Чарлсон.

Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=32)	p
Возраст, лет	57,5 (53,8÷61,0)	59,0 (55,0÷61,0)	0,332
Длительность менопаузы, лет	7,6 (2,4÷12,0)	8,8 (7,0÷14,6)	0,459
Масса тела, кг	74,0 (66,5÷83,3)	81,3 (69,5÷92,3)	0,129
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5 (25,9÷32,2)	34,6 (29,8÷36,4)	<b>0,005</b>
Окружность талии, см	90,0 (86,0 ÷99,5)	100,5 (91,5 ÷107,3)	<b>0,036</b>
Окружность бедер, см	108,0 (100,5 ÷ 114,0)	117,0 (103,0 ÷ 121,0)	0,125
Индекс Лекена (коленный сустав), баллы	6,0 (2,5 ÷ 9,0)	9,0 (5,5 ÷ 12,5)	0,057
Индекс Лекена (тазобедренный сустав), баллы	4,0 (1,5 ÷ 7,5)	7,5 (0,8 ÷ 11,0)	0,390
Нейровегетативные симптомы, баллы	17,0 (14,0 ÷ 18,0)	18,0 (13,3 ÷ 21,5)	0,585
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,0 (6,0 ÷ 9,0)	8,0 (6,0 ÷ 11,8)	<b>0,023</b>
Психоэмоциональные симптомы, баллы	9,0 (7,0 ÷ 13,0)	12,0 (9,3 ÷ 15,0)	0,174
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	36,0 (28,0 ÷ 37,0)	37,0 (30,3 ÷ 47,0)	0,101
Опросник MMSE, баллы	28,0 (27,0 ÷ 28,3)	26,0 (24,0 ÷ 28,0)	<b>0,013</b>
Шкала депрессии Бека, баллы	10,0 (7,0 ÷ 16,0)	18,0 (10,0 ÷ 24,0)	0,067
Госпитальная шкала тревоги, баллы	6,0 (4,0 ÷ 8,0)	8,0 (6,0 ÷ 10,0)	0,206
Госпитальная шкала депрессии, баллы	7,0 (4,5 ÷ 7,5)	7,0 (5,0 ÷ 10,0)	0,100

Таблица 24 — Показатели биохимического анализа крови.

Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатели	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=32)	p
Глюкоза, ммоль/л	5,26 (5,0 ÷ 5,99)	5,78 (5,25 ÷ 6,15)	0,587
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 (4,82 ÷ 6,3)	5,74 (5,34 ÷ 6,5)	0,437
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,55 (1,37 ÷ 1,71)	1,38 (1,2 ÷ 1,67)	0,173
Триглицериды, ммоль/л	1,47 (1,12 ÷ 1,9)	1,57 (1,13 ÷ 2,31)	0,661
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,15 (2,74 ÷ 3,63)	3,44 (2,87 ÷ 4,33)	0,326
апоА, мг/дл	158,2 (124,46 ÷ 184,0)	153,8 (139,65 ÷ 203,55)	0,630
апоБ, мг/дл	95,7 (84,55 ÷ 121,4)	112,0 (105,7 ÷ 119,5)	0,292
ТТГ, мМЕ/л	1,7 (1,27 ÷ 2,74)	2,34 (1,47 ÷ 9,46)	<b>0,016</b>
Билирубин, мкмоль/л	9,9 (6,75 ÷ 18,35)	13,2 (11,65 ÷ 19,58)	0,784
Креатинин, мкмоль/л	79,8 (67,5 ÷ 83,77)	83,3 (74,0 ÷ 94,0)	0,054
СКФ по формуле СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	73,3 (66,7 ÷ 76,4)	59,5 (51,7 ÷ 68,6)	0,037

Таблица 25 — Частота сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений углеводного обмена. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Заболевания	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=32)	Точный критерий Фишера, p	ОШ	ДИ
ИБС: стабильная стенокардия	6	16	0,017	<b>0,231</b>	<b>0,075-0,712</b>
ХСН	8	27	<0,001	<b>0,062</b>	<b>0,018-0,214</b>
СД 2 типа	2	8	0,082	0,200	0,039-1,031
НТГ	2	5	0,426	0,360	0,064-2,011
Нарушенная гликемия натощак	3	7	0,302	0,369	0,086-1,589
Все нарушения углеводного обмена	7	20	0,002	<b>0,168</b>	<b>0,056-0,506</b>
ИМ в анамнезе	0	1	1,000	0,000	0,000-NaN
ОНМК в анамнезе	0	3	0,238	0,000	0,000-NaN

У женщин из второй группы чаще были диагностированы ИБС, ХСН, нарушения углеводного обмена, шансы развития данных заболеваний были выше (табл. 25).

Таблица 26 — Средние параметры суточного мониторирования АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм рт. ст.	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=32)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
Среднее САД	127,0 (120,5 ÷ 134,5)	138,0 (126,0 ÷ 145,5)	<b>0,017</b>
Среднее ДАД	77,0 (71,8 ÷ 87,0)	82,0 (76,5 ÷ 90,0)	0,053
Среднее АД	95,0 (88,0 ÷ 103,5)	102,0 (94,5 ÷ 113,0)	<b>0,031</b>
Среднедневные показатели СМАД			
Среднее САД	130,5 (122,8 ÷ 139,3)	141,5 (129,8 ÷ 151,0)	<b>0,013</b>
Среднее ДАД	81,0 (74,5 ÷ 89,0)	85,0 (78,0 ÷ 92,3)	0,113
Средненочные показатели СМАД			
Среднее САД	118,5 (111,8 ÷ 125,5)	125,5 (114,8 ÷ 143,0)	0,064
Среднее ДАД	70,5 (65,8 ÷ 77,3)	75,0 (70,0 ÷ 85,0)	0,070

Таблица 27 — Максимальные и минимальные параметры суточного мониторирования АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм рт ст	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=32)	p
Утренний подъем			
САД	36,0 (25,5 ÷ 49,0)	39,0 (28,0 ÷ 58,0)	0,383
ДАД	33,0 (27,0 ÷ 37,5)	36,0 (31,8 ÷ 48,3)	0,227
Максимальное АД			
САД	164,0 (149,8 ÷ 177,5)	178,0 (164,5 ÷ 187,0)	0,068
ДАД	106,0 (96,0 ÷ 118,8)	114,0 (106,0 ÷ 127,0)	0,284
Среднее	130,0 (119,9 ÷ 152,8)	134,0 (127,5 ÷ 160,0)	0,382
Минимальное АД			
САД	99,5 (92,0 ÷ 107,3)	104,0 (97,5 ÷ 115,5)	0,177
ДАД	57,0 (49,5 ÷ 63,3)	58,0 (51,0 ÷ 61,0)	0,471
Среднее	70,0 (62,0 ÷ 77,8)	71,0 (64,5 ÷ 80,0)	0,396
Пульсовое АД			
Среднее суточное	48,0 (44,0 ÷ 53,3)	53,0 (50,0 ÷ 61,0)	<b>0,013</b>
Минимальное	29,0 (24,8 ÷ 33,0)	29,0 (26,0 ÷ 36,0)	0,186
Максимальное	71,0 (63,8 ÷ 80,3)	86,0 (73,0 ÷ 94,0)	<b>0,002</b>

Таблица 28 — Показатели вариабельности АД при суточном мониторинге АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Вариабельность АД, мм ртст	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=105)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
САД	13,6 (11,2 ÷ 16,6)	14,7 (13,3 ÷ 18,1)	0,299
ДАД	11,1 (9,9 ÷ 12,6)	11,9 (10,6 ÷ 13,9)	0,347
Пульсовое	8,8 (7,7 ÷ 9,9)	14,1 (12,1 ÷ 16,5)	0,630
Среднедневные показатели СМАД			
Вариабельность САД днем, мм рт. ст.	12,0 (10,0 ÷ 14,3)	14,0 (10,5 ÷ 16,0)	0,534
Вариабельность ДАД днем, мм рт. ст.	10,0 (8,0 ÷ 12,0)	11,0 (8,5 ÷ 13,0)	0,501
Средноночные показатели СМАД			
САД	10,0 (7,8 ÷ 13,3)	11,3 (8,0 ÷ 15,0)	0,753
ДАД	8,0 (7,0 ÷ 9,0)	9,0 (7,3 ÷ 12,0)	0,538

Таблица 29 — Показатели нагрузки АД при суточном мониторинге АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Индекс времени (ИВ), %	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=32)	p
Среднедневные показатели СМАД			
ИВ САД	19,0 (7,0 ÷ 60,5)	50,0 (17,0 ÷ 71,0)	0,073
ИВ ДАД	12,5 (3,0 ÷ 49,3)	27,0 (9,5 ÷ 63,5)	0,234
Средноночные показатели СМАД			
ИВ САД	23,5 (0,0 ÷ 68,5)	64,0 (10,5 ÷ 100,0)	0,062
ИВ ДАД	23,0 (5,0 ÷ 61,0)	50,5 (29,0 ÷ 82,0)	<b>0,021</b>

По минимальным средним цифрам диастолического АД, полученным при СМАД, группы не различались. У женщин с коморбидностью были выше средние показатели систолического, пульсового и среднего АД. В группе 2 был выше индекс времени ДАД ночью (табл. 26-29). По вариабельности АД различий в группах выявлено не было.

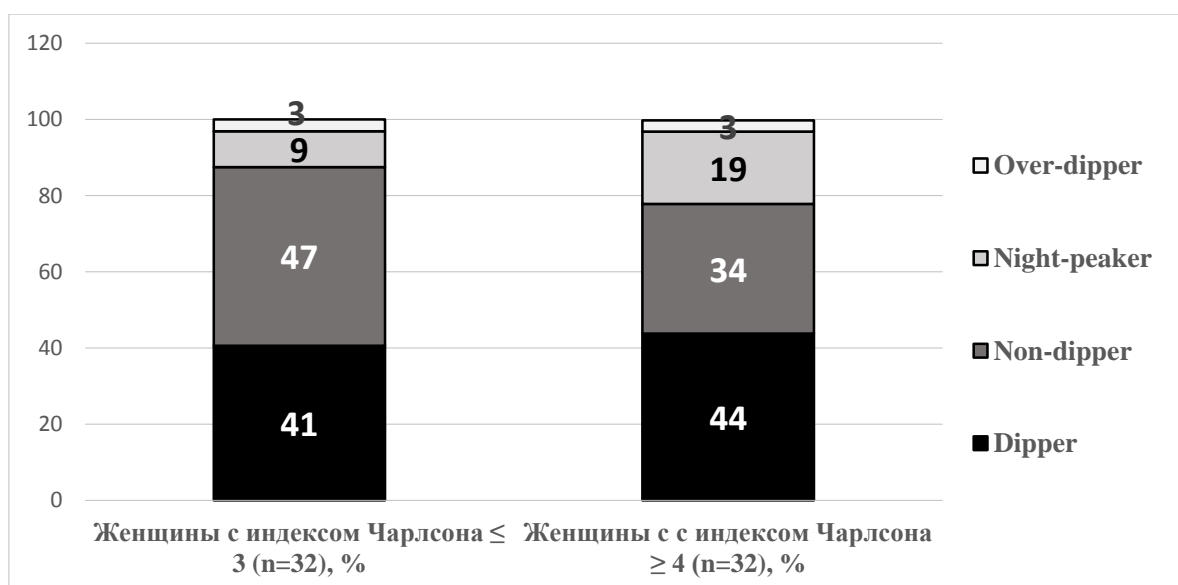


Рисунок 13 — Тип суточной кривой АД у женщин в зависимости от индекса коморбидности, % ( $\chi^2 = 1,652$ ,  $p=0,887$ )

Хотя статистически значимых различий между группами в суточном ритме АД выявлено не было, в обеих группах преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (рис. 13).

#### 4.4. Влияние приема нестероидных противовоспалительных препаратов на артериальное давление на фоне стандартизированной антигипертензивной терапии

В проспективное когортное исследование были включены 30 женщин в постменопаузе с ОА и АГ, не достигшие целевого уровня АД, включенных на основе добровольного информированного согласия. Медиана возраста составила 61,0 лет (56,0 ÷ 64,0), длительность менопаузы составила 13,0 лет (12,0 ÷ 14,0 лет). У 1 женщины из группы пациенток, не принимающих НПВП, была 1 степень АГ, у 4-х — 2 степень и у 11 — 3 степень АГ. У 2 женщин из группы с НПВП была I стадия ГБ, у 4-х — II стадия у 8 — III стадия. У 4 женщин из группы без приема НПВП была I стадия ГБ, у 6 — II и у 6 — III стадия. У 1 женщины из группы с НПВП была 1 степень АГ, у 3-х — 2 степень и у 10 — 3 степень АГ.



После проведения СМАД данным пациенткам была назначена фиксированная комбинация препаратов лизиноприл/амлодипин (экватор) 5/10 или 10/20 (экватор), в зависимости от степени АГ. Через 1,5 месяца терапии было проведено повторное исследование СМАД.

При анализе приема НПВП женщины были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 16 женщин, доза приема НПВП за 1 месяц составила 100 и меньше мг, данные женщины были расценены как не принимавшие НПВП. Вторую группу составили 14 женщин, принявших 500 и более мг за месяц наблюдения.

Медиана возраста женщин из первой группы составила 60,5 лет (56,0 ÷ 63,3), длительность менопаузы составила 13 лет (12,0 ÷ 14,0 лет). Женщины из второй группы по возрасту не отличались ( $p = 0,778$ ), медиана возраста — 61,5 лет (56,0 ÷ 64,0) лет. Длительность менопаузы у женщин из второй группы также была схожей: 13,5 (12,3 ÷ 15,0),  $p = 0,327$ . Женщины с ОА по массе тела, размерам окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ) не отличались. Женщины, принимающие НПВП, имели более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома по сравнению с женщинами без ОА: у них чаще наблюдались выраженные психоэмоциональные расстройства, оцененные по ММИ (табл. 29).

Различий в оценке выраженности функциональной недостаточности суставов по суммарному альгофункциональному индексу Лекена у женщин с ОА из обеих групп не было, женщины имели среднюю тяжесть гонартроза и слабую тяжесть коксартроза. Однако пациентки из второй группы имели значимо большую интенсивность болей в суставах, оцененных с помощью визуально-аналоговой шкалы боли (табл. 29).

У пациенток из группы приема НПВП чаще наблюдаются симптомы тревоги (табл. 30).

Таблица 30 — Антропометрические характеристики с учетом возраста женщин, показатели тяжести менопаузального синдрома, функциональной недостаточности суставов и результаты анкетирования пациенток по госпитальной шкале тревоги и депрессии и шкале депрессии Бека в зависимости от приема НПВП. Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Женщины, не принимающие НПВП (n=16)	Женщины, принимавшие НПВП (n=14)	p
Доза НПВП за месяц, мг	0,0 (0,0 ÷ 0,0)	1000,0 (500,0 ÷ 1500,0)	< 0,001
Масса тела, кг	80,0 (70,3 ÷ 86,8)	87,5 (82,5 ÷ 93,9)	0,062
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,2 (28,3 ÷ 35,2)	34,6 (33,7 ÷ 37,2)	0,048
ОТ, см	98,5 (91,0 ÷ 107,3)	106,5 (98,5 ÷ 111,0)	0,098
ОБ, см	113,0 (103,8 ÷ 119,3)	117,5 (112,6 ÷ 122,5)	0,139
Индекс Лекена (коленный сустав), баллы	6,0 (3,3 ÷ 7,0)	6,5 (4,0 ÷ 15,0)	0,057
Индекс Лекена (тазобедренный сустав), баллы	0,5 (0,0 ÷ 4,3)	1,0 (0,0 ÷ 12,5)	0,131
Нейровегетативные симптомы, баллы	13,5 (9,8 ÷ 19,3)	16,0 (13,3 ÷ 23,5)	0,054
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	7,5 (6,0 ÷ 9,0)	9,0 (7,25 ÷ 10,0)	0,091
Психоэмоциональные симптомы, баллы	9,0 (6,8 ÷ 10,0)	12,0 (11,0 ÷ 16,5)	< 0,001
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	29,0 (25,8 ÷ 35,5)	39,5 (32,3 ÷ 48,5)	0,003
ВАШ боли в суставах, баллы	4,0 (3,8 ÷ 5,3)	5,0 (5,0 ÷ 8,8)	0,017
ВАШ боли в спине, баллы	3,0 (0,0 ÷ 4,3)	5,0 (2,5 ÷ 7,0)	0,117
ВАШ головной боли, баллы	2,0 (0,0 ÷ 4,0)	2,0 (0,0 ÷ 6,5)	0,448
ВАШ боли в области сердца, баллы	2,5 (0,0 ÷ 5,0)	3,0 (2,0 ÷ 4,5)	0,679
Шкала депрессии Бека, баллы	10,5 (7,75 ÷ 16,8)	14,5 (11,8 ÷ 26,0)	0,076
Госпитальная шкала тревоги, баллы	4,0 (1,8 ÷ 7,0)	9,0 (6,0 ÷ 11,8)	0,001
Госпитальная шкала депрессии, баллы	6,0 (4,75 ÷ 7,25)	6,0 (6,0 ÷ 8,8)	0,097

Уровни глюкозы, холестерина ЛПВП, триглицеридов, общего холестерина, аполипопротеина А (апоА), аполипопротеина Б (апоБ), билирубина, креатинина и ТТГ по данным биохимического анализа крови женщин из обеих групп статистически не различались. Уровень холестерина ЛПВП был ниже у женщин, принимающих НПВП (2,6 (1,8 ÷ 3,6) против 3,6 (3,4 ÷ 4,1),  $p=0,033$ ). СКФ по формуле СКД-ЕРІ у женщин из двух групп не различалась (79,2 (74,2 ÷ 85,3) против 74,2 (70,5 ÷ 76,4) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,260$ ).

При измерении АД на приеме статистически значимой разницы в цифрах систолического и диастолического АД у женщин из двух групп выявлено не было: Систолическое АД у женщин, не принимающих НПВП, составило 147,25 (145,0 ÷ 152,0) мм рт. ст. и диастолическое — 94,0 (87,0 ÷ 103,3) мм рт. ст., у женщин из второй группы - 146,5 (143,75 ÷ 150,25) систолическое ( $p = 0,940$ ), и диастолическое — 93,25 (86,0 ÷ 101,4) мм рт. ст. ( $p=0,654$ ). Встречаемость ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, нарушений углеводного обмена была одинакова у женщин из обеих групп. По количеству сердечнососудистых катастроф в анамнезе расхождений не было (табл.30).

Таблица 31 — Ассоциированные клинические состояния у женщин с ОА в зависимости от приема НПВП

Заболевание	Женщины, не принимавшие НПВП (n=16)	Женщины, принимавшие НПВП (n=14)	$\chi^2$	p
ИБС: стабильная стенокардия	5	8	1,121	0,290
ХСН	5	7	0,452	0,501
СД 2 типа	4	2	0,075	0,784
ИМ в анамнезе	1	0	0,005	0,946
ОНМК в анамнезе	1	1	0,404	0,525

Таблица 32 — Средние параметры суточного мониторинга АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм ртст	Женщины без приема НПВП (n=16)	Женщины, принимающие НПВП (n=14)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
Среднее САД	136,0 (129,0 ÷ 146,5)	137,0 (132,0 ÷ 144,5)	0,542
Среднее ДАД	85,0 (79,0 ÷ 92,5)	87,0 (81,25 ÷ 89,75)	0,983
Среднее АД	103,0 (96,5 ÷ 114,5)	104,0 (99,25 ÷ 109,75)	0,903
Среднедневные показатели СМАД			
Среднее САД	141 (137,0÷148,0)	141,5 (135,75÷150,75)	0,541
Среднее ДАД	87,5 (82,0÷94,0)	89,0 (84,0÷95,25)	0,766
Средне ночные показатели СМАД			
Среднее САД	124,0 (115,0 ÷ 136,25)	129,0 (115,0 ÷ 142,0)	0,614
Среднее ДАД	75,0 (70,75 ÷ 88,0)	73,0 (67,5 ÷ 86,0)	0,493

Таблица 33 — Максимальные и минимальные параметры суточного мониторинга АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

АД, мм ртст	Женщины без приема НПВП (n=16)	Женщины, принимающие НПВП (n=14)	p
Утренний подъем			
САД	39,0 (22,0 ÷ 60,0)	40,5 (16,0 ÷ 54,75)	0,956
ДАД	35,0 (24,5 ÷ 41,0)	37,0 (31,75 ÷ 50,25)	0,730
Максимальное АД			
САД	178,0 (164,5 ÷ 182,5)	177,5 (161,75 ÷ 190,5)	0,494
ДАД	115,0 (109,0 ÷ 120,5)	117,5 (108,0 ÷ 121,75)	0,746
Среднее	137,0 (127,5 ÷ 151,75)	136,5 (131,5 ÷ 156,25)	0,752
Минимальное АД			
САД	104,0 (98,5 ÷ 112,0)	106,0 (96,75 ÷ 121,25)	0,602
ДАД	59,0 (56,0 ÷ 65,5)	58,0 (51,0 ÷ 63,5)	0,721
Среднее	74,0 (69,5 ÷ 84,75)	70,5 (67,0 ÷ 79,75)	0,432
Пульсовое АД			
Среднее суточное	53,0 (45,25 ÷ 58,0)	54,5 (50,47 ÷ 57,75)	0,372
Минимальное	28,0 (25,5 ÷ 37,0)	34,0 (27,0 ÷ 41,8)	0,144
Максимальное	81,0 (73,8 ÷ 82,8)	85,0 (72,0 ÷ 92,5)	0,392

Таблица 34 — Показатели вариабельности АД при суточном мониторинге АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Вариабельность АД, мм рт. ст.	Женщины без приема НПВП (n=16)	Женщины, принимающие НПВП (n=14)	p
Среднесуточные показатели СМАД			
САД	13,63 (13,32 ÷ 14,96)	14,93 (12,98 ÷ 17,96)	0,759
ДАД	10,62 (9,04 ÷ 11,34)	12,36 (11,34 ÷ 13,24)	0,059
Пульсовое	12,35 (11,64 ÷ 14,08)	13,99 (12,93 ÷ 15,23)	0,266
Среднедневные показатели СМАД			
САД	13,0 (11,0 ÷ 16,0)	13,0 (10,25 ÷ 14,0)	0,926
ДАД	9,0 (8,0 ÷ 11,0)	9,5 (9,0 ÷ 11,0)	0,906
Средноночные показатели СМАД			
САД	8,0 (7,0 ÷ 10,25)	13,0 (12,0 ÷ 17,25)	<b>0,001</b>
ДАД	7,5 (6,0 ÷ 8,25)	11,0 (9,0 ÷ 12,75)	<b>&lt; 0,001</b>

Таблица 35 — Показатели нагрузки АД при суточном мониторинге АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Индекс времени (ИВ), %	Женщины без приема НПВП (n=16)	Женщины, принимающие НПВП (n=14)	p
Среднедневные показатели СМАД			
ИВ САД	48,0 (30,95 ÷ 61,25)	61,5 (29,5 ÷ 84,5)	0,473
ИВ ДАД	38,5 (12,0 ÷ 65,5)	46,0 (21,0 ÷ 81,5)	0,612
Средноночные показатели СМАД			
ИВ САД	49,0 (3,75 ÷ 97,0)	56,0 (24,25 ÷ 94,75)	0,614
ИВ ДАД	46,0 (25,5 ÷ 75,28)	37,5 (20,5 ÷ 77,75)	0,979

Женщины из обеих групп по минимальным, средним и максимальным цифрам систолического и диастолического давления, цифрам пульсового давления, индекса времени статистически не различались. Вариабельность ночью систолического АД и диастолического АД была выше в группе женщин, принимающих НПВП, что является независимым фактором риска поражения органов-мишеней (табл. 35).

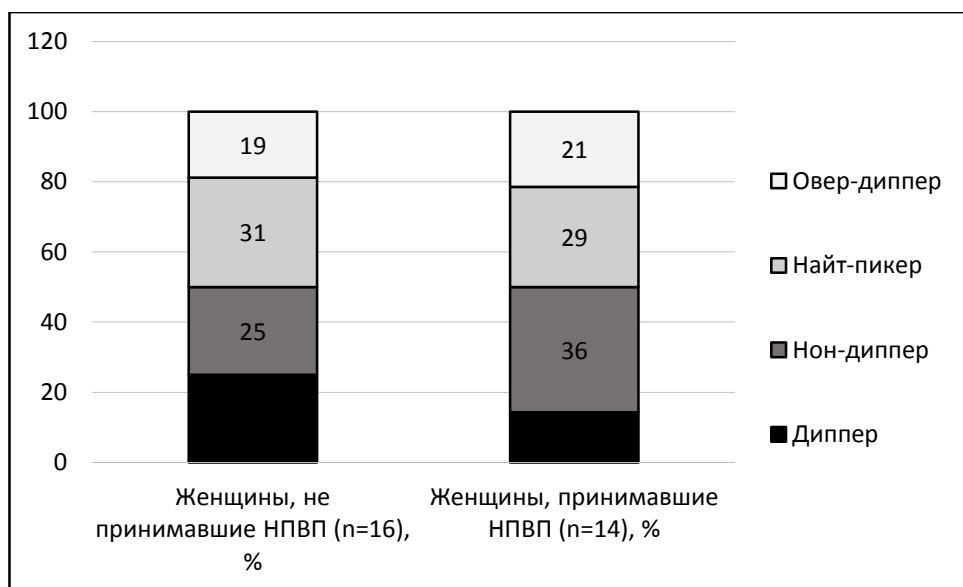


Рисунок 14 — Тип суточной кривой АД у женщин до проведенной гипотензивной терапии в зависимости от приема АПВП,  $\chi^2=0,759$ ,  $p=1,000$

Статистически значимых различий в суточном ритме АД выявлено не было (рис. 14), в группе пациенток без приема АПВП преобладали женщины с патологическими суточными ритмами АД, что еще больше повышает риск сердечнососудистых осложнений и сердечнососудистой смертности.

Через 6 недель после назначения гипотензивной терапии женщины были приглашены на повторное проведение СМАД. При измерении АД на приеме статистически значимой разницы в цифрах систолического и диастолического АД при сравнении женщин из двух групп выявлено не было: систолическое АД у женщин, не принимающих АПВП составило 135 (123,0 ÷ 141,0) мм рт. ст. и диастолическое — 84,0 (80,0 ÷ 90,5) мм рт. ст., у женщин из второй группы - 135,0 (130,0 ÷ 156,0) систолическое ( $p = 0,734$ ), и диастолическое — 90,0 (83,0 ÷ 92,0) мм рт. ст., ( $p=0,235$ ).

СКФ по формуле СКД-ЕРІ у женщин из двух групп также не различалась (72,4 (65,3 ÷ 80,5) против 71,7 (70,2 ÷ 72,5) мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>;  $p=0,781$ ).

При анализе СМАД через 6 недель после назначения гипотензивной терапии (табл. 36-39) женщины из обеих групп по минимальным, средним и максимальным цифрам систолического и диастолического давления, цифрам пульсового давления, индекса времени статистически не различались. Вариабельность САД и ДАД была

выше в группе женщин, принимающих НПВП, что является независимым фактором риска поражения органов-мишеней. Также следует отметить, что при первом проведении СМАД отличие по вариабельности между группами было только в ночные часы, в дневные часы вариабельность была высокой в обеих группах. Статистически значимых различий в суточном ритме АД выявлено не было, в группе пациенток без приема НПВП преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (нон-диппер), а в группе женщин, принимающих НПВП, преобладают женщины с подъемом АД в ночные часы, что повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

Несмотря на незначительную разницу в показателях СМАД между пациентками из двух групп после терапии, при анализе динамики показателей СМАД до и после назначения стандартизованной гипотензивной терапии внутри самих групп были выявлены существенные различия. При назначении гипотензивной терапии у женщин, не принимающих НПВП, удалось достичь статистически значимого снижения цифр систолического АД максимального и среднего, среднего диастолического АД, среднего АД среднего, среднего ДАД и САД днем, пульсового АД среднего, утреннего подъема ДАД, индекса времени ДАД днем, вариабельности пульсового АД (табл. 36-39). Снижения числа патологических суточных ритмов за 6 недель наблюдения достичь не удалось (таб. 40).

На терапии у женщин, принимающих НПВП, не удалось достичь столь значимого улучшения показателей СМАД (табл. 37-40). Также количество патологических суточных ритмов за 6 недель наблюдения осталось прежним (рис. 14).

Таблица 37 — Средние параметры суточного мониторинга АД обследованных. Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Женщины без НПВП до терапии (n=16)	Женщины без НПВП через 6 недель терапии (n=16)	p между женщинами без НПВП до и после терапии	Женщины, с НПВП до терапии (n=14)	Женщины, с НПВП через 6 недель терапии (n=14)	p между женщинами, принимающими НПВП до и после терапии
<b>Среднесуточные показатели СМАД</b>						
Среднее САД	136,0 (129,0 ÷ 146,5)	126,5 (122,25 ÷ 139,0)	0,044	137,0 (132,0 ÷ 144,5)	138,5 (125,75 ÷ 143,0)	0,347
Среднее ДАД	85,0 (79,0 ÷ 92,5)	78,5 (75,5 ÷ 84,25)	0,031	87,0 (81,25 ÷ 89,75)	82,5 (76,5 ÷ 85,75)	0,278
Среднее АД	103,0 (96,5 ÷ 114,5)	98,0 (91,5 ÷ 105,5)	0,030	104,0 (99,25 ÷ 109,75)	105,0 (92,0 ÷ 109,0)	0,157
<b>Среднедневные показатели СМАД</b>						
Среднее САД	141 (137,0÷148,0)	127 (124,25÷138,0)	0,010	141,5 (135,75÷150,75)	143,5 (127,25÷146,75)	0,221
Среднее ДАД	87,5 (82,0÷94,0)	80,0 (77,5÷85,75)	0,006	89,0 (84,0÷95,25)	86,0 (78,25÷90,25)	0,196
<b>Средненочные показатели СМАД</b>						
Среднее САД	124,0 (115,0 ÷ 136,25)	128,5 (110,75 ÷ 137,3)	0,382	129,0 (115,0 ÷ 142,0)	132,0 (120,0 ÷ 133,75)	0,433
Среднее ДАД	75,0 (70,75 ÷ 88,0)	78,0 (67,25 ÷ 79,5)	0,121	73,0 (67,5 ÷ 86,0)	74,5 (67,25 ÷ 79,5)	0,421



Таблица 38 — Максимальные и минимальные параметры суточного мониторинга АД обследованных.

Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Женщины без НПВП до терапии (n=16)	Женщины без НПВП через 6 терапии (n=16)	р между женщинами без НПВП до и после терапии	Женщины, с НПВП до терапии(n=14)	Женщины, с НПВП через 6 недель терапии (n=14)	р между женщинами, принимающими НПВП до и после терапии
Утренний подъем						
САД	39,0 (22,0 ÷ 60,0)	31,5 (19,0 ÷ 45,5)	0,079	40,5 (16,0 ÷ 54,75)	45,5 (33,0 ÷ 50,75)	0,807
ДАД	35,0 (24,5 ÷ 41,0)	28,0 (15,75 ÷ 41,0)	0,018	37,0 (31,75 ÷ 50,25)	33,0 (26,5 ÷ 39,0)	0,727
Максимальное АД						
САД	178,0 (164,5 ÷ 182,5)	157,0 (145,0 ÷ 176,75)	0,022	177,5 (161,75 ÷ 190,5)	175,0 (168,5 ÷ 178,0)	0,463
ДАД	115,0 (109,0 ÷ 120,5)	101,0 (96,0 ÷ 120,0)	0,096	117,5 (108,0 ÷ 121,75)	116,0 (106,25 ÷ 121,75)	0,916
Среднее	137,0 (127,5 ÷ 151,75)	126,0 (118,0 ÷ 137,0)	0,124	136,5 (131,5 ÷ 156,25)	137,0 (131,0 ÷ 156,0)	0,937
Минимальное АД						
САД	104,0 (98,5 ÷ 112,0)	101,5 (94,5 ÷ 109,75)	0,073	106,0 (96,75 ÷ 121,25)	105,0 (97,27 ÷ 112,0)	0,152
ДАД	59,0 (56,0 ÷ 65,5)	57,0 (52,75 ÷ 63,5)	0,330	58,0 (51,0 ÷ 63,5)	56,0 (53,5 ÷ 58,75)	0,328
Среднее	74,0 (69,5 ÷ 84,75)	73,0 (65,5 ÷ 81,5)	0,084	70,5 (67,0 ÷ 79,75)	72,0 (68,0 ÷ 75,0)	0,582
Пульсовое АД						
Среднее суточное	53,0 (45,25 ÷ 58,0)	49,0 (44,5 ÷ 51,5)	0,326	54,5 (50,47 ÷ 57,75)	55,0 (48,0 ÷ 61,0)	0,432
Минимальное	28,0 (25,5 ÷ 37,0)	31,0 (23,5 ÷ 34,5)	0,806	34,0 (27,0 ÷ 41,8)	33,0 (30,0 ÷ 36,0)	0,601
Максимальное	81,0 (73,8 ÷ 82,8)	70,0 (62,5 ÷ 81,0)	0,240	85,0 (72,0 ÷ 92,5)	86,0 (74,0 ÷ 97,0)	0,903

Таблица 39 — Показатели вариабельности АД при суточном мониторинговании АД обследованных.

Медианы (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Женщины без НПВП до терапии (n=16)	Женщины без НПВП через 6 терапии (n=16)	р между женщинами без НПВП до и после терапии	Женщины, с НПВП до терапии(n=14)	Женщины, с НПВП через 6 недель терапии (n=14)	р между женщинами, принимающими НПВП до и после терапии
Среднесуточные показатели СМАД						
САД	13,63 (13,32 ÷ 14,96)	12,35 (11,44 ÷ 13,91)	0,064	14,93 (12,98 ÷ 17,96)	14,48 (12,29 ÷ 16,28)	0,433
ДАД	10,62 (9,04 ÷ 11,34)	9,85 (7,73 ÷ 11,45)	0,507	12,36 (11,34 ÷ 13,24)	12,6 (11,0 ÷ 13,98)	0,155
Пульсовое	10,37 (9,09 ÷ 10,58)	8,82 (7,35 ÷ 10,1)	0,005	9,52 (8,47 ÷ 11,33)	10,4 (8,66 ÷ 10,96)	0,695
Среднедневные показатели СМАД						
САД	13,0 (11,0 ÷ 16,0)	11,5 (9,75 ÷ 14,0)	0,161	13,0 (10,25 ÷ 14,0)	15,0 (13,0 ÷ 16,0)	0,195
ДАД	9,0 (8,0 ÷ 11,0)	8,5 (7,0 ÷ 11,0)	0,681	9,5 (9,0 ÷ 11,0)	11,0 (10,25 ÷ 12,75)	0,096
Средне ночные показатели СМАД						
САД	8,0 (7,0 ÷ 10,25)	9,0 (7,0 ÷ 12,25)	0,393	13,0 (12,0 ÷ 17,25)	13,5 (11,0 ÷ 15,75)	0,649
ДАД	7,5 (6,0 ÷ 8,25)	7,5 (7,0 ÷ 10,25)	0,109	11,0 (9,0 ÷ 12,75)	10,0 (8,25 ÷ 11,75)	0,164

Таблица 40 — Показатели нагрузки АД при суточном мониторинге АД обследованных.

Медиана (25-й ÷ 75-й процентиля)

Показатель	Женщины без НПВП до терапии (n=16)	Женщины без НПВП через 6 терапии (n=16)	р между женщинами без НПВП до и после терапии	Женщины, с НПВП до терапии (n=14)	Женщины, с НПВП через 6 недель терапии (n=14)	р между женщинами, принимающими НПВП до и после терапии
Среднедневные показатели СМАД						
ИВ САД	48,0 (30,95÷61,25)	14,5 (2,5÷41,5)	0,060	61,5 (29,5÷84,5)	61,5 (12,0÷69,75)	0,347
ИВ ДАД	38,5 (12,0÷ 65,5)	10,5 (3,75÷ 30,75)	0,009	46,0 (21,0 ÷ 81,5)	31,0 (11,5 ÷ 41,75)	0,224
Средненочные показатели СМАД						
ИВ САД	49,0 (3,75 ÷ 97,0)	37,0 (2,25 ÷ 91,5)	0,638	56,0 (24,25 ÷ 94,75)	67,0 (23,5 ÷ 72,0)	0,552
ИВ ДАД	46,0 (25,5 ÷ 75,28)	59,5 (2,75 ÷ 79,0)	0,796	37,5 (20,5 ÷ 77,75)	47,5 (7,0 ÷ 61,5)	0,388

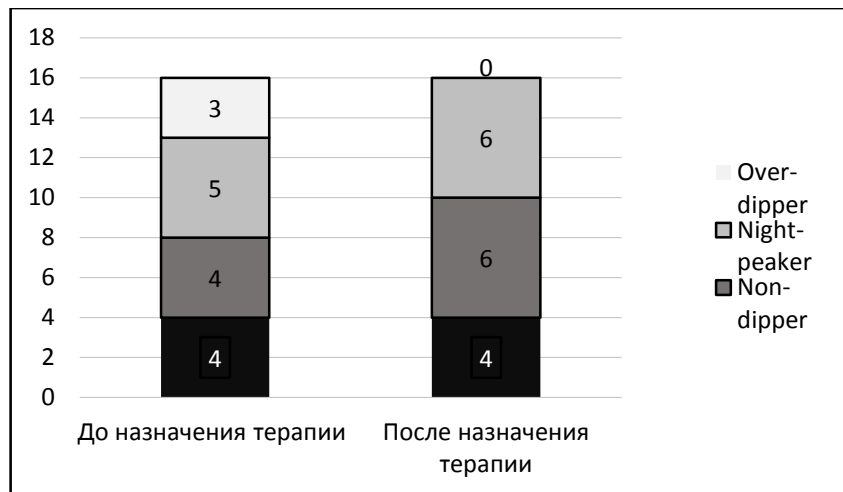


Рисунок 15 — Тип суточной кривой АД у женщин до и после проведенной гипотензивной терапии у женщин без приема НПВП (n=16),  $\chi^2=3,491$ ,  $p=0,435$

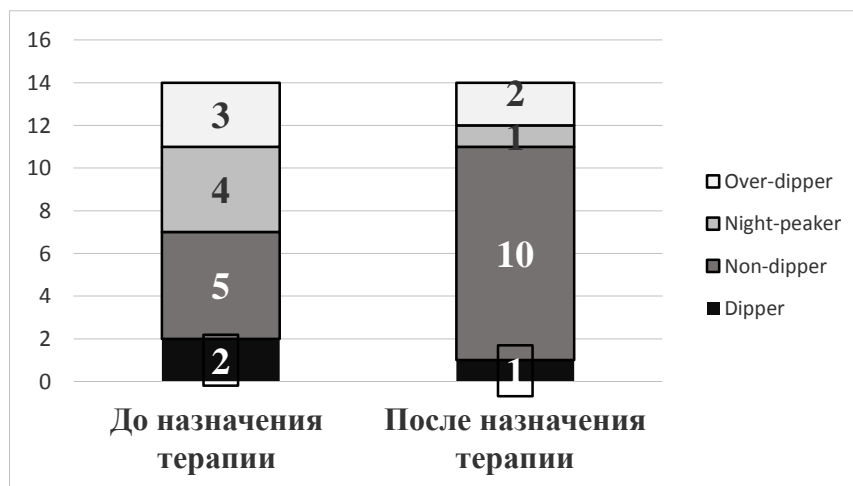


Рисунок 16 — Тип суточной кривой АД у женщин без приема НПВП до и после проведенной гипотензивной терапии (n=14),  $\chi^2=4,000$ ,  $p=0,351$

На терапии у женщин, принимающих НПВП, не удалось достичь столь значимого улучшения показателей СМАД (табл. 36-39). Также количество патологических суточных ритмов за 6 недель наблюдения осталось прежним (рис. 15, 16). После терапии статистический различий в суточном ритме АД между женщинами принимающими и непринимающими НПВП не было ( $\chi^2=8,275$ ,  $p=0,053$ ).

Таким образом, прием неселективных НПВП и НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 у женщин с ОА в постменопаузе препятствует достижению целевых цифр АД на стандартизованной терапии комбинацией препаратов лизиноприл/амлодипин.

## Клинический пример 1

Пациентка Ш. (инд. карта № 3431), 62 года, жительница г. Екатеринбурга.

Жалобы: боль в коленных и тазобедренных суставах, возникающих при ходьбе более 100 м, к концу дня. Из-за боли в коленных суставах не может подниматься по лестнице. В течение 5 лет отмечает повышение АД до 220/120 мм.рт.ст.

Анамнез заболевания. С 2000 появились боли механического характера в коленных суставах, был диагностирован остеоартроз коленных суставов. Принимала разные препараты из группы НПВП при обострении курсами по 6-8 дней 1 раз в месяц. С 2002 года появились боли в тазобедренных суставах при ходьбе и концу дня и в первую половину ночи, был диагностирован остеоартроз коленных суставов. С 2012 года по причине боли в суставах пациентка 1 раз в 2 дня принимает диклофенак 100 мг 1 таб., также ежедневно использует мази с НПВП местно на область коленных суставов. АД с 2007 года до 220/120 мм рт.ст., последние 3 года получала: лозартан 50 мг 1 раз/сут (принимает только при повышении систолического АД выше 140 мм рт ст), симвастатин 20 мг 1 раз. Сахарный диабет с 2009 года, ежедневно принимает Диабетон 30 мг 2 таб/сут и Глюкофаж 1000 мг /сут.

Дополнительный расспрос. Отмечает быструю утомляемость, общую слабость, апатию. Периодически беспокоит изжога и запоры.

Анамнез жизни: образование среднее специальное, работала продавцом, замужем. Переломов не было. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Сердечно-сосудистых катастроф не было ЖКБ: хронический холецистит с 47 лет, холецистэктомия в 2004 году. В течение 15 лет хронический панкреатит, при обострениях соблюдает диету.

У матери — АГ, ОА суставов нижних конечностей. У отца ИБС: стенокардия II функционального класса, ХСН, АГ. Сердечно-сосудистых катастроф и СД у отца и матери не было.

Гинекологический анамнез: менструальный цикл с 13 лет, регулярный, 30 дней, кровотечение по 6 дней. Беременностей — 5: родов — 2, абортов — 3, выкидыши — 0. Менопауза с 52 лет, с 51 года появление «приливов».

Данные физикального обследования. При осмотре кожный покров физиологической окраски; рост 159 см, вес 90 кг, ИМТ=35,6 кг/м<sup>2</sup>, ОТ = 103 см, ОБ = 118 см, ОТ/ОБ=0,87. В легких — везикулярное дыхание, хрипов нет, тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС=74 в минуту, шумов нет. АД 150/100 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову (0) 10×9×8 см. Отмечается припухлость в области коленных суставов, а также ограничение движения в коленных и тазобедренных суставах.

Данные обследования: ММИ - 54 балла (нейровегетативные симптомы — 22 баллов, обменно-эндокринные — 12 баллов, психоэмоциональные — 20 баллов).

Биохимический анализ крови: глюкоза — 9,1 ммоль/л, инсулин крови — 7,75 мкЕд/мл, креатинин = 93 мкмоль/л, АСТ = 16 ед/л, АЛТ = 15 ед/л.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин — 5,4 ммоль/л, ХС ЛПВП — 1,08 ммоль/л, ХС ЛПНП — 2,74 ммоль/л, триглицериды — 2,1 ммоль/л.

Индекс Лекена: резко выраженные функциональные ограничения по коленному и тазобедренному суставам, 20 и 22 балла по индексу Лекена соответственно. Боль в суставах по визуально-аналоговой шкале боли - 10 баллов. Рентгенография коленных суставов: выраженное сужение суставной щели, склероз субхондральной кости, множественные остеофиты в правом и левом коленном суставе. Заключение: остеоартроз III стадии.

ЭКГ: Ритм синусовый, индекс Соколова-Лайона — 41 мм и Корнельский индекс — 22 мм. Заключение: дистрофические изменения в миокарде, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Заключение ЭхоКГ: гипертрофия миокарда ЛЖ, ФВ 82%, ИММЛЖ = 225 г/мл.

При суточном мониторинге АД следует отметить повышенные значения: минимальное САД — 102 мм рт ст, среднее САД днем — 152 мм рт ст, среднее САД ночью — 122 мм рт ст, среднее САД среднее — 143 мм рт ст, и

максимальное САД — 180 мм рт. ст., минимальное ДАД — 58 мм рт. ст., среднее ДАД днем — 99 мм рт. ст., среднее ДАД ночью — 72 мм рт. ст., среднее ДАД среднее — 91 мм рт. ст., максимальное диастолическое давление — 120 мм рт. ст., индекс времени САД днем — 88 мм рт. ст., индекс времени ДАД днем — 84 мм рт. ст., вариабельность САД днем — 13 мм рт. ст., вариабельность ДАД днем — 9 мм рт. ст., вариабельность САД ночью — 12 мм рт. ст., вариабельность ДАД ночью — 12 мм рт. ст., вариабельность САД — 18,84 мм рт. ст., вариабельность ДАД — 16,09 мм рт. ст., вариабельность среднего АД — 18,15 мм рт. ст., ЧСС 65, утренний подъем САД — 78 мм рт. ст., утренний подъем ДАД — 52 мм рт. ст.

Маммография: инволютивные молочные железы.

Опросник депрессии Бэка — 31 балл, по госпитальной шкале тревоги и депрессии: тревога — 13 баллов, депрессия — 16 баллов

Диагноз. Гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени, очень высокий риск. Сахарный диабет 2 типа. Индивидуальный целевой уровень гликемического контроля: гликемия натощак/перед едой до 7,0 ммоль/л, постпрандиальная гликемия до 9,0 ммоль/л, HbA1c < 7,0%. Ожирение 2 ст. Атерогенная дислипотеидемия IIБ типа.

Остеоартроз коленных и тазобедренных суставов III стадии по Келлгрону. ФНС II ст.

Язва ДПК в анамнезе. ЖКБ: холецистэктомия в 2004 году. Постхолецистэктомический синдром.

Постменопаузальный синдром, тяжелой степени тяжести. Субклиническая депрессия.

К основной терапии пациентке была предложена диета с пониженным содержанием углеводов, соли и со снижением калорийности до 1500 ккал/сут., выполнение специальных физических упражнений для больных ОА. После проведения СМАД была назначена стандартизованная терапия АГ: фиксированная комбинация препаратов лизиноприл/амлодипин 20/10 (экватор 20/10).

Через 1,5 месяца: рост — 159 см, вес — 87 кг, ИМТ — 34,4 кг/м<sup>2</sup>. ММИ — 60 баллов (нейровегетативные симптомы — 29 баллов, обменно-эндокринные — 10

баллов, психоэмоциональные — 21 балл). Индекс Лекена: резко выраженные функциональные ограничения по коленному и тазобедренному суставам, 27 и 27 балла по индексу Лекена соответственно. Боль в суставах по визуально-аналоговой шкале боли — 10 баллов.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 6,7 ммоль/л, креатинин = 83 мкмоль/л, АСТ = 27 ед/л, АЛТ = 17 ед/л.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин — 5,7 ммоль/л, ЛПВП — 1,31 ммоль/л, ЛПНП — 1,35 ммоль/л, триглицериды — 1,87 ммоль/л.

При суточном мониторинговании АД после терапии следует отметить снижение показателей: минимальное САД — 97 мм рт ст, среднее САД днем — 138 мм рт ст, среднее САД ночью — 130 мм рт ст, среднее САД среднее — 137 мм рт ст, и максимальное САД - 175 мм рт ст, минимальное ДАД — 55 мм рт ст, среднее ДАД днем — 79 мм рт ст, среднее ДАД ночью — 63 мм рт ст, среднее ДАД среднее — 76 мм рт ст, максимальное диастолическое давление - 101 мм рт ст, индекс времени САД днем — 49 мм рт ст, индекс времени ДАД днем — 9 мм рт ст, вариабельность САД днем — 18 мм рт ст, вариабельность ДАД днем — 11 мм рт ст, вариабельность САД ночью — 14 мм рт ст, вариабельность ДАД ночью — 7 мм рт ст, вариабельность САД — 12,29 мм рт ст, вариабельность ДАД — 17,64 мм рт ст, вариабельность среднего АД — 16,83 мм рт ст, ЧСС 65, утренний подъем САД — 12 мм рт ст, утренний подъем ДАД — 1 мм рт. ст.

Опросник депрессии Бэка — 40 баллов, по госпитальной шкале тревоги и депрессии: тревога — 16 баллов, депрессия — 15 баллов.

Оценка самочувствия — удовлетворительно (3 балла).

Таким образом, на фиксированной комбинации препаратов лизиноприл/амлодипин 20/10 (экватор 20/10) удалось добиться снижения средних цифр дневного, ночного и среднего АД, вариабельности САД, ДАД и среднего АД, индекса времени САД и ДАД, утреннего подъема САД и ДАД. Из-за интенсивного болевого синдрома уменьшить дозу НПВП не удалось, вероятно, именно прием НПВП препятствовал достижению целевых цифр АД на фиксированной комбинации гипотензивных препаратов. Снижения выраженности симптомов тревоги и депрессии, а также выраженности менопаузальных расстройств достичь



не удалось, т.к. их выраженность в большей степени обусловлена интенсивностью болевого синдрома в суставах и функциональными ограничениями. Большая интенсивность клинических проявлений менопаузального синдрома, тревоги и депрессии у пациентки также вносят свой вклад в существенное снижения эффективности антигипертензивной терапии.

## Клинический пример 2

Пациентка В. (инд. карта № 1415), (21.02.1947г.).

Жалобы: последние несколько лет отмечает боли в коленных суставах к концу дня или после физической нагрузки, уменьшающиеся после отдыха. Повышение АД выше 170/110 мм рт. ст., сопровождающиеся головной болью. Боли за грудиной давящего характера при подъеме на 3 этаж, проходят в покое и при приеме нитроглицерина. Последние 2 года беспокоит одышка при умеренной физической нагрузке.

Дополнительный расспрос. Отмечает чувство «ползания мурашек» в конечностях, общую слабость, судороги. Периодически беспокоит изжога. Оценка самочувствия — удовлетворительно (3 балла).

Анамнез заболевания. С 2006 года отмечает боли в коленных суставах к концу дня или после физической нагрузки, усиливаются при ходьбе по лестнице, уменьшающиеся после отдыха. При сильных болях принимает диклофенак 100мг 1-2 таб в неделю.

Анамнез жизни: образование средне-специальное, в настоящее время пенсионер, вдова, один ребенок. Курение и прием алкоголя отрицает.

СД диагностирован в 46 лет: получает сиофор 850 мг 1 раз в день. Повышение АД с 1997 года до 190/120 мм рт. ст., последние 6 лет регулярно получает гипотензивную терапию: лозартан 25 мг 2 раза, индапамид 2,5 мг. С 2011 года диагностирована ИБС: стабильная стенокардия, с этого года получает конкор 2,5 мг и симвастатин 10 мг. Сердечно-сосудистых катастроф не было. В 37 лет была диагностирована язва ДПК, С 60 лет ЖКБ: хронический калькулезный холецистит.

В 2012 году был диагностирован остеопороз. Переломов не было. Принимает препарат Кальций Д3 Никомед форте по 1 таб. 2 раза в день.

Семейный анамнез: у матери — АГ и ОА, сердечно-сосудистых заболеваний и диабета не было. У отца сердечно-сосудистых заболеваний и диабета не было.

Гинекологический анамнез: менструальный цикл с 14 лет, регулярный, 28 дней, кровотечение по 4 дней. Беременностей — 10: родов — 1, аборт — 5, выкидыши — 4. Нарушение цикла и появление «приливов» с 47 лет. ЗГТ не проводилась.

При осмотре кожный покров физиологической окраски; рост 152 см, вес 66 кг, ИМТ=28,6 кг/м<sup>2</sup>, ОТ = 87 см, ОБ = 104 см, ОТ/ОБ=0,84. В легких — везикулярное дыхание, хрипов нет, тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС=90 в минуту, акцент 2 тона над аортой, шумов нет. АД 120/90 мм.рт.ст. Язык чистый, влажный. Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову (0) 10×9×8 см.

Данные обследования: ММИ — 45 баллов (нейровегетативные симптомы — 16 баллов, обменно-эндокринные — 8 баллов, психоэмоциональные — 21 балл).

Биохимический анализ крови: глюкоза — 5,2 ммоль/л, билирубин — 16, АлТ/АсТ — 19,6/18,3, креатинин — 89,9 мкмоль/л (СКФ по формуле СКД-ЕРІ = 67 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, по MDRD — 58 клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта = 54 мл/мин). Тиреотропный гормон 0,83 ММЕ/мл.

Липиды сыворотки крови: общий холестерин — 6,7 ммоль/л, ЛПВП — 1,75 ммоль/л, ЛПНП — 4,34 ммоль/л, триглицериды — 1,1 ммоль/л.

ЭКГ: синусовый ритм, ЧСС = 72 в мин. Признаки гипертрофии миокарда левого желудочка, дистрофические изменения в миокарде.

Индекс Лекена: значительно выраженные функциональные ограничения по коленным суставам, 13 баллов по индексу Лекена, по тазобедренным суставам функциональных ограничений нет (0 баллов). Боль в суставах по визуально-аналоговой шкале боли - 6 баллов. Рентгенография коленных суставов: умеренное сужение суставной щели, признаки склероза субхондральной кости, единичные остеофиты в правом коленном суставе. Остеоартроз II стадии.

Опросник депрессии Бэка — 28 баллов, по госпитальной шкале тревоги и депрессии: тревога — 10 баллов, депрессия — 9 баллов

УЗИ брюшной полости: диффузные изменения ткани печени и поджелудочной железы.

Денситометрия дистального отдела предплечья: T-критерий = -1,9, Z-критерий = -0,4. Заключение: минеральная плотность кости соответствует остеопорозу.

Индекс полиморбидности Чарлсон = 7.

Диагноз. ИБС: стабильная стенокардия. Гипертоническая болезнь III стадии, 3 степени, очень высокий риск. ХСН II ф.кл. Сахарный диабет 2 типа, субкомпенсация.

Атерогенная дислипидемия II b фенотипа (ВОЗ).

Остеоартроз коленных суставов, рентгенологическая стадия III по Келлгрону. Остеопороз T-критерий -1,9. Постменопаузальный синдром, средней степени тяжести.

Язва ДПК в анамнезе. ЖКБ: хронический калькулезный холецистит.

Постменопаузальный синдром, тяжелой степени тяжести. Субклиническая депрессия.

Была проведена коррекция основной терапии с учетом коморбидности, даны диетические рекомендации с ограничением углеводов и снижением калорийности с достаточным употреблением кальция с пищей, выполнение физических упражнений. Доза лозартана была увеличена до 50 мг 2 раза, конкора до 5 мг и симвастатина до 20 мг, индапамид был оставлен в дозировке 2,5 мг. Для лечения остеопороза к препарату Кальций Д3 Никомед форте по 1 таб 2 раза в день был добавлен Фосамакс 70 мг в неделю. Для лечения ОА назначен препарат Дона 1000 мг в сутки курсами по 6-8 недель 2 раза в год. Также пациентка была направлена на консультацию к эндокринологу для коррекции сахароснижающей терапии.

## Глава 5.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количество пациентов с ОА с каждым годом увеличивается, что связано с увеличением продолжительности жизни, а также увеличением распространенности ожирения [82].

В США ежегодно по поводу артрита госпитализируются 750000 пациентов, прямые медицинские затраты на лечение данного заболевания выросли с 51 миллиарда \$ в 1997 году до 81 миллиарда \$ в 2003 году [14]. Прямые затраты на лечение пациентов с остеоартрозом составляли в 2005 году 11542 \$ на пациента, что примерно в два раза выше, чем у аналогичных пациентов без данного заболевания, в частности это связано с более высокой встречаемостью сопутствующей патологии [83; 82]. По прогнозу к 2030 году 22% американцев будут иметь данное заболевание [83; 84]. В связи с вышеперечисленным изучение коморбидности ОА и других заболеваний является актуальным.

В данном исследовании выявлена более высокая масса тела и ИМТ у пациенток с ПОА, что соответствует данным других исследований, в которых у пациентов с ОА регистрируется более высокая масса, вне зависимости от пола пациента, чаще данная зависимость наблюдается при поражении коленных суставов [94; 95; 96; 97].

Т.к. повышение массы тела является одним из важных факторов риска коленного ОА и при значении данного показателя более 30, риск развития ОА увеличивается более, чем в 3 раза [98; 99; 100; 101; 102; 103]. Также в последних исследованиях показано, что избыточная масса тела увеличивает риск развития не только ОА коленных, но и тазобедренных суставов на 11% [104; 105].

Нарушения углеводного обмена также чаще встречались у женщин с ОА, в других исследованиях в этой области тоже выявлена более высокая частота метаболического синдрома [118; 120] и диабета у женщин с ОА [112; 113].

В данном исследовании выявлена высокая распространенность АГ, ХСН, более половины пациенток имели данные заболевания, также у 26,4% женщин

была диагностирована стабильная стенокардия, такие же данные получены в некоторых других исследованиях, которые показали, что ОА и сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность связаны друг с другом и их совместное появление не связано с возрастом [106; 107; 108]. Но как данное сочетание патологий влияет на здоровье, как оно вызывает изменение в статусе здоровья неизвестно [85; 86].

ОА и кардиоваскулярные (КВЗ) заболевания являются двумя наиболее частыми хроническими заболеваниями у пожилых людей. Высокая распространенность АГ и ОА в популяции приводит к их частому сочетанию [87, 88, 89]. Остеоартроз, проявляющийся болевым синдромом и ограничением подвижности, ассоциируется с повышенным риском преждевременной смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [229]. Оба эти заболевания имеют общие факторы риска и некоторые общие механизмы патогенеза [90]. Нами выявлена высокая встречаемость АГ у женщин с ОА, по данным других исследователей частота встречаемости АГ у пациентов с ОА составляет 40 и более процентов [115; 120].

Первая, вероятно наиболее значимая, причина обсуждаемого явления — низкая физическая активность, вызванная болью в суставах при движении. В нашей работе более высокие цифры систолического АД наблюдались у женщин с выраженным ограничением подвижности. Показано, что у пожилых пациентов низкая физическая активность вследствие ОА увеличивает частоту сердечно-сосудистых заболеваний и сокращает продолжительность жизни [37]. Еще одним фактором сокращения продолжительности жизни может являться хроническое субклиническое воспаление: роль которого в формировании эндотелиальной дисфункции достаточно широко обсуждается [38]. Повышение активности воспалительного процесса при ревматических заболеваниях приводит к дисфункции эндотелия, что способствует росту периферического сосудистого сопротивления, снижению скоростных показателей кровотока и возрастанию вариабельности и величины АД.

В клинической практике для лечения ОА преимущественно применяются НПВП. Прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у пациентов с ОА также увеличивает риск сосудистых событий [41; 129]. Терапия НПВП у пациентов с АГ приводит к повышению АД в среднем на 5,0 мм рт. ст., преимущественно диастолического, за счет подавления системного и локального внутрипочечного синтеза простагландинов. Кроме того, прием НПВП снижает эффективность ингибиторов АПФ,  $\beta$ -блокаторов и диуретиков, т.е. препаратов, в основе гипотензивного действия которых преобладают простагландин—зависимые механизмы. Также прием НПВП повышает риск развития сердечнососудистых катастроф через механизмы, несвязанные с повышением АД [91].

Наиболее сложный вопрос, на который необходимо ответить практикующему врачу — вопрос о целесообразности использования тех или иных методов лечения. При этом нередко назначаемое лечение может оказаться либо мало эффективным, либо привести к развитию нежелательных побочных эффектов. ОА и сердечно-сосудистые заболевания часто ассоциируются друг с другом, влияя на качество проводимого лечения [35]. В нашем исследовании мы получили, что комбинация препаратов лизиноприл/амлодипин была менее эффективна у женщин, принимающих НПВП. При назначении гипотензивной терапии у женщин, не принимающих НПВП, удалось достичь статистически значимого снижения цифр систолического АД и диастолического АД, среднего АД, пульсового АД, утреннего подъема ДАД, индекса времени ДАД днем, вариабельности пульсового АД, в то время как у женщин, принимающих НПВП мы не получили столь значимого улучшения показателей СМАД.

В нашем исследовании при анализе СМАД у пациенток при приеме НПВП выявлена большая вариабельность диастолического АД, что в дальнейшем может служить фактором риска развития у этих пациенток сердечнососудистых осложнений. Частота развития ассоциированных клинических состояний (ИМ, ОНМК, инсульт, ХСН) при ОА не имеет принципиальных особенностей и соответствует частоте их развития у женщин без ОА, возможно это связано с

относительно малым сроком постменопаузы и длительности АГ, но данные заболевания прогностически в этом отношении неблагоприятны. Установлено, что у больных изолированным ОА и в сочетании с АГ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и инфаркта миокарда в последующие 10 лет увеличивается в 2,5 и 4,2 раза соответственно по сравнению со здоровыми [115]. Также при проведении нами СМАД у женщин с ОА выявлены более высокие проценты индекса времени САД и ДАД днем и ночью, что в дальнейшем может служить дополнительным фактором развития у этих пациенток сердечнососудистых осложнений. По данным нашего и некоторых других исследований при сочетании ОА и АГ чаще зарегистрированы патологические суточные профили АД [131; 404]. У женщин с ОА по данным СМАД также выявлены большая вариабельность САД и ДАД, недостаточное снижение АД ночью и ночная гипертония.

Нами изучались показатели липидного спектра, существенной разницы в полученных данных контрольной и исследуемой групп мы не выявили, но по литературным данным предполагается, что атеросклероз может вызвать начало или прогрессию ОА [109; 110]. Также установлена связь между жесткостью сосудов и ОА суставов кистей [111].

В ходе обследования женщин было выявлено, что помимо высокой встречаемости у женщин с ОА сердечно-сосудистых заболеваний, часто выявляются ЖКБ, заболевания щитовидной железы, плоскостопие, снижение костной массы.

Данное исследование позволило оценить частоту и структуру сопутствующей патологии у женщин с ОА в постменопаузе, что в дальнейшем позволит прицельно обследовать женщин с ОА в постменопаузе на предмет наличия вышеперечисленных заболеваний, в также проводить профилактику данных нозологий. Также выявлена зависимость полиморбидности от наличия ОА у женщин в постменопаузе: всего 1,5 процентов женщин с ОА не имели других заболеваний, а среди женщин без ОА процент здоровых составил 18,5 %, данные женщины обратились на специализированный прием по менопаузе с

профилактической целью. Данные нашей работы согласуются с результатами других исследований в этой области. Например, по данным одного из них у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов только у 1,8% коморбидных заболеваний не было, 12,3% — 1 заболевание, у 19,6% были диагностированы 2 сопутствующих патологии, 23,2 — 3 патологии и у 43,1% — 4 и более коморбидных заболеваний, наиболее часто встречающимися заболеваниями были депрессия, диабет и боль в спине [255]. С ростом индекса коморбидности наблюдается утяжеление течения климактерического синдрома у женщин обеих групп, а также более выраженные функциональные нарушения по коленному и тазобедренному суставам у пациенток с ОА.

У пациенток с ОА отмечены более высокие баллы по шкалам тревоги и депрессии, что не противоречит данным других исследований, в которых при первичном ОА у более половины пациентов выявлены тревожно-депрессивные расстройства, причем при сочетании ОА и АГ тревожные расстройства, особенно с клинически значимой симптоматикой, выявлялись значительно чаще, чем при изолированном ОА [115]. Тревожно-депрессивные расстройства по данным различных исследований выявляются у 10-50% пациентов с ОА и бывают реакцией на хронический болевой синдром, нарушение функций суставов и связанные с этим ограничения, а успешная терапия депрессии при ОА приводит к уменьшению болевого синдрома и степени функциональной недостаточности [92; 93; 115]. В нашем исследовании по шкале депрессии Бека женщины с ОА и АГ показали 16,0 (11,5 ÷ 20,5) баллов, в то время, как пациентки с ОА без АГ только 13,0 (8,0 ÷ 19,0) баллов,  $p = 0,160$ , следовательно, выраженность депрессии у последних была меньше.

Среди обследованных женщин в постменопаузе большая выраженность обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов менопаузального синдрома была у пациенток с первичным остеоартрозом, что можно объяснить тем, что данные разделы модифицированного менопаузального индекса включают в себя артралгии, клинические проявления тревоги и депрессии, вызванные наличием хронической боли в суставах [31]. Также женщины с ОА имели большую



выраженность нейровегетативных проявлений менопаузального синдрома, что отражает наличие большей дезадаптации, ассоциированной с дефицитом эстрогенов [114]. По данным нашего исследования, среди женщин с ОА, пациентки, принимающие НПВП, имели более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома, за счет выраженности психоэмоциональных симптомов. Также обращает на себя внимание большая интенсивность клинических проявлений менопаузального синдрома, тревоги, депрессии и когнитивной дисфункции у пациенток с выраженными функциональными ограничениями суставов при ОА.

Ассоциация этих факторов может приводить дополнительно к существенному снижению эффективности антигипертензивной терапии.

По данным нашего исследования ОА является независимым фактором риска существенного снижения КЖ по всем шкалам, эти результаты не противоречат данным других научных работ, где показано, что у всех больных установлено снижение качества жизни, которое ухудшается при прогрессировании суставных проявлений, увеличении длительности заболевания, наличии сопутствующей патологии [115; 116; 117]. Выявлено значительное снижение показателей боли, общего здоровья, жизнеспособности, ролевого физического функционирования, последнее связано с поражением опорно-двигательного аппарата.

Таким образом, практикующим врачам необходим комплексный подход к проблемам диагностики, реабилитации и лечения женщин в постменопаузе. Знание структуры коморбидной патологии позволяет провести качественный расспрос и дополнительное обследование пациенток, направленный на выявление основных соматических заболеваний, психоэмоциональных и нейровегетативных проявлений постменопаузального синдрома. При работе с данной категорией пациентов необходим тщательный учет всей медикаментозной терапии, в том числе важнейшим является учет дозы нестероидных противовоспалительных препаратов, даже принимаемых «по требованию», так как это может оказывать существенное влияние на эффективность терапии артериальной гипертензии, которая является одним из важнейших и распространенных коморбидных заболеваний у женщин с остеоартрозом.

## ВЫВОДЫ

1. Клинические проявления ОА у женщин в постменопаузе ассоциированы с высокой коморбидностью, индекс Чарлсон составил 4 балла, что свидетельствует о существенном снижении ожидаемой продолжительности жизни данной категории пациенток.

2. Наличие ОА у женщин в постменопаузе ассоциируется с большей выраженностью климактерических расстройств, депрессии, когнитивных нарушений и значительным снижением КЖ по шкалам физического функционирования, ролевого физического функционирования, ролевого эмоционального функционирования, психического здоровья, боли, социального функционирования и жизнеспособности.

3. У женщин с ОА наблюдается повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация, диагностированная у 15,7% пациенток.

4. У пациенток с ОА по данным СМАД выявлена большая повышенная вариабельность АД, значимо более высоких значений дневного и ночного индекса времени САД, составивших соответственно 52,0% (25,0 ÷ 74,0) и 70,0% (43,0 ÷ 90,0), а также более высокие значения пульсового давления, превышающие 50 мм рт ст, причем выраженность данных показателей прямо пропорциональна тяжести ОА; при большей коморбидности (индекс Чарлсон 4 и более) выше показатели систолического, пульсового и среднего АД, а также индекса времени ДАД.

5. Прием диклофенака у женщин с ОА в постменопаузе в дозе более 500 мг в месяц препятствует достижению целевых цифр АД, снижению количества патологических суточных ритмов АД и нормализации вариабельности АД на стандартизированной терапии комбинацией препаратов лизиноприл/амлодипин, что увеличивает сердечно-сосудистый риск у данной категории пациенток.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо у женщин с ОА в постменопаузе при сборе анамнеза и обследовании активно выявлять коморбидные заболевания, особое внимание следует обратить на диагностику АГ, ИБС: стабильной стенокардии напряжения, ХСН, СД, НТГ, высокой гликемии натощак и нарушений липидного обмена.

2. У пациенток с ОА и АГ при назначении лекарственной терапии следует уточнять дозировку и кратность приема НПВП, т.к. регулярный прием даже небольших доз НПВП может существенно повлиять на эффективность гипотензивной терапии. У данной категории пациентов по возможности следует отменить оральный прием НПВП.

3. У пациентов с АГ и ОА, принимающих НПВП, для контроля АД недостаточно офисного и домашнего измерения АД, т.к. данные препараты влияют не только на цифры АД, а также на вариабельность САД и ДАД, индекс времени САД и ДАД, следовательно, для контроля эффективности гипотензивной терапии следует назначать СМАД.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ВГН	высокая гликемия натощак
ДИ	доверительный интервал
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ДОП	дистальный отдел предплечья
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛ1 $\beta$	интерлейкин 1 бета
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
ИРИ	иммунореактивный инсулин
ИР	инсулинорезистентность
КА	коэффициент атерогенности
КИМ	комплекс интима - медиа
КС	климактерический синдром
ММИ	модифицированный менопаузальный индекс
МПК	минеральная плотность кости
ОА	остеоартроз
ОБ	окружность бедер
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОП	остеопороз
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
ОШ	отношение шансов

РА	ревматоидный артрит
СКВ	системная красная волчанка
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистая система
ТГ	триглицериды
ТТГ	тиреотропный гормон
ФНО $\alpha$	фактор некроза опухоли альфа
ХС ЛПНВ	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеенко, Е. Ю. Особенности артериальной гипертензии у больных первичным генерализованным остеоартрозом / Е. Ю. Алексеенко, А. В. Говорин // Современные проблемы ревматологии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 53—60. (42)
2. Алексеенко, Е. Ю. Фенотипический симптомокомплекс дисплазий соединительной ткани у больных первичным остеоартрозом / Е. Ю. Алексеенко // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — № 1. — 57—61. (359)
3. Алексенко, Е. Ю. Первичный остеоартроз: клинико-патогенетическая взаимосвязь с артериальной гипертензией и прогнозирование сердечно-сосудистых нарушений : диссертация ... доктора мед. наук : 14.01.04 / Алексенко Елена Юрьевна. — Чита, 2011. — 266 с. (131)
4. Анкудинов, А. С. Влияние 2013 нестероидных противовоспалительных средств на почечную фильтрацию у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и остеоартрозом коленных суставов / А. С. Анкудинов, А. Н. Калягин // Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — № 4. — С. 44—49. (414)
5. Анкудинов, А. С. Проблемы сердечно-сосудистой коморбидности при остеоартрозе // Современные проблемы ревматологии : сборник статей научно-практической конференции / под ред. Ю. А. Горяева, А. Н. Калягина Л. В. Меньшиковой. — Иркутск : Дубль-принт, 2013. — Вып. 5. — С. 22—31. (182)
6. Артериальная гипертензия у женщин с ревматоидным артритом во взаимосвязи с традиционными и «болезнь-обусловленными» факторами сердечно-сосудистого риска / А. В. Синеглазова, Т. В. Кучерявченко, А. В. Сарычев [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. — 2010. — № 2 (9). — С. 40—41. (401)
7. Багирова, Г. Г. Оценка качества жизни в ревматологии: монография / Г. Г. Багирова, Т. В. Чернышева, Л. В. Сизова. — Москва : Бином, 2011. — 248 с. (117)
8. Бобров, В. А. Актуальные вопросы лекарственных взаимодействий в клинической практике. Как выбрать оптимальный ингибитор АПФ для больного,

принимающего НПВС? / В. А. Бобров, И. В. Давыдова, О. И. Медведенко // Украинский медицинский часопис. — 2010. — № 1. — С. 43—48. (188)

9. Васильева, Л. В. Остеоартроз и метаболический синдром — современное видение проблемы / Л. В. Васильева, Д. И. Лахин // Вестник новых медицинских технологий. — 2012 — Т. 19, № 4 — С. 40—43. (149)

10. Верткин, А. Л. Остеоартроз в практике врача-терапевта / А. Л. Верткин, Л. И. Алексеева, А. В. Наумов // Русский медицинский журнал. — 2008. — № 7. — С. 476—480. (178)

11. Верткин, А. Л. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии / А. Л. Верткин, А. В. Наумов // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 19—25. (179)

12. Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6. (Приложение 4). (59)

13. Встречаемость хронической болезни почек у пациентов с системной склеродермией и системной красной волчанкой / Д. А. Патрикеева, А. Н. Оксеньчук, О. Г. Карпова, А. П. Ребров // Нефрология и диализ. — 2013. — Т. 15, № 4. — С. 318. (409)

14. Гипертрофия левого желудочка при артериальной гипертензии у больных СКВ и возможность ее обратного развития на фоне терапии ингибитором АПФ — периндоприлом / С. А. Кортусова, С. М. Кляшев, Е. Н. Кузьмина, Г. Р. Фадиенко // Медицинская наука и образование Урала. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 39—40. (426)

15. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц ; пер. с англ. Ю. А. Данилова. — Москва : Практика, 1998. — 459 с. (77)

16. Говорин, А. В. Психоэмоциональный статус больных первичным остеоартрозом / А. В. Говорин // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — № 1. — С. 38—43. (193)

17. Головкина, Е. С. Течение гонартроза и коксартроза на фоне сахарного диабета // Практична медицина. — 2012. — № 4 (8). — С. 34—38. (176)

18. Громова, О. А. Ревматоидный артрит и депрессивные расстройства у женщин в аспекте взаимосвязи // О. А. Громова, А. В. Синеглазова, О. Ф. Калев // Врач-аспирант. — 2011. — № 3 (46). — С. 425—430. (399)
19. Дедов, И. И. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом : клинические рекомендации. Вып. 6 / под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. — Москва, 2013 — 120 с. (356)
20. Дедов, И. И. Эффективность мотивационного обучения больных ожирением / И. И. Дедов, С. А. Бутрова, Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. — 2004. — № 2. — С. 25—29. (72)
21. Денисов, Л. Н. Ожирение и остеоартроз / Л. Н. Денисов, В. А. Насонова // Научно-практическая ревматология. — 2010. — № 3. — С. 48—51. (152)
22. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии (РМОАГ) ; Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК) // Системные гипертензии. — 2010. — № 3. — С. 5—34. (58)
23. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 г. [Электронный ресурс] : статистические материалы МЗ РФ. — Москва, 2013. — Режим доступа: [http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1\\_Zabolevae\\_mosty\\_vsego\\_naseleniya\\_Rossii\\_v\\_2012\\_godu.DOC?1390980203](http://www.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/018/700/original/1_Zabolevae_mosty_vsego_naseleniya_Rossii_v_2012_godu.DOC?1390980203). (353)
24. Заводовский, Б. В. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на сердечно-сосудистую систему / Б. В. Заводовский // Кардиология. — 2015. — Т. 55, № 7. — С. 84—88. (398)
25. Изменения сердечно-сосудистой системы у больных артериальной гипертензией (АГ) на фоне системной красной волчанки (СКВ) / С. А. Кортусова, Ю. М. Кляшева, С. М. Кляшев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 166а—167. (318)
26. Изможерова, Н. В. Артериальная гипертензия в перименопаузе: тактика амбулаторного ведения / Н. В. Изможерова // Здравоохранение Урала. — 2002. — № 11. — С. 27—31. (36)



27. Изможерова, Н. В. Частота сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в климактерии с манифестным остеоартрозом коленных суставов / Н. В. Изможерова, А. А. Попов // Российский кардиологический журнал. — 2006. — № 5. — С. 60—64. (35) (114)
28. Кабалык, М. А. Клинико-патогенетическое значение артериальной гипертензии при остеоартрите / М. А. Кабалык // Успехи современной науки. — 2017. — Т. 2, № 3. — С. 112—116. (393)
29. Кабалык, М. А. Особенности формирования сердечно-сосудистой коморбидности у больных остеоартритом / М. А. Кабалык // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. — 2017. — № 5. — С. 82—86. — (Естественные и технические науки). (394)
30. Кабалык, М. А. Остеоартроз и коморбидность: распространённость и классификация / М. А. Кабалык, К. И. Сильванович, А. А. Халиман // Молодой ученый. — 2016. — № 10. — С. 500—503. (392)
31. Калягин, А. Н. Динамика заболеваемости остеоартрозом в г. Иркутске / А. Н. Калягин, Н. Ю. Казанцева, Ю. А. Горяев // Acta Biomedica Scientifica. 2005. — № 7. — С. 187—190. (412)
32. Калягин, В. А. Логопсихология : учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений / В. А. Калягин, Т. С. Овчинникова. — Москва : Академия, 2006. — 320 с. (73)
33. Капустина, Е. В. Остеопоротические переломы у больных остеоартрозом / Е. В. Капустина, Т. Ю. Большакова, Е. П. Шарайкина // Сибирское медицинское обозрение. — 2013. — № 2. — С. 59—61. (417)
34. Кароли, Н. А. Артериальная гипертензия у пациентов с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких / Н. А. Кароли, А. П. Ребров // Клиницист. — 2011. — № 2. — С. 20—30. (406)
35. Климактерический синдром / В. П. Сметник, Н. М. Ткаченко, Г. А. Глезер, Н. П. Москаленко. — Москва : Медицина, 1988. — 288 с.: ил. (52)
36. Климактерический синдром // Руководство по эндокринной гинекологии / под ред. Е. М. Вихляевой. — Москва : Медицинское информационное агентство, 1997. — С. 603 — 650. (53)

37. Клинико-патогенетическое значение нарушений липидного обмена у больных с остеоартрозом / А. Б. Зборовский, Б. В. Заводовский, Н. В. Никитина [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 3. — С. 69—71. (395)
38. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. — Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2005. — 176 с. (57)
39. Клинические рекомендации. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике / А. Е. Каратеев, Е. Л. Насонов, Н. Н. Яхно [и др.] // Современная ревматология, 2015. — Т. 9, № 1. — С. 4—23. (357)
40. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е. Л. Насоновой. — Москва : ГЕОТАР-Медиа, 2008. — 288 с. (71)
41. Копылова, Д. А. Клинико-патогенетические особенности остеоартроза, ассоциированного с ожирением / Д. А. Копылова, В. А. Остапенко // Научно-практическая ревматология. — 2011. — № 3. — С. 28—31. (177)
42. Корнетов, Н. А. Депрессивные расстройства. Диагностика, систематика, семиотика, терапия / Н. А. Корнетов. — 2-е изд., исправл. и доп. — Томск : Сибирский издательский дом, 2001. — 130 с. (67)
43. Корочина, И. Э. Метаболический синдром и ревматические болезни / И. Э. Корочина, Г. Г. Багирова // Терапевтический архив. — 2006. — Т. 78, № 6. — С. 39—47. (118)
44. Корочина, И. Э. Метаболический синдром и течение остеоартроза / И. Э. Корочина, Г. Г. Багирова // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79, № 10. — С. 13—20. (119)
45. Кратнов, А. Е. Связь первичного остеоартроза и метаболического синдрома / А. Е. Кратнов, К. В. Курылева, А. А. Кратнов // Клиническая медицина. — 2006. — № 6. — С. 42—46. (150)
46. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. ; под ред. В. П. Леонова. — Москва : Практическая медицина, 2011. — 480 с. (78)

47. Маколкин, В. И. Коксартроз — вопросы этиологии, эпидемиологии, клинических проявлений и новых подходов к лечению / В. И. Маколкин, Ю. В. Пак, И. В. Меньшикова // Терапевтический архив. — 2007. — № 1. — С. 81—85. (87).
48. Мендель, О. И. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания у лиц пожилого возраста: клинические и патогенетические взаимосвязи / О. И. Мендель, А. В. Наумов, А. В. Верткин // Успехи геронтологии. — 2010. — Т. 23, № 2. — С. 304—313. (163).
49. Меньшикова, И. В. Остеоартроз и метаболический синдром / И. В. Меньшикова // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 28—31. (161)
50. МКБ—10 Международная классификация болезней (10—й пересмотр) : пер. с англ. / под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. — Санкт-Петербург : АДИС, 1994. — 68 с.
51. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации / комитет экспертов Всероссийского общества кардиологов. — Москва, 2012. — 76 с. (358)
52. Насонова, В. А. Остеоартроз — проблема века / В. А. Насонова // Медицинский совет. — 2013. — № 5. — С. 78—80. (148)
53. Насонова, В. А. Остеоартроз — проблема полиморбидности / В. А. Насонова // Consilium medicum. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 5—8. (147)
54. Национальное Общество по изучению Атеросклероза (НОА), Российское кардиологическое общество (РКО), Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики (РосОКР). Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. V пересмотр. — Москва, 2012. — 50 с. (61)
55. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В. Ю. Мареев, Ф. Т. Агеев, Г. П. Арутюнов. [и др.] // Сердечная Недостаточность. — 2013 — Т. 14, № 7. — С. 379—472. (60)
56. Некоторые конституциональные особенности больных ревматоидным артритом / Е. Я. Лисняк, Т. Ю. Большакова, Е. П. Шарайкина, В. А. Чупахина // Научно-практическая ревматология. — 2004. — № 2. — С. 259. (416)

57. Никитина, Н. М. Коморбидность у больных ревматоидным артритом / Н. М. Никитина, И. А. Афанасьев, А. П. Ребров // Научно-практическая ревматология. — 2015. — Т. 53, № 2. — С. 149—154. (411)
58. Никитина, Н. М. Суточный профиль артериального давления у больных ревматоидным артритом / Н. М. Никитина, О. С. Лобанова, П. А. Ребров // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 2. — С. 190—194. (403)
59. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А. А. Новик, Т. И. Ионова. — Санкт-Петербург : Нева ; Москва : ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир, 2002. — 320 с. (23)
60. Оганов, Р. Г. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний — реальный путь улучшения демографической ситуации в России / Р. Г. Оганов, Г. Я. Масленникова // Кардиология. — 2007. — № 1. — С. 4—7. (88)
61. Особенности коморбидности у больных ревматоидным артритом в разные годы наблюдения / Н. М. Никитина, И. А. Афанасьев, Т. А. Романова, А. П. Ребров // Современная ревматология. — 2015. — № 1. — С. 39—43. (410)
62. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания: простое совпадение или закономерное сочетание? / А. В. Наумов, М. М. Шамуилова, Н. Н. Владимирова [и др.] // Врач скорой помощи. — 2012. — №2. — С. 4—9. (160)
63. Остеоартроз и ожирение: клиничко-патогенетические взаимосвязи / В. А. Насонова, О. И. Мендель, Л. Н. Денисов [и др.] // Профилактическая медицина. — 2011. — Т. 14, № 1. — С. 29—37. (162)
64. Остеоартроз как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф / О. И. Мендель, А. В. Наумов, Л. И. Алексеева [и др.] // Русский Медицинский Журнал. Ревматология. — 2010. — Т. 18, № 6. — С. 400—404. (164)
65. Остеоартроз крупных суставов нижних конечностей : руководство для врачей первичного звена / О. М. Лесняк [и др.]. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 44 с. (354)
66. Остеоартроз у больных сахарным диабетом 2-го типа / Н. С. Асфандиярова, А. А. Низов, Т. И. Нехаева [и др.] // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85, № 5. — С. 44—47. (155).

67. Остеоартроз: финансовые затраты на одного больного / И. Л. Петрунько, Л. В. Меньшикова, П. С. Голубева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 6. — С. 163—165. 165)

68. Отдельные проблемы при лечении ревматических заболеваний / Е. Л. Насонов, Л. Н. Денисов, Н. М. Кошелева [и др.]. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 91 с.

69. Оценка антигипертензивной эффективности амлодипина у больных анкилозирующим спондилитом / Д. А. Бобрикова, С. М. Кляшев, Ю. М. Кляшева [и др.] // Артериальная гипертония 2017 как междисциплинарная проблема : сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса (Уфа, 22-24 марта 2017 г.). — Уфа, 2017. — С. 90. (428)

70. Оценка психологического статуса и его связи с функциональным состоянием у больных с ревматоидным артритом / А. Н. Калягин, Ю. А. Горяев, Л. М. Носкова [и др.] // Современные проблемы ревматологии. — 2002. — № 1. С. 38—40. (413)

71. Поддубный, Д. А. Кардиоваскулярный риск у больных анкилозирующим спондилитом: роль системного воспаления и дисфункции эндотелия. / Д. А. Поддубный, А. П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2008. — Т. 4, № 5. — С. 71—76. (405)

72. Прогностическое значение определения уровня лептина при остеоартрозе / Б. В. Заводовский, Л. Е. Сивордова, Ю. В. Полякова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2012. — Т. 115, № 8. — С. 69—72. (396)

73. Прогностическое значение определения уровня лептина у работников промышленных предприятий города Волгограда с остеоартрозом / И. А. Зборовская, Е. С. Симакова, Б. В. Заводовский [и др.] // Медицина труда и промышленная экология. — 2013. — № 1. — С. 34—38. (397)

74. Ребров, А. Н. Факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных ревматоидным артритом / А. Н. Ребров, Н. М. Никитина // Клиническая медицина. — 2008. — Т. 86, № 2. — С. 56—59. (402)

75. Ребров, А. П. Встречаемость хронической болезни почек и ее структура у больных ревматоидным артритом / А. П. Ребров, Е. В. Волошинова, М. А. Тяпкина // Клиническая нефрология. — 2011. — № 6. — С. 32—35. (407)
76. Ребров, А. П. Кардиоваскулярная патология у больных анкилозирующим спондилитом / А. П. Ребров, И. З. Гайдукова, Д. А. Поддубный // Научно-практическая ревматология. — 2012. — № 2. — С. 100—105. (408)
77. Ребров, А. П. Особенности суточного профиля артериального давления и показатели жесткости артерии у больных остеоартрозом при наличии и отсутствии артериальной гипертензии / А. П. Ребров, И. А. Харитоновна // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2009. — Т. 5, № 1. С. 68—70. (404)
78. Руководство по остеопорозу / под ред. Л. И. Беневоленской. — Москва : Бином, 2003. — 524 с: ил. (56)
79. Свинцицкий, А. С. Клинико-функциональные особенности сочетанного течения остеоартроза, артериальной гипертензии и ожирения / А. С. Свинцицкий, А. В. Мороз // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2014, № 2 (46). — С. 81—84. (154)
80. Сердечно-сосудистые нарушения у больных анкилозирующим спондилоартритом / И. В. Яковенко, Ю. М. Кляшева, С. М. Кляшев [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. — 2012. — Т. 13, № 3-1 (71). — С. 54—56. (425)
81. Синдром гиперандрогении у женщин. Патогенез, клинические формы, дифференциальная диагностика и лечение : методическое пособие для врачей / И. И. Дедов, Е. Н. Андреева, А. А. Пищулина, Е. А. Карпова. — Москва : РАМН, 2003. — 43 с. (344)
82. Синеглазова, А. В. Профиль депрессивных расстройств у женщин с ревматоидным артритом / А. В. Синеглазова, О. А. Громова, О. Ф. Калев // Вестник Челябинской областной клинической больницы. — 2011. — № 2 (13). — С. 33—35. (400)
83. Смулевич, А. Б. Депрессия в общемедицинской сети / А. Б. Смулевич. Э. Б. Дубницкая // Психические расстройства в общей медицине. — 2010. — №1. — С. 4—12. (192)

84. Соматометрическая характеристика женщин с остеоартрозом в возрастном аспекте / Е. В. Капустина, Т. Ю. Большакова, Е. П. Шарайкина [и др.] // Клиническая геронтология. — 2013. — Т. 19, № 1/2. — С. 14—16. (158)
85. Сравнительная оценка показателей качества жизни по sf-36 у больных с хроническим синдромом боли в нижней части спины, остеоартрозом и ревматоидным артритом / Т. В. Чернышева, Г. Г. Багирова, Л. В. Сизова [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2006. — № 2. — С. 121. (116)
86. Факторы прогрессирования остеоартроза коленных суставов (5-летнее проспективное наблюдение) / Н. Г. Кашеварова, Е. М. Зайцева, О. В. Пушкова [и др.] // Остеопороз и остеопатии. — 2013. — № 2. — С. 9—11. (159)
87. Факторы риска кардиоваскулярных нарушений и атеросклероза у больных анкилозирующим спондилоартритом / И. А. Малых, С. М. Кляшев, Г. Р. Фадиенко, Л. В. Шабанова // Медицинская наука и образование Урала. — 2006. — Т. 7, № 3. — С. 49—50. (427)
88. Факторы, влияющие на прогрессирование остеоартроза коленных суставов, у больных сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Трифонова, К. Г. Корнева, Е. А. Грунина [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2013. — № 3 (108). — С. 49—52. (157)
89. Храмцова, Н. А. Кардиоваскулярные заболевания при патологии суставов и остеопорозе в Прибайкалье : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.04 : защищена 16.09.10 / Храмцова Наталья Анатольевна. — Иркутск, 2010. — 21 с. (120)
90. Щаднева, С. И. Поражения почек при ревматических заболеваниях / С. И. Щаднева, А. Н. Калягин // Современные проблемы ревматологии. — 2014. — Т. 6, № 6. — С. 10—26. (415)
91. Юренева, С. В. Депрессивные расстройства у женщин в пери- и постменопаузе / С. В. Юренева, Г. Я. Каменецкая // Гинекология. — 2007. — Т. 9. — С. 40—43. (355)
92. A meta-analysis of sex differences prevalence, incidence and severity of osteoarthritis / V. K. Srikanth, J. L. Fryer, G. Zhai [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2005. — Vol. 13. — P. 769—781. (270)

93. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis / A. L. Smitten, T. A. Simon, M. C. Hochberg, S. Suissa [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2008. — Vol. 10. — P. R45. (382).
94. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales [et al.] // *Journal of chronic diseases*. — 1987. — Vol. 40. — P. 373—383. (222)
95. A prospective study of muscular strength and all-cause mortality in men with hypertension / E. G. Artero, D. C. Lee, J. R. Ruiz, X. Sui, F. B. Ortega, T. S. Church, C. J. Lavie, M. J. Castillo, S. N. Blair // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2011. — Vol. 57. — P. 1831—1837. (334)
96. A prospective study of renal disease in patients with early rheumatoid arthritis / Y. Koseki, C. Terai, M. Moriguchi, M. Uesato, N. Kamatani // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2001. — Vol. 60. — P. 327—331. (377)
97. A randomized, multicentric, comparative evaluation of aceclofenac-paracetamol combination with aceclofenac alone in Indian patients with osteoarthritis flare-up / A. Pareek, N. Chandurkar, V. D. Sharma, M. Desai, S. Kini, G. Bartakke // *Expert opinion on pharmacotherapy*. — 2009. — № 10. — P. 727—735. (299)
98. Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs / M. Langman, D. M. Jensen, D. J. Watson, S. E. Harper, P. L. Zhao, H. Quan, J. A. Bolognese, T. J. Simon // *Journal of the American Medical Association*. — 1999. — Vol. 282. — P. 1929—1933. (388)
99. Age and sex differences in hip joint space among asymptomatic subjects without structural change: implications for epidemiologic studies / P. Lanyon, K. Muir, S. Doherty, M. Doherty // *Arthritis and Rheumatism*. — 2003. — Vol. 48, № 4. — P. 1041—1046. (264)
100. Alenius, G. M. Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis / G. M. Alenius, B. G. Stegmayr, S. R. Dahlqvist // *Scand J Rheumatol*. — 2001. — Vol. 30, № 5. — P. 271—274. (380)
101. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study / E. Nuesch, P. Dieppe, S. Reichenbach [et al.] // *BMJ: British Medical Journal*. — 2011. — Vol. 14. — P. d1165. (7)



102. All-Cause Mortality and Serious Cardiovascular Events in People with Hip and Knee Osteoarthritis: A Population Based Cohort Study / G. A. Hawker, R. Croxford, A. S. Bierman [et al.] // *Public Library of Science one*. — 2014. — Vol. 9, № 3. — P. e 91286. (229)

103. Allen, K. D. Epidemiology of osteoarthritis: state of the evidence / K. D. Allen, Yv. M. Golightly // *Current opinion in rheumatology*. — 2015. — Vol. 27, № 3. — P. 276—283. (213)

104. Alnahdi, A. H. Muscle Impairments in Patients With Knee Osteoarthritis / A. H. Alnahdi, J. A. Zeni, L. Snyder-Mackler // *Sports Health*. — 2012 — Vol. 4, № 4. — P. 284—292. (331)

105. An inventory for Measuring Depression / A. T. Beck, C. H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh // *Archives of general psychiatry*. — 1961. — Vol. 4. — P. 561—571. (69)

106. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage / L. B. Tankó, B. C. Søndergaard, S. Oestergaard, M. A. Karsdal // *Climacteric*. 2008. — Vol. 11. — P. 4—16. (268)

107. Analgesic use and risk of subsequent hypertension in apparently healthy men / T. Kurth, C. H. Hennekens, T. Sturmer [et al.] // *Archives of internal medicine*. — 2005. — Vol. 165, № 16. — P. 1903—1909. (185)

108. Anders, H. J. Renal co-morbidity in patients with rheumatic diseases / H. J. Anders, V. Vielhauer // *Arthritis research and therapy*. — 2011. — Vol. 13, № 3. — P. 222. (376)

109. Animal models for osteoarthritis: the effect of ovariectomy and estrogen treatment — a systematic approach / Y. H. Sniekers, H. Weinans, S. M. Bierma-Zeinstra [et al.] // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 2008. — Vol. 16. — P. 533—541. (269)

110. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial / L. S. Simon, A. L. Weaver, D. Y. Graham [et al.] // *Journal of the american medical association*. — 1999. — Vol. 282. — P. 1921—1928. (385).

111. Arterial stiffness and hand osteoarthritis: a novel relationship? / A. S. Saleh, S. S. Najjar, D. C. Muller [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2007. — Vol. 14. — P. 357—361. (11)

112. Articular cartilage in osteoarthritic patients: effects of diclofenac, celecoxib and glucosamine sulfate on inflammatory markers. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* / N. Y. Brizuela, H. L. Montrull, S. L. Demurtas, C. I. Meirovich // *Universidad Nacional de Córdoba*. — 2007. — Vol. 64. — P. 9—15. (303)

113. Association between body mass index and risk of total knee replacement, the Singapore Chinese Health Study / Y. Y. Leung, J. C. Allen, M. Noviani Jr. [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2015. — Vol. 23. — P. 41—47. (208)

114. Association between Knee Osteoarthritis, Cardiovascular Risk Factors, and the Framingham Risk Score in South Koreans: A Cross-Sectional Study / H. S. Kim, J. -Sh. Shin, J. Lee [et al.] // *Public Library of Science one*. — 2016. — Vol. 11, № 10. — P. e0165325. (337)

115. Association between muscular strength and mortality in men: prospective cohort study / J. R. Ruiz, X. Sui, F. Lobelo, J. R. Morrow Jr., A. W. Jackson, M. Sjostrom, S. N. Blair // *BMJ: British medical journal*. — 2008. — Vol. 337. — P. a439. (332)

116. Association between obesity, quality of life, physical activity and health service utilization in primary care patients with osteoarthritis / T. Rosemann, R. Grol, K. Hermann, M. Wensing, J. Szecsenyi // *The international journal of behavioral nutrition and physical activity*. — 2008. — № 5. — P. 4. (246)

117. Association between serum levels of 25-hydroxyvitamin D and osteoarthritis: a systematic review / Y. Cao, T. Winzenberg, K. Nguo, J. Lin, G. Jones, C. Ding // *Rheumatology (Oxford)*. — 2013. — Vol. 52. — P. 1323—1334. (341)

118. Association between serum vitamin D status and health-related quality of life (HRQOL) in an older Korean population with radiographic knee osteoarthritis: data from the Korean national health and nutrition examination survey (2010—2011) / H. -J. Kim, J. -Y. Lee, T. -J. Kim [et al.] // *Health and quality of life outcomes*. — 2015. — Vol. 13. — P. 48. (342)

119. Association between weight of Body Mass Index and hand osteoarthritis: a systemicreview [Electronic resource] / E. Yusuf, R. Nelisson, A. Joan-Facsinay [et al.] //

Annals of the rheumatic diseases. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>  
(Published 31 May 2009). (151)

120. Association of estrogen replacement therapy with the risk of osteoarthritis of the hip in elderly white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group / M. C. Nevitt, S. R. Cummings, N. E. Lane, M. C. Hochberg, J. C. Scott, A. R. Pressman [et al.] // Archives of internal medicine. — 1996. — Vol. 156, № 18. — P. 2073—2080. (266)

121. Association of obesity and systemic factors with bone marrow lesions at the knee: a systematic review / Y. Z. Lim, Y. Wang, A. E. Wluka [et al.] // Seminars in arthritis and rheumatism. — 2014. — Vol. 43. — P. 600—612. (319)

122. Association of the Charlson comorbidity index with mortality in systemic lupus erythematosus / A. Jönsen, A. E. Clarke, L. Joseph [et al.] // Arthritis care and research (Hoboken). — 2011. — Vol. 63. — P. 1233—1237. (298)

123. Association of the sense of coherence with physical and psychosocial health in the rehabilitation of osteoarthritis of the hip and knee: a prospective cohort study / T. Benz, F. Angst, S. Lehmann [et al.] // BMC musculoskeletal disorders. — 2013. — Vol. 14. — P. 159. (3).

124. Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study / T. M. MacDonald, S. V. Morant, G. C. Robinson, M. J. Shield, M. M. McGilchrist, F. E. Murray, D. G. McDevitt // BMJ: British medical journal. — 1997. — Vol. 315. — P. 1333—1337. (389)

125. Associations between clinical evidence of inflammation and synovitis in symptomatic knee osteoarthritis: A Cross-Sectional Substudy / G. Wallace, S. Cro, C. Doré [et al.] // Arthritis care and research (Hoboken). — 2017. — Vol. 69. — № 9. — P. 1340—1348. (420)

126. Associations of educational attainment, occupation and community poverty with knee osteoarthritis in the Johnston County (North Carolina) osteoarthritis project / L. F. Callahan, R. J. Cleveland, J. Shreffler [et al.] // Arthritis research and therapy. — 2011. — Vol. 13. — P. 169. (216)

127. Associations of educational attainment, occupation, and community poverty with hip osteoarthritis / R. J. Cleveland, T. A. Schwartz, L. P. Prizer [et al.] // Arthritis care and research. — 2013. — Vol. 65. — P. 954—961. (214, 215)

128. Atypical chest pain and panic disorder / J. L. Ayuso Mateos, C. Bayon Perez, J. Santo-Domingo Carrasco, D. Olivares // *Psychother Psychosom.* — 1989. — Vol. 52. — P. 92—95. (312)

129. Beck, A. T. Assessment of depression: the depression inventory / A. T. Beck, A. Beamesderfer // *Modern problems of pharmacopsychiatry.* — 1974. — Vol. 7. — P. 151—169. (70)

130. Bedard, N. A. The AAHKS clinical research award: what are the costs of knee osteoarthritis in the year prior to total knee arthroplasty? / N. A. Bedard, S. B. Dowdle, C. A. Anthony // *The Journal of arthroplasty.* — 2017. — Vol. 32. — P. S8-S10. (422)

131. Berenbaum, F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype / F. Berenbaum // *Annals of the rheumatic diseases.* — 2011. — Vol. 70, № 8. — P. 1354—1356. (170)

132. Berenbaum, F. Osteoarthritis year 2010 in review: pharmacological therapies / F. Berenbaum // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2011. — Vol. 19. — P. 361—365. (302)

133. Body mass index and susceptibility to knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang, W. Tian, Y. Wang, J. Rong, C. Bao, Y. Liu [et al.] // *Joint Bone Spine.* — 2012. — Vol. 79. — P. 291—297. (105)

134. Body mass index, occupational activity, and leisure-time physical activity: an exploration of risk factors and modifiers for knee osteoarthritis in the 1946 British birth cohort / K. R. Martin, D. Kuh, T. B. Harris [et al.] // *BMC musculoskeletal disordersers.* — 2013. — Vol. 14. — P. 219. (97)

135. Bone mass is inversely proportional to Dkk1 levels in mice / B. T MacDonald, D. M. Joiner, S. M. Oyserman, P. Sharma, S. A. Goldstein, X. He, P. V. Hauschka // *Bone.* — 2007. — Vol. 16. — P. 331—339. (135)

136. Caporali, R. Osteoarthritis in generaland specialist practice in Italy: the AMICA study / R. Caporali, M. A. Cimmino, P. Sazzi-Puttini // *Seminars in arthritis and rheumatism.* — 2005. — Vol. 35. — P. 31—37. (180)

137. Cardiac and thromboembolic complications and mortality in patients undergoing total hip and total knee arthroplasty / J. A. Singh, M. R. Jensen, W. S.

Harmsen [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2011. — Vol. 70 — P. 2082—2088. (297)

138. Cardiovascular disease prevalence in patients with inflammatory arthritis, diabetes mellitus and osteoarthritis: a cross-sectional study in primary care / M. M. Nielen, A. M. van Sijl, M. J. Peters [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2012. — Vol. 21, № 13. — P. 150—155. (172)

139. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review / C. Horreau, C. Pouplard, E. Brenaut, T. Barnetche, L. Misery, B. Cribier, D. Jullien, S. Aractingi, F. Aubin, P. Joly [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2013. — Vol. 27. — P. 12—29. — Suppl 3. (367)

140. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle, S. Reichenbach, S. Wandel [et al.] // *BMJ : BRITISH MEDICAL JOURNAL*. — 2011. — Vol. 342. — P. 7086. (41)

141. Causes and consequences of comorbidity: A review / R. Gijsen, N. Hoeymans, F. G. Schellevis, D. Ruwaard, W. A. Satariano [et al.] // *Journal of clinical epidemiology*. — 2001. — Vol. 54. — P. 661—674. (237)

142. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs among healthy individuals / E. L. Fosbol, F. Folke, S. Jacobsen [et al.] // *Cardiovascular quality and outcomes*. — 2010. — № 3. — P. 395—405. (121)

143. Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus / J. R. Sowers, W. B. White, B. Pitt [et al.] // *Archives of internal medicine*. — 2005. — Vol. 165, № 2. — P. 161—168. (80)

144. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison / P. Emery, H. Zeidler, T. K. Kvien, M. Guslandi, R. Naudin, H. Stead, K. M. Verburg, P. C. Isakson, R. C. Hubbard, G. S. Geis // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 2106—2111. (386)

145. Cheng, H-F. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension / H-F. Cheng, R. Harris // *Hypertension*. — 2004. — № 3. — P. 525—530. (44)

146. Chronic pain and posttraumatic stress disorders / G. Burloux, P. Forestier, J. Dalery, J. Guyotat // *Psychother Psychosom.* — 1989. — Vol. 52. — P. 119—124. (311)
147. Clinical features of symptomatic patellofemoral joint osteoarthritis / G. Peat, R. C. Duncan, L. R. Wood J., E. Thomas, S. Muller // *Arthritis research and Therapy.* — 2012. — Vol. 14, № 2. — P. 63. (145)
148. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study / M. A Cimmino, P. Sarzi-Puttini, R. Scarpa, R. Caporali, F. Parazzini, A. Zaninelli // *Seminars in arthritis and rheumatism.* — 2005. — Vol. 35. — P. 17—23. (236)
149. Cognitive deficits in depression / M. P. Austin, P. Mitchel, G. M. Goodwin [et al.] // *The British Journal of Psychiatry.* — 2001. — Vol. 178. — P. 200—206. (324)
150. Comorbid conditions in the AMCIA study patients: effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists / R. Caporali, M. A. Cimmino, P. Sarzi Puttini, R. Scarpa, F. Parazzini, A. Zaninelli [et al.] // *Seminars in arthritis and rheumatism.* — 2005. — Vol. 35. — P. 31—37. — Suppl. 1. (348)
151. Co-morbidity adjustment for functional outcomes in community-dwelling older adults / S. K. Rigler, S. Studenski, D. Wallace, D. M. Rejer, P. W. Duncan // *Clinical rehabilitation.* — 2002. — Vol. 16. — P. 420—428. (238)
152. Comorbidity and the use of primary care and specialist care in the elderly / B. Starfield, K. W. Lemke, R. Herbert [et al.] // *Annals of family medicine.* — 2005. — № 3. — P. 215—222. (261)
153. Comorbidity Cohort (2C) study: Cardiovascular disease severity and comorbid osteoarthritis in primary care / J. A. Prior, C. A. Rushton, K. P. Jordan [et al.] // *BMC health services research.* — 2012. — № 12. — P. 295. (8)
154. Comorbidity of chronic diseases in general practice / F. G. Schellevis, D. V. Van, J. T. van Eijk, C. van Weel [et al.] // *Journal of clinical epidemiology.* — 1993. — Vol. 46. — P. 469—473. (346, 234)
155. Comorbidity of chronic diseases; Effects of disease pairs on physical and mental functioning / M. Rijken, M. van Kerkhof, J. Dekker, F. G. Schellevis // *Quality of life research.* — 2005. — Vol. 14. — P. 45—55. (247)

156. Comorbidity, limitation in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee / G. M. Van Dijk, C. Venhof, F. Schellevis [et al.] // *BMS Musculoskeletal disorders*. — 2008. — Vol. 9. — P. 95—99. (181, 350, 248)

157. Comparative effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on blood pressure in patients with hypertension / H. Aljadhey, W. Tu, R. A. Hansen [et al.] // *BMC cardiovascular disorders*. — 2012. — № 12. — P. 93. (225)

158. Comparative inhibitory activity of rofecoxib, meloxicam, diclofenac, ibuprofen, and naproxen on COX-2 versus COX-1 in healthy volunteers / A. Van Hecken, J. I. Schwartz, M. Depre [et al.] // *Journal of clinical pharmacology*. — 2000. — Vol. 40. — P. — 1109—1120. (81)

159. Conaghan, P. G. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? / P. G. Conaghan, H. Vanharanta, P. Dieppe // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2005. — Vol. 14. — P. 1539—1541. (9)

160. Creamer, M. Factors associated with functional impairment in symptomatic knee OA / M. Creamer // *Rheumatology*. — 2000. — Vol. 39. — P. 490—496. (245)

161. Crooks, C. J. A comparison of the recording of comorbidity in primary and secondary care by using the Charlson Index to predict short-term and long-term survival in a routine linked data cohort / C. J. Crooks, J. West, T. R. Card // *British medical journal Open*. — 2015. — Vol. 5. — P. e007974. (291)

162. Current and future impact of osteoarthritis on healthcare: a population-based study with projections to year 2032. / A. Turkiewicz, I.F. Petersson, J. Bjork [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. 2014. — Vol. 22. — P. 1826—1832. (203)

163. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services / J. M. Valderas, B. Starfield, B. Sibbald [et al.] // *Annals of family medicine*. — 2009. — № 7. — P. 357—363. (259)

164. Depression and pain comorbidity: a literature review / M. J. Bair, R. L. Robinson, W. Katon, K. Kroenke // *Archives of internal medicine*. — 2003. — Vol. 163. — P. 2433—2445. (304)

165. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1986. — Vol. 29. — P. 1039—1049. (51)

166. Differential Allelic Expression of the Type 11 Collagen Gene (COL2AI) in Osteoarthritic Cartilage / J. Loughlin, C. Irven, N. Athanasou [et al.] // American journal of human genetics. — 1995. — Vol. 56, № 5. — P. 1186—1193. (— 252)

167. Direct and indirect costs of pain therapy for osteoarthritis in an insured population in the United States / A. G. White, H. G. Birnbaum, C. Janagap [et al.] // Journal of occupational and environmental medicine. — 2008. — Vol. 50. — P. 998—1005. (16)

168. Disability, more than multimorbidity, was predictive of mortality among older persons aged 80 years and older / F. Landi, R. Liperoti, A. Russo [et al.] // Journal of clinical epidemiology. — 2010. — Vol. 63. — P. 752—759. (126)

169. Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and risk of acute myocardial infarction / L. M. Fischer, R. G. Schlienger, C. M. Matter [et al.] // Archives of internal medicine. — 2004. — Vol. 164. — P. 2472—2476. (207)

170. Effect of cardiovascular comorbidities and concomitant aspirin use on selection of cyclooxygenase inhibitor among rheumatologists / J. D. Greenberg, C. O. Bingham, S. B. Abramson [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2005. — Vol. 53. — P. 12—17. (85)

171. Effect of indomethacin on the antihypertensive efficacy of valsartan and lisinopril: a multicentre study / R. Fogari, A. Zoppi, R. Carretta [et al.] // Journal of hypertension. — 2002. — Vol. 20, № 5. — P. 1007—1014. (195)

172. Effect of waterygym in knee osteoarthritis / P. F. G. João, F. T. C. Renan, D. R. João [et al.] // Acta ortopedica brasileira. — 2014. — Vol. 22, № 1. — P. 25—28. (140)

173. Effects of estrogen on skeletal myoblast growth / S. Kahlert, C. Grohé, R. H. Karas, K. Löbbert, L. Neyses, H. Vetter // Biochemical and biophysical research communications. — 1997. — Vol. 232. — P. 373—378. (276)

174. Effects of nabumetone, celecoxib, and ibuprofen on blood pressure control in hypertensive patients on angiotensin converting enzyme inhibitors / R. Palmer, R. Weiss, R. M. Zusman [et al.] // American journal of hypertension. — 2003. — Vol. 16, № 2. — P. 135—139. (79)



175. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives / P. Wang, J. Avorn, M. Brookhart [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46, № 2. — P. 273—279. (153)

176. Elders, M. J. The increasing impact of arthritis on public health / M. J. Elders // *Perspectives in pediatric rheumatology*. — 2000. — Vol. 60. — P. 6—8. — Suppl. (15)

177. Emotional congruence in older coping -with wives' osteoarthritis: exacerbating effects of pain behavior / Y. A. Druley, M. A. Stephens, L. M. Martire [et al.] // *Psychology and aging*. — 2003. — Vol. 18, № 3. — P. 406—414. (90)

178. Epidemiology and burden of osteoarthritis / A. Litwic, M. H. Edwards, E. M. Dennison, C. Cooper // *British medical bulletin*. — 2013. — Vol. 105. — P. 185—199. (6)

179. Ernst, K. Keeping active with diabetes and arthritis / K. Ernst, M. A. Minor // *Diabetes self-management*. — 2009. — Vol. 26, № 3. — P. 36—42. (171)

180. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States / R. C. Lawrence, C. G. Helmick, F. C. Arnett [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1998. — Vol. 41. — P. 778—799. (5)

181. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States / R. C. Lawrence, C. G. Helmick, F. C. Arnett, R. A. Deyo, D. T. Felson, E. H. Giannini, S. P. Heyse, R. Hirsch, M. C. Hochberg, G. G. Hunder, M. H. Liang, S. R. Pillemer, V. D. Steen, F. Wolfe // *Arthritis and rheumatism*. — 1998. — Vol. 41. — P. 778—799. (271)

182. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in normal human synovial / W. Dietrich, A. Haitel, G. Holzer, J. C. Huber, A. Kolbus, W. Tschugguel // *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. — 2006. — Vol. 13. — P. 512—517. (274)

183. Evidence of Reduced Health-Related Quality of Life in Older Mexican Americans with Arthritis / S. M. Bindawas, S. Al. Snih, J. J. Grady [et al.] // *Ethnicity and disease*. — 2011. — Vol. 21, № 2. — P. 230—236. (14)

184. Exercise in knee osteoarthritis: do treatment outcomes relate to bone marrow lesions? A randomized trial / D. Beckwée, P. Vaes, S. Raeymaeckers [et al.] // *Disability and rehabilitation*. — 2017. — Vol. 39, № 18. — P. 1847—1855. (421)

185. Expression of genes for estrogen receptors alpha and beta in human articular chondrocytes / T. Ushiyama, H. Ueyama, K. Inoue, I. Ohkubo, S. Hukuda // *Osteoarthritis and Cartilage*. — 1999. — № 7. — P. 560—566. (272)

186. Extracorporeal shockwave therapy in osteoporotic osteoarthritis of the knee in rats: an experiment in animals / C.-J. Wang, Ch.-Yiu Huang, Sh.-L. Hsu, Jen-Hung Chen // *Arthritis research and therapy*. — 2014. — Vol. 16, № 4. — P. 139. (139)

187. Factors affecting self reported pain and physical functioning in patients with hip osteoarthritis / R. Juhakoski, S. Tenhonen, T. Anttonen, T. Kauppinen, J. P. Arokose // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. — 2008. — Vol. 89. — P. 1066—1073. (347)

188. Factors promoting health-related quality of life in people with rheumatic diseases: a 12 month longitudinal study / S. Arvidsson, B. Arvidsson, B. Fridlund [et al.] // *BMC musculoskeletal disorders*. — 2011. — № 12. — P. 102. (24)

189. Felson, D. T. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention / D. T. Felson, Y. Zhang // *Arthritis and rheumatism*. — 1998. — Vol. 14. — P. 1343—1355. (100)

190. Felson, D. T. The effects of estrogen on osteoarthritis / D. T. Felson, M. C. Nevitt // *Current opinion in rheumatology*. — 1998. — № 10. — P. 269—272. (281)

191. Friedwald, W. T. Estimation of the concentration of low-density-lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge / W. T. Friedwald, R. J. Levy, D. S. Fredrickson // *Clinical chemistry*. — 1972. — Vol. 18. — P. 499—502. (65)

192. Gabriel, S. E. Comorbidity in arthritis / S. E. Gabriel, C. S. Crowson, W. M. O'Fallon // *Perspectives in pediatric rheumatology*. — 1999. — Vol. 26. — P. 2475—2479. (232)

193. Gabriel, S. E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / S. E. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11, № 3. — P. 229. (362)

194. Garcia Rodriguez, L. A. Differential effects of aspirin and non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs in the primary prevention of myocardial infarction

in postmenopausal women / L. A. Garcia Rodriguez, C. Varas, C. Patrono // *Epidemiology*. — 2000. — № 11. — P. 382—387. (228)

195. Garcia Rodriguez, L. A. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen and combinations of these agents / L. A. Garcia Rodriguez, S. Hernandez-Diaz // *Arthritis research*. — 2001, № 3. — P. 98—101. (390)

196. Gauthier, S. Subclassification of mild cognitive impairment in research and in clinical practice / S. Gauthier, J. Touchon // *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. — 2004. — P. 61—70. (326)

197. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: A systematic review / J. J. Ryder, K. Garrison, F. Song, L. Hooper, J. Skinner, Y. Loke, J. Loughlin, J. P. Higgins, A. J. MacGregor // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2008. — Vol. 67. — P. 584—591. (218)

198. Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts: novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis / K. Ohnaka, H. Taniguchi, H. Kawate, H. Nawata, R. Takayanagi // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2004. — Vol. 16 — P. 259—264. (136)

199. Glucosamine for Osteoarthritis: Biological Effects, Clinical Efficacy, and Safety on Glucose Metabolism / J. Salazar, L. Bello, M. Chávez [et al.] // *Arthritis*. — 2014. — Vol. 14. — P. 432—463. (142)

200. Gokhale, J. A. Estrogen and osteoarthritis / J. A. Gokhale, S. R. Frenkel, P. E. Dicesare // *The American journal of orthopedics*. — 2004. — Vol. 33. — P. 71—80. (267)

201. Grover, S. A. Treating osteoarthritis with cyclooxygenase-2-specific inhibitors: what are the benefits of avoiding blood pressure destabilization? / S. A. Grover, L. Coupal, H. Zowall // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 45, № 1. — P. 92—97. (226)

202. Gualtieri, C. T. Neurocognition in depression: Patients on and off medication versus healthy comparison subjects / C. T. Gualtieri, L. G. Johnson, K. B. Benedict // *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. — 2006. — Vol. 18. — P. 217—225. (325)

203. Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study / H. Jonsson, G. P. Helgadottir, T. Aspelund [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2008. — Vol. 14. — P. 1696—1700. (10)
204. Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease / A. A. Bavry, A. Khaliq, Y. Gong [et al.] // *American medical journal*. — 2011. — Vol. 124. — P. 614—620. (123)
205. Harris, C. Update on Cyclooxygenase-2 Inhibitors / C. Harris, M. Breyer // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. — 2006. — № 1. — P. 236—245. (43)
206. Health and Social Care Information Centre. Prescription Cost Analysis England 2006 [Electronic resource]. — URL: <http://www.hscic.gov.uk/catalogue/PUB01307>. 2007. (224)
207. Health care costs in US patients with and without a diagnosis of osteoarthritis / T. K. Le, L. B Montejano, Z. Cao [et al.] // *The journal of pain : official journal of the American Pain Society Res.* — 2012. — № 5. — P. 23—30. (12)
208. Health-related quality of life in older adults with symptomatic hip and knee osteoarthritis: comparison with matched healthy controls / F. Salaffi, M. Carotti, A. Stancati [et al.] // *Aging clinical and experimental research*. — 2005. — Vol. 17. — P. 255—263. (13)
209. Hogue, J. H. Pathophysiology and first-line treatment of osteoarthritis / J. H. Hogue, T. L. Mersfelder // *The Annals of pharmacotherapy*. — 2002. — Vol. 36. — P. 679—686. (4)
210. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D. R. Matthews, J. P. Hosker, A. S. Rudenski [et al.] // *Diabetologia*. — 1985. — Vol. 28. — P. 412—419. (345)
211. Hooper, L. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review / L. Hooper, T. J. Brown, R. Elliot // *ACP journal club*. — 2005. — Vol. 142, № 3. — P. 75. (89)

212. How does comorbidity influence healthcare costs? A population-based cross-sectional study of depression, back pain and osteoarthritis / J. Carstensen, D. Andersson, M. André [et al.] // *British Medical Journal Open*. — 2012. — Vol. 2, № 2. — P. e000809. (262)

213. Hye-Jung Kim, Association between serum vitamin D status and health-related quality of life (HRQOL) in an older Korean population with radiographic knee osteoarthritis: data from the Korean national health and nutrition examination survey (2010—2011) / Hye-Jung Kim, Jee-Yon Lee, Tae-Jong Kim // *Health and quality of life outcomes*. — 2015. — Vol. 13. — P. 48. (250)

214. Impact of Obesity and Knee Osteoarthritis on Morbidity and Mortality in Older Americans / E. Losina, R. P. Walensky, W. M. Reichmann [et al.] // *Annals of internal medicine*. — 2011. — Vol. 154, № 4. — P. 217—226. (46)

215. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints / D. Prieto-Alhambra, A. Judge, M. K. Javaid [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — Vol. 73. — P.1659—1664. (202)

216. Increased fasting serum glucose concentration is associated with adverse knee structural changes in adults with no knee symptoms and diabetes / M. L. Davies-Tuck, Y. Wang, A. E. Wluka [et al.] // *Maturitas*. — 2012. — Vol. 72, № 4. — P. 373—378. (175)

217. Inoue, R. Medical problems and risk factors of metabolic syndrome among radiographic knee osteoarthritis patients in the Japanese general population / R. Inoue, Y. Ishibashi, E. Tsuda [et al.] // *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. — 2011. — Vol. 16, № 6. — P. 704—709. (173)

218. International Association for the Study of Obesity. Obesity the Global Epidemic. 2013 [Electronic resource]. — URL: <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic/>. — (accessed 4 April 2014). (257)

219. Inverse association between physical inactivity and mental health in men and women / D. I. Galper, M. H. Trivedi, C. E. Barlow, A. L. Dunn, J. B. Kampert // *Medicine and science in sports and exercise*. — 2006. — Vol. 38. — P. 173—178. (329)

220. ISI Web of Knowledge Journal Citation Report [database on the Internet] Thomson Reuters [Electronic resource]. — URL: <http://admin-apps.isiknowledge.com/JCR/JCR?PointOfEntry=Home&SID=4CHIHMp3116oGh4AID>. — (accessed 13 Nov 2011). (292)

221. Isometric quadriceps strength in women with mild, moderate, and severe knee osteoarthritis / R. M. Palmieri-Smith, A. C. Thomas, C. Karvonen-Gutierrez [et al.] // American journal of physical medicine and rehabilitation. — 2010. — Vol. 89. — P. 541—548. (330)

222. Jakobsson, U. Quality of life among older adults with osteoarthritis: an explorative study / U. Jakobsson, I. R. Hallberg // Journal of Gerontological Nursing. — 2006. — Vol. 32, № 8. — P. 51—60. (27)

223. Jämsen, E. Primary knee replacement for primary osteoarthritis in the aged: gender differences in epidemiology and preoperative clinical state / E. Jämsen, P. Jäntti, T. Puolakka, A. Eskelinen // Aging clinical and experimental research. — 2012. — Vol. 10, № 9. — P. 135—137. (169)

224. Johnson, V. L. The epidemiology of osteoarthritis. Best practice and research / V. L. Johnson, D. J. Hunter // Clinical rheumatology. — 2014. — Vol. 28. — P. 5—15. (197)

225. Johnston, A. G. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis / A. G. Johnston, T. V. Nguyen, R. O. Day // Annals of internal medicine. — 1994. — Vol. 121, № 4. — P. 289—300. (189)

226. Journal of the American Medical Associationdar DA. Estradiol and its metabolites and their association with knee osteoarthritis / M. R. Sowers, D. McConnell, M. Jannausch [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2006. — Vol. 54. — P. 2481—2487. (283)

227. Kadam, U. T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales / U. T. Kadam, K. Jordan, P. R. Croft // Annals of the rheumatic diseases. — 2004. — Vol. 63. — P. 408—414. (230)

228. Katzmarzyk, P. T. Musculoskeletal fitness and risk of mortality / P. T. Katzmarzyk, C. L. Craig // *Medicine and science in sports and exercise*. — 2002. — Vol. 34. — P. 740—744. (333)

229. Kellgren, J. H. Generalized osteoarthritis and Heberdens nodes / J. H. Kellgren, R. Moore // *British Medical Journal*. — 1952. — № 1. — P. 181—187. (280)

230. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study / S. Karie, F. Gandjbakhch, N. Janus, V. Launay-Vacher, S. Rozenberg, C. U. Mai Ba, P. Bourgeois, G. Deray // *Rheumatology (Oxford)*. — 2008. — Vol. 47. — P. 350—354. (378)

231. King, L. K. Obesity & osteoarthritis / L. K. King, L. March, A. Anandacoomarasamy // *Indian J Med Res*. — 2013. — Vol. 138, № 2. — P. 185—193. (94)

232. Laxity in healthy and osteoarthritic knees / L. Sharma, C. Lou, D. T. Felson [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1999. — Vol. 42. — P. 861—870. (287)

233. Leite, A. A. A Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function / A. A. Leite, A. J. Costa, B. Lima // *Rev Bras Reumatol*. — 2011. — Vol. 51, № 2. — P. 118—123. (190)

234. Lequesne, M. G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis / M. G. Lequesne // *The Journal of rheumatology*. — 1997. — Vol. 24. — P. 779—781. (66)

235. Libby, P. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice / P. Libby, P. M. Ridker, G. K. Hansson // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2009. — Vol. 54. — P. 2129—2138. (328)

236. Localization of estrogen receptor beta protein expression in adult human bone / I. P. Braidman, L. Hailey, G. Batra, P. L. Selby, P. T. Saunders, J. A. Hoyland // *Journal of bone and mineral research*. — 2001. — Vol. 16. — P. 214—220. (273)

237. Longitudinal impact of joint pain comorbidity on quality of life and activity levels in knee osteoarthritis: data from the Osteoarthritis Initiative / T. J. Hoogeboom, A. A. den Broeder, R. A. de Bie [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. — 2013. — Vol. 52, № 3. — P. 543—546. (48)

238. Long-term physical functioning in persons with knee osteoarthritis from NHANES. I: Effects of comorbid medical conditions / W. H. Ettinger, M. A. Davis, J. M.

Neuhaus, K. P. Mallon // *Journal of clinical epidemiology*. — 1994. — Vol. 47. — P. 809—815. (243)

239. Long-term prognosis and causes of death in systemic lupus erythematosus / A. Doria, L. Iaccardino, A. Ghirardello [et al.] // *American medical journal*. — 2006. — Vol. 119. — P. 700—706. (370)

240. Long-term tolerability of topical diclofenac sodium 1% gel for osteoarthritis in seniors and patients with comorbidities / J. H. Peniston, M. S. Gold, M. S. Wieman [et al.] // *Clinical interventions in aging*. — 2012. — № 7. — P. 517—523. (249)

241. Marhadour, T. Osteoarthritis epidemiology and risk factors / T. Marhadour, D. Guellec, A. Saraux [et al.] // *Soins*. — 2012. — Vol. 768, № 9. — P. 28—29. (167)

242. Markers in cutaneous lupus erythematosus indicating systemic involvement. A multicenter study on 296 patients / B. Tebbe, U. Mansmann, U. Wollina [et al.] // *Acta dermato-venereologica*. — 1997. — Vol. 77. — P. 305—308. (381)

243. Marks, R. Comorbid disease profiles of adults with end-stage hip osteoarthritis / R. Marks, J. P. Allegrante // *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. — 2002. — № 8. — P. CR305—CR309. (233)

244. Mathieu, S. Cardiovascular events in ankylosing spondylitis: an updated meta-analysis / S. Mathieu, B. Pereira, M. Soubrier // *Seminars in arthritis and rheumatism*. — 2015. — Vol. 44. — P. 551—555. (366)

245. McDonough, C. M. The contribution of osteoarthritis to functional limitations and disability / C. M. McDonough, A. M. Jette // *Clinics in geriatric medicine*. — 2010. — Vol. 26. — P. 387—399. (196)

246. Mcgettigan, P. Cardiovascular Risk and Inhibition of Cyclooxygenase / P. Mcgettigan, D. Henry // *Journal of the American Medical Association*. — 2006. — Vol. 296. — P. 1633—1644. (129)

247. Meer dan een ziekte; De gevolgen van comorbiditeit vanuit het perspectief van chronisch zieken en gehandicapten / Heijmans M, Rijken P, Schellevis F, Bos G van den. — Amsterdam/Utrecht : Twin Design bv, 2003. (240)



248. Mental and physical comorbid conditions and days in role among persons with arthritis / P. E. Stang, N. A. Brandenburg, M. C. Lane [et al.] // *Psychosomatic medicine*. — 2006. — Vol. 68. — P. 152—158. (235)

249. Mental disorders among persons with chronic back or neck pain: results from the World Mental Health Surveys / K. Demyttenaere, R. Bruffaerts, S. Lee, J. Posada-Villa, V. Kovess [et al.] // *Pain*. — 2007. — Vol. 129. — P. 332—342. (305)

250. Metabolic factors and oxidative stress in osteoarthritis: a case-control study / K. Tootsi., A. I. Märtson., J. Kals [et al.] // *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. — 2017. — Vol. 77, № 7. — P. 520-526. (419)

251. Michaud, K. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best practice and research / K. Michaud, F. Wolfe // *Clinical rheumatology*. — 2007. — Vol. 21. — P. 885—906. (364)

252. Millan, M. J. Descending control of pain / M. J. Millan // *Progress in neurobiology*. — 2002. — Vol. 66. — P. 355—474. (316)

253. Minor, M. A. Recreational exercise in arthritis / M. A. Minor, N. E. Lane // *Musculoskeletal medicine*. — 1996. — Vol. 22. — P. 563—77. (373)

254. Morgan, T. O. Effect of indomethacin on blood pressure in elderly people with essential hypertension well controlled on amlodipine or enalapril / T. O. Morgan, A. Anderson, D. Bertram // *American journal of hypertension*. — 2000. — Vol. 13, № 11. — P. 1161—1167. (194)

255. Multimorbidity and quality of life: a closer look / M. Fortin, M. F. Dubois, C. Hudon, H. Soubhi, J. Almirall // *Health and quality of life outcomes*. — 2007. — № 5 — P. 52. (241)

256. Multimorbidity is common to family practice: is it commonly researched? / M. Fortin, L. Lapointe, C. Hudon [et al.] // *Canadian family physician*. — 2005. — Vol. 51. — P. 244—245. (260)

257. Muscular strength is inversely associated with aortic stiffness in young men / C. A. Fahs, K. S. Heffernan, S. Ranadive, S. Y. Jae, B. Fernhall // *Medicine and science in sports and exercise*. — 2010. — Vol. 42. — P. 1619—1624. (335)

258. Musculoskeletal fitness and weight gain in Canada / C. Mason, S. E. Brien, C. L. Craig, L. Gauvin, P. T. Katzmarzyk // *Medicine and science in sports and exercise*. — 2007. — Vol. 39. — P. 38—43. (336)

259. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: national clinical guidelines for care and management in adults. — London : Royal College of Physicians, 2008. (252)

260. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis // *Osteoporosis international*. — 1998. — Vol. 8, № 4. — P. 259—264. (55)

261. Neogi, T. Epidemiology of osteoarthritis / T. Neogi, Y. Zhang // *Rheumatic diseases clinics of North America*. — 2013. — Vol. 39. — P. 1—19. (205)

262. New diagnosis of hypertension among celecoxib and nonselective NSAID users: a population-based cohort study / J. Wang, C. D. Mullins, M. Mamdani [et al.] // *The Annals of pharmacotherapy*. — 2007. — Vol. 41, № 6. — P. 937—943. (187)

263. Nonnarcotic analgesic use and the risk of hypertension in US women / J. Dedier, M. J. Stampfer, S. E. Hankinson [et al.] // *Hypertension*. — 2002. — Vol. 40, № 5. — P. 604—608. (184)

264. Nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction / D. Ko, Y. Wang, A. K. Berger [et al.] // *American heart journal*. — 2002. — Vol. 143. — P. 475—481. (206)

265. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Cardiovascular Outcomes in Women: Results from the Women's Health Initiative / A. A. Bavry, F. Thomas, M. Allison [et al.] // *Cardiovascular quality and outcomes*. — 2014. — Vol. 7, № 4. — P. 603—610. (125)

266. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hypertension in the elderly: a community-based cross-sectional study / A. G. Johnson, L. A. Simons, J. Simons [et al.] // *British journal of clinical pharmacology*. — 1993. — Vol. 35, № 5. — P. 455—459. (183)

267. Non-steroidal anti-inflammatory drugs protect against chondrocyte apoptotic death / P. Mukherjee, C. Rachita, P. S. Aisen, G. M. Pasinetti // *Clinical and experimental rheumatology*. — 2001. — Vol. 19. — P. 7—11. (301)

268. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, acetaminophen, and the risk of cardiovascular events / A. T. Chan, J. E. Manson, C. M. Albert [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Vol. 113. — P. 1578—1587. (227)

269. NSAID use selectively increases the risk of non-fatal myocardial infarction: a systematic review of randomised trials and observational studies / L. A. Garcia Rodriguez, A. Gonzalez-Perez, H. Bueno, J. Hwa // *Public Library of Science one*. — 2011. — № 6. — P. e16780. (122)

270. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10-years follow-up / M. Grotle, K. B. Hagen, B. Natvig [et al.] // *BMC Musculoskeletal Dis*. — 2008. — № 9. — P. 132—138. (156)

271. Olefsky, J. Relationship between fasting plasma insulin level and resistance to insulin-mediated glucose uptake in normal and diabetic subjects / J. Olefsky, J. W. Farquhar, G. M. Reaven // *Diabetes*. — 1973. — Vol. 22. — P. 507—513. (243)

272. Osborne, R. H. Can a disease-specific education program augment self-management skills and improve Health-Related Quality of Life in people with hip or knee osteoarthritis? / R. H. Osborne, R. Buchbinder, I. N. Ackerman // *BioMed Central musculoskeletal disorders*. — 2006. — Vol. 16. — P. 90. (134)

273. Ossipov, M. H. Central modulation of pain / M. H. Ossipov, G. O. Dussor, F. Porreca // *The journal of clinical investigation*. — 2010. — Vol. 120. — P. 3779—3787. (315)

274. Osteoarthritis associated with estrogen deficiency / J. A. Roman-Blas, S. Castañeda, R. Largo [et al.] // *Arthritis research and therapy*. — 2009. — Vol. 11, № 5. — P. 241. (288)

275. Osteoarthritis in the XXIst Century: Risk Factors and Behaviours that Influence Disease Onset and Progression / G. Musumeci, F. C. Aiello, M. A. Szychlinska [et al.] // *International journal of molecular sciences*. — 2015. — Vol. 16, № 3. — P. 6093—6112. (221)

276. Osteoarthritis incidence and trends in administrative health records from British Columbia, Canada / M. M. Rahman, J. Cibere, C. H. Goldsmith [et al.] // *Perspectives in pediatric rheumatology*. — 2014. — Vol. 41. — P. 1147—1154. (201)

277. Osteoarthritis of the hip joint in elderly patients is most commonly atrophic, with low parameters of acetabular dysplasia and possible involvement of osteoporosis / Y. Shidou, K. Matsuyama, D. Sakuma [et al.] // Archives of osteoporosis. — 2017. — Vol. 12, № 1. — P. 30. (418)

278. Osteoarthritis: New insights. Part 1: The disease and its risk factors / D. T. Felson, R. C. Lawrence, P. A. Dieppe, R. Hirsch, C. G. Helmick, J. M. Jordan, R. S. Kington, N. E. Lane, M. C. Nevitt, Y. Zhang [et al.] // Annals of internal medicine. — 2000. — Vol. 133. — P. 635—646. (220)

279. Osteoporosis increases the severity of cartilage damage in an experimental model of osteoarthritis in rabbits / E. Calvo, S. Castaneda, R. Largo, M. E. Fernandez-Valle, F. Rodriguez-Salvanes, G. Herrero-Beaumont // Osteoarthritis Cartilage. — 2007. — Vol. 16. — P. 69—77. (138)

280. Osteoporosis Society of Canada. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // Canadian medical association journal. — 2002. — Vol. 167, № 10. — P. S1—S34. (54)

281. Overweight, gender and knee osteoarthritis / P. Manninen, H. Riihimaki, M. Heliovaara [et al.] // International journal of obesity and related metabolic disorders. — 1996. — Vol. 14. — P. 595—597. (99)

282. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care / O. Gureje, M. Von Korff, G. E. Simon, R. Gater // Journal of the american medical association. — 1998. — Vol. 280. — P. 147—151. (307)

283. Physical inactivity: direct cost to a health plan / N. A. Garrett, M. Brasure, K. H. Schmitz, M. M. Schultz, M. R. Huber // American journal of preventive medicine. — 2004. — Vol. 16. — P. 304—309. (132)

284. Predictors for response to rehabilitation in patients with hip or knee osteoarthritis: a comparison of logistic regression models with three different definitions of responder / M. Weigl, F. Angst, A. Aeschlimann [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2006. — Vol. 14. — P. 641—651. (244)

285. Prevalence and burden of osteoarthritis: results from a population survey in Norway / M. Grotle, K. B. Hagen, B. Natvig, F. A. Dahl, T. K. Kvien // Perspectives in pediatric rheumatology. — 2008. — Vol. 14. — P. 677—684. (33)

286. Prevalence and management of osteoarthritis in primary care: an epidemiologic cohort study from the Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network / R. Birtwhistle, R. Morkem, G. Peat [et al.] // Canadian Medical Association Journal Open. — 2015. — Vol. 3, № 3. — P. E270—E275. (256)

287. Prevalence of cardiovascular disease risk factors among US adults with self-reported osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey / G. Singh, J. D. Miller, F. H. Lee [et al.] // The American journal of managed care. — 2002. — Vol. 8. — P. S383—S391. (86)

288. Prevalence of doctor-diagnosed thumb carpometacarpal joint osteoarthritis: an analysis of Swedish healthcare / J. Moriatis Wolf, A. Turkiewicz, I. Atroshi, M. Englund // Arthritis care and research. — 2014. — Vol. 66. — P. 961—965. (200)

289. Prevalence of hip symptoms and radiographic and symptomatic hip osteoarthritis in African Americans and Caucasians: the Johnston County Osteoarthritis Project / J. M. Jordan, C. G. Helmick, J. B. Renner, G. Luta, A. D. Dragomir, J. Woodard [et al.] // Perspectives in pediatric rheumatology. — 2009. — Vol. 36. — P. 809—815. (253)

290. Prevalence of Knee Pain and Its Influence on Quality of Life and Physical Function in the Korean Elderly Population: A Community Based Cross-Sectional Study / I. J. Kim, H. A. Kim, Y. -I. Seo [et al.] // Journal of Korean medical science. — 2011. — Vol. 26, № 9. — P. 1140—1146. (31)

291. Prevalence of leisure-time physical activity in Taiwanese adults: results of four national surveys, 2000—2004 / P. W. Ku, K. R. Fox, J. McKenna, T. L. Peng // Preventive medicine. — 2006. — Vol. 16. — P. 454—457. (133)

292. Prevalence of rheumatic conditions in patients with diabetes mellitus in a tertiary care hospital / S. Ray, A. R. Datta, P. Sinhamahapatra [et al.] // Journal of the Indian Medical Association. — 2011. — Vol. 109, № 2. — P. 74—78. (174)

293. Prevalencia de enfermedades osteoarticulares y consumo de recursos / A. Poley González, J. A. Ortega Blanco, M. Pedregal González [et al.] // Calidad de vida y dependencia en pacientes con artrosis. Semergen. — 2011. — Vol. 37, № 9. — P. 462—467. (141)

294. Prognosis of limitations in activities in osteoarthritis of the hip or knee: a 3-year cohort study / G. M. Van Dijk, C. Veenhof, P. Spreeuwenberg [et al.] // Archives of physical medicine and rehabilitation. — 2010. — Vol. 91, № 1. — P. 58—66. (352)

295. Punzi, L. Erosive osteoarthritis. Best practice and research / L. Punzi, R. Ramonda, P. Sfriso // Clinical rheumatology. — 2004. — Vol. 18. — P. 739—758. (282)

296. Racial/Ethnic Differences in Quality of Life for People Living with Arthritis Who See a Primary Care Physician / D. M. Carpenter, B. Schoster, J. H. Shreffler [et al.] // The open rheumatology journal. — 2011. — № 5. — P. 24—29. (20)

297. Recent advances in the genetic investigation of osteoarthritis / C. A. Peach, A. J. Carr, J. Loughlin [et al.] // Trends in molecular medicine. — 2005. — № 11. — P. 186—191. (2)

298. Reduced quadriceps strength relative to body weight: a risk factor for knee osteoarthritis in women? / C. Slemenda, D. K. Heilman, K. D. Brandt [et al.] // Arthritis and rheumatism. 1998. — Vol. 41. — P. 1951—1959. (285)

299. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / J. L. Goldstein, F. E. Silverstein, N. M. Agrawal, R. C. Hubbard, J. Kaiser, C. J. Maurath, K. M. Verburg, G. S. Geis // The American journal of gastroenterology supplements. — 2000. — Vol. 95. — P. 1681—1690. (387)

300. Relationship between COX-2 specific inhibitors and hypertension / D. H. Solomon, S. Schneeweiss, R. Levin, J. Avorn // Hypertension. — 2004. — Vol. 44, № 2. — P. 140—145. (186)

301. Relationship between osteoarthritis of knee and menopause / M. Y. Nadkar, R. S. Samant, S. S. Vaidya, N. E. Borges // Association of Physicians of India. — 1999. — Vol. 47. — P. 1161—1163. (279)

302. Relationship between patient-reported disease severity in osteoarthritis and self-reported pain, function and work productivity / A. B. Sadosky, A. G. Bushmakin, J. C. Cappelleri, D. R. Lionberger // Arthritis research and therapy. — 2010. — Vol. 12, № 4. — P. R162. (22)

303. Relationships among pain, anxiety, and depression in primary care / A. J. Means-Christensen, P. P. Roy-Byrne, C. D. Sherbourne, M. G. Craske, M. B. Stein // Depression and anxiety. — 2008. — Vol. 25. — P. 593—600. (308)

304. Renal disease as a predictor of increased mortality among patients with rheumatoid arthritis. *Nephron* / S. Sihvonon, M. Korpela, J. Mustonen [et al.] // *Clinical practice*. — 2004. — Vol. 96. — P. c107—c114. (379)

305. Responsiveness and Minimally Important Differences for 4 Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Short Forms: Physical Function, Pain Interference, Depression, and Anxiety in Knee Osteoarthritis / A. C. Lee, J. B. Driban, L. L. Price [et al.] // *The journal of pain: official journal of the American Pain Society*. — 2017. — Vol. 18, № 9. — P. 1096—1110. (423)

306. Rinck, M. Selective memory deficits in depressed inpatients / M. Rinck, E. Becker // *Depression and anxiety*. — 2003. — Vol. 17. — P. 197—206. (327)

307. Risk factors for incident radiographic knee osteoarthritis in the elderly: the Framingham Study / D. T. Felson, Y. Zhang, M. T. Hannan [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1997. — Vol. 40. — P. 728—733. (47)

308. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis / M. Blagojevic, C. Jinks, A. Jeffery, K. P. Jordan // *Osteoarthr Cartil*. — 2010. — Vol. 14. — P. 24—33. (98)

309. Risk of acute myocardial infarction with nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis / G. Singh, O. Wu, P. Langhorne [et al.]. // *Arthritis research and therapy*. — 2006. — Vol. 8. — P. R153. (124)

310. Risk of incident cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies / J. A. Avina-Zubieta, J. Thomas, M. Sadatsafavi, A. J. Lehman, D. Lacaille // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2012. — Vol. 71. — P. 1524—1529. (365)

311. Rofecoxib for rheumatoid arthritis / S. E. Garner, D. D. Fidan, R. R. Frankish, M. G. Judd, T. E. Towheed, G. Wells, P. Tugwell // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2005. — № 1. — P. CD003685. (383)

312. Rosemann ,T. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients / T. Rosemann, G. Laux, J. Szecsenyi // *Human psychopharmacology*. — 2002. — Vol. 17. — P. S1—11. — Suppl 1. (29)

313. Saito, T. Effects of a program to prevent social isolation on loneliness, depression, and subjective well-being of older adults: a randomized trial among older migrants in Japan / T. Saito, I. Kai, A. Takizawa // *Archives of gerontology and geriatrics*. — 2012. — Vol. 55. — P. 539—547. (313)

314. Sattar, N. Vascular comorbidity in rheumatoid arthritis: potential mechanisms and solutions / N. Sattar, I. B. McInnes // *Current opinion in rheumatology*. — 2005. — Vol. 17. — P. 286—292. (372)

315. Schneeweiss, S. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases / S. Schneeweiss, M. Maclure // *International journal of epidemiology*. — 2000. — Vol. 29. — P. 891—898. (290)

316. Sciore, P. Identification of sex hormone receptors in human and rabbit ligaments of the knee by reverse transcription polymerase chain reaction: evidence that receptors are present in tissue from both male and female subjects / P. Sciore, C. B. Frank, D. A. Hart // *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. — 1998. — Vol. 16. — P. 604—610. (275)

317. Sellam, J. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis / J. Sellam, F. Berenbaum // *Nature reviews. Rheumatology*. — 2010. — Vol. 6. — P. 625—635. (38)

318. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. — Boston, Mass. : The Health Institute, New England Medical Center, 1993. (75)

319. Shin, D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey / D. Shin // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. — 2014. — Vol. 99. — P. 3177—3183. (209)

320. Sipilä, S. Body composition and muscle performance during menopause and hormone replacement therapy / S. Sipilä // *Journal of endocrinological investigation*. — 2003. — Vol. 26. — P. 893—901. (284)

321. Sipilä, S. Muscle performance, sex hormones and training in perimenopausal and post-menopausal women / S. Sipilä, J. Poutamo // *Scandinavian journal of medicine and science in sports*. — 2003. — Vol. 13. — P. 19—25. (286)



322. Spector, T D. Incidence and progression of osteoarthritis in women with unilateral knee disease in the general population: the effect of obesity / T. D. Spector, D. J. Hart, D. V. Doyle // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1994. — Vol. 53. — P. 565—568. (102)
323. Stahl, S. Understanding pain in depression / S. Stahl, M. Briley // *Human psychopharmacology*. — 2004. — Vol. 19. — P. S9—S13. (309)
324. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass / D. T. Villareal, R. Civitelli, A. Chines, L. V. Avioli // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. — 1991. — Vol. 72, № 3. — P. 628—634. (338)
325. Survival in rheumatoid arthritis: a population- based analysis of trends over 40 years / S. E. Gabriel, C. S. Crowson, H. M. Kremers [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 2003. — Vol. 48. — P. 54—58. (371)
326. Tangtrakulwanich, B. Epidemiology and risk factors of patellofemoral osteoarthritis in adults : a population-based study in southern Thailand / B. Tangtrakulwanich, P. Suwanno // *Journal of the Medical Association of Thailand*. — 2012. — Vol. 95, № 8 — P. 1048—1052. (168)
327. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand / R. Altman, G. Alarcon, D. Appelrouth [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1990. — Vol. 33. — P. 1601—1610. (49)
328. The American College of Rheumatology Criteria for the Classification and Reporting of Osteoarthritis of the Hip / R. Altman, G. Alarcon, D. Appelrouth [et al.] // *Arthritis and rheumatism*. — 1991. — Vol. 34. — P. 505—514. (50)
329. The association of comorbid conditions with patient-reported outcomes in Veterans with hip and knee osteoarthritis / L. L. Zullig, H. B. Bosworth, A. S. Jeffreys [et al.] // *Clinical rheumatology*. — 2015. — Vol. 34, № 8. — P. 1435—1441. (255)
330. The Association of Depression and Anxiety with Pain: A Study from NESDA / W. Eric de Heer, M. J. G. Marloes Gerrits, T. F. Aartjan Beekman [et al.] // *Public Library of Science one*. — 2014. — № 9. — P. e106907. (317)
331. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients / M. E. Charlson, R. E. Charlson, J. C. Peterson [et al.] // *Journal of clinical epidemiology*. — 2008. — Vol. 61. — P. 1234—1240. (296)

332. The development of synovial joints / I. M. Khan, S. N. Redman, R. Williams, G. P. Dowthwaite, S. F. Oldfield, C. W. Archer // Current topics in developmental biology. — 2007. — Vol. 79. — P. 1—36. (219)

333. The effect of co-morbidities on health-related quality of life in patients placed on the waiting list for total joint replacement / U. Tuominen, M. Blom, J. Hirvonen [et al.] // Health and quality of life outcomes. — 2007. — Vol. 5. — P. 16. (108)

334. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin / S. E. Kimmel, J. A. Berlin, M. Reilly [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2004. — Vol. 43. — P. 985—990. (63)

335. The epidemiology of osteoarthritis in Asia / M. Fransen, L. Bridgett, L. March, D. Hoy, E. Penserga, P. Brooks // International Journal of Rheumatic Diseases. — 2011. — Vol. 14, № 2. — P. 113—121. (144)

336. The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study / M. Cross, E. Smith, D. Hoy [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2014. — Vol. 73. — P. 1323—1330. (199)

337. The impact of obesity on the musculoskeletal system / A. Anandacoomarasamy, I. Caterson, P. Sambrook [et al.] // International journal of obesity. — 2008. — Vol. 32. — P. 211—222. (101)

338. The incidence and natural history of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study / D. T. Felson, Y. Zhang, M. T. Hannan, A. Naimark, B. N. Weissman, P. Aliabadi, D. Levy // Arthritis and rheumatism. — 1995. — Vol. 38. — P. 1500—1505. (277)

339. The mediating effect of leptin on the relationship between body weight and knee osteoarthritis in older adults / A. Fowler-Brown, D. H. Kim, L. Shi [et al.] // Arthritis and rheumatism. — 2015. — Vol. 67. — P. 169—175. (212)

340. The nature of primary medical care / R. Jones, D. Gass, R. Grol, D. Mant, C. Silagy. — London : Oxford University Press, 2003. (223)

341. The presentation and outcome of heart failure in patients with rheumatoid arthritis differs from that in the general population / J. M. Davis, V. L. Roger, C. S.

Crowson, H. M. Kremers, T. M. Therneau, S. E. Gabriel // *Arthritis and rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — P. 2603—2611. (391)

342. The prevalence of chronic kidney disease in rheumatology outpatients / A. J. Hill, R. J. Thomson, J. A. Hunter, J. P. Traynor // *Scottish medical journal*. — 2009. — Vol. 54. — P. 9—12. (375)

343. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation / P. Lips, D. Hosking, K. Lippuner [et al.] // *Journal of Internal Medicine*. — 2006. — Vol. 260, № 3. — P. 245—254. (339)

344. The Prevalence, Incidence, and Progression of Hand Osteoarthritis in Relation to Body Mass Index, Smoking, and Alcohol Consumption / I. K. Haugen, K. Magnusson, A. Turkiewicz, M. Englund // *Perspectives in pediatric rheumatology*. — 2017. — Vol. 44, № 9. — P. 1402—1409. (424)

345. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys / O. Gureje, M. Von Korff, L. Kola, K. Demyttenaere, Y. He [et al.] // *Pain*. — 2008. — Vol. 135. — P. 82—91. (306)

346. The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / L. Jiang, J. Rong, Y. Wang, F. Hu, C. Bao, X. Li [et al.] // *Joint Bone Spine*. — 2011. — Vol. 78. — P. 150—155. (104)

347. The relationship between longitudinal serum leptin measures and measures of magnetic resonance imaging-assessed knee joint damage in a population of mid-life women / C. A. Karvonen-Gutierrez, S. D. Harlow, J. Jacobson [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — Vol. 73. — P. 883—889. (211)

348. The relationship between osteoarthritis and cardiovascular disease in a population health survey: a cross-sectional study / M. M. Rahman, J. A. Kopec, J. Cibere [et al.] // *BMJ: British Medical Journal Open*. — 2013. — № 3. — P. e002624. (39=128)

349. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis in the general population: the Chingford Study / D. J. Hart, I. Mootoosamy, D. V. Doyle, T. D. Spector // *Annals of the rheumatic diseases*. — 1994. — Vol. 16. — P. 158—162. (137)

350. The relationship between prospectively assessed body weight and physical activity and prevalence of radiological knee osteoarthritis in postmenopausal women / C.

Szoeke, L. Dennerstein, J. Guthrie [et al.] // Perspectives in pediatric rheumatology. — 2006. — Vol. 33. — P. 1835—1840. (103).

351. The risk of comorbidity / J. C. Peterson, S. A. Paget, M. S. Lachs [et al.] // Annals of the rheumatic diseases. — 2012. — Vol. 71, № 5. — P. 635—637. (293)

352. The role of fat mass and skeletal muscle mass in knee osteoarthritis is different for men and women: the NEO study / A. W. Visser, R. de Mutsert, M. Loeff [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2014. — Vol. 22. — P. 197—202. (210)

353. The role of mastery and social resources in the associations between disability and depression in later life / Y. Jang, W. E. Haley, B. J. Small, J. A. Mortimer // Gerontologist. — 2002. — Vol. 42. — P. 807—813. (314)

354. The Royal Australian College of General Practitioners. Guideline for the Non-Surgical Management of Hip and Knee Osteoarthritis [Electronic resource]. — 2009. — URL [http://www.nhmrc.gov.au/\\_files\\_nhmrc/publications/attachments/cp117-hip-knee-osteoarthritis.pdf](http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cp117-hip-knee-osteoarthritis.pdf). (143)

355. Thomas, E. Defining and mapping the person with osteoarthritis for population studies and public health / E. Thomas, G. Peat, P. Croft // Rheumatology (Oxford). — 2014. — Vol. 53. — P. 338—345. (198)

356. Tukker, A. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability / A. Tukker, T. L. Visscher, H. S. Picavet // Public health nutrition. 2009. — Vol. 12, № 3. — P. 59—368. (351)

357. Turesson, C. Cardiovascular risk factors, fitness and physical activity in rheumatic diseases / C Turesson, E. L. Matteson // Current opinion in rheumatology. — 2007. — Vol. 19. — P. 190—196. (374)

358. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) / M. F. Piepoli, A. W. Hoes, S. Agewall, C. Albus, C. Brotons, A. L. Catapano, M. T. Cooney, U. Corra, B. Cosyns, C. Deaton [et al.] // European heart journal. — 2016. — Vol. 252. — P. 207—274. (368)

359. Understanding Osteoarthritis from Bench to Bedside / eds. J. Martel-Pelletier, J-P. Pelletier. — Kerala, India : Research Signpost, 2011. — P. 1—26. (21)
360. Use of statins is associated with lower prevalence of generalised osteoarthritis / A. M. Valdes, W. Zhang, K. Muir [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. 2014. — Vol. 73:943—945. (320).
361. Usman, N. Osteoarthritis of knee—a review of current concepts / N. Usman, S. Nuhmani // *Middle East Journal of Age and Ageing*. — 2013. — № 10. — P. 38—42. (146)
362. Validation of a combined comorbidity index / M. E. Charlson, T. P. Szatrowski, J. Peterson [et al.] // *Journal of clinical epidemiology*. — 1994. — Vol. 47. — P. 1245—1251. (294)
363. Valsalva sinus pseudoaneurysm causes acute myocardial infarction and stroke simultaneously / J. Núñez, L. Fácila, J. Sanchis [et al.] // *International journal of cardiology*. — 2004. — Vol. 97. — P. 331—332. (295)
364. Verbrugge, L. M. Risk factors for disability among U.S. adults with arthritis / L. M. Verbrugge, D. M. Gates, R. W. Ike // *Journal of clinical epidemiology*. — 1991. — Vol. 44. — P. 167—182. (239)
365. Vitamin D and bone disease / S. Christodoulou, T. Goula, A. Ververidis, G. Drosos // *BioMed research international*. — 2013. — Vol. 2013. — P. 396—541. (340)
366. Wang, M. Recent progress in understanding molecular mechanisms of cartilage degeneration during osteoarthritis / M. Wang, J. Shen, H. Jin, H. J. Im. // *Annals of the New York Academy of Sciences*. — 2011. — Vol. 1240, № 12. — P. 61-69. (166)
367. Ware, J. K. SF-36 Physical and Mental Health Summary Scales: A User's Manual / J. K. Ware, M. Kosinski, S. D. Keller. — Boston, Mass.: The Health Institute, New England Medical Center, 1994. (76)
368. Weight change and change in tibial cartilage volume and symptoms in obese adults [Electronic resource] / A. J. Teichtahl, A. E. Wluka, S. K. Tanamas [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. — 2014. — URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>. (321)

369. Weight loss reduces the risk for symptomatic knee osteoarthritis in women. The Framingham Study / D. T. Felson, Y. Zhang, J. M. Anthony, A. Naimark, J. J. Anderson // *Annals of internal medicine*. — 1992. — Vol. 116. — P. 535—539. (64)

370. WHO Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus / WHO // *Diabetes research and care*. — 1999. — Vol. 23, № 1. — P. S4—S16. (62)

371. Wibetoe, G. Cardiovascular disease risk profiles in inflammatory joint disease entities / G. Wibetoe, E. Ikdahl, S. Rollefstad // *Arthritis research and therapy*. — 2017. — Vol. 19. — P. 153. (369)

372. Wise, T N. Holder-Perkins Painful physical symptoms in depression: a clinical challenge / T. N. Wise, D. A. Fishbain // *Pain medicine*. — 2007. — Vol. 8. — P. 75—82. (310)

373. Wluka, A. E. Menopause, oestrogens and arthritis / A. E. Wluka, F. M. Cicuttini, T. D. Spector // *Maturitas*. — 2000. — Vol. 35, № 3. — P. 183—99. (265)

374. Wolfe, F. The risk of myocardial infarction and pharmacologic and nonpharmacologic myocardial infarction predictors in rheumatoid arthritis: A cohort and nested case-control analysis / F. Wolfe, K. Michaud // *Arthritis and rheumatism*. — 2008. — Vol. 58. — P. 2612—2621. (363)

375. Wolfe, M. M. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs / M. M. Wolfe, D. R. Lichtenstein, G. Singh // *The New England journal of medicine*. — 1999. — Vol. 340. — P. 1888—1899. (384)

376. Wood, P. Population Studies of the Rheumatic Diseases. Bennett PH, Wood PH, editor / P. Wood // *Excerpta Medica; Age and the rheumatic diseases Amsterdam*. — 1982. — Vol. 4. — P. 26—37. (278)

**377.** World Health Organization. Obesity and overweight. 2013 [Electronic resource]. — URL <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html> (accessed 4 April 2014). (258)

# ПРИЛОЖЕНИЯ

## Приложение 1

### МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ИНДЕКС

Дата заполнения \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Дата рождения \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

Нейровегетативные симптомы	0	1	2	3
1. повышение АД	Нет	140/90	160/100	> 160/100
2. снижение АД	Нет	100/70	90/60	< 90/60
3. головная боль	Нет	редко	часто	Постоянно
4. головокружения	Нет	редко	часто	Постоянно
5. приступы сердцебиения	Нет	редко	часто	Постоянно
6. плохая переносимость высокой t	Нет	немного	умеренная	Выраженная
7. зябкость	Нет	немного	умеренная	Выраженная
8. ознобы	Нет	редко	часто	Постоянно
9. чувство онемения	Нет	редко	часто	Постоянно
10. чувство "ползания мурашек"	Нет	редко	часто	Постоянно
11. сухость кожи	Нет	немного	умеренная	Выраженная
12. нарушение сна	Нет	засыпание	прерывистый	Бессонница
13. приливы жара, в день	Нет	Менее 10	10 — 20	Более 20
14. дермографизм	Нет	белый	красный	Цианоз
15. симпато-адреналовые кризы				
<b>Всего:</b>				
<b>Обменно-эндокринные</b>				
1. ИМТ	<25	25-29,9	30 - 35	Более 35
2. щитовидная железа, гипо/гипертитеоз	Нет	увеличена	Субклин.	Клинический
3. сахарный диабет	Нет	НТГ	Компенсир.	Декомпенсир.
4. молочные железы	N	диффузная	Узловатая МП	ФАМ
4а боли и нагрубание молочных желез	нет	небольшое	умеренное	выраженное
5. боли в мышцах, судороги	Нет	редко	Часто	Постоянно
6. боли в суставах	Нет	редко	Часто	Постоянно
7. атрофия половых органов	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
<b>Всего:</b>				
<b>Психо-эмоциональные</b>				
1. снижение работоспособности	Нет	Небольшое	Умеренное	Выраженное
2. утомляемость	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
3. рассеянность	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
4. ухудшение памяти	Нет	Небольшое	Умеренное	Выраженное
5. раздражительность	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
6. плаксивость	Нет	Небольшая	Умеренная	Выраженная
7. расстройство аппетита	Нет	повышение	Снижение	Потеря
8. преобладание плохого настроения	Нет	Лабильное	Постоянно сниженное	Суицидальные мысли
9. нарушение полового влечения	Нет	угнетение	Отсутствие	Повышение
<b>Всего:</b>				
<b>Урогенитальные</b>				
1. недержание мочи при кашле	нет	изредка	Часто	Постоянно
2. сухость во влагалище	нет	небольшая	Выраженная	Крауроз
3. боль при половом акте	нет	Небольшая	сильная	акт невозможен
<b>Всего:</b>				
Масса тела, рост, ИМТ	ОТ		ОБ	ОТ/ОБ

## Приложение 2

### Индекс коморбидности Чарлсон

При вычислении индекса коморбидности Чарлсон суммируются баллы за возраст и соматические заболевания

Баллы	Болезни
1	Инфаркт миокарда Застойная сердечная недостаточность Болезнь периферических артерий Цереброваскулярное заболевание Деменция Хроническое заболевание легких Болезнь соединительной ткани Язвенная болезнь Легкое поражение печени Диабет
2	Гемиплегия Умеренная или тяжелая болезнь почек Диабет с поражением органов Злокачественная опухоль без метастазов Лейкемия Лимфомы
3	Умеренное или тяжелое поражение печени
6	Метастазирующие злокачественные опухоли СПИД (болезнь, а не только вирус)

+ добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после 40 (40-49 лет — 1 балл, 50-59 — 2 балла и т.д.)



### Приложение 3

Анкета для определения функционального состояния суставов по  
суммарному алгофункциональному индексу Лекена

	Баллы для расчёта суммарного индекса						
	0	1	2	3	4	5	6
Боль в течение ночи	нет	только при движении	Без движения				
Боль при ходьбе	нет	при прохождении определённого расстояния	в начале движения				
Боль в положении сидя после 2 ч	нет	да					
Утренняя скованность	нет	меньше 15 мин.	более 15 мин.				
Усиление боли в положении стоя в течение 30 мин	нет	да					
Ограничение дистанции ходьбы	нет	больше 1 км, но трудно	1 км	500-900 м	300-500 м	100-300 м	100 м

## Приложение 4

### ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВАЯ ШКАЛА БОЛИ

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ Возраст \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_ № \_\_\_\_\_

Оцените, пожалуйста, в баллах, сделав пометки на шкале, интенсивность болевых ощущений, которые Вы испытываете в течение последней недели в суставах, спине, в области сердца, головных болей. А также подчеркните, пожалуйста, словесное описание, наиболее подходящее Вашей боли

Боли в суставах		Боли в спине		Боли в области сердца		Головные боли		Другие боли	
В покое	При нагрузке	утром	вечером	При ходьбе	В покое			Где?	
10		10		10		10		10	
9		9		9		9		9	
8		8		8		8		8	
7		7		7		7		7	
6		6		6		6		6	
5		5		5		5		5	
4		4		4		4		4	
3		3		3		3		3	
2		2		2		2		2	
1		1		1		1		1	
0		0		0		0		0	
В суставах		В спине		В сердце		В голове			
Боли нет		Боли нет		Боли нет		Боли нет		Боли нет	
Слабая боль		Слабая боль		Слабая боль		Слабая боль		Слабая боль	
Умеренная		Умеренная		Умеренная		Умеренная		Умеренная	
Сильная		Сильная		Сильная		Сильная		Сильная	
Нестерпимая		Нестерпимая		Нестерпимая		Нестерпимая		Нестерпимая	

Боли в нижней, средней, верхней части спины