

*На правах рукописи*

**ГЕТМАНОВА**

**Нина Александровна**

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

**14.01.04 — Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

Екатеринбург—2017

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

### **Научный руководитель**

доктор медицинских наук, доцент **ИЗМОЖЕРОВА Надежда Владимировна**

### **Официальные оппоненты:**

**ЗАВODOВСКИЙ Борис Валерьевич** — доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии», заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов

**СИНЕГЛАЗОВА Альбина Владимировна** — доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра поликлинической терапии и клинической фармакологии

### **Ведущая организация**

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

Защита диссертации состоится «\_\_\_» декабря 2017 г. в «\_\_\_» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.02, созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в медицинской библиотеке им. В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, и на сайте университета [www.usma.ru](http://www.usma.ru), а также с авторефератом на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: [vak3ed.gov.ru](http://vak3ed.gov.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 208.102.02,  
доктор медицинских наук, профессор



**ГРИШИНА**  
**Ирина Федоровна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Во время менопаузального перехода возрастает заболеваемость болезнями сердечно-сосудистой системы, в этот же период увеличивается частота развития суставной патологии. Остеоартрозом (ОА) коленных суставов страдает каждый пятый житель планеты (Wang M., 2011). ОА занимает четвертое место среди причин нетрудоспособности в мире (Fransen M., Bridgett L., March L. et al, 2011). В развитых странах ОА является одним из самых инвалидизирующих заболеваний с высокими прямыми и косвенными медицинскими затратами (Bedard N.A., Dowdle S.B., Anthony C.A., 2017), которые примерно в два раза выше, чем у аналогичных пациентов без ОА, что, в частности, связано с более высокой встречаемостью сопутствующей патологии (White AG, Birnbaum HG, Janagar C. et al., 2008).

ОА является самым распространенным заболеванием среди патологии опорно-двигательного аппарата в разных странах мира (Marhadour T., 2012), число больных ОА, по данным официальной статистики Минздрава РФ, обратившихся с этой патологией впервые в то или иное лечебное учреждение, ежегодно увеличивается: в 2011 г. показатель составлял 650,5 на 100 тыс. населения, к 2012 г. он вырос до 665,1 на 100 тыс. (МЗ РФ, 2013). Высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и остеоартроза (ОА) в популяции приводит к их частому сочетанию (Анкудинов А.С., 2013).

У женщин данное заболевание встречается чаще (Litwic A., Edwards M., Dennison E. et al., 2013), пик заболеваемости приходится на период постменопаузы (Srikanth V.K., Fryer J.L., Zhai G. et al, 2005). Следует отметить, что среди многочисленных патофизиологических процессов, приводящих к развитию ОА, особую роль играет снижение продукции эстрогенов в период менопаузы (Gokhale J.A., Frenkel S.R., Dicesare P.E., 2004).

При ОА коленных суставов снижается количество «качественно прожитых лет» преимущественно за счет того, что оно ухудшает качество жизни (КЖ), напрямую не влияя на смертность (Losina E., Walensky R.P., Reichmann W.M. et al., 2011).

Наличие у одного пациента нескольких заболеваний является проблемой современного общества (Valderas J.M., Starfield B., Sibbald B. et al, 2009). Среди пожилых пациентов коморбидность часто приводит к полипрагмазии (Starfield B., Lemke K.W., Herbert R. et al, 2005). ОА является одним из заболеваний с

высокой коморбидностью (Caporali R., Cimmino M.A., Sarzi-Puttini P. et al, 2005; Marks R., Allegrante J.P., 2002). По данным последних исследований, от 68 до 85% пациентов с ОА имеют сопутствующие заболевания (Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis F. et al, 2008; Tuominen U., Blom M., Hirvonen J. et al, 2007). Сочетание ОА с другими заболеваниями повышает расходы системы здравоохранения на лечение данной группы пациентов (Carstensen J., Andersson D., André M. et al, 2012). Часто ОА сопутствуют сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия (АГ), сердечно-сосудистые заболевания (Tukker A., Visscher T.L., Picavet H.S., 2009), которые еще больше ограничивают физическую активность пациентов с ОА, а также ведут к усилению болевого синдрома при ОА коленных и тазобедренных суставов (Dijk G.M., Veenhof C., Spreeuwenberg P. et al, 2010). 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 комплексного подхода к изучению коморбидности при ОА, а также влияния количества сопутствующих заболеваний на тяжесть ОА.

### **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 АГ у женщин с ОА, а также влияние тяжести ОА, индекса Чарлсон на показатели суточного мониторинга 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. Наличие ОА ассоциируется с более частым выявлением маркеров соединительно-тканной дисплазии, прежде всего висцеральных. Установлено, что выраженные альгофункциональные нарушения при ОА сопровождаются снижением качества жизни, развитием депрессии и когнитивной дисфункции.

Оценен суточный профиль АД в зависимости от наличия ОА и выраженности альгофункциональных нарушений при ОА, а также от приема НПВП; с учетом полученных данных произведен подбор гипотензивной терапии, направленный на коррекцию АД у женщин в климактерическом периоде с клиническими проявлениями ОА. При выраженных альгофункциональных нарушениях выявляются большая вариабельность АД, фиксируются более высокие значения пульсового давления. Установлено, что прием неселективных НПВП на фоне стандартной антигипертензивной терапии препятствует адекватной коррекции артериальной гипертензии.

### **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 больных.

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 нужно 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**

1. 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.

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

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

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

5. 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. — д.м.н. Н.В. Изможерова).

## **Апробация работы**

Основные положения работы представлены на 66, 67, 70 научных конференциях молодых ученых и студентов с международным участием (г. Екатеринбург, 2011, 2012, 2015 гг.), Европейской конференции по остеоартрозу и остеопорозу (Франция, г. Бордо, 2012 г.), третьем 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.).

## **Личный вклад автора в исследование**

Обследование и лечение пациенток проведено лично автором в условиях терапевтического приема по проблеме менопаузы на базе кафедр внутренних болезней №2 и фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ. Дизайн, анализ полученных данных и интерпретация результатов принадлежат автору.

## **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 377 источников, из них 91 — отечественных авторов и 286 — зарубежных. Работа содержит 40 таблиц, 16 рисунков и 2 клинических примера.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

Проведено обследование женщин, обратившихся на терапевтический прием по проблеме менопаузы на базе кафедр госпитальной терапии (зав. — д.м.н., проф. А.Н. Андреев) и фармакологии и клинической фармакологии (зав. — д.м.н., доцент Н.В. Изможерова) ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава РФ.

## Дизайн исследования

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 (Altman R., 1986; 1990; 1991), а также частота важнейших заболеваний внутренних органов сердечно-сосудистой, бронхолегочной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, болезни соединительной ткани. Для всех пациенток рассчитывался индекс коморбидности Чарлсона.

II этап. В одномоментное исследование для оценки влияния ОА на суточный профиль АД 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 ОА.

Все пациентки не получали постоянной антигипертензивной терапии как минимум 4 недели, несмотря на наличие показаний (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 остеоартроза коленных и тазобедренных суставов, подходящих по возрасту женщинам без ОА.

Сформирована выборка для исследования «случай-контроль», в котором 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 «случай-контроль» 64 амбулаторных пациенток, в котором был проведен сравнительный анализ показателей СМАД 32 пациенток с индексом Чарлсона 3 и менее и 32 пациенток — с индексом Чарлсона 4 и более.

В исследование «случай-контроль» на условиях добровольного согласия методом случайной выборки были 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 достигших целевого уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, назначенной врачами первого контакта, включенных на основе добровольного информированного согласия. В качестве НПВП женщинам был назначен диклофенак. Критериями исключения являлись: непереносимость диклофенака и других НПВП; язвенная болезнь желудка и/или ДПК; деструктивно-воспалительные заболевания кишечника в фазе обострения; «аспириновая» бронхиальная астма. При анализе приема НПВП женщины были разделены на 2 группы: первую группу составили 16 женщин (доза приема НПВП за 1 месяц составила 100 и меньше мг), которые были расценены как не принимавшие НПВП. Во вторую группу вошли 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 данной комбинации препаратов, а также оценки влияния приема НПВП на эффективность данной терапии.

**Клинико-функциональные методы исследования.** Женщины обследовались по единому плану, который включал:

— унифицированный сбор жалоб и анамнеза, клинический осмотр, измерение артериального давления;

— антропометрию (рост, вес, индекс массы тела по формуле Кетле - ИМТ = масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>), окружность талии, окружность бедер);

— определение иммунореактивного инсулина, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов очень низкой плотности, расчет коэффициента атерогенности;

— суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью системы полностью автоматического измерения артериального давления «BP LAB» («Петр Телегин»).

— эхокардиографию;

— оценку тяжести функциональных нарушений при ОА альгофункциональным индексом Лекена;

— оценку тяжести климактерического синдрома с помощью модифицированного менопаузального индекса;

— визуально-аналоговую шкалу боли;

— индекс полиморбидности Чарлсона;

— качество жизни с использованием опросника SF-36 (The MOS 36-item Short Form Health Survey, 1994);

— оценку психологического благополучия с помощью Госпитальной шкалы тревоги и депрессии HADS, состоящей из двух подшкал: А — «тревога» и D — «депрессия» (A.S. Zigmond, R.P. Snath, 1983).

— диагностику когнитивных нарушений проводили с помощью краткой шкалы оценки психического (MMSE — Mini Mental State Examination) [4].

Диагнозы «артериальная гипертензия», «ишемическая болезнь сердца», «хроническая сердечная недостаточность», «дисплазия соединительной ткани» устанавливались согласно «Национальным клиническим рекомендациям ВНОК»; метаболический синдром на основании критериев АТР III.

Немедикаментозное лечение женщин с ОА заключалось в мероприятиях по изменению образа жизни: снижению массы тела при повышенных значениях ИМТ, физических нагрузках, физиотерапии, применению специальных приспособлений (повязок, наколенников, трости), ведении дневника самоконтроля диеты и нагрузки. 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 и увеличением потребления растительной пищи, продуктов с повышенным содержанием магния.

Медикаментозное лечение ОА включало 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. Женщинам с АГ назначалась медикаментозная терапия согласно «Российским национальным рекомендациям по профилактике и лечению артериальной гипертензии» 2013 года. 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.

**Статистическая обработка** материала проводилась с помощью программных продуктов Statistica for Windows 17,0 (Statsoft Inc., USA), «Биостат» и Microsoft Office Excel 2007. Учитывая несоответствие характера распределения нормальному, для характеристики групп и различий между ними в каждой выборке рассчитывали медианы, 25-й, 75-й процентиля, в дальнейших расчетах использовали непараметрические методы статистики: тесты Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, Вилкоксона. Достоверность различий частот в группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Отношение шансов рассчитывали с помощью программы Epicalcs (Eclipse Digital Imaging, 1997) при использовании четырехпольных таблиц. Различия считались значимыми, если 95% доверительный интервал не включал значение 1.0.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Для изучения коморбидной патологии у женщин в постменопаузе с ОА в одномоментное исследование были включены 996 женщин в постменопаузе 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. 1).

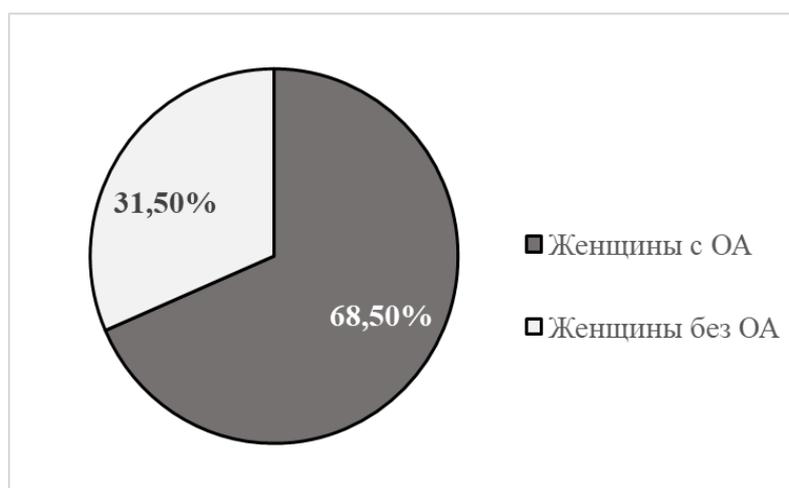


Рисунок 1 — Частота ОА среди обследованных женщин

Медиана возраста женщин с ОА составила 56 лет ( $52,0 \div 60,0$ ), длительность менопаузы — 6,8 лет ( $2,0 \div 11,55$  лет). Оценка выраженности функциональной недостаточности суставов по суммарному альгофункциональному индексу Лекена у женщин с ОА показала среднюю тяжесть коксартроза (5,0 ( $0,0 \div 9,0$ ) балла) и гонартроза (7,0 ( $5,0 \div 11,75$ ) балла). Женщины без ОА были младше ( $p < 0,001$ ), медиана возраста — 52,5 ( $48 \div 57,25$ ) года. Длительность менопаузы у женщин без ОА была меньше: 3,5 ( $0,5 \div 9$ );  $p < 0,001$ .

Характерной чертой обследованной группы являлась избыточная масса тела с абдоминальным распределением жировой ткани. Несмотря на достаточно длительный срок постменопаузы, большинство пациенток продолжали страдать от 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 ОА 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.

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. 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. Среди женщин с ОА и ГБ преобладали 1 степень I стадия, 3 степень II стадия и 3 степень III стадия. Женщины из обеих групп не отличались, но пациентки с ОА чаще имели случаи ОНМК в анамнезе (5,4%). Кроме того, почти у каждой четвертой женщины с ОА выявлен холелитиаз, а 11,6% имели язвенную болезнь. У 16,4% выявлен гипотиреоз. У 111 пациенток с ОА (16,3 %) диагностирована остеопения и у 66 (9,7 %) — остеопороз. У женщин из обеих групп наблюдались легкие когнитивные нарушения. У женщин с ПОА чаще наблюдались симптомы тревоги и депрессии ( $p < 0,001$ ).

Таблица 1 — 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-органых поражений	180	26,4	27	8,6	40,277	< 0,001
Злокачественные опухоли с метастазами	1	0,15	0	0	0,158	0,691

Примечание: другие заболевания, учитывающиеся при расчете индекса коморбидности Чарлсон, ни у одной пациентки диагностированы не были.

При проведении расчета индекса коморбидности Чарлсон (табл. 1) медиана индекса коморбидности Чарлсон у женщин с ОА составила 4 ( $3 \div 4$ ), у женщин без ОА — 3 ( $2 \div 4$ ) года, 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.

**Для выявления распространенности симптомокомплекса дисплазии соединительной ткани**, не учитывающегося при расчёте индекса Чарлсон, у женщин с первичным ОА в климактерическом периоде проведено одномоментное исследование, включавшее 203 женщины из обследованных: 153 женщины с первичным ОА коленных и/или тазобедренных суставов 2–3 стадии по Келгену; 50 женщин не имели клинических проявлений ОА. Обе группы были сравнимы по возрасту (медиана возраста пациенток с ОА составила 59,0 ( $55,0 \div 62,0$ ) и без ОА — 57,0 ( $54,0 \div 60,0$ ),  $p=0,066$ ) и длительности менопаузы (6,0 ( $3,0 \div 12,0$ ) против 7,0 ( $5,0 \div 9,95$ ) лет в группе с ОА;  $p = 0,073$ ). 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;  $p = 0,002$ ). После проведения антропометрического и фенотипического обследования, направленного на выявление внешних и висцеральных признаков ДСТ, среди всех пациенток было выделено 3 диспластических синдрома и фенотипа. Синдром гипермобильности суставов был выявлен только у 1 женщины с ОА, в группе без ОА данный синдром не встречался. Повышенная диспластическая стигматизация диагностирована у 30 женщин с ОА и у 4-х без ОА ( $p=0,091$ ). Повышенная, преимущественно висцеральная, диспластическая стигматизация чаще наблюдалась в группе женщин с ОА ( $p=0,021$ ). Повышенное количество маркеров ДСТ говорит о том, что ДСТ может быть предиктором развития первичного ОА у женщин в климактерическом периоде.

**Для изучения влияния ОА на качество жизни** нами было проведено исследования по типу «случай-контроль», в которое из обследованных женщин включили 100 пациенток с ОА (медиана возраста — 59 лет) и 100 пациенток без ОА (медиана возраста — 56 лет;  $p < 0,001$ ); выявлено, что женщины с 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 климактерическом периоде (рис. 2).

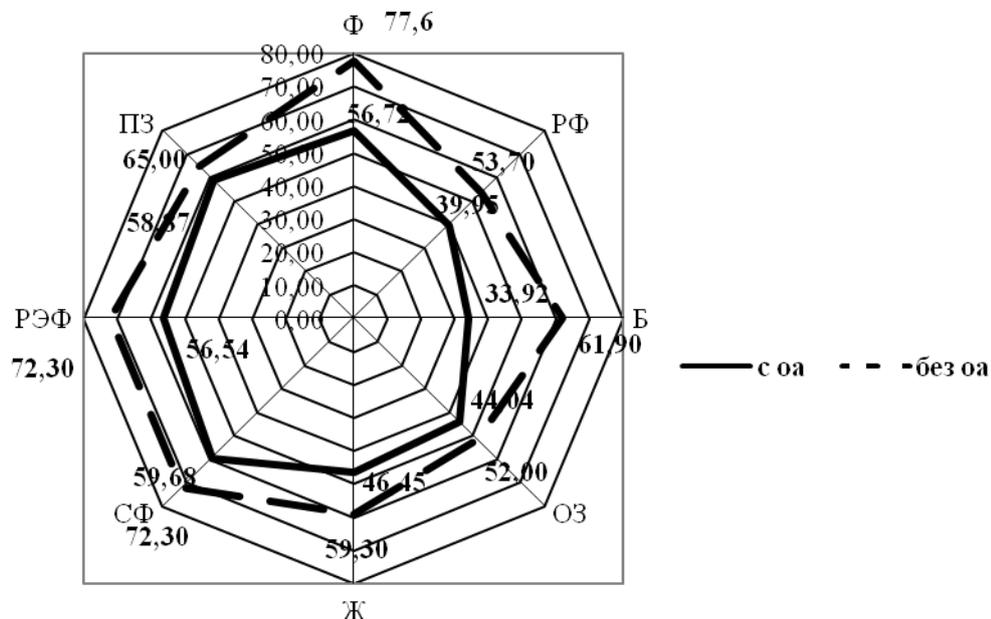


Рисунок 2 — Качество жизни женщин в зависимости от наличия остеоартроза (субшкалы опросника «SF-36»: Ф — физическое функционирование, РФ — ролевое физическое функционирование, Б — боль, ОЗ — общее здоровье, Ж — жизнеспособность, СФ — социальное функционирование, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психическое здоровье)

Для оценки влияния ОА на показатели СМАД было проведено исследование по типу случай-контроль, в которое вошли 30 женщин без ОА (медиана возраста — 56 лет (25%-75%: 52,0÷60,0;  $p=0,123$ ), во вторую группу было выбрано 30 сравнимых по возрасту (медиана возраста — 58 лет (25%-75%: 55,0 ÷ 61,0;  $p=0,123$ )) пациенток с ОА коленных суставов с выраженным болевым синдромом (альгофункциональный индекс Лекена 8 и более баллов).

По уровням систолического АД ( $p=0,445$ ) и диастолического АД ( $p=0,905$ ), измеренным на приеме, различий между группами не выявлено. Обращают на себя внимание невысокие цифры офисного АД в обеих группах.

При анализе результатов СМАД 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) (24% (14,5÷57,5) в контрольной группе;  $p=0,039$ ) и 70,0% (43,0 ÷ 90,0) (30,0% (6,0 ÷ 74,0) у женщин без ОА;  $p=0,015$ ). Несмотря на то, что практически все пациентки предъявляли жалобы на выраженные колебания АД в течение суток, у пациенток с ОА регистрировались значимо большие показатели variability как САД днем ( $p=0,049$ ), ДАД днем ( $p = 0,030$ ), а также САД ( $p=0,015$ ) и ДАД ( $p=0,005$ ) в ночное время, хотя в целом она была невысокой. 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 variability АД, более высокие значения индекса времени САД были выявлены в группе ОА, что свидетельствует о существенном влиянии данного заболевания на суточный профиль АД.

Статистически значимых различий в суточном ритме АД выявлено не было ( $\chi^2 = 0,678$ ,  $p = 1,000$ ): 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.

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. В нашем исследовании были выявлены более высокая variability 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. При этом при

подборе антигипертензивной терапии выявленные изменения суточного профиля АД являются весьма существенными.

Для определения влияния у пациенток с ОА и АГ тяжести ОА на показатели СМАД было проведено одномоментное исследование, в которое на основе добровольного информированного согласия были включены 82 амбулаторных пациентки в постменопаузе. Медиана возраста составила 59 лет ( $55,0 \div 62,0$ ), длительность менопаузы — 9 лет ( $4,0 \div 14,0$  лет).

По результатам оценки индекса Лекена участницы исследования были разделены на 2 группы: первую составили 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 ( $p=0,477$ ). Женщины второй группы имели большие значения массы тела ( $p=0,026$ ), ОТ ( $p=0,019$ ) и ОБ ( $p=0,003$ ), более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома ( $p < 0,001$  по каждой группе симптомов) и значимо большую интенсивность болей в суставах ( $p < 0,001$ ), спине ( $p < 0,010$ ). Женщины с выраженным ОА демонстрировали более тяжелые когнитивные нарушения ( $p=0,005$ ), также тяжесть ОА влияла на выраженность симптомов тревоги ( $p=0,011$ ) и депрессии ( $p < 0,001$ ).

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

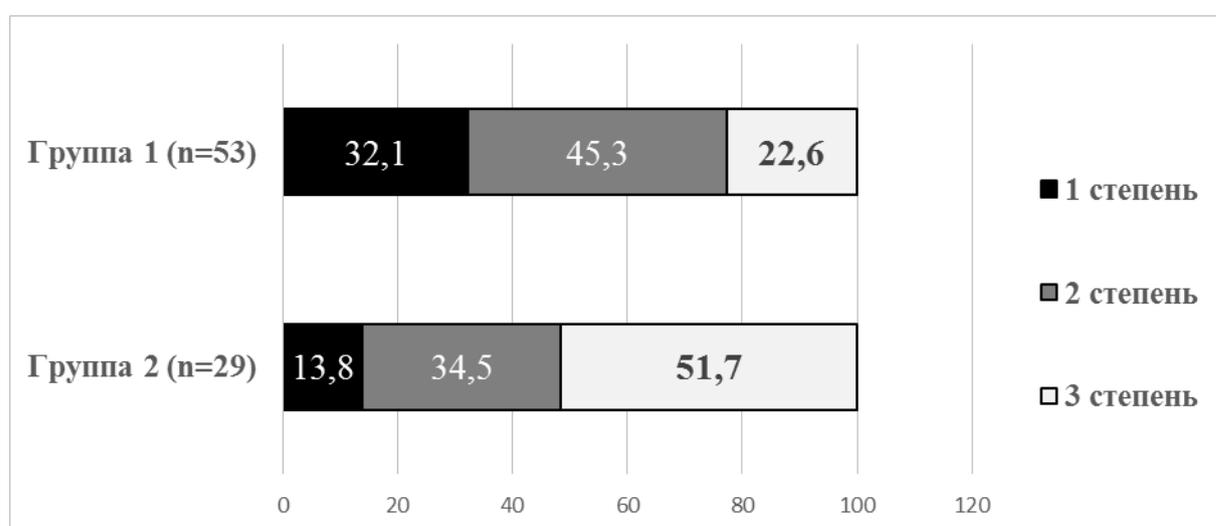


Рисунок 3 — Распределение женщин по степени АГ в зависимости от значения индекса Лекена, % ( $\chi^2=6,842$ ,  $p=0,033$ )

По минимальным, средним цифрам систолического, диастолического и пульсового АД, полученных при СМАД, группы не различались. В группе 2 было выше максимальное значение САД ( $p=0,019$ ), максимальное среднее АД ( $p=0,020$ ), а также индекс времени САД днем ( $p=0,049$ ), вариабельность САД ( $p=0,021$ ) и ДАД ( $p=0,021$ ) днем, САД ( $p=0,021$ ) и ДАД ( $p=0,025$ ) ночью, а также пульсового АД ( $p=0,006$ ). При этом наиболее выраженные изменения касались цифр систолического АД.

Хотя статистически значимых различий между группами в суточном ритме АД выявлено не было, в обеих группах преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper), что также повышало риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

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 ОА в постменопаузе в исследование случай-контроль на основе добровольного информированного согласия были включены 64 амбулаторных пациентки. Медиана возраста составила 58,0 (55,0÷61,0) лет, длительность менопаузы — 8,3 (4,0÷13,6). Первую группу составили 32 пациентки с индексом Чарлсон, равным 3 и менее (3,0 (2,0 ÷ 3,0)). Во вторую группу были включены 32 пациентки с индексом Чарлсона, равным 4 и более (5,0 (4,0 ÷ 5,0)). Группы не различались по возрасту ( $p=0,332$ ). Женщины второй группы имели большие значения ИМТ ( $p=0,005$ ) и более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома за счет выраженности обменно-эндокринных симптомов ( $p=0,023$ ).

У женщин из второй группы чаще были диагностированы ИБС ( $p=0,017$ , ОШ=0,231, ДИ = 0,075-0,712), ХСН ( $p=0,062$ , ОШ=0,062, ДИ = 0,018-0,214), нарушения углеводного обмена ( $p=0,002$ , ОШ=0,168, ДИ = 0,056-0,506), шансы развития данных заболеваний были выше.

По минимальным, средним цифрам диастолического АД, полученных при СМАД, группы не различались. У женщин с коморбидностью были выше средние показатели систолического ( $p=0,017$ ), пульсового ( $p=0,013$ ) и среднего АД ( $p=0,031$ ). В группе 2 был выше индекс времени ДАД ночью ( $p=0,021$ ). По

вариабельности АД различий в группах выявлено не было. Хотя статистически значимых различий между группами в суточном ритме АД выявлено не было, в обеих группах преобладали женщины с недостаточным снижением АД ночью (non-dipper). Следовательно, наличие сопутствующей патологии негативно влияет на цифры АД.

**Для оценки влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на АД** 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 — 13,0 лет (12,0 ÷ 14,0 лет). У 1 женщины из группы пациенток, не принимающих НПВП, была 1 степень АГ, у 4х — 2 степень и у 11 — 3 степень АГ. У 2 женщин из группы с НПВП была I стадия ГБ, у 4х — 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 3х — 2 степень и у 10 — 3 степень АГ.

После проведения СМАД данным пациенткам была назначена фиксированная комбинация препаратов лизиноприл/амлодипин (экватор) 5/10 мг или 10/20 мг, 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 диклофенака 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 диклофенака за месяц наблюдения. Женщины по возрасту ( $p=0,778$ ) и длительности менопаузы ( $p=0,327$ ) не отличались. Пациентки, принимающие НПВП, имели более выраженные клинические проявления менопаузального синдрома по сравнению с женщинами без приема НПВП: у них чаще наблюдались выраженные психоэмоциональные расстройства, оцененные по ММИ ( $p < 0,001$ ).

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 ОА коленных суставов и слабую тяжесть ОА тазобедренных суставов. Однако пациентки из

второй группы имели значимо большую интенсивность болей в суставах, оцененных с помощью визуально-аналоговой шкалы боли ( $p=0,017$ ).

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 93,25 (86,0 ÷ 101,4) мм рт. ст. — диастолическое ( $p=0,654$ ). Встречаемость ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности, нарушений углеводного обмена была одинакова у женщин из обеих групп. По количеству сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе расхождений не было.

При анализе показателей СМАД женщины из обеих групп по минимальным, средним и максимальным цифрам систолического и диастолического давления, цифрам пульсового давления, индексу времени статистически не различались. Вариабельность ночью систолического АД ( $p=0,001$ ) и диастолического АД ( $p < 0,001$ ) была выше в группе женщин, принимающих НПВП, что является независимым фактором риска поражения органов-мишеней.

Статистически значимых различий в суточном ритме АД выявлено не было, в группе пациенток без приема НПВП преобладали женщины с патологическими суточными ритмами АД, что еще больше повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

Через 6 недель после назначения гипотензивной терапии пациентки были приглашены на повторное проведение СМАД. При измерении АД на приеме статистически значимой разницы в цифрах систолического и диастолического АД при сравнении двух групп выявлено не было: систолическое АД у женщин, не принимающих НПВП, 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-ЕPI 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 пациентки из обеих групп по минимальным, средним и максимальным

цифрам систолического и диастолического давления, цифрам пульсового давления, индексу 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, преобладали 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 стандартизированной 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 (рис. 4). Снижения числа патологических суточных ритмов за 6 недель наблюдения достичь не удалось.

На терапии у женщин, принимающих НПВП, не удалось достичь столь значимого улучшения показателей СМАД. Также количество патологических суточных ритмов за 6 недель наблюдения осталось прежним (рис. 5).

Таким образом, прием диклофенака у женщин с ОА в постменопаузе препятствует достижению целевых цифр АД на стандартизированной терапии комбинацией препаратов лизиноприл / амлодипин.



Рисунок 4 — Уровень АД до и после лечения у женщин с ОА без приема НПВП

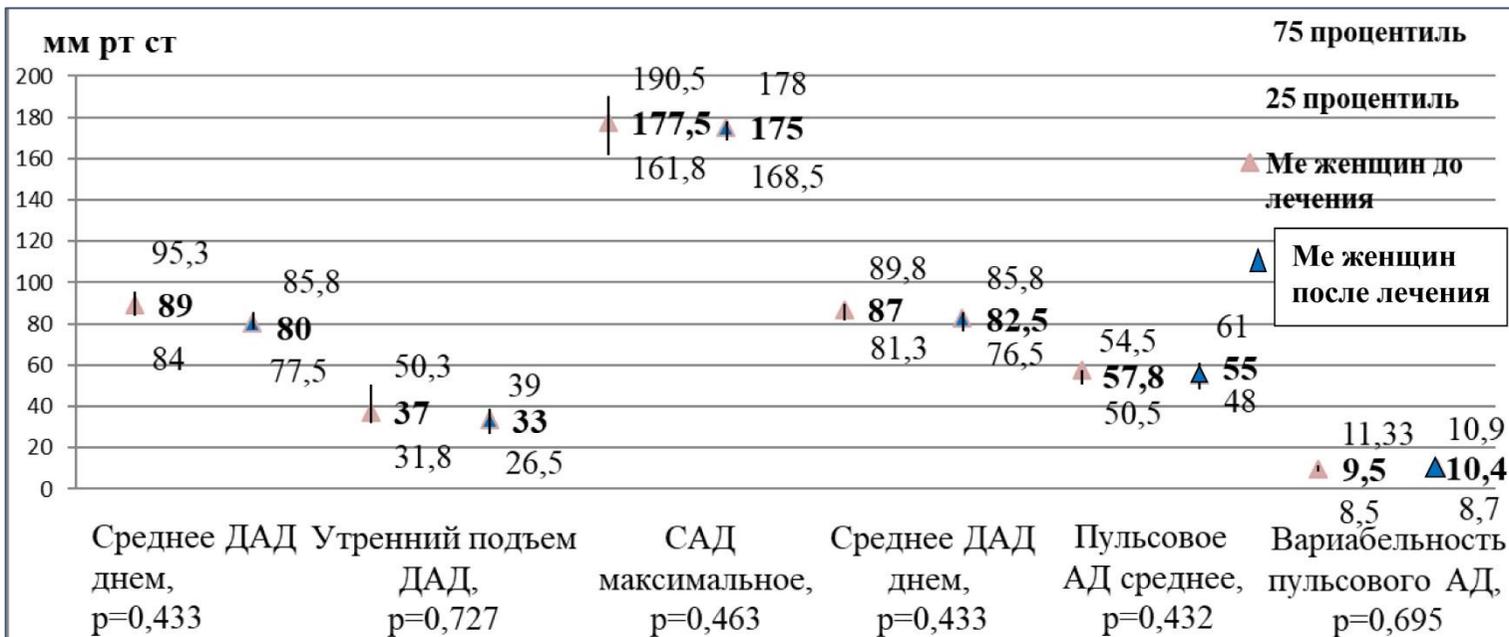


Рисунок 5 — Уровень АД до и после лечения у женщин с ОА и НПВП

## 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, депрессией, когнитивными нарушениями 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, выявлены большая повышенная вариабельность АД, значимо более высокие значения дневного и ночного индекса времени САД, составившие 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 нарушения 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Изможерова Н.В. Качество жизни женщин с артериальной гипертензией в климактерии / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова // **Клиническая медицина**. – 2008. – Т. 86, №11. - С. 37-40.

2. Гетманова Н.А. Качество жизни женщин с гипертонической болезнью / Н.А. Гетманова // **Кардиоваскулярная терапия и профилактика**. – 2008. – Т. 7, № S2. - С: 88-89.

3. Гетманова Н.А. Особенности течения гипертонической болезни у женщин с остеоартрозом / Н.А. Гетманова // **Материалы 66-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием**. – 2011. – Ч. 2. - С. 38-40.

4. Изможерова Н.В. Коморбидность артериальной гипертензии и остеоартроза у женщин в постменопаузе / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова, Е.А. Сафьяник // **Материалы Всероссийского научно-образовательного форума "Кардиология 2012"**. – 2012. - С. 71-72.

5. Popov A.A. Knee osteoarthritis female patient` adherence to physical exercises / A.A. Popov, N.V. Izmozherova, N.A. Getmanova // **Osteoporosis international with other metabolic bone diseases**. – 2012. - Vol. 23, № 2. - P. 222-

223.

6. Гетманова Н.А. Коморбидность когнитивных нарушений и депрессии у женщин / Н.А. Гетманова, Н.В. Изможерова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 67-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – 2012. - С. 74-75.

7. Гетманова Н.А. Симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом / Н.А. Гетманова, Н.В. Изможерова // Сборник тезисов девятого конгресса терапевтов. – 2014. - С. 225-226.

8. Гетманова Н.А. Результаты суточного мониторинга артериального давления у женщин в постменопаузе / Н.А. Гетманова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 70-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – 2015. - С. 69-70.

9. Гетманова Н.А. Влияние синдрома соединительно-тканной дисплазии на состояние здоровья женщин с остеоартритом коленных суставов в климактерическом периоде / Н.А. Гетманова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения. Материалы 70-й Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием. – 2015. - С. 67-69.

10. Изможерова Н.В. Влияние стабильной стенокардии на качество жизни женщин с остеоартрозом в постменопаузе / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова // **Клиническая геронтология**. – 2015. – Т. 21. - С. 41-42.

11. Getmanova N.A. Knee osteoarthritis comorbidity in postmenopausal women / N.A. Getmanova, A.A. Popov, N.V. Izmozherova // *Osteoporosis international with other metabolic bone diseases*. – 2015. - Vol. 26, № 1. - P. 271.

12. Гетманова Н.А. Эффективность антигипертензивной терапии на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов / Н.А. Гетманова, Н.В. Изможерова, А.А. Попов // Тезисы Российского национального конгресса кардиологов. – 2016. - С. 100.

13. Изможерова Н.В. Коморбидный профиль женщин в постменопаузе с первичным остеоартрозом / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова, Н.В. Тагильцева // **Проблемы женского здоровья**. - 2016. – Т. 11, № 3. - С. 29-34.

14. Попов А.А. Когнитивная функция у постменопаузальных женщин с первичным остеоартрозом и полиморбидностью / А.А. Попов, Н.В. Изможерова, Н.А. Гетманова // **Остеопороз и остеопатии**. – 2016. - № 2. – С. 102-103.

15. Изможерова Н.В. Влияние тяжести остеоартроза на суточный профиль артериального давления у женщин в постменопаузе / Н.В. Изможерова, А.А. Попов, Н.А. Гетманова // **Проблемы женского здоровья**. – 2016. – Т. 11, № 4. - С. 25-32.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИМ	инфаркт миокарда
ИМТ	индекс массы тела
КС	климактерический синдром
ММИ	модифицированный менопаузальный индекс
ОА	остеоартроз
ОБ	окружность бедер
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ	окружность талии
ОХС	общий холестерин
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
ССС	сердечно-сосудистая система
ТГ	триглицериды
ХС ЛПНВ	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХС ЛПНП	холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСН	хроническая сердечная недостаточность

Гетманова Нина Александровна

СТРУКТУРА КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ  
ОСТЕОАРТРОЗОМ

14.01.04 — Внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д.208.102.02  
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 13.10.2017 г.