

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

КЦОЕВА АЛИНА АХСАРБЕКОВНА

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ХРЯЩЕВОГО ГЛИКОПРОТЕИНА-39 У
БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ В СОЧЕТАНИИ С
КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Тотров Игорь Николаевич

Владикавказ- 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1.Определение и распространенность ОА, ИБС, АГ	12
1.2. Патогенетические взаимосвязи ОА, кардиоваскулярных нарушений.....	18
1.3. Общие факторы риска ОА, сердечно-сосудистых заболеваний	26
1.4.Современные методы диагностики ОА коленного сустава, ИБС, АГ.....	29
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая клиническая характеристика больных	36
2.2. Методы исследования.....	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	49
3.1. Результаты определения ХГП-39 в сыворотке крови больных ОА.....	49
3.2. Результаты оценки толщины КИМ ОСА у обследованных больных	52
3.3. Оценка боли в покое и при ходьбе по ВАШ.	54
3.4. Оценка функции коленных суставов при ОА по индексу Лекена.....	56
3.5. Оценка суставного синдрома по индексу WOMAC	57
3.6.Оценка липидного спектра у больных с ОА коленного сустава без коморбидности.....	62
3.7.Оценка липидного спектра у больных с ОА коленного сустава в сочетании с ИБС,АГ.....	65
3.8. Корреляционные связи ХГП-39 с показателями липидного спектра, СРБ, СОЭ, стадией гонартроза, клиническими параметрами заболевания у больных с ОА в сочетании с ИБС, АГ.....	75
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	82
ВЫВОДЫ.....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	95
------------------------	----

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОА	- остеоартрит
ХГП-39	- хрящевой гликопротеин -39
АГ	- артериальная гипертензия
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
КА	- коэффициент атерогенности
ВАШ	- визуально - аналоговая школа
WOMAC	- (WesternOntarioandMcMasterOsteoarthritisIndex)
опросник	для самостоятельной оценки пациентом боли, скованности и функции поражённых суставов.
КИМ ОСА	-комплекс инти-медиа общей сонной артерии
СРБ	- С-реактивный белок
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ХСЛПВП	- холестерин липопротеиды высокой плотности
ХСЛПНП	- холестерин липопротеиды низкой плотности
УЗДГ БЦА	– ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий
ГАГ	- гликозозаминогликаны
ИЛ -1	- интерлейкин 1
ИЛ - 1 α	- интерлейкин 1 α
ИЛ - 1 β	- интерлейкин 1 β
ИЛ-6	- интерлейкин 6
ИЛ - 8	- интерлейкин 8
ИЛ -17	- интерлейкин 17
МП	- металлопротеиназы
ФНО- α	- фактор некроза опухоли α

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Остеоартрит (ОА) традиционно определялся как «хроническое прогрессирующее невоспалительное заболевание суставов неизвестной причинный, которое характеризуется дегенерацией суставного хряща и структурными изменениями субхондральной кости, а также явно или скрыто протекающим умеренно выраженным синовитом» [1;2].

Современная ревматология рассматривает ОА как гетерогенную группу болезней суставов различной этиологии, но с одинаковыми биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом, приводящим к полной потере суставного хряща и изменению субхондральной кости, синовиальной оболочки, внутрисуставных связок, суставной капсулы и периартикулярных мышц [4;70;135;149].

ОА относится к числу самых частых заболеваний, клинические симптомы которого определяются почти у 20% населения земного шара [66].

ОА - результат действия биологического и механического факторов, нарушающих баланс между процессами деградации и синтеза внеклеточного матрикса суставного хряща и субхондральной кости. ОА может быть инициирован множеством факторов, таких как генетические, эволюционные, метаболические и травматические. В патологический процесс при ОА вовлекаются все ткани синовиального сустава. В конечном счете, ОА проявляется морфологическими, биохимическими, молекулярными и биомеханическими изменениями клеток и матрикса, которые ведут к истончению, разволокнению, ульцерации, потере суставного хряща, остеосклерозу с резким утолщением и уплотнением кортикального слоя субхондральной кости, остеофитозу, формированию субхондральных кист [114].

В литературных источниках последних лет достаточно широко освещается понятие коморбидности - одновременного поражения двух или

более органов и систем организма. Коморбидность может протекать по типу синтропии - поражения органов под влиянием общих патогенетических факторов или интерференции - возникновения одного заболевания под влиянием другого [16]. Несмотря на огромное количество определений коморбидности, значение термина наиболее полно отражает следующее: под заболеваниями или нарушениями, которые коморбидны конкретному заболеванию, понимаются такие нарушения, которые встречаются при этом заболевании наиболее часто и имеют с ним некоторые совместные этиологические или патогенетические механизмы [17;170].

Заболевания, связанные с атеросклерозом - самая главная причина смерти всего человечества, а ОА - одна из самых основных причин инвалидизации и самая частая причина хронической боли и ее последствий в популяции старше 40 лет. Одно из первых исследований по изучению причин смертности у пациентов с ОА в США опубликовано Monson и Hall в 1976 г., где были проанализированы уровень и причины смерти у 617 пациентов с ОА в сравнении с белой популяцией аналогичного возраста и пола. Было выявлено, что смертность больных с ОА в 40% случаев была обусловлена атеросклерозом сосудов сердца и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (6% случаев смертности) [42;46;47;52;153;193].

Длительный период времени неизменный научный, и практический интерес вызывала связь заболеваний сердечно-сосудистой системы и костно-мышечной системы. Многие ученые пытались ответить на вопросы о взаимосвязи и взаимовлиянии клинических изменений и течение этих заболеваний [26;30;64;66;176;188;206]. Наличие общности клинико-лабораторных показателей липидного профиля крови при ОА и ИБС предполагают общие факторы риска их развития, в частности такие факторы как избыточная масса тела (ожирение), употребление жирной пищи, высококалорийных продуктов питания, малоподвижный образ жизни, курение, гиперхолестеринемия и другие [1;62;144].

В рекомендациях OARSI (2014) впервые введено классификационное понятие коморбидности, степень выраженности, которой ведёт к ограничению использования в терапевтических целях нестероидных и стероидных противовоспалительных лекарственных средств, которые способны увеличивать кардиоваскулярные риски. Данные рекомендации основываются в первую очередь на том, что понимании того, что заболевания опорно-двигательного аппарата, в частности, ОА и кардиоваскулярные болезни при включении определённых триггеров взаимодействия способны взаимно отягощать течение друг друга [161].

Существенное различие от данного положения имеет концепция, которая основывается на том, что факторы кардиоваскулярных заболеваний способны инициировать развитие и прогрессирование ОА. Эта теория основывается на том, что сердечно-сосудистые заболевания, которые реализуются повсеместно, затрагивают субхондральные отделы трубчатых костей, приводя к ишемии, воспалению, импрегнации липидов [131] и ремоделированию. Основную роль в данном вопросе отводят субхондральной кости, непосредственно участвующей в патогенезе ОА [34]. Однако длительное время считалось, что при ОА первично поражается суставной хрящ. Вместе с тем, Felson D.T. и соавт. (2001) показали при помощи магнитно-резонансной томографии, что при ОА первичные изменения происходят именно в субхондральной кости [120]. Было неоднократно продемонстрировано, что поражение суставного хряща происходит опосредованно, через первоначальное ремоделирование субхондральной кости [114;151]. Несмотря на многочисленные работы, проведенные с целью выявления роли субхондральной кости и суставного хряща в генезе ОА, на сегодняшний день отсутствует полное понимание главной причины ОА [208]. Существующие консервативные терапевтические стратегии носят паллиативный характер с эндопротезированием пораженных суставов на поздних стадиях заболевания. Вместе с тем есть весомые основания полагать, что кардиоваскулярные болезни, которые реализуются

через эндотелиальную дисфункцию, способны инициировать развитие и прогрессирование ОА.

Биологическую реакцию воспаления *in vivo* регулирует система медиаторов, к которой относят семейство цитокинов, в частности группа интерлейкинов, фактора некроза опухоли α (TNF- α), хрящевой гликопротеин-39 (ХГП-39, YKL-40), ростовые факторы, интерфероны [15].

К одному из показателей состояния суставного хряща относят ХГП-39. На данный момент свойства ХГП-39 до конца не изучены. Характер его изменений и наблюдаемые взаимосвязи с развитием некоторых патологий позволяют сделать вывод о том, что он может играть огромную роль при изменении тканей. Проведенные немногочисленные клинические результаты демонстрируют данный показатель, в качестве маркера активности процесса деструкции сустава при ревматоидной артрите, ОА, в то же время его значение при ОА до конца не изучено [50;93;159]. Повышенное содержание ХГП-39 в крови, на сегодняшний день, связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активной перестройки ткани [147;162].

Следовательно, в настоящее время, нет единого понимания о роли ХГП-39 в патогенезе ОА, атеросклероза, что и вызвало наш интерес к изучению содержания ХГП-39 у больных с транснозологической коморбидностью.

Цель работы

Повышение качества диагностики остеоартрита в сочетании с кардиоваскулярной патологией на основании анализа липидных параметров и маркеров воспаления.

Задачи исследования

1. Определить концентрацию ХГП-39 в группе обследованных больных (ОА без коморбидности и ОА в сочетании с ИБС, АГ).
2. Выявить взаимосвязь ХГП-39 с клиническими проявлениями ОА у обследованных больных.

3. Проанализировать данные липидного спектра, толщины КИМ ОСА, маркеров воспаления у пациентов с ОА без коморбидности в зависимости от стадии гонартрита и наличия синовита.
4. Проанализировать данные липидного спектра, толщины КИМ ОСА, маркеров воспаления у пациентов с ОА в сочетании с ИБС, АГ в зависимости от стадии АГ.
5. Провести сравнительную характеристику между изучаемыми группами.
6. Выявить общие патогенетические аспекты ОА и атеросклероза, определить корреляционные связи между клиническими проявлениями ОА, липидного спектра, толщиной КИМ ОСА и маркерами воспаления.

Научная новизна

1. В ходе исследования впервые изучены показатели ХГП-39 сыворотки крови у больных ОА коленного сустава и ОА коленного сустава в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. Впервые дана оценка динамике ХГП-39 у больных ОА в зависимости от наличия выраженности воспаления в суставах, рентгенологической стадии гонартроза и степени функциональных нарушений суставов.
2. В результате проведенного исследования получены новые сведения о взаимосвязи клинических особенностей течения ОА с преимущественным поражением коленных суставов и продуктов деградации хрящевой ткани (ХГП-39).
3. Впервые показана ценность ХГП-39 во взаимосвязи с ОА и кардиоваскулярной патологией.

Основные положения, выносимые на защиту

1. ОА коленных суставов характеризуется повышением уровня ХГП-39 в крови, уровень которого объективно отражает тяжесть и стадию суставного поражения, а также развитие вторичного воспаления в виде реактивного синовита, что свидетельствует о возможности использования этого показателя в диагностических целях.

2. У больных ОА коленных суставов уровень ХГП-39 зависит от наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и ее тяжести. Более выраженное повышение содержания ХГП-39 в крови обнаружено в группе пациентов с гонартрозом, сочетающимся с АГ и ИБС, что говорит о патогенетической связи этого маркера и указанных сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Концентрация ХГП-39 находится в прямой корреляционной зависимости от выраженности клинических и рентгенологических признаков ОА коленного сустава, а также от показателей системного воспаления, нарушений липидного профиля и толщины КИМ, что подтверждает патогенетическое и клиническое значение ХГП-39 в развитии коморбидной патологии, а именно, при сочетании ОА и сердечно-сосудистых заболеваний.
4. Обнаружение достоверного повышения уровня ХГП-39 в крови пациентов с ОА коленного сустава и наличием бессимптомного атеросклероза позволяет обсуждать роль этого белка в оптимизации оценки сердечно-сосудистого риска у лиц с ОА.

Практическая значимость работы

1. Для лабораторной диагностики ОА предложен метод, основанный на реакции определения ХГП-39, позволяющий использовать его в качестве маркера тяжести течения заболевания.
2. В результате исследования выявлена дисрегуляция липидного гомеостаза у пациентов с ОА коленного сустава, ОА коленного сустава в сочетании с коморбидностью (ИБС, АГ), что позволит разработать в дальнейшем коррекцию дислипидемии, улучшить прогноз течения данных заболеваний.
3. Использование новых биомаркеров, таких как ХГП-39 может дать значимую прогностическую информацию для рестратификации риска конкретного больного, а также открыть потенциальные мишени для новых терапевтических средств.

Внедрение в практику

Основные положения исследования и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ревматологического отделения Клинической больницы СОГМА, в работу ревматологических кабинетов поликлиник РСО-Алания, используются в учебном процессе на кафедре внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на XI, XII конференциях молодых ученых СОГМА (2012,2013г); конференции ревматологов ЮФО и СКФО г. Владикавказ (2012г,2013г); юбилейной конференции, посвященной 110-летию клинической больницы СОГМА г. Владикавказ (2012г); межрегиональной научно-практической конференции «Ревматология: шаг вперед», посвященной памяти основателя ревматологической службы республики З.В. Хетагуровой (2017г); межрегиональная научно-практическая конференция, посвященная 40-летию ревматологической службы РСО-Алания (2019г); 56 межрегиональная научно-практическая конференция РНМОТ (2019г).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из которых 4 - из списка журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки и науки Российской Федерации и патент на изобретение №: 2530631 «Способ диагностики тяжести остеоартроза коленного сустава».

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 121 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 21 рисунками, состоит из введения, трех глав, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список используемой литературы включает 80 отечественных и 144 зарубежных авторов.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение и распространенность остеоартроза коленного сустава

ОА длительное время считался «золушкой в ревматологии». У пациентов с ОА очень много времени и сил уходит на каждодневные обязанности, ходьбу, спуск по лестнице и другим движениям. Им требуется больше средств на медицинское обслуживание и сохранения здоровья, чем лицам того же пола и возраста [116;117].

ОА не уделялось положенного внимания как в частных этиопатогенетических механизмах развития заболевания, так и в общемедицинских воззрениях на данную болезнь. Именно недопониманием многих существенных факторов и специфических особенностей возникновения и течения ОА, привело к тому, что в России одно и тоже заболевание называется то остеоартрозом, то остеоартритом [12].

Еще в 1911 г. Т. Muller предложил выделить группу заболеваний суставов дегенеративно - дистрофической природы, как «arthrosis deformans», где ОА отводилось лидирующее место. ОА сыграл огромную роль в том, что Всемирная Организация Здравоохранения посвятила первую декаду нового тысячелетия (2000-2010 гг.) изучению заболеваний опорно-двигательного системы [187;212].

Одним из наиболее часто встречающимся ревматическим заболеванием, является ОА, который приводит к нарушению функции суставов и представляет огромную медико-социальную проблему. Это заболевание является результатом дегенеративно-дистрофического и репаративного процессов с локализацией в субхондральной кости и в суставном хряще в сочетании с синовиальным воспалением [9].

ОА определяется как немаловажная медицинская и социальная проблема в связи с возрастающей распространенностью, соответственно росту в обществе прослойки населения пожилого возраста и увеличивающемуся количеству больных с очевидной симптоматикой болезни. Такие симптомы как боль в пораженных суставах и нарушение

функциональной способности суставов, приводят к ухудшению качества жизни пациентов. Все это влияет на постоянно растущие расходы из бюджета здравоохранения, направленные на консервативные и хирургические методы терапии. В Российской Федерации только официально регистрируют более 12 млн. человек с ревматическими болезнями опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, большинство из которых склонны к хронизации и неуклонному прогрессированию, особенно в условиях поздней диагностики и неадекватной терапии [76;218].

ОА является одним из самых распространенных ревматических болезней суставов, встречающийся примерно у 11–13 % населения земного шара; 81 млн. пациентов ОА зарегистрированы в Германии, Италии, Франции, Великобритании, Испании и 383 млн. больных – в России, Бразилии, Индии и Китае. Значительное увеличение частоты ОА вызвано прежде всего быстрым постарением популяций и пандемией ожирения, поэтому ОА в настоящее время становится одной из главных проблем здравоохранения практически во всех странах. По прогнозам ВОЗ к 2020 г. распространенность ОА в популяциях может достичь 57 %, причем существенно увеличиваются и затраты на лечение, как консервативные, так и хирургические [13;19;24;35;52;140].

ОА - гетерогенная группа болезней различной природы, но с одинаковыми биологическими, морфологическими, клиническими изменениями и исходом, приводящим к поражению всех компонентов сустава, главным образом суставного хряща и субхондральной кости, а также синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц. Вторичные воспалительные изменения и, прежде всего, синовит, сопровождают течение ОА. Данные вторичные проявления играют немаловажную роль как в формировании клинических проявлений заболевания, так и в дальнейшем прогрессировании ОА.

В настоящем определении обращают на себя следующие моменты. Во-первых, ОА расценивается, как группа нескольких болезней. Скорее всего, в

недалеком будущем из ОА отдельно выделятся полиостеоартроз межфаланговых суставов кистей, который передаются по наследству в основном по женской линии; гонартроз, чаще возникающий в период менопаузы у женщин, в связи эстрогенной недостаточностью, формирующейся на данном этапе; различные вторичные (прежде всего посттравматические артрозы) и многие другие формы ОА.

Во-вторых, пока не выявлено, что является первичным эпицентром поражения при ОА - гиалиновый хрящ или субхондральная кость. Суставной хрящ не имеет ни кровеносных сосудов, ни нервных окончаний, и нет ясности в том, как протекает иннервация хряща и, особенно, его трофика: из синовиальной жидкости или из субхондральной кости? Поэтому не исключено, что первичным субстратом поражения в суставе при ОА является субхондральная кость, а гиалиновый хрящ страдает вторично, так как недополучает адекватной иннервации и трофики из субхондрального отдела кости.

В-третьих, в последних определениях ОА все больше и больше размываются понятия об основных механизмах, приводящих к поражению суставных тканей - дегенеративно-дистрофических процессах или воспалительном синовите, который в конечном итоге определил в англоязычной литературе название болезни как остеоартрит [106;214]. Значение синовита при ОА подлежит дальнейшему изучению. Синовит при ОА усиливает деструкцию суставных структур. При синовите активизируются различные медиаторы воспаления, такие как цитокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли, простагландины, металлопротеиназы, супероксидные радикалы, оксид азота и многие другие, которые негативно влияют на различные суставные структуры, и прежде всего на субхондральную кость и суставной хрящ, усиливая в них катаболические процессы [36;58;158;167;188;201]. Главная опасность вторичного синовита при ОА состоит в его деструктивном действии на суставной хрящ за счет активации литических ферментов на фоне активации

фагоцитарных, воспалительных, иммунных и ферментноклеточных реакций, усиливающие катаболические механизмы в компонентах сустава.

В последние годы произошел «коперниковский поворот» в воззрениях на ОА. Ранее ОА рассматривался, как стигма старения организма в целом и сопутствующей этому процессу дегенерации суставных структур, в частности. В настоящее время ОА воспринимается, как агрессивный катаболизм суставного хряща, требующий активного хондропротективного лечения [85;88;90].

По своей природе ОА является гетерогенным заболеванием, что выражается прежде всего в преимущественной локализацией патологического процесса. Субтипы ОА характеризуются особенностями клинической картины, течением, прогнозом и факторами риска, определяющими не только развитие заболевания, но и темпы его прогрессирования [81;137]. Наиболее распространённым в наше время считается гонартроз, встречаемость которого в 2 раза чаще, чем коксартроза. Не менее важна утрата трудоспособности, как временная, так и стойкая: по количеству дней нетрудоспособности ОА сопоставим с сердечно – сосудистыми заболеваниями. Значительный процент инвалидизации при ОА коленных суставов обусловлен растущей частотой артропластики коленных суставов[20;43;45:48].

Распространенность ОА коленных, тазобедренных и суставов кистей увеличивается с возрастом (что обусловлено увеличением продолжительности жизни населения) и чаще выявляется у женщин [10;66;221].

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения ОА в ближайшие десятилетия станет 4-й главной причиной инвалидности у женщин и 8-й у мужчин [2;33;215].

Экономический ущерб, связанный с заболеванием опорно-двигательного аппарата, в частности с ОА, в западных странах составляет от 1 до 2,5% валового национального продукта, включая, как прямые затраты на

медицинское обслуживание, так и потери вследствие утраты трудоспособности. ОА в сравнении с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), заболеваниями пищеварительной системы, системы органов дыхания снижает качество жизни больных в большей степени. В повседневной жизни ОА является главной причиной ограничения функциональных возможностей пациентов и второй по частоте после сердечно-сосудистых заболеваний причиной утраты трудоспособности. Наряду с ИБС, хроническим алкоголизмом, сахарным диабетом и депрессией, ОА входит в число пяти факторов, которые обуславливают наиболее продолжительное нарушение здоровья [47;49;78;178;205].

Как правило, у пациентов с ОА в возрастной группы (старше 50 лет) одновременно сосуществует несколько заболеваний и практически не встречаются лица с первичным ОА, не имеющие сопутствующих соматических болезней [4]. В настоящее время, такое положение, при котором сосуществуют несколько болезней у одного и того же пациента хорошо известна практикующим врачам, особенно у пациентов старшей возрастной группы. Термин «коморбидность» (лат. Со-вместе, morbus-болезнь) предложил в 1970 г. А. Feinstein врач, исследователь и эпидемиолог, который оказал огромное влияние на технику проведения клинических исследований, в особенности, в области клинической эпидемиологии. А. Feinstein вкладывал в это определение представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущей болезни, и всегда отличается от нее [119]. Более точное и принципиальное уточнение термину «коморбидность» дали Н. С. Крамер и М. Аккер, определив ее как сочетание у одного больного нескольких, именно хронических, заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности [146]. Согласно данным Н. С. Крамер и М. Аккер, факторы, которые влияют на развитие коморбидности, могут являться хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения,

социальный статус, экологическая обстановка и генетическая предрасположенность [123].

Согласно современным данным, количество больных с пятью и более коморбидными болезнями увеличилось с 42% в 1988-1994 гг. до 58% в 2003-2008 гг. [67;108;204]. Выявлено, что ОА относится к заболеваниям с высокой степенью коморбидности [203]. Хотя коморбидность достаточно частое явление в общей популяции, изучение этой проблемы показало, что болезни суставов в структуре коморбидности - не простое дополнение к другим заболеваниям. Согласно литературным источникам, ОА наиболее часто встречается с АГ и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (атеросклерозом, ИБС), ожирением, сахарным диабетом, метаболическим синдромом, хроническими болезнями почек, хроническими обструктивными заболеваниями легких, заболеваниями пищеварительной системы (желчекаменная болезнь, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). ССЗ наблюдаются у более, чем у 50% пациентов с ОА.

Морфологической основой ИБС более чем в 95 % случаев является атеросклероз коронарных артерий. Атеросклероз принято считать мультифакториальным заболеванием, в основе которого лежат сложные нарушения молекулярно-генетических, иммунологических и биохимических процессов [98;145;166;183].

Актуальность проведения новых исследований в этой области обусловлена тем, что патогенетические изменения при ОА позволяют по новому взглянуть на тесную взаимосвязь данной болезни с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые открывают новые возможности в ранней диагностике и профилактике данных заболеваний.

1.2. Патогенетические взаимосвязи ОА, сердечно-сосудистых нарушений

По рекомендациям OARSI, 2013 ОА рассматривается, как расстройство подвижных суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией внеклеточного матрикса, инициированных микро - и макротравматизацией, что активирует неадекватный репаративный ответ, включая провоспалительные механизмы врожденного иммунитета. Первоначально болезнь манифестирует как молекулярное расстройство (абнормальный метаболизм суставных тканей) с последующими анатомическими и / или физиологическими расстройствами (деградация хряща, ремоделирование костной ткани, формирование остеофитов, воспаление сустава и утрата нормальной функции сустава), которые в конечном итоге могут завершиться формированием заболевания [3;77;158;194].

Большинство авторов придерживаются мнения, что изменения в суставах происходят постепенно в процессе «изнашивания» хряща, в результате чего отмечается диссоциация между деструкцией компонентов хряща и скоростью его репарации [20;25]. Несмотря на то, что прогноз при этом заболевании в отношении жизни благоприятный, его социальная значимость велика, что требует изучения патогенеза ОА, в первую очередь его морфологических изменений [23;37;44;139].

Все больше и больше уделяется внимание суставу – не как совокупности костных суставных поверхностей, хрящевых структур, синовиальной жидкости, суставной капсулы и параартикулярного аппарата, а как единому органу с присущими ему едиными нейротрофическими, метаболическими, иммунными и функциональными составляющими.

Морфологические изменения при ОА отмечаются во всех суставных структурах, прежде всего в гиалиновом хряще в виде истончения, потери эластичности, разволокнения. Изменения при ОА отмечаются в интра - и параартикулярных связках, сухожилиях в виде лигаментитов, теносиновитов, энтезитов; в виде гипо - и атрофий параартикулярных мышц;

бурситов околосуставных сумок; в субхондральной костной ткани в виде остеосклероза, нарушения конгруэнтности суставных поверхностей, формирования краевых остеофитов, хорошо видимых при рентгенологическом и УЗИ суставов.

Утяжеление ОА характеризуется обострением/усилением вторичного синовита сустава, когда увеличивается боль, припухлость сустава из-за скопления в его полости воспалительной жидкости, ухудшения подвижности в нем. Воспалительная жидкость и воспаленная утолщенная синовиальная оболочка, выстилающая полость суставной капсулы при синовите, хорошо видна при УЗИ суставов[32;40;155;200].

Синовит при ОА занимает значимое место не только в патогенезе болезни, но и в клинической картине заболевания, резко усугубляя ее и вынуждая больного обращаться за врачебной помощью[38;122].

Хрящевая ткань представляет собой разновидность соединительной ткани, в которой органические вещества составляют 10-15%, минеральные - 4-7%, вода - 70-80% [5;41]. Во взрослом организме она выполняет опорную функцию и состоит из хрящевых клеток и межклеточного вещества - матрикса. Хрящевой матрикс, являясь единой структурно-функциональной системой, включает волокна и основное вещество. Внеклеточный матрикс хрящевой ткани состоит из полисахаридов и белков, которые образуют комплексные соединения: гликозаминогликаны (ГАГ) в виде соединений с белками – протеогликанами и углеводсодержащие белки - гликопротеиды. В составе протеогликанов хрящевой ткани преобладают ГАГ (хондроитин сульфаты и в меньшей степени - кератан сульфаты) - 80-90%, в то время как белки составляют 10-20% [74;78;137].

Основными компонентами хрящевой ткани являются вода, протеогликан и коллаген II типа, которые определяют его функциональные характеристики. Главным протеогликаном хрящевой ткани является агрекан, который состоит из белковой основы, включающей хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат и кератансульфат [175;187;197]. Другим

важным компонентом внеклеточного матрикса хряща является коллаген II типа [182]. Распад этих структурных макромолекул приводит к разрушению внеклеточного матрикса, нарушению целостности хряща и прогрессированию ОА [7;121;138;186].

В развитии ОА принимают участие биохимические и генетические факторы, а также механический стресс. Последний приводит к активации интегрин-рецептора (механорецептора), экспрессии митоген – активированного белка – киназы (МАРК) и ядерного фактора каппаВ (NF-КВ)[97;163;164]. Хондроциты в ответ на повреждение вырабатывают ферменты, прежде всего металлопротеиназы (ММР), способствующие деградации и развитию неадекватной репаративной реакции. Синтез большинства МП стимулируется провоспалительными цитокинами [10;11;103;111]. При ОА наблюдается экспрессия, по крайней мере 5 ММР: коллагеназы – 1 (ММР - 1), стромелизина (ММР – 3), желатиназы – 92 kd (ММР – 9), матрилизина (ММР – 7) и коллагеназы – 3 (ММР – 13) [115;127]. Помимо этого в каскаде биологически активных веществ, принимающих участие в патогенезе ОА, фигурируют также простагландины, оксид азота, цитокины (интерлейкин -1 β , TNF - α), включая хемокины и адипокины, фрагменты фибронектина и нейропептиды. Цитокины являются ростовыми факторами, которые синтезируются в тканях сустава и выделяются в синовиальную жидкость. Некоторые из них необходимы для поддержания гомеостаза [127].

При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, нет выраженной инфильтрации воспалительных клеток в ткани сустава. Однако, такие провоспалительные цитокины как интерлейкины (ИЛ), в частности, ИЛ-1 β , а также фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) обнаруживаются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенных количествах [95].

Биологические эффекты ИЛ-1 реализуются через специфические рецепторы на мембранах клеток. Было выделено два типа рецепторов к ИЛ-

1- тип I и тип II [18;56]. В тканях суставов за передачу сигнала отвечают рецепторы типа I, которые обладают более высокой аффинностью к ИЛ-1 β , нежели к ИЛ-1 α , их плотность на хондроцитах и синовиальных фибробластах при ОА существенно повышена [159;186]. Считается, что рецептор ИЛ-1 типа II не обеспечивает передачу сигнала, а служит для регуляции активности ИЛ-1 [191]. При активации ИЛ-1 β хондроциты образуют ферменты, которые необходимы для синтеза индуцибельной синтазы оксида азота (ИСОА) и циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) [103;129; 211;220].

Однако не все негативные катаболические эффекты в тканях сустава при ОА зависят исключительно от ИЛ-1 β или ФНО- α . Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-8, ИЛ-11, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18 и ряд других могут играть роль в патогенезе ОА, но она изучена значительно хуже [105;119].

Продукты метаболизма арахидоновой кислоты (эйкозаноиды) играют важную роль в регуляции воспаления. К эйкозаноидам относят простагландины, простаглицлин, тромбоксан А₂ (продукты циклооксигеназы), лейкотриены и липоксины (продукты липооксигеназы) [9;126;157].

Простагландин Е₂ (ПГЕ₂) играет важную роль в регуляции ответа остеокластов и остеобластов при ОА. ПГЕ₂ также повышает чувствительность хондроцитов к действию оксида азота (NO) и опосредует апоптоз хондроцитов. Лейкотриены являются мощными стимуляторами образования ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, а также ФНО- α [125;135;160] синтез ИЛ-1 и ФНО- α в тканях находится под контролем лейкотриена В₄.

В настоящее время ОА называют «остеоартритом», вследствие получения новых данных о роли воспаления в развитии данного заболевания. [12;131;173; 175; 190; 204].

По мнению ряда исследователей, связь ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть обусловлена как общими патогенетическими механизмами, так и другими внешними факторами. В патогенезе атеросклероза и ОА немалую роль играет неспецифическое воспаление.

Атеросклероз относят к воспалительным заболеваниям, при которых воспаление связано с дислипидемией и хронической иммунной дисрегуляцией[8;57;223].

По данным нескольких авторов повышенное содержание апоВ-липопротеидов (ЛПОНП и ЛПНП) в крови у больных атеросклерозом, может свидетельствовать в пользу возможной общности некоторых аспектов патогенеза атеросклероза и ОА[17;42;46;53;54;59].

Предполагаемыми факторами риска и маркерами атеросклероза являются С-реактивный протеин (СРП), фибриноген, тканевой активатор плазминогена, фосфолипаза А₂, цитокины (интерлейкины, α-фактор некроза опухоли (ФНО-α)) и внутриклеточные сигнальные полипептиды [8]. Установлено, что одним из основных элементов атеротромбоза является увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. В патогенезе ОА также немалую роль играет неспецифическое воспаление [6;27;51;60]. При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, нет выраженной инфильтрации воспалительными клетками тканей сустава, однако провоспалительные цитокины, такие как интерлейкины, а также ФНО-α выявляются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенных количествах. Сложная сеть взаимодействий цитокинов, ферментов, свободных радикалов и продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывам хряща, что приводит к развитию яркой клинической картины, в том числе и болевому синдрому. Также нельзя не учитывать роль хронического болевого синдрома в патогенезе сердечно-сосудистых осложнений при ОА. Хронический болевой синдром, вызывая нейроэндокринный ответ, нередко является причиной развития осложнений имеющихся у пациента ССЗ. Было показано, что сокращение продолжительности жизни пожилых людей в большой степени зависит от выраженности болевого синдрома [54;57;83;134]. Помимо этого

важным фактором, усугубляющим течение сердечно-сосудистых заболеваний, является ограничение физической активности пациентов, страдающих ОА.

Установлено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, ОА повышена концентрация циркулирующих цитокинов и других маркеров воспаления [53;55;79;84;124]. Биологическую реакцию воспаления *in vivo* регулирует система медиаторов, к которой относится семейство цитокинов, включающее большую группу интерлейкинов, фактор некроза опухоли α (TNF- α), хрящевой гликопротеин 39 (ХГП-39, YKL-40), ростовые факторы, интерфероны.

В настоящее время появляется все больше информации о новых неспецифических биомаркерах, относящихся к семейству цитокинов: ХГП-39, который может играть немаловажную роль в развитии и прогрессировании ОА и сердечно-сосудистых заболеваний. ХГП-39 впервые был выделен из дифференцирующихся гладкомышечных клеток, затем из секретов молочных желез коров в период перед лактацией. Позже была показана его экспрессия в человеческих синовиальных клетках [22;141], клетках человеческой остеосаркомы линии MG-63, человеческих и свиных хондроцитах. Секвенирование и анализ аминокислотной последовательности обнаружили значительную гомологию ХГП-39 с бактериальными хитиназами, поэтому он был отнесен к семейству 18 гликозилгидролаз, в которое входят белки и ферменты различных видов млекопитающих, бактерий, грибов, насекомых и растений, в том числе 8 хитиназоподобных белков человека [180]. ХГП-39 был открыт недавно как провоспалительный белок, высвобождаемый активированными макрофагами человека [97], гладкомышечными клетками сосудов и нейтрофилами [195;216]. ХГП-39 структурно представляет собой белок с молекулярной массой 40 кДа и имеет несколько названий: HC gp39 (human cartilage glycoprotein with molecular weight of 39 kDa-человеческий хрящевой гликопротеин с молекулярной массой 39 кДа), CHI3L1 (chitinase-3-like 1-хитиназоподобный белок 1), YKL-40 (назван так по первым трем аминокислотам: Y-тирозин, K-лизин, L-

лейцин). Иммуногистохимические исследования различных типов нормальных тканей человека показывают, что в клетках с высокой метаболической активностью, таких как клетки всех зародышевых листков, клетки опорно-двигательного аппарата на ранних стадиях его развития, уровень ХГП-39 значительно повышен [184]. Это говорит о связи данного гликопротеина с пролиферацией, дифференциацией и морфогенезом тканей [141]. Другие исследования показывают, что ХГП-39 стимулирует пролиферацию человеческих клеток соединительных тканей (фибробласты, хондроциты, синовиальные клетки). В опытах на мышах ХГП-39 стимулирует антигениндуцированный ответ Т-хелперов и вызывает воспаление с последующим фиброзированием при посредничестве интерлейкина-13 [152]. Показано, что эндотелиальные клетки сосудов обладают способностью производить неспецифический эндоцитозный захват липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), напоминающий таковой у макрофагов, когда они накапливают модифицированные липопротеиды из крови и превращаются в так называемые пенистые клетки. Причем часть липопротеидов выходит в субэндотелиальное пространство, давая начало образованию атероматозной бляшки, так же как накопление груженных макрофагов является обязательным условием развития атеросклеротического процесса. В исследованиях *in vitro*, направленных на выявление биомаркеров атеросклероза, установлено повышение уровня ХГП-39 в макрофагах после окисления ЛПНП, которое имитирует процесс формирования пенистых клеток, что также указывает на роль данного цитокина в формировании атеросклеротических бляшек. Помимо этого в ряде исследований, проведенных *in vivo*, установлено, что ХГП-39 содержится в адвентиции сосудистой стенки и в субпопуляции макрофагов в различных тканях, где фокусируется воспалительное ремоделирование внеклеточного матрикса [168;181]. ХГП-39 тесно связан с уровнем интерлейкина-6, который может стимулировать синтез всех белков острой фазы воспаления: С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида А, фибриногена, альфа-

химотрипсина, гаптоглобина [103]. Он также способствует высвобождению моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 и матричной металлопротеиназы 9 (ММП-9) из макрофагов [142;154], которые могут вызывать деградацию всех компонентов внеклеточного матрикса за счет своей каталитической активности и приводить к деструкции коллагеновых волокон фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, вызывая ее истончение и разрыв. Таким образом, ХГП-39 играет роль в патогенезе эндотелиальной дисфункции, атеросклероза и аномального ангиогенеза путем усиления хемотаксиса, реорганизации и реконструкции тканей сосудистой стенки в ответ на повреждение эндотелия [181;216]. В последнее время увеличивается число исследований ХГП-39 в клинической практике.

1.3. Общие факторы риска ОА, сердечно-сосудистых заболеваний.

К факторам риска ОА коленного сустава относятся пожилой возраст, женский пол, высокая физическая активность, ожирение, которое является независимым фактором риска развития гонартроза, особенно у женщин с двусторонней локализацией поражения. Имеют значение также высокая минеральная плотность костной ткани, травмы в анамнезе, применение гормональной заместительной терапии, низкое потребление антиоксидантов, витамина С и D[28;40;177;204], слабость квадрицепса, интенсивная спортивная активность, курение. По данным магнитно-резонансной томографии такие факторы риска как плоскостопие, увеличивающее нагрузку на коленные суставы, а также пожилой возраст, недостаточное потребление витамина D и витаминов антиоксидантов (витамины С, витамин Е), интенсивная физическая активность, гормональная заместительная терапия, вялотекущий синовит и субхондральный отек повышают риск прогрессирования ОА коленного сустава[100;172].

К факторам риска, приводящим к прогрессированию ОА коленного сустава относят также метаболические заболевания суставов, эндокринные болезни (сахарный диабет, гиперпаратиреозидизм, гипотиреозидизм), а также воспалительные заболевания суставов. Немаловажное значение уделяют механическому стрессу, приводящему к активации интегрин рецептора (механорецептора), экспрессии митоген-активированного белка-киназы (МАРК) и ядерного фактора-каппа В (NF-κВ)[171;200;222].

В литературных источниках последних лет все чаще появляются публикации, говорящие о том, что люди, страдающие ОА, имеют более высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и соответственно более высокий уровень общей смертности по сравнению с популяцией [96;136;203]. Повышенная специфическая летальность при ОА в основном регистрировалась в исследованиях, которые включали сердечно-сосудистые заболевания и заболевания пищеварительного тракта. Более высокий уровень общей летальности у пациентов с ОА объясняется тем, что данная

категория людей ведет малоподвижный образ жизни из-за пораженных суставов, а также подвержена высокой степени коморбидности и отрицательным воздействием лекарственных препаратов, которые направлены на симптоматическое лечение ОА. Также, к общим факторам риска для первичного ОА, кардиоваскулярных болезней относят: пожилой возраст, ожирение, наследственность, метаболические нарушения (гиперхолестеринемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет).

Пожилой возраст - главное условие для развития первичного ОА и сердечно-сосудистой патологии, рассматривающиеся как возраст-ассоциированные болезни. С увеличением возраста в организме человека в различных тканях происходит накопление гликолизированных продуктов коллагена, которые могут играть немаловажную роль в генезе как атеросклероза, так и ОА [6; 56; 96].

Ожирение при варусном положении коленного сустава способствует перенесению оси тяжести тела и выраженному поражению медиальных тиббио-фemorальных сочленений [55]. В публикации Hart et al., 1992, которое включило 1000 женщин, продемонстрировано, что по данным рентгенологического метода, относительный риск развития одностороннего и двустороннего ОА коленных суставов был 6,2 для ИМТ < 23,4 кг/м² и 18 для ИМТ > 26,4 кг/м². Когда ИМТ < 23,4 кг/м² сравнили с ИМТ - 23,4-26,4 кг/м², относительный риск ОА был выше в 2,9 раза для коленного сустава и в 1,2 раза для проксимальных межфаланговых суставов [130]. Также было выявлено, что не только повышенный вес ассоциирован с увеличением риска развития ОА, но и снижение веса ассоциировано со снижением риска ОА. В исследовании, включившем 800 женщин, было продемонстрировано, что уменьшение ИМТ на 2 кг/м² на протяжении 10 лет снизило риск развития ОА более, чем на 50% [121]. Какова же взаимосвязь между ОА и повышенной массой тела (ожирением)? В медицинских публикациях последних лет ожирение играет более значительную роль в

прогрессировании ОА, чем просто повышенный индекс массы тела. Несомненно повышенный индекс массы тела увеличивает нагрузку на суставы и приводит к повреждению опорно-двигательного аппарата. Эффект механической нагрузки на суставной хрящ у людей с ожирением может объяснить увеличение риска развития и прогрессирования ОА коленных суставов. Несмотря на это, у людей с нормальным индексом массы тела также развивается ОА, что позволяет предположить, что существуют иные механизмы, не связанные с ожирением, которые способны вызвать нарушения в метаболизме хрящевой и костной ткани и привести к развитию заболевания. В литературе последних лет жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, не являющимся пассивным накопителем энергии. [79]. Новые сведения позволили выдвинуть предположение, что ОА - системное заболевание, при котором дисрегуляция липидного гомеостаза может быть одним из лидирующих патофизиологических механизмов, который приводит к развитию ОА [91].

Одним из важных фактором риска развития и прогрессирования ОА является несбалансированное питание, которое приводит к ожирению, и как следствие к избыточной (механической) нагрузке на сустав. Есть предположение, что витамины - антиоксиданты благодаря своим антиокислительным свойствам могут благотворно влиять на течение ОА [63]. Многие авторы позиционируют развитие и прогрессирование ОА с дефицитом витамина D, так как метаболические изменения при ОА происходят не только в суставном хряще, но и в субхондральной кости, а витамин D участвует в метаболизме костной ткани, также в хондроцитах человека выявлена экспрессия рецепторов витамина D. Следовательно, недостаточное употребление данного витамина способствует к нарушению метаболизма хрящевой и костной ткани и может вызвать развитие и прогрессирование заболевания [29;192].

1.4 Современные методы диагностики ОА коленного сустава, ИБС, АГ.

Пациенты, страдающие гонартрозом чаще всего обращаются за медицинской помощью при возникновении боли, которая обычно проявляется во второй половине дня и усиливается после физической нагрузке. Нередко уже при первом обращении к врачу наблюдается нарушение конфигурации сустава и периартикулярный хруст[31].

Выделяют манифестные и бессимптомные формы ОА в зависимости от наличия или отсутствия клинических проявлений заболевания. Бессимптомный ОА диагностируется только при рентгенографическом, ультразвуковом исследовании суставов, является проявлением компенсированной формы ОА. Данный вид ОА выявляется более чем у 80% людей в возрасте старше 60 лет.

К основным клиническими симптомам манифестной формы ОА относят: боль в суставах, ограничение движений, неустойчивость/нестабильность сустава, нарушение функции суставов, непродолжительную утреннюю скованность, длящуюся до 30 мин, крепитацию или хруст в пораженных суставах при движении, болезненность суставных щелей при пальпации, дефигурация или деформация суставов [80;86;89;99;102].

Рентгенографический метод диагностики пока считается «золотым стандартом» инструментального обследования пациентов ОА. Данный метод дает достаточно четкое изображение сустава, но показывает лишь костную ткань, которая позволяет косвенно оценить состояние суставного хряща и не дает информацию о состоянии синовиальной оболочки [82;112;156]. Наряду с тем рентгенологическая диагностика не всегда позволяет получить полную картину костных изменений, характерных для ОА, судить о толщине суставного хряща по степени сужения суставной щели. Также данная методика не позволяет оценить состояние всех остальных структур сустава и наличие воспаления в суставе (синовита). На сегодняшний день рентгенологическая диагностика гонартроза не является ранней

диагностикой, так как данная методика выявляет лишь изменения костной ткани, характерные для ОА [61;159;192;217]. Таким образом, рентгенография отражает исход заболевания, но не позволяет судить об его активности и течении [14;69;75;76].

Увеличение объективности и воспроизводимости результатов рентгенологического метода исследования суставов отчасти сдерживается недостаточной стандартизацией техники ее выполнения, что также может быть одной из причин несоответствия данных клинического и рентгенологического исследований. Обычно клинически значимая динамика на рентгенограммах суставов при ОА может быть зафиксирована через 1 или 2 года [94;174]. Магнитно-резонансная и компьютерная томографии на сегодняшний день все еще не является доступной для широкого круга пациентов из-за высокой стоимости и из-за недостаточной оснащенности лечебных учреждений данной техникой. Менее дорогостоящим и более доступным методом является ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов. Данная методика позволяет выявить наличие или отсутствие жидкости в полости сустава, количество жидкостного содержимого, его структуру, наличие изменений периартикулярных тканей, кисты Бейкера, а также толщину и структуру хрящевой ткани, толщину синовиальной оболочки. УЗИ суставов используется не только в диагностических целях, но также необходим для оценки течения заболевания и проводимого лечения [200].

При обследовании пациента с АГ [73] необходимо идти от простых методик исследования к более сложным. Изначально проводят рутинное обследование, необходимые для каждого больного. Если на данном этапе у врача нет оснований заподозрить вторичную АГ, и полученные результаты достаточны для определения группы риска больного и, соответственно, тактики терапии, то на этом диагностика АГ может быть завершена. На следующем этапе необходимы дополнительные лабораторно-инструментальные методы исследования, а также привлечение профильных специалистов. Данный этап позволяет выявить причину вторичной АГ,

оценить поражение органов мишеней и определить группу риска. Профильные врачи при необходимости проводят углубленное обследование больного, когда требуется подтвердить наличие вторичной АГ и выявить осложнения заболевания. Обследование больных с АГ включает несколько задач:

- выявление степени и стабильности повышения АД;
- исключение или подтверждение вторичной или симптоматической АГ;
- выявление поражений органов мишеней;
- оценка стратификации риска пациента;
- определение суточного мониторирования АД, которое дает информацию об АД в течение дня и в ночное время;
- позволяет уточнить прогноз сердечно-сосудистых осложнений;
- более точно оценивает эффективность проводимой антигипертензивной терапии, так как позволяет уменьшить эффект «белого халата» и плацебо.

Визуализация занимает определенное место в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и дальнейшего подбора соответствующего лечения. Среди множества доступных методов визуализации, эхокардиография (Эхо-КГ) является методом выбора для пациентов с предполагаемой сердечно-сосудистой патологией, в виду своей точности, доступности (в том числе, портативности), безопасности и стоимости [39;71;72]. Эхо-КГ может дополняться другими методиками, подобранными согласно их способности давать ответы на специфические клинические вопросы, учитывая противопоказания и риски этих специальных исследований [104].

Дислипидемия - нарушение соотношения основных классов липидов в плазме - ведущий фактор риска атеросклероза. При повышенном содержании холестерина в сыворотке крови ИБС может развиваться даже в

молодом возрасте, а также высокое содержание триглицеридов является важным предиктором развития атеросклероза [113;165].

На сегодняшний день достоверных лабораторных маркеров диагностики ОА нет. Однако, необходимые лабораторные исследования выполняет для дифференциальной диагностики заболевания и в для контроля проводимого лечения. В последние годы ведется активный поиск лабораторных показателей ОА с целью лучшей интерпретации патогенеза данного заболевания [21;93;125;210].

Биохимические маркеры воспаления тканей сустава можно определять не только в сыворотке и плазме крови, но также в моче и синовиальной жидкости, при чем выявление маркеров деградации и репарации суставного хряща в синовиальной жидкости более достоверно позволяет судить о патологических изменениях, происходящих в суставе, нежели чем определение их в крови и моче[65;133;143].

Учитывая результаты проводимых исследований, концентрация биохимических показателей в плазме и сыворотке крови бывает различная, поэтому, необходимо учитывать, в каком из компонентов крови нужно выявлять биохимические маркеры репарации и деградации тканей сустава[111;116].

Выявление биохимических показателей в крови и моче необходимо проводить при генерализованном ОА[147;191;213].

Выявление биохимических маркеров используется для диагностики ОА, особенно необходимо оно для ранней диагностики ОА, а также для контроля проводимого лечения. На сегодняшний день недостаточно проведенных работ в отношении изучаемых биохимических маркеров ОА, поэтому работы в этом направлении очень актуальны[200;209;211].

ХГП-39 в клинической практике на сегодняшний день вызывает огромный интерес. Так в Китае проводили научное исследование, в которое включили 313 больных с ИБС и отсутствием острого коронарного синдрома за последние три месяца, а также отсутствие в анамнезе чрескожного

коронарного вмешательства [224]. Содержание ХГП-39 и СРБ в сыворотке крови выявляли с помощью иммуноферментного исследования. Обследуемым пациентам в ходе исследования провели селективную коронарную ангиографию по методике М.Р. Judkins (1967). Результаты поражения коронарных сосудов проводили опытные эндоваскулярные врачи, которые не имели информацию о биохимических параметрах. Медиана периода наблюдения была $13,2 \pm 3,2$ месяцев. При повторной селективной коронарной ангиографии прогрессированием коронарного атеросклероза считалось появление окклюзии в исходно проходимом сегменте, или появление сужения просвета сосуда более 30 % в исходно нормальном сегменте, или повышение степени стеноза как минимум на 10 %, а также увеличение степени сужения просвета артерии на 30 % в стенозе менее 50 %. В начале исследования концентрации ХГП-39 и СРБ в сыворотке крови были достоверно выше у больных с прогрессированием коронарного атеросклероза в сравнении с пациентами без прогрессирувания коронарного атеросклероза, а также была выявлена достоверная связь с диаметром коронарных сосудов. Данное исследование продемонстрировало, что биохимические показатели могут быть независимыми маркерами прогрессирования коронарного атеросклероза. Для прогноза прогрессирования коронарного атеросклероза в данном исследовании были определены уровни пороговой величины (ХГП-39 = 74,98 нг/мл (чувствительность 70 %, специфичность 71 %), для СРБ = 3,21 мг/л (чувствительность 66 %, специфичность 68 %)).

В одном из научных исследований проводилось изучение взаимосвязи концентрации ХГП-39 и СРБ в сыворотке крови у пациентов с коронарным атеросклерозом по данным коронарной ангиографии [148]. В исследование вошло 200 пациентов, которые были поделены на 4 группы: контрольная группа, в которую вошли 53 участника - это группа без коронарного атеросклероза; во вторую группу вошли 52 пациента с поражением одной коронарной артерии; в третью группу вошли 47 человек с поражением 2

коронарных артерий; в четвертую группу вошли 48 больных с поражением трех коронарных сосудов. В результате данного исследования, было установлено, что содержание ХГП-39 и СРБ было достоверно выше у пациентов, страдающих ИБС, в сравнении с контрольной группой, а также была определена достоверная связь между содержанием ХГП-39 и количеством пораженных коронарных артерий.

В другой научной работе, было продемонстрировано исследование уровня ХГП-39 как прогностического маркера воспаления для оценки смертельных исходов у больных с сердечно-сосудистой патологией в возрасте старше 50 лет. В исследование вошли 369 людей возрастной группы от 50 до 89 лет. Всем обследуемым проводилось лабораторное обследование, включающее общий анализ крови и мочи, биохимический анализ с обязательным определением креатинина, липидного профиля, а также определение ХГП-39, СРБ, натрийуретического пептида. Средняя продолжительность исследования была пять лет. В результате работы было выявлено, что у больных с высоким содержанием ХГП-39 без сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний в начале работы относительный риск исходов, в том числе и от сердечно-сосудистых заболеваний, был 1,57 (95 % доверительный интервал 1,12-2,23, $p=0,009$). Следовательно, данное исследование говорит о том, что ХГП-39 может быть неблагоприятным маркером прогноза у людей в возрасте старше 50 лет [179].

В одном из исследований изучался маркер кальцификации матрикса MGP и маркеры воспаления ХГП-39 и СРБ у лиц с сахарным диабетом 2-го типа и ИБС. В работу вошли 122 пациента, из которых 45 пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа; 37 больных с ИБС; 20 пациентов имевших и сахарный диабет 2 типа и ИБС и контрольная группа здоровых добровольцев в составе 20 человек. Было выявлено увеличение всех изучаемых показателей во всех группах в сравнении с контрольной группой, особенно значительное повышение было маркера кальцификации матрикса MGP у больных сахарным диабетом 2-го типа и/или ИБС. Повышение

содержания в плазме ХГП-39 и СРБ у обследуемых пациентов, кроме здоровых людей (группа контроля), говорит о воспалительных механизмах характерных для ИБС [207].

Теми же учеными было продемонстрировано [168], что ХГП-39 является провоспалительным цитокином, участвующий в активации макрофагов, а также в процессе ангиогенеза.

В работу вошло 89 пациентов, имевших атеросклеротические бляшки в сонных артериях; 20 человек - контрольная группа здоровых добровольцев. Было выявлено увеличение ХГП-39 в группе обследуемых в сравнении со здоровыми добровольцами ($114,9 \pm 10,5$ против $49,1 \pm 3,2$ нг/мл, $p < 0,001$). Всеми обследуемые (89 больных) были поделены на 2 подгруппы: бессимптомный атеросклероз ($n=35$) и атеросклероз с клинической симптоматикой за последние 6 месяцев ($n=54$). Выявлено, что в группе больных - атеросклероз с клинической симптоматикой ХГП-39 значительно повышен в сравнении с бессимптомным атеросклерозом, а другие параметры такие как липидный профиль, СРБ, степень стеноза и другие не имели особой разницы между двумя подгруппами. В данной работе пациенты с клинической симптоматикой атеросклероза были разделены на две подгруппы: первая группа - группа пациентов, у которых симптомы были в течении последних двух месяцев; вторая группа – симптомы в течение 2-6 месяцев и группа больных с бессимптомными атеросклеротическими бляшками. Обнаружено значительное увеличение ХГП-39 в группе пациентов с клинической симптоматикой атеросклероза за последние два месяца. Также было обнаружено повышение матриксной металлопротеиназы-9 и активация моноцитов при увеличении ХГП-39. Следовательно, ученые пришли к выводу, что ХГП-39 может быть показателем нестабильности атеросклеротической бляшки. Вот почему наш интерес пал на этот показатель в данной работе.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая клиническая характеристика больных

Работа выполнена на кафедре внутренних болезней №3 ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России.

Проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование 140 больных ОА. В работу вошли больные ОА с преимущественным поражением коленных суставов, поступившие на лечение и обследование в ревматологическое отделение Клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России. Из которых 110 пациентов ОА в сочетании с ИБС, АГ; 30 пациентов ОА без коморбидности. Также в исследование были включены 30 практически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту обследованным больным. Диагноз ОА верифицировался согласно общепринятым диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (Altman R., et.al., 1991). Диагноз ИБС ставился на основании критерий ВОЗ (1979) и дополнениями Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) (Москва) (1984). Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с рекомендациями «Диагностика и лечения АГ» РМОАГ/ВНОК, IV пересмотр, 2010г.

Информированное добровольное согласие подписано всеми исследуемыми.

Для уточнения диагноза у всех больных проводилось тщательное клинико-лабораторное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, физикальное исследование.

Критериями включения больных с суставным синдромом в исследование являлись: интенсивность боли в анализируемом (т. н. целевом) суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс массы тела ≤ 30 кг/м², отсутствие злокачественных новообразований и иных ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, реактивного артрита и др.).

Противопоказаниями для включения больных в исследование являлись: IV рентгенологическая стадия ОА коленного сустава по Kellgren, неконтролируемая АГ, застойная сердечная недостаточность, церебральные инсульты, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, наличие вторичного ОА.

В исследование вошли 140 пациентов ОА коленного сустава – 85 женщин (60,7%), 55 мужчин (39,9%), возрастной группы от 37 до 78 лет (табл.1). Средний возраст больных составил $64,2 \pm 0,98$ лет, продолжительность заболевания $9,3 \pm 2,3$ года. У 121 (86,4%) больных был выявлен полиостеоартроз, а у 19 (13,6%) - олигоостеоартроз (рис.1). Узлы Гебердена и/или Бушара имелись у 79 (56,4%) больных, а у остальных, т.е. у 61 (43,6%) пациента их не было.

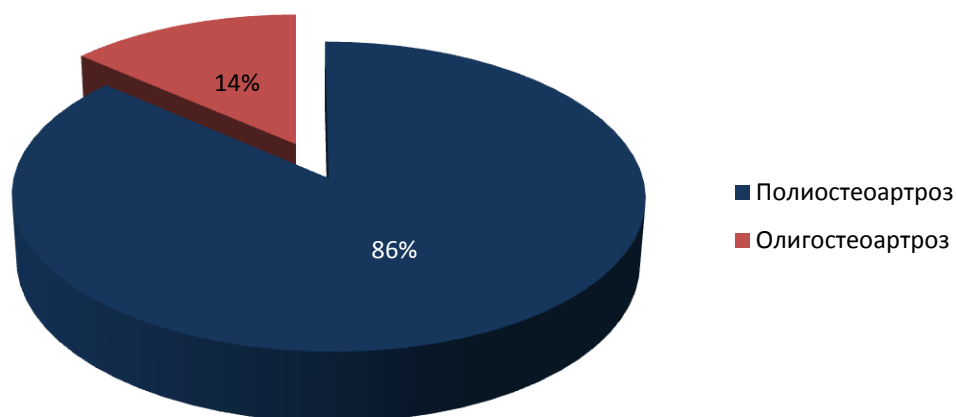


Рисунок 1. Клинические формы остеоартрита (% больных)

Первая рентгенологическая стадия ОА коленного сустава выявлена у 32-22,9% больных, второй рентгенологической стадией заболевания страдали 52 - 37,1% пациентов, а третьей рентгенологической стадией 56 больных, что составило 40% от общего количества исследуемых (рис.2).



Рисунок 2. Рентгенологические стадии остеоартрита по Kellgren (% больных)

У 82 больных были проявления синовита по данным УЗИ, у 58 исследуемых синовит не был обнаружен.

Таблица 1

Распределение больных остеоартритом в зависимости от возраста

Возраст	Больные ОА	
	Абс.	%
37-40	12	5,8
41-55	23	15
51-60	50	37,5
61-78	55	41,7
Всего	140	100

Под нашим наблюдением находилось 140 больных, из которых ОА в основном страдали женщины – 85 больных, лица мужского пола были 55 человек, что составило 60,7% и 39,3% соответственно. У всех исследуемых с ОА преимущественно были поражены коленные суставы, также у некоторых пациентов в патологический процесс вовлекались тазобедренные суставы, суставы кистей, голеностопные, плечевые суставы. Узелки

Гебердена и Бушара имелись у 56,4% больных, а у 43,6% пациентов их не было. Полиостеоартрозом страдало 121 человек (86,4%), олигоостеоартрозом 19 (13,6%). Отмечалась преимущественно третья (40%) и вторая (37,1%) рентгенологическая стадия гонартроза. По данным УЗИ синовит коленных суставов был выявлен у 82 больных (58,6%), явления синовита не было у 58 пациентов, что составило 41,4% от общего количества исследуемых больных (табл.2).

Таблица 2

Клиническая характеристика обследованных больных остеоартритом

Признак	Градация признака	
	Абс.	%
Пол:		
Мужской	55	39,3
Женский	85	60,7
Форма ОА:		
Полиостеоартроз	121	86,4
Олигоостеоартроз	19	13,6
Вариант:		
Узелковый	79	56,4
Безузелковый	61	43,6
Рентгенологическая стадия:		
I	32	22,9
II	52	37,1
III	56	40
Недостаточность функции суставов:		
ФНСI	44	31,4
ФНСII	45	32,1
ФНСIII	51	36,4
Синовит (по УЗИ данным)	82	58,6
Без синовита, периартрита (по УЗИ данным)	58	41,4
Всего	140	100

В группе больных ОА в сочетании с сердечно-сосудистой патологией были включены пациенты с первой, второй, третьей стадией артериальной гипертензии, со стенокардией первого и второго функционального класса, больные, имеющие в анамнезе перенесенный острый инфаркт миокарда, а также пациенты с бессимптомным атеросклерозом (табл.3).

Таблица 3

Клинические формы пациентов остеоартритом в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией

Нозологические формы ИБС		
Стенокардия ФК I-II	ПИКС в анамнезе	Стенокардия отсутствует
(n=37)	(n=11)	(n=62)
АГ в зависимости от стадии АГ		
I стадия	II стадия	III стадия
(n=18)	(n=51)	(n=11)

n=количество больных

Как видно из таблицы 4, поражение коленных суставов составило 140 - 100%, тазобедренных суставов 69-56,7%, суставы кистей рук – дистальные межфаланговые 48-39,2%, проксимальные межфаланговые 25-20%, голеностопные 44-35,8%.

Основные группы суставов, вовлеченные в патологический процесс

Суставы	Больные ОА	%
Плечевые	39	32,5
Локтевые	29	23,3
Лучезапястные	13	10
Пястно - фаланговые	18	14,2
Проскимальные межфаланговые	25	20
Дистальные межфаланговые	48	39,2
Тазобедренные	69	56,7
Коленные	140	100
Голеностопные	44	35,8
Плюснефаланговые	26	20,8
Шейный отдел позвоночника	17	13,3
Поясничный отдел позвоночника	19	15
Всего	140	100

Нами было обследовано 170 человек: 30- пациенты с первичным ОА коленного сустава без коморбинности, 110 - ОА в сочетании с ИБС, АГ и 30 здоровых добровольцев (рис.3).

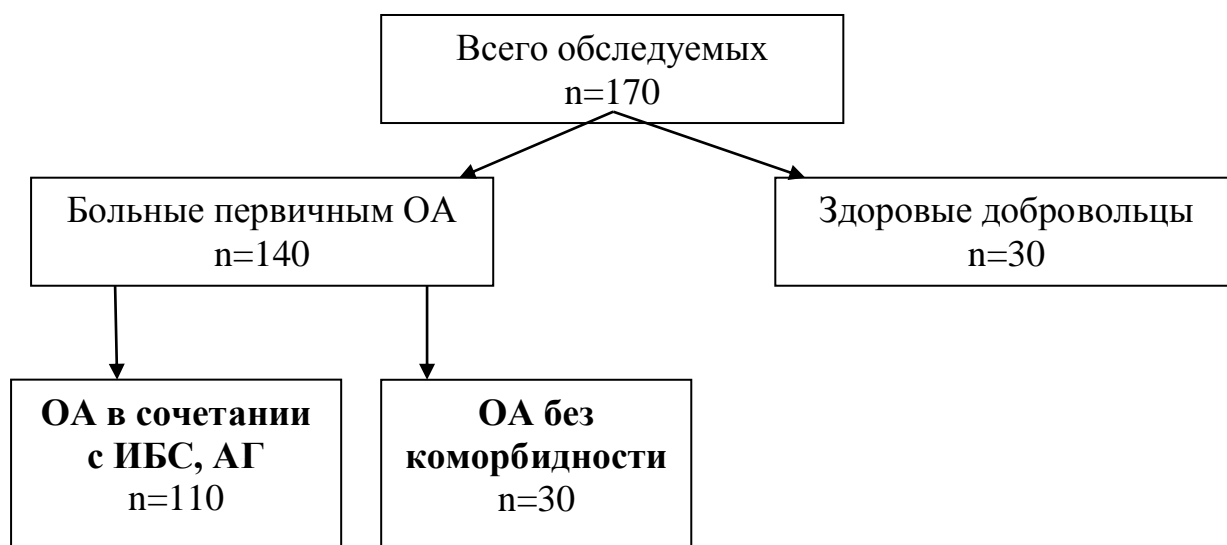


Рисунок 3. Распределение по группам участников исследования

Клинические симптомы ОА исследованных больных включали боли в суставах, припухлость, деформацию, гипертермию или повышение температуры над областью пораженных суставов, болезненность суставных

щелей при пальпации, ограничение объема активных и пассивных движений, хруст в суставах (табл.5).

Таблица 5

Клинические симптомы остеоартрита у обследованных больных (M±m)

Основные симптомы	Больные ОА(n=140)	
	Абс.	%
Боли в суставах	140	100
Крепитация, хруст в суставах	38	27,1
Утренняя скованность, длящаяся не более 20 минут	26	18,6
Припухлость	67	48
Тугоподвижность	89	63,6
Ограничение движения	72	51,4
Гипертемия	21	15
Деформация суставов	46	33
Болезненность при пальпации	77	55

Из табл. 5 видно, что основной из клинических признаков был болевой синдром. Он присутствовал у всех обследованных больных - 140 пациентов-100%. Ограничение объема активных и пассивных движений у 72 – 51,4%, боль при пальпации у 77 пациентов-55% и припухлость суставов у 67 больных - 48%, что и явилось причиной стационарного лечения этих больных.

Всем обследуемым больным мы определяли такие параметры как, вес, рост, индекс массы тела (ИМТ). Больным с гонартрозом определяли основные клинические параметры такие как: ВАШ боли в покое и при ходьбе, индекс Лекена, WOMAC выраженности боли, WOMAC скованности, WOMAC функциональной недостаточности, WOMAC глобальный.

Клиническая характеристика исследуемых людей (M±m)

Характеристика	Больные ОА (n 140)	Здоровые добровольцы (n 30)
Вес, кг	81,4±1,7	77,6±1,8
Рост, см	163,2±1,9	167±2,1
Индекс массы тела, кг/м ²	32,24±2,3	28,4±2,2
ВАШ боли в покое (мм)	55,86±1,05	
ВАШ боли при ходьбе (мм)	66,3±1,20	
Индекс Лекена(баллы)	10,04±0,37	
WOMAC выраженности боли(мм)	34,3±1,84	
WOMAC скованности(мм)	12,51±0,57	
WOMAC функциональной недостаточности(мм)	133,04±2,50	
WOMAC глобальный(мм)	188,50±2,60	

Как видно из таблицы 6, обследуемые были сопоставимы по весу, росту, ИМТ, а пациенты, страдающие ОА коленного сустава, помимо этого по главным клиническим параметрам гонартроза.

2.2. Методы исследования

В исследование вошло 140 пациентов, страдающих ОА коленного сустава, которые находились на стационарном лечении в ревматологическом отделении Клинической больницы СОГМА.

Пациенты с первичным гонартрозом были тщательно обследованы с применением современных клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования.

В нашей работе для оценки поражения опорно-двигательного аппарата при гонартрозе использовались основные клинические параметры ОА коленного сустава: ВАШ - интенсивность боли в суставах в покое и при движении; индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Osteoarthritis Index) – опросник для самостоятельной оценки болевого синдрома, скованности и ограничения движения в суставах; индекс Лекена, определяющий функцию и ригидность коленных суставов. По болевому синдрому, который усиливается к утру, а также в состоянии покоя можно говорить о наличии воспаления в суставах, что подтверждалось ультразвуковым исследованием коленных суставов. Так же всем пациентам проводилась рентгенография коленных суставов в двух проекциях для подтверждения стадии гонартроза. Помимо этого проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов, определение содержания в сыворотке крови ХГП-39, липидного профиля, СРБ, СОЭ.

Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ Хаскиссона) [Huskisson E.S., 1982; Bellamy K, 1993], предназначена для оценки интенсивности болевого синдрома в суставах в состоянии покоя и при ходьбе у пациентов с суставным синдромом. Данная шкала - это горизонтальная линия длиной в 100 мм (0 мм – отсутствие боли, 100мм – интенсивный болевой синдром). Больной самостоятельно показывает интенсивность боли и скованности на данной шкале.

Помимо ВАШ боль, а также ограничение движения в суставах измерялось с использованием шкал WOMAC и Лекена.

Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index). Опросник WOMAC предназначен для пациентов с гонартрозом и коксартрозом, который определяет болевой синдром, скованность и функциональное ограничение суставов. Данная анкета включает в себя 24 специально разработанных вопросов, на которые пациент самостоятельно отвечает, заполняя опросник, при этом используя ВАШ. В последующем полученные результаты суммируются.

Индекс Лекена. Альгофункциональный индекс Лекена разработан для больных, страдающих ОА коленного сустава. Анкета состоит из вопросов, разделенных на три группы. Первая группа - вопросы, которые оценивают боль в суставах или дискомфорт в них, вторая группа вопросов предназначена для оценки максимальной дистанции движений, третья группа, характеризует двигательную активность в течении дня. Данные вопросы оценивают в баллах, а затем суммируются.

Рентгенография коленных суставов. При исследовании пациентов, учитывая рекомендации ВОЗ, разработанные в 1994 г., проводилось рентгенологическое исследование коленных суставов в двух проекциях – прямой и боковой. Рентгенографию коленных суставов проводили с помощью аппарата «Arelem» (с цифровой радиологической системой FLASH 1500, Франция). В медиальных и латеральных отделах коленных суставов измеряли степень сужения суставной щели, наличие остеофитов (котские разрастания), краевых дефектов и кистовидные просветления обнаруживаемые в костной ткани.

Ультразвуковое исследование суставов. Пациентам, вошедшим в исследование проводили УЗИ на аппарате Toshiba Hario (Япония) с использованием высокочастотного линейного датчика с частотой 7,5 - 8,5 мГц в поперечном и продольном положениях датчика по передней, боковым и задней поверхностям коленного сустава. УЗИ применяли для выявления

воспалительных явлений в суставах. Пациент находился в горизонтальном положении с разогнутыми ногами. С помощью УЗИ выявляют толщину суставного хряща, состояние синовия, супрапателлярной сумки, оценивают степень повреждения менисков, связочного аппарата коленного сустава.

Ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов проводилось с помощью ультразвукового аппарата LOGIQ F6. Данное исследование сосудов основано на эффекте Допплера.

Различают УЗДГ сосудов головного мозга (транскраниальное УЗДГ) и УЗДГ сосудов шеи (УЗДГ брахиоцефальных сосудов). Очень часто эти два исследования проводятся вместе, что создает целостное представление о сосудах снабжающих головной мозг кровью. Методика включает в себя исследование сонных артерий, подключичных и позвоночных артерий, вен шеи, а также магистральных артерий головного мозга.

Изображение при ультразвуковых исследованиях сосудов головы и шеи получается за счет того, что ультразвуковые волны, излучаемые специальными УЗ датчиками, проходя сквозь кровеносный сосуд, по-разному отражаются от клеток крови (эритроцитов), в зависимости от того как они перемещаются внутри сосуда (зависит от направления и скорости кровотока). Отраженные волны улавливаются УЗИ датчиком и после преобразования в электрические импульсы отображаются на мониторе в режиме реального времени в виде графиков и цветных фотографий, которые представляют поток крови через кровеносные сосуды. УЗДГ сосудов позволяет увидеть в режиме реального времени сосуды «изнутри», тем самым, давая возможность определить изменения кровотока в сосудах связанные со спазмом, сужением или тромбозом.

Во время доплерографии можно изучить только одну функцию - проходимость сосуда. Кроме того, в клинике выполняется дуплексное сканирование сосудов (УЗДС), который позволяет определить одновременно две функции - исследовать анатомию сосудов и оценить скорость кровотока, а также триплексное сканирование - изучение трех функций, в том числе:

исследование анатомии сосудов; оценка кровотока; точная оценка проходимости сосудов в цветовом режиме.

Человеческий ХГП-39 (НС gr-39), это гликопротеин с м.м. массой 40 кДа, впервые был выявлен в молозиве у коров. Он продуцируется хондроцитами, синовиальными клетками, активированными макрофагами, нейтрофилами и клетками остеосаркомы (MG-63). Роль ХГП-39 до сих пор точно не известна, характер его экспрессии и наблюдаемая ассоциация с активностью различных заболеваний свидетельствуют о его участии в процессе ремоделирования ткани. Он содержит сайты связывания с гепарином и хитином и может быть аутоантигеном при ревматоидном артрите, остеоартрите. Первый метод определения ХГП-39 в сыворотке (и синовиальной жидкости) – метод РИА – был описан Johansen et al в 1993 году. РИА использовали в многочисленных клинических исследованиях, для определения возможности использования ХГП-39 в качестве маркера активности процесса деструкции сустава при ревматоидном артрите и остеоартрите, фиброза печени при алкогольном циррозе; выживания при рецидиве рака молочной железы или колоректального рака.

Содержание ХГП-39 определяли в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализатора (ИФА) с использованием стандартных наборов фирм «Био Хим Мак», Москва. Анализы проводились с помощью иммуноферментного анализатора «Alisei» через внешний персональный компьютер «Samsung». Иммуноферментный анализ - лабораторный иммунологический метод качественного или количественного определения различных соединений, макромолекул, вирусов и пр., в основе которого лежит специфическая реакция антиген-антитело. Выявление образовавшегося комплекса проводят с использованием фермента в качестве метки для регистрации сигнала.

Данный метод определения ХГП-39 основан на «сэндвич» методе иммуноферментного анализа в микропланшетном формате. Fab фрагмент моноклональных анти-хрящевого гликопротеина-39-антител, конъюгированных с биотином, связывается со стрептавидином,

сорбированным в лунках микропланшета, и захватывает ХГП-39, присутствующий в стандартах, контролях или образцах. Поликлональные антитела к ХГП-39, конъюгированные с щелочной фосфатазой, связываются с захваченным ХГП-39. Активность связанного фермента определяется с помощью субстрата р-нитрофенил фосфата. Концентрация ХГП-39 определяется по линейной калибровочной кривой.

Исследование содержания СРБ проводили при помощи иммунотурбидиметрии. Определение содержания холестерина, ЛПНП, ЛПВП в сыворотке крови проводили с помощью ферментативного фотометрического теста.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа «Microsoft Excel 2007» и «Statistica 10.0». С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах использовали t -критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для оценки разницы непараметрических критериев применяли критерий Манна-Уитни. Для статистического установления зависимостей проводили корреляционные исследования по Пирсону, а для оценки статистической значимости различий относительных показателей - χ^2 Пирсона. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность. При оценке величины коэффициента корреляции r использовались общепринятые критерии при $r < 0,4$ – связь слабая, при $0,6 < r < 0,8$ – средняя степень связи и при r в диапазоне от 0,8 до 0,95 – сильная степень связи.

С использованием прикладной программы KRelRisk 1.1 рассчитывался показатель относительного риска для изучаемого фактора.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты определения ХГП-39 в сыворотке больных остеоартритом

В настоящее время все больше появляется информации о неспецифических биологических маркерах воспаления, которые относятся к семейству цитокинов, регулирующие биологическую реакцию воспаления. К ним можно отнести - ХГП-39, который может играть немаловажную роль в развитии и прогрессировании ОА, атеросклероза.

У больных ОА коленного сустава выявлено увеличение ХГП-39 в сравнении с группой здоровых добровольцев. Данный показатель достоверно увеличивался как у лиц мужского, так и у лиц женского пола, в независимости от возрастных градаций, что служит основанием судить о наличии дегенеративно-дистрофического процесса ($p < 0,001$) (рис.4).

По мере нарастания степени тяжести ОА коленного сустава концентрация ХГП-39 в сыворотке крови достоверно увеличивалась ($p < 0,001$) (рис.5).

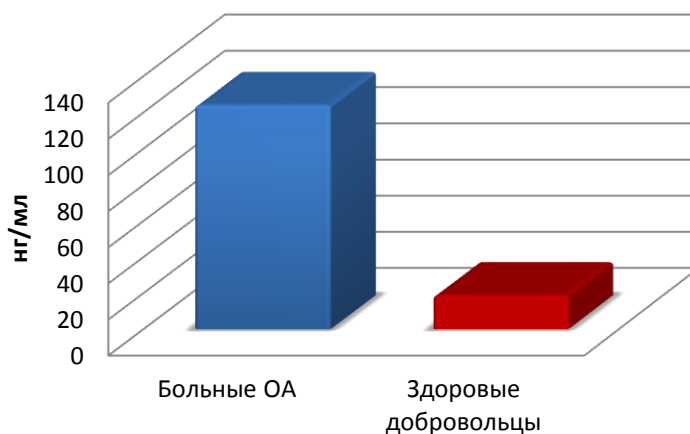


Рисунок 4. Концентрация хрящевого гликопротеина-39 в сыворотке крови у больных остеоартритом и в группе здоровых добровольцев ($p < 0,001$)

Наиболее высокий уровень ХГП-39 был у пациентов с III стадией гонартроза, сопровождающейся наличием реактивного синовита, в отличие от больных с той же рентгенологической стадией, но без реактивного

синовита. У больных с I – II рентгенологической стадией содержание ХГП-39 достоверно снижалось в сравнении с пациентами, имеющую III рентгенологическую стадию (рис.5,6, табл.7,8).

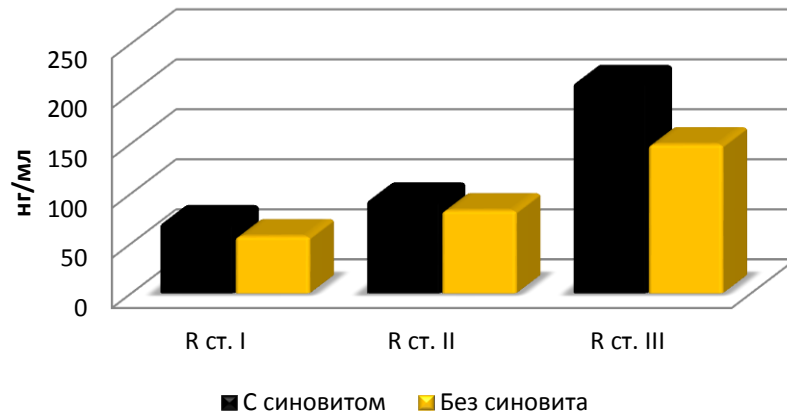


Рисунок 5. Оценка показателей хрящевого гликопротеина-39 у пациентов остеоартритом в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией в зависимости от стадии заболевания и наличия воспаления в суставе ($p < 0,001$).

Таблица 7

Оценка содержания хрящевого гликопротеина-39 в сыворотке крови больных остеоартритом в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией ($M \pm m$)

Показатель	ХГП-39	R- стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	124,01±6,56* (n=110)	65,28±1,99* (n=23)	87,64±1,79* (n=40)	192,22±6,52* (n=47)
Больные с синовитом, периартритом	144,58±9,53* (n=46)	71,02±2,10* (n=13)	93,79±2,97* (n=20)	211,28±5,91* (n=31)
Больные без синовита, периартрита	95,85±6,03* (n=44)	56,99±1,15* (n=10)	82,86±1,43* (n=18)	148,92±5,09* (n=16)
Здоровые добровольцы	18,83±1,29 (n=30)			

* - $p < 0,001$ – по сравнению с показателями здоровых добровольцев;
n – число обследованных.

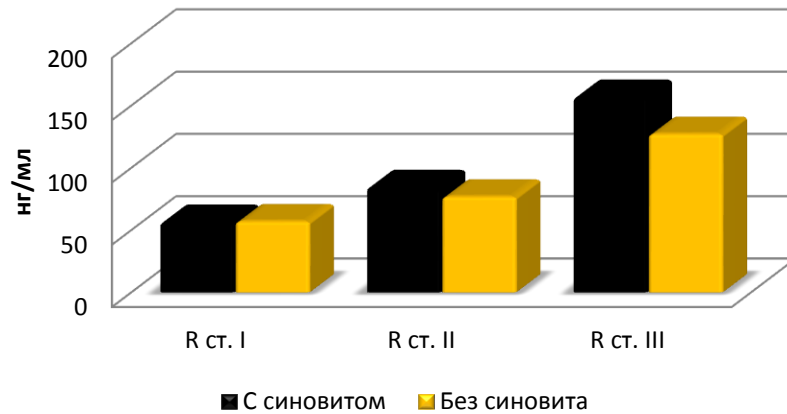


Рисунок 6. Оценка показателей хрящевого гликопротеина-39 у пациентов с остеоартритом без коморбидности в зависимости от стадии заболевания и наличия воспаления в суставе ($p < 0,001$)

Таблица 8

Оценка содержания хрящевого гликопротеина-39 в сыворотке крови больных остеоартритом без коморбидности ($M \pm m$)

Показатель	ХГП-39	R- стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	95,85±6,03* (n=30)	56,99±1,15* (n=9)	82,86±1,43* (n=12)	148,92±5,09* (n=9)
Больные с синовитом, периаартритом	106,40±7,77* (n=18)	56,68±4,34* (n=5)	84,56±1,53* (n=7)	157,0±3,49* (n=6)
Больные без синовита, периаартрита	77,77±7,64* (n=12)	57,07±1,16* (n=4)	76,9±1,15* (n=5)	127,22±6,15* (n=3)
Здоровые добровольцы	18,83±1,29 (n=30)			

* - $p < 0,001$ – по сравнению с показателями здоровых добровольцев; n – число обследованных.

3.2. Результаты оценки толщины КИМ ОСА у обследованных больных

В таблице 9 представлены результаты измерения толщины КИМ ОСА справа и слева у больных ОА в сочетании с ИБС, АГ.

Таблица 9

Оценка толщины комплекса интим-медиа общей сонной артерии у больных остеоартритом коленного сустава в сочетании ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	КИМ справа ОСА (мм)	КИМ слева ОСА (мм)
I стадия (n=23)	0,7±0,03	0,75±0,03
I стадия с синовитом (n=15)	0,71±0,03	0,76±0,03
I стадия без синовита (n=8)	0,68±0,04	0,73±0,04
II стадия (n=40)	0,81±0,03 p=0,0123*	0,87±0,03 p=0,0067*
II стадия с синовитом (n=17)	0,86±0,04 p=0,0063*	0,93±0,04 p=0,0024*
II стадия без синовита (n=23)	0,77±0,03 p=0,0844	0,82±0,03 p=0,0844
III стадия (n=47)	1,06±0,03 p=0,0001*	1,13±0,03 p=0,0001*
III стадия с синовитом (n=34)	1,11±0,04 p=0,0001*	1,2±0,04 p=0,0001*
III стадия без синовита (n=13)	0,94±0,02 p=0,00002*	0,98±0,03 p=0,0001*

*Достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА
n – число обследованных больных

Толщина КИМ ОСА справа и слева у пациентов основной группы достоверно увеличивалась в зависимости от стадии гонартрита. Наиболее высокие показатели были отмечены у пациентов с третьей стадией ОА, что

лишний раз подтверждает клиничко-патогенетические связи ОА и атеросклероза (табл.8).

В таблице 10 представлены результаты измерения толщины КИМ ОСА справа и слева у больных ОА без коморбидности.

Таблица 10

Оценка толщины комплекса интим-медиа общей сонной артерии у больных остеоартритом коленного сустава без коморбидности (M±m)

Показатель	КИМ справа ОСА (мм)	КИМ слева ОСА (мм)
I стадия (n=9)	0,61±0,03	0,67±0,03
I стадия с синовитом (n=5)	0,65±0,05	0,7±0,10
I стадия без синовита (n=4)	0,60±0,04	0,66±0,04
II стадия (n=12)	0,77±0,01 p=0,000036*	0,83±0,02 p=0,0002*
II стадия с синовитом (n=7)	0,77±0,02 p=0,044135*	0,82±0,02 p=0,2604
II стадия без синовита (n=5)	0,78±0,03 p=0,006982*	0,85±0,03 p=0,0052*
III стадия (n=9)	0,89±0,02 p=0,0001*	0,95±0,02 p=0,0001*
III стадия с синовитом (n=6)	0,90±0,02 p=0,0024*	0,96±0,02 p=0,0381*
III стадия без синовита (n=3)	0,87±0,03 p=0,001*	0,9±0,01 p=0,0006*

*Достоверность различий с показателями при I рентгенологической стадии ОА
n – число обследованных больных

Толщина КИМ ОСА справа и слева у пациентов ОА без коморбидности группы достоверно увеличивалась в зависимости от стадии гонартроза. Наиболее высокие показатели были отмечены также у пациентов с третьей стадией ОА (табл.10).

3.3. Оценка боли в покое и при ходьбе по ВАШ

У пациентов с ОА коленного сустава в начале нашего обследования среднее значение уровня боли в состоянии покоя составило $56,76 \pm 1,05$ мм (табл.11). Наиболее высокая интенсивность болевого синдрома в покое по ВАШ отмечена у пациентов с третьей стадией заболевания, сопровождающейся наличием синовита (рис.7).

Таблица 11

Оценка показателя визуально - аналоговой шкалы боли покоя у больных остеоартритом ($M \pm m$)

Показатель	ВАШ покоя (мм)	R-стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	$56,76 \pm 1,05$ (n=140)	$48,95 \pm 1,85$ (n=32)	$52,44 \pm 1,04$ (n=52)	$65,36 \pm 1,13$ (n=56)
Больные с синовитом, периаартритом	$60,35 \pm 1,35$ (n=82)	$52,69 \pm 2,57$ (n=18)	$55,36 \pm 1,52$ (n=27)	$67,12 \pm 1,36$ (n=37)
Больные без синовита, периаартрита	$51,84 \pm 1,32$ (n=58)	$43,56 \pm 1,17$ (n=14)	$50,17 \pm 1,18$ (n=25)	$61,36 \pm 1,52$ (n=19)

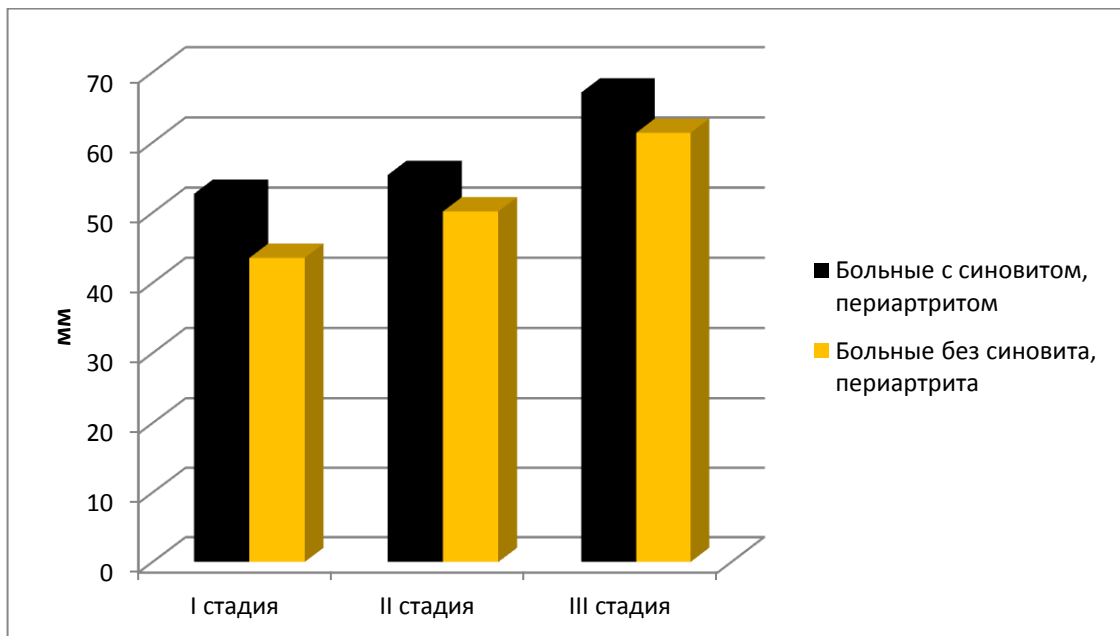


Рисунок 7. Сравнительная характеристика динамики боли по визуально-аналоговой шкале в покое у больных остеоартритом в зависимости от стадии заболевания и наличия воспаления в суставе

Всем больным определялся показатель ВАШ при ходьбе в зависимости от рентгенологической стадии и наличия воспаления в суставах (табл. 12, рис. 8).

Таблица 12

Оценка показателя визуально-аналоговой шкале боли при ходьбе у больных остеоартритом (M±m)

Показатель	ВАШ (мм)	R-стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	65,16±1,02 (n=140)	57,73±1,79 (n=32)	61,25±1,21 (n=52)	73,17±1,06 (n=56)
Больные с синовитом, периартритом	69,0±1,28 (n=82)	61,54±2,43 (n=18)	65,0±2,03 (n=27)	75,12±1,16 (n=37)
Больные без синовита, периартрита	59,89±1,24 (n=67)	52,22±1,21 (n=14)	58,33±1,07 (n=25)	68,73±1,62 (n=19)

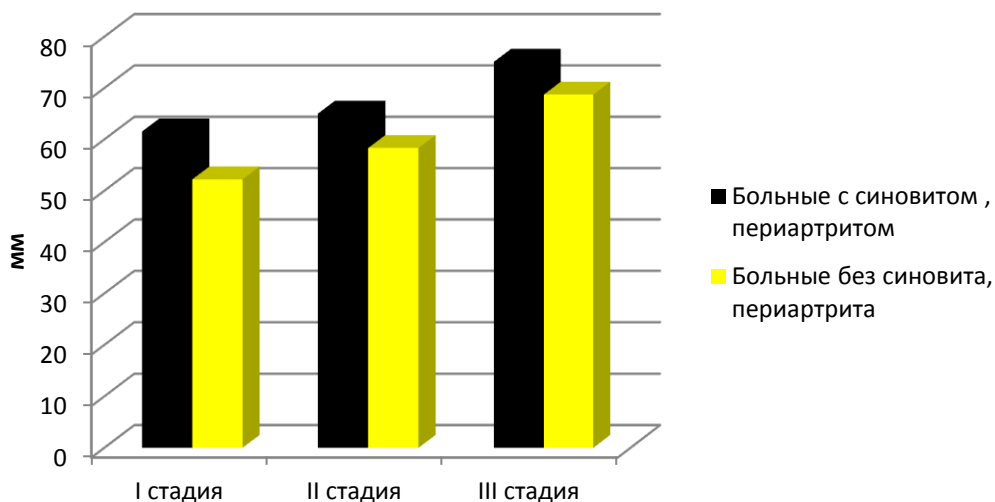


Рисунок 8. Сравнительная характеристика динамики боли по визуально-аналоговой шкале при ходьбе у больных остеоартритом в зависимости от стадии заболевания и наличия воспаления в суставе

3.4. Оценка функций коленных суставов при остеоартрите по индексу Лекена

В нашей работе одним из основных показателей оценки тяжести гонартроза был индекс Лекена, который позволяет оценить болевой синдром в суставах и степень функциональных нарушений. У пациентов с ОА коленного сустава оценка по анкете Лекена составила $9,04 \pm 0,27$ баллов. Наиболее высокий балл имелся у пациентов с третьей стадией остеоартроза коленных суставов, сопровождающейся наличием воспалительных явлений в них (табл.13, рис.9).

Таблица 13

Оценка суставного синдрома по шкале Лекена у больных остеоартритом ($M \pm m$)

Показатель	Индекс Лекена	R-стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	$9,04 \pm 0,27$ (n=140)	$6,41 \pm 0,22$ (n=32)	$7,88 \pm 0,20$ (n=52)	$11,69 \pm 0,23$ (n=56)
Больные с синовитом, периартритом	$9,69 \pm 0,38$ (n=82)	$6,69 \pm 0,35$ (n=18)	$8,21 \pm 0,35$ (n=27)	$12,08 \pm 0,26$ (n=37)
Больные без синовита, периартрита	$8,16 \pm 0,33$ (n=58)	$6,0 \pm 0,17$ (n=14)	$7,61 \pm 0,22$ (n=25)	$10,82 \pm 0,33$ (n=19)

n – число обследованных.

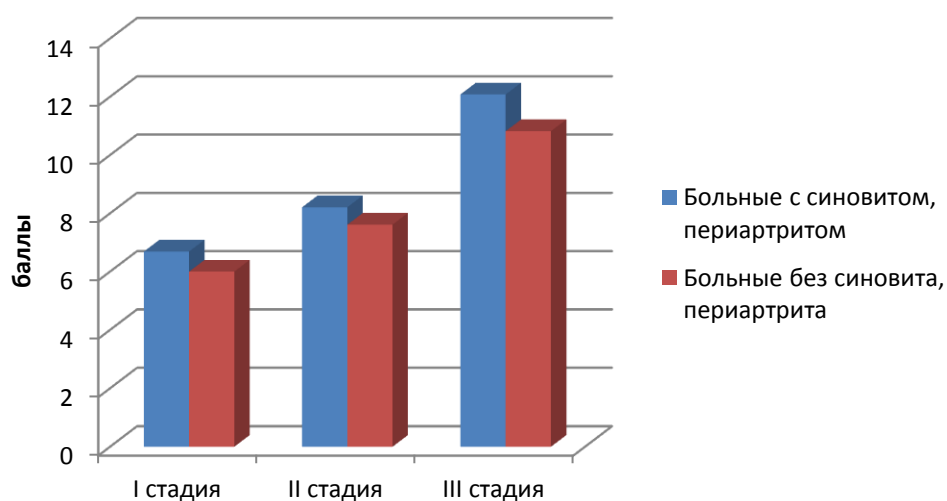


Рисунок 9. Оценка по шкале Лекена у больных остеоартритом в зависимости от стадии заболевания и наличия воспаления в суставе

3.5. Оценка суставного синдрома по индексу WOMAC

Одним из главных клинических показателей оценки проявлений гонартроза является шкала WOMAC глобальный. Этот параметр характеризует трудности в выполнении движения в повседневной деятельности. Он включает WOMAC выраженности боли, скованности, функциональной недостаточности суставов.

3.5.1. Оценка показателя WOMAC выраженности боли

Всем пациентам ОА коленного сустава в начале нашего обследования проводили подсчет по анкете WOMAC выраженности боли. Суммарное значение WOMAC составило $33,47 \pm 0,84$ мм. С увеличением степени тяжести ОА коленного сустава этот показатель увеличивался (табл.14, рис.10).

Таблица 14

Оценка индекса WOMAC выраженности боли (M±m)

Показатель	WOMAC (мм)	R-стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	$33,47 \pm 0,84$ (n=140)	$26,05 \pm 0,76$ (n=32)	$29,63 \pm 0,85$ (n=52)	$41,42 \pm 0,76$ (n=56)
Больные с синовитом, периаартритом	$34,81 \pm 1,15$ (n=82)	$27,23 \pm 1,10$ (n=18)	$29,5 \pm 1,62$ (n=27)	$41,72 \pm 0,91$ (n=37)
Больные без синовита, периаартрита	$31,63 \pm 1,18$ (n=58)	$24,33 \pm 0,71$ (n=14)	$29,72 \pm 0,88$ (n=25)	$40,73 \pm 1,43$ (n=19)

n – количество обследованных.

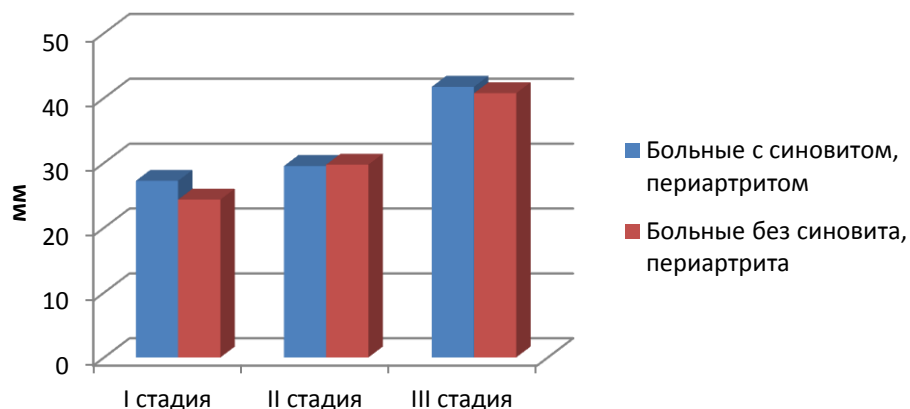


Рисунок 10. Оценка по анкете WOMAC выраженности боли в мм у больных остеоартритом

3.5.2. Оценка показателя WOMAC скованности

В нашей работе был проведен подсчет по индексу WOMAC скованности у пациентов ОА коленного сустава. WOMAC скованности коленных суставов составил $12,50 \pm 0,37$ мм. По мере нарастания степени тяжести, явлений синовита данный показатель увеличивался. Однако у больных с III, II рентгенологической стадией без реактивного синовита данный показатель был выше, в отличие от больных с той же стадией, но с наличием синовита, периартрита (рис.11, табл.15).

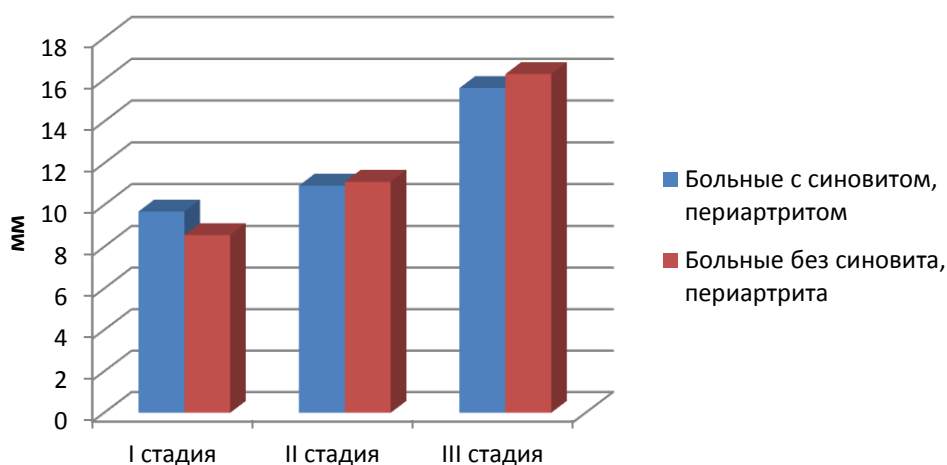


Рисунок 11. Оценка по шкале WOMAC скованности в мм у больных остеоартритом

Таблица 15

Оценка индекса WOMAC скованности ($M \pm m$)

Показатель	WOMAC (мм)	R-стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	$12,50 \pm 0,37$ (n=140)	$9,23 \pm 0,32$ (n=32)	$11,03 \pm 0,42$ (n=52)	$15,81 \pm 0,38$ (n=56)
Больные с синовитом, периартритом	$12,87 \pm 0,46$ (n=82)	$9,69 \pm 0,43$ (n=18)	$10,93 \pm 0,61$ (n=27)	$15,6 \pm 0,37$ (n=37)
Больные без синовита, периартрита	$12,0 \pm 0,62$ (n=58)	$8,56 \pm 0,38$ (n=14)	$11,11 \pm 0,59$ (n=25)	$16,27 \pm 0,94$ (n=19)

n- количество обследованных.

3.5.3. Оценка показателя WOMAC функциональной недостаточности

Для оценки функциональных нарушений суставов мы изучали динамику индекса WOMAC. У пациентов с ОА коленного сустава среднее значение функциональной недостаточности WOMAC составило $132,64 \pm 2,10$ мм. По мере нарастания рентгенологической стадии гонартроза WOMAC функциональной недостаточности увеличивался. Максимальное значение данного показателя было у больных с третьей стадией ОА коленного сустава с наличием синовита (табл.16, рис.12).

Таблица 16

Оценка индекса WOMAC функциональной недостаточности ($M \pm m$)

Показатель	WOMAC (мм)	R-стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	$132,64 \pm 2,10$ (n=140)	$118,86 \pm 2,87$ (n=32)	$120,97 \pm 2,54$ (n=52)	$151,44 \pm 1,72$ (n=56)
Больные с синовитом, периаартритом	$140,38 \pm 2,36$ (n=82)	$125,77 \pm 3,62$ (n=18)	$130,29 \pm 3,10$ (n=27)	$153,64 \pm 2,0$ (n=37)
Больные без синовита, периаартрита	$122,05 \pm 3,05$ (n=58)	$108,89 \pm 1,82$ (n=14)	$113,72 \pm 2,86$ (n=25)	$146,45 \pm 2,92$ (n=19)

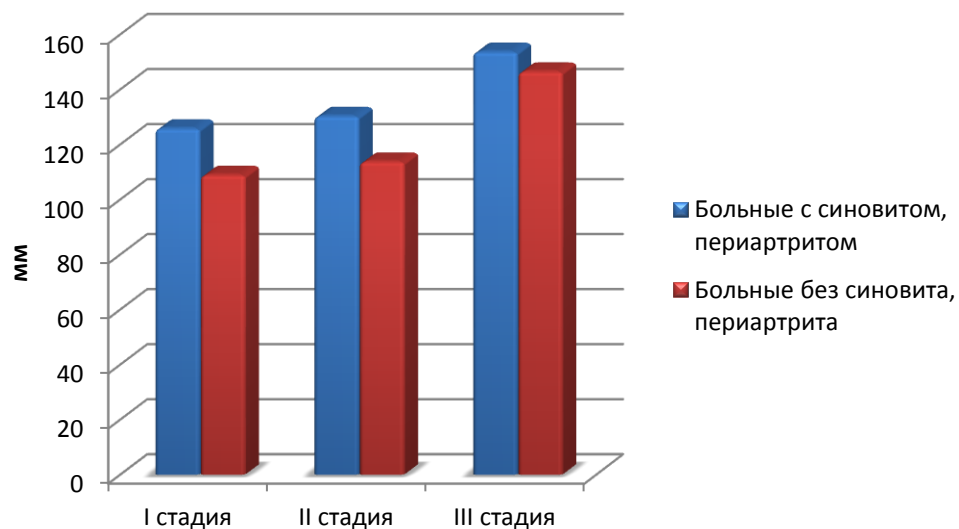


Рисунок 12. Оценка по шкале WOMAC функциональной недостаточности в мм у больных остеоартритом

3.5.4. Оценка показателя WOMAC глобальный

У наших больных проведен подсчет по индексу WOMAC глобальный (табл.17, рис.13).

Таблица 17

Оценка индекса WOMAC глобальный (M±m)

Показатель	WOMAC (мм)	R-стадии		
		I ст.	II ст.	III ст.
Среднее значение	178,50±3,10 (n=140)	154,14±3,51 (n=32)	161,53±3,30 (n=52)	208,47±2,19 (n=56)
Больные с синовитом, периаартритом	187,81±3,79 (n=82)	162,69±4,40 (n=18)	169,79±4,93 (n=27)	210,96±2,72 (n=37)
Больные без синовиита, периаартрита	165,76±4,50 (n=58)	141,78±2,20 (n=14)	155,11±3,92 (n=25)	202,82±3,20 (n=19)

n–количество обследованных.

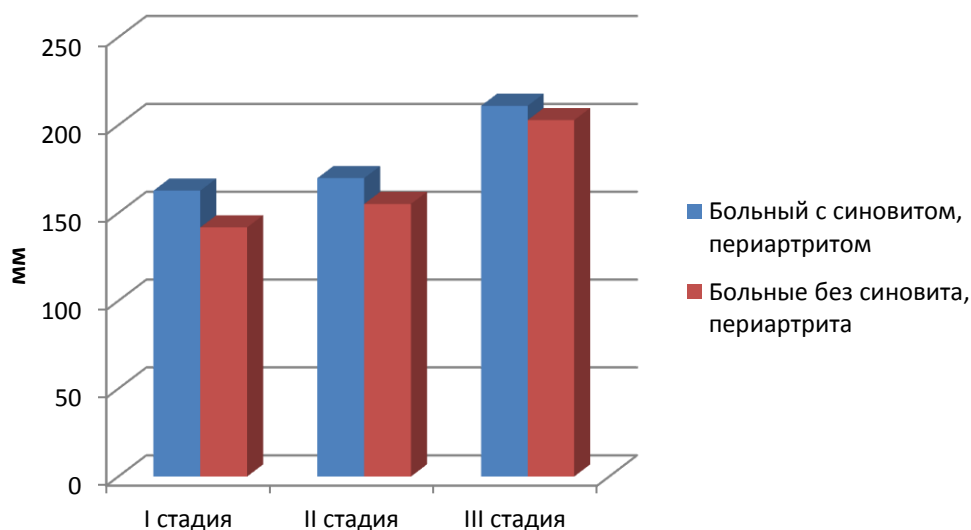


Рисунок 13. Динамика по шкале WOMAC глобальный в мм у больных остеоартритом

Индекс Лекена, WOMAC выраженности боли, WOMAC скованности достоверно увеличивался в зависимости от нарастания стадии гонартроза.

Клинические параметры такие как - ВАШ боли покоя, ВАШ при ходьбе, WOMAC функциональной недостаточности, WOMAC глобальный достоверно возрастали у больных страдающих третьей стадией ОА

коленного сустава. Данные показатели у больных со второй стадией гонартроза в нашем исследовании не имели достоверности (табл.18).

Таблица 18

Оценка клинических параметров в зависимости от рентгенологической стадии у больных остеоартритом (M±m)

Клинические параметры	R-ст. I	R-ст. II	R-ст. III
Индекс Лекена	6,41±0,22 (n=32)	7,88±0,20 (n=52) p=0,0025	11,69±0,23 (n=56) p=0,0000
WOMAC выраженности боли (мм)	26,05±0,76 (n=32)	29,63±0,85 (n=52) p=0,13275	41,42±0,76 (n=56) p=0,0000
WOMAC скованности (мм)	9,23±0,32 (n=32)	11,03±0,42 (n=52) p=0,0605	15,81±0,38 (n=56) p=0,0000
WOMAC функционально й недостаточности (мм)	118,86±2,87 (n=32)	120,97±2,54 (n=52) p=0,31	151,44±1,72 (n=56) p=0,0000
WOMAC глобальный (мм)	154,14±3,51 (n=32)	161,53±3,30 (n=52) p=0,0298	208,47±2,19 (n=56) p=0,0000
ВАШ боли покоя (мм)	48,95±1,85 (n=22)	52,44±1,04 (n=52) p=0,1858	65,36±1,13 (n=56) p=0,0000
ВАШ боли при ходьбе (мм)	57,73±1,79 (n=32)	61,25±1,21 (n=52) p=0,14335	73,17±1,06 (n=56) p=0,0000

n – количество обследованных больных.

p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

p-разница незначима

3.6 Оценка липидного спектра у больных остеоартрита коленного сустава без коморбидности в зависимости от стадии болезни.

Для современной практической медицины характерна коморбидность - сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний. Всем больным с ОА коленного сустава без коморбидности мы определяли липидный спектр - холестерин, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды, КА.

В таблице 19 представлены результаты исследования липидного профиля у больных ОА с первой стадией заболевания без коморбидности.

Таблица 19

Оценка липидного спектра у больных остеоартритом коленных суставов первой стадии без коморбидности (M±m)

Показатель	Холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды	КА
I стадия (n=9)	5,34±0,14	3,37±0,25	1,27±0,02	1,31±0,12	3,19±0,12
синовит (n=5)	5,48±0,07	3,58±0,04	1,28±0,01	1,34±0,02	3,32±0,06
безсиновита (n=4)	5,20±0,21	3,15±0,45	1,27±0,02	1,27±0,17	3,07±0,18

n-количество больных

Изменения в липидном спектре у больных со второй рентгенологической стадией гонартроза не имело достоверности. Лишь у пациентов с синовитом триглицериды (p=0,0111) и КА (p=0,0078) достоверно увеличивался (табл.20).

Таблица 20

Оценка липидного спектра у больных остеоартритом коленных суставов второй стадии без коморбидности(M±m)

Показатель	Холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды	КА
II стадия (n=12)	5,56±0,11 p=0,4417	3,72±0,13 p=0,4775	1,21±0,02 p=0,0804	1,79±0,12 p=0,17725	3,60±0,07 p=0,0723
синовит (n=7)	5,70±0,10 p=0,1386	3,65±0,16 p=0,7452	1,24±0,02 p=0,1580	1,87±0,14 p=0,0111	3,60±0,06 p=0,0078
без синовита (n=5)	5,09±0,22 p=0,7449	3,98±0,10 p=0,2128	1,11±0,04 p=0,0029	1,53±0,28 p=0,3323	3,60±0,29 p=0,1368

p – достоверность различий по сравнению со здоровыми добровольцами; **p-разница незначима**
n-количество больных

Из таблицы 21 видно, что такие значения, как холестерин ($p=0,0159$), триглицериды ($p=0,0027$), КА ($p=0,0148$) у данной группы больных повышался достоверно в сравнении с пациентами, имевших первую стадию гонартроза вне зависимости от синовита, что может говорить о наличии дислипидемии у них. Имело место статистически недостоверное изменение ЛПНП ($p=0,1711$) и ЛПВП ($p=0,3736$) у больных с третьей стадией гонартроза.

Таблица 21

Оценка липидного спектра у больных остеоартритом коленных суставов третьей стадии без коморбидности ($M \pm m$)

Показатель	Холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды	КА
III стадия (n=9)	6,55±0,12 $p=0,0159$	4,18±0,28 $p=0,1711$	1,18±0,03 $p=0,3736$	2,36±0,14 $p=0,0027$	4,60±0,21 $p=0,0148$
III стадия с синовитом (n=6)	6,72±0,10 $p=0,0000$	4,02±0,37 $p=0,2686$	1,15±0,03 $p=0,0030$	2,35±0,20 $p=0,0002$	4,89±0,20 $p=0,0000$
III стадия без синовита (n=3)	5,09±0,22 $p=0,0317$	4,62±0,06 $p=0,0737$	1,26±0,01 $p=0,7441$	2,38±0,16 $p=0,0052$	3,83±0,08 $p=0,0295$

p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

p-разница незначима

n-количество больных

При анализе липидного спектра крови по стадиям ОА коленного сустава без коморбидности показатель общего холестерина, триглицеридов и КА достоверно увеличивался у пациентов с третьей стадией гонартроза в сравнении с пациентами первой стдией ОА коленного сустава, что говорит о том, что дислипипротейнемия может играть определенную роль в патогенезе ОА. Дислипидемия индуцирует нарушение клеточного метаболизма в хряще (рис.14).

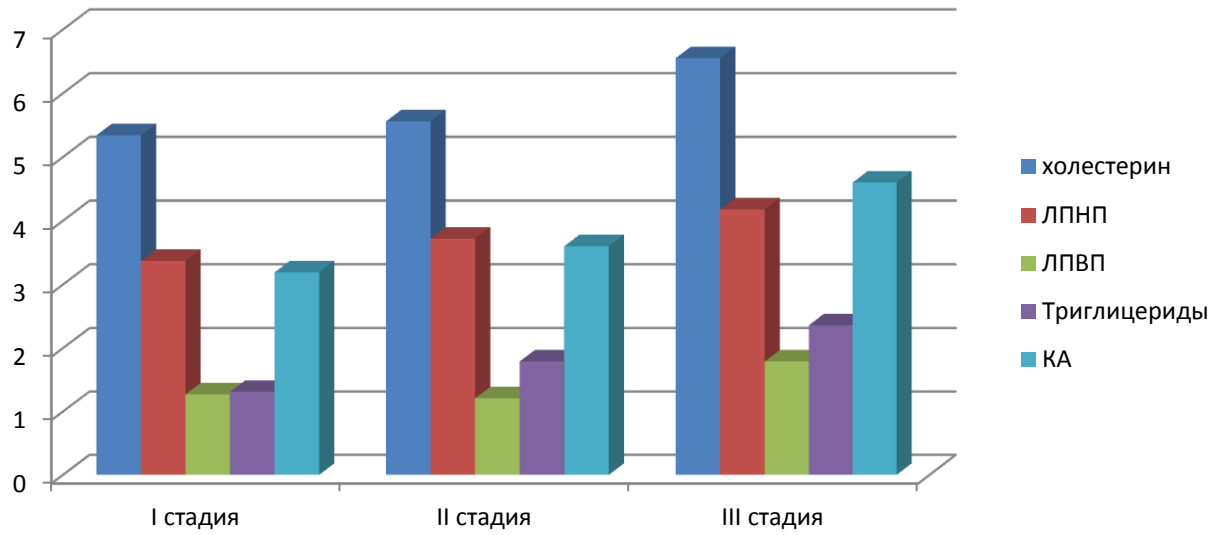


Рисунок 14. Оценка липидного спектра у больных остеоартритом коленных суставов без коморбидности в зависимости от стадии болезни.

3.7 Оценка липидного спектра у больных ОА коленных суставов в сочетании с ИБС, АГ в зависимости от стадии заболевания

У 110 обследованных больных ОА в сочетании с ИБС, АГ мы определяли показатели липидного спектра сыворотке крови.

В таблице 22 представлены результаты липидного профиля у больных с первой стадией гонартроза. Выявлено изменение всех определяемых показателей.

Таблица 22

Оценка липидного спектра у больных остеоартритом коленных суставов первой стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	Холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды	КА
I стадия (n=23)	5,03±0,10	3,43±0,03	1,26±0,01	1,71±0,17	2,94±0,10
I стадия с синовитом (n=13)	5,35±0,06	3,50±0,00	1,24±0,02	2,26±0,06	3,23±0,08
I стадия без синовита (n=10)	4,57±0,10	3,32±0,05	1,28±0,01	0,92±0,19	2,53±0,10

n-количество больных

У больных, имевших вторую стадию гонартроза, выявлено статистически достоверное увеличение некоторых показателей липидного спектра, в частности, повышение общего холестерина ($p=0,0026$), ЛПНП ($p=0,0000$), триглицеридов ($p=0,0013$). Имело место быть статистически недостоверное изменение ЛПВП ($p=0,0871$) и КА ($p=0,0732$).

У пациентов третьей стадией ОА коленного сустава выявлено достоверное изменение всех показателей липидного спектра, в частности, статистически достоверное повышение общего холестерина сыворотке крови вне зависимости от наличия синовита ($p=0,0000$), ЛПНП ($p=0,0000$), триглицеридов ($p=0,0000$), КА ($p=0,0000$), повышение ЛПВП ($p=0,0043$), что говорит о наличии дислипидемии у данной группы пациентов (табл.24).

Таблица 23

Оценка липидного спектра у больных остеоартритом коленных суставов второй стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	Холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды	КА
II стадия (n=40)	5,34±0,07 p=0,0026	3,55±0,01 p=0,0000	1,24±0,01 p=0,0871	12,32±0,05 p=0,0013	3,22±0,12 p=0,0732
II стадия с синовитом (n=20)	5,64±0,07 p=0,0049	3,59±0,01 p=0,0000	1,21±0,01 p=0,0886	2,49±0,03 p=0,0025	3,65±0,06 p=0,0002
II стадия без синовита (n=20)	5,10±0,08 p=0,0003	3,52±0,01 p=0,0000	1,26±0,01 p=0,0856	2,19±0,07 p=0,0000	2,89±0,16 p=0,1461

p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

p-разница незначима

n-количество больных

Таблица 24

Оценка липидного спектра у больных остеоартритом коленных суставов третьей стадии в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	Холестерин	ЛПНП	ЛПВП	Триглицериды	КА
III стадия (n=47)	6,61±0,08 p=0,0000	3,84±0,03 p=0,0000	1,20±0,01 p=0,0043	2,66±0,03 p=0,0000	4,51±0,08 p=0,0000
III стадия с синовитом (n=31)	6,80±0,07 p=0,0000	3,92±0,04 p=0,0000	1,20±0,01 p=0,0081	2,75±0,03 p=0,0000	4,70±0,07 p=0,0000
III стадия без синовита (n=16)	6,19±0,13 p=0,0000	3,66±0,03 p=0,0000	1,21±0,01 p=0,0005	2,44±0,04 p=0,0000	4,09±0,11 p=0,0000

p – достоверность различий по сравнению с контрольной группой

n-количество больных

Анализируя данные липидного профиля пациентов с ОА коленного сустава в сочетании с ИБС, АГ выявлена дисрегуляция липидного гомеостаза, особенно у больных, страдающих третьей стадией гонартроза,

которая может быть одним из лидирующих патофизиологических механизмов развития ОА и атеросклероза (рис. 15).

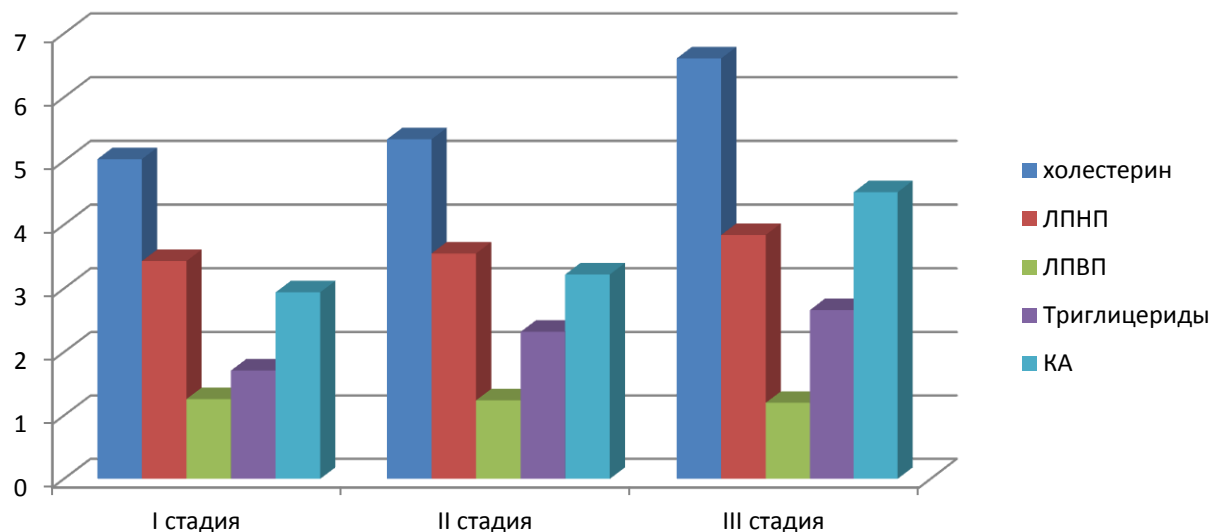


Рисунок 15. Оценка липидного спектра у больных гонартрозом в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией в зависимости от стадии болезни.

У 110 больных ОА коленного сустава в сочетании ИБС, АГ определялся уровень ХГП-39, СРБ, СОЭ, холестерин, КА в зависимости от стадии гонартроза и наличия воспалительных изменений в суставах.

В таблице 25 представлены результаты определения данных параметров у пациентов с первой стадией гонартроза.

Таблица 25

Сравнительная концентрация маркеров воспаления, липидного спектра в крови у пациентов с первой стадией остеоартрита коленных суставов в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	ХГП-39	СРБ	СОЭ	ХС	КА
I стадия (n=23)	65,28±1,99	5,06±0,10	15,05±0,58	5,03±0,10	2,94±0,10
с синовитом (n=13)	71,02±2,1	5,36±0,08	17,00±0,28	5,35±0,06	3,23±0,08
без синовита (n=10)	56,99±1,15	4,62±0,11	12,22±0,57	4,57±0,10	2,53±0,10

n-количество больных

У пациентов, имевших вторую стадию гонартроза выявлено достоверно увеличение ХГП-39 ($p=0,0000$), СРБ ($p=0,0173$), холестерина ($p=0,026$), витамина С ($p=0,0001$) в сравнении с показателями ОА коленного сустава первой стадии. Статистически значимой разницы не было у таких показателей как СОЭ ($p=0,0393$), а также КА ($p=0,0801$). Следует отметить, что больные со второй стадией ОА коленного сустава, протекающего с явлениями синовита имели достоверность результатов по всем основным лабораторным параметрам нашего исследования ХГП-39 ($p=0,0000$), СРБ ($p=0,0344$), СОЭ ($p=0,0056$), холестерин ($p=0,0049$), КА ($p=0,0002$ что лишний раз доказывает о роли воспаления в развитии патогенеза ОА и атеросклероза (табл. 26)

Таблица 26

Сравнительная концентрация ХГП-39, СРБ, СОЭ, липидного спектра крови у пациентов со второй стадией остеоартроза коленных суставов в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	ХГП-39	СРБ	СОЭ	ХС	КА
II стадия (n=40)	87,64±1,79 $p=0,0000$	5,37±0,06 $p=0,0173$	15,66±0,52 $p=0,0393$	5,34±0,07 $p=0,0026$	3,22±0,12 $p=0,0801$
Больные с синовитом (n=20)	93,79±2,97 $p=0,0000$	5,59±0,06 $p=0,0344$	18,43 ±0,37 $p=0,0056$	5,64±0,07 $p=0,0049$	3,65±0,06 $p=0,0002$
Больные без синовита (n=18)	82,86±1,43 $p=0,0000$	5,20±0,07 $p=0,0002$	13,50 ±0,39 $p=0,073$	5,10±0,08 $p=0,0003$	2,89±0,16 $p=0,146$

p-достоверность по сравнению с показателями ОА I ст.

p – разница не значима

n-количество больных

Также нами была высчитана достоверность различий между пациентами первой и третьей стадией гонартроза. ХГП-39 ($p=0,0000$), СРБ ($p=0,0000$), СОЭ ($p=0,0093$), холестерин ($p=0,0000$), КА ($p=0,0000$) ($p=0,0000$) имели достоверность различий в сравнении показателями первой стадией

ОА коленного сустава вне зависимости от наличия воспалительных явлений в суставах (табл.27)

Таблица 27

Сравнительная концентрация ХГП-39, СРБ, СОЭ, липидного спектра в крови у пациентов с третьей стадией остеоартрита коленных суставов в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией (M±m)

Показатель	ХГП-39	СРБ	СОЭ	ХС	КА
III стадия (n=47)	192,22±6,52 p=0,0000	6,58±0,09 p=0,0000	19,25±0,69 p=0,00093	6,61±0,08 p=0,0000	4,51±0,08 p=0,0000
Больные с синовитом (n=31)	211,28 ±5,91 p=0,0000	6,84 ±0,06 p=0,0000	21,48±0,52 p=0,0000	6,8 ±0,07 p=0,0000	4,7 ±0,07 p=0,0000
Больные без синовита (n=16)	148,92±5,09 p=0,0000	6,01 ±0,15 p=0,0000	14,18±0,5 p=0,0187	6,19±0,13 p=0,0000	4,09±0,11 p=0,0000

p-достоверность по сравнению с показателями ОА I ст.

n-количество больных

У пациентов страдающих ОА коленного сустава без коморбидности мы определяли уровень ХГП-39, СРБ, холестерина, КА и СОЭ. В табл.28 представлены результаты определения данных параметров у больных первой стадией гонартроза с синовитом и без воспалительных изменений в суставах.

Таблица 28

Сравнительная концентрация маркеров воспаления, липидного спектра в крови у пациентов с первой стадией остеоартрита коленных суставов без коморбидности (M±m)

Показатель	ХГП-39	СРБ	СОЭ	ХС	КА
I стадия (n=9)	56,99±1,15	4,89±0,14	14,00±1,03	5,23±0,17	3,11±0,14
Больные с синовитом (n=5)	56,68 ±4,34	4,95 ±0,25	17,5±0,5	5,33±0,04	3,24 ±0,2
Больные без синовита (n=4)	57,07±1,16	4,88±0,18	13,00±1,02	5,2±0,21	3,07±0,18

n-количество больных

Достоверное увеличение показателей, таких как, ХГП-39 ($p=0,0000$), СОЭ ($p=0,0427$) выявлено у больных со второй стадией ОА коленного сустава без коморбидности в сравнении с показателями первой стадии. Холестерин ($p=0,4418$), КА ($p=0,0723$), СРБ ($p=0,0584$) не имели статистически значимых различий. У пациентов со второй стадией ОАКС, протекающего без воспалительных изменений, достоверность результатов имела лишь у таких показателей как ХГП-39 ($p=0,0000$), а СРБ ($p=0,1168$), СОЭ ($p=0,0172$), холестерин ($p=0,7449$) и КА ($0,1368$) не имели достоверных изменений. Однако, у пациентов с воспалительными изменениями в суставах достоверность данных параметров имела, за исключением общего холестерина крови ($p=0,1386$) таблицы 30.

Таблица 30

Сравнительная концентрация маркеров воспаления, СОЭ, липидного спектра в крови у пациентов со второй стадией остеоартрита коленных суставов без коморбидности (М±м)

Показатель	ХГП-39	СРБ	СОЭ	ХС	КА
II стадия (n=12)	82,86±1,43 $p=0,0000$	5,41±0,04 $p=0,0584$	17,72±0,40 $p=0,0427$	5,56±0,11 $p=0,4418$	3,60±0,07 $p=0,0723$
Больные с синовитом (n=7)	84,56 ±1,53 $p=0,0000$	5,44 ±0,05 $p=0,0001$	18,21±0,41 $p=0,0172$	5,7 ±0,1 $p=0,1386$	3,6 ±0,06 $p=0,0078$
Больные без синовита (n=5)	76,9 ±1,15 $p=0,0000$	5,29 ±0,04 $p=0,1168$	16,00±0,58 $p=0,0681$	5,09 ±0,22 $p=0,7449$	3,6 ±0,29 $p=0,1368$

p-достоверность по сравнению с показателями ОА I ст.

p – разница не значима

n-количество больных

Анализируя таблицу 31, у больных, имевших третью стадию гонартроза выявлено статистически достоверные изменения всех показателей вне зависимости от воспалительных изменений в суставах: ХГП-39 ($p=0,0000$), СРБ ($p=0,0047$), СОЭ ($p=0,0145$), холестерин ($p=0,0159$), КА ($p=0,0148$).

Таблица 31

Сравнительная концентрация маркеров воспаления, липидного спектра в крови у пациентов с третьей стадией остеоартрита коленных суставов без коморбидности (M±m)

Показатель	ХГП-39	СРБ	СОЭ	ХС	КА
III стадия (n=9)	148,92±5,09 p=0,0000	6,03±0,08 p=0,0047	20,55±0,68 p=0,0145	6,55±0,12 p=0,0159	4,60±0,21 p=0,0148
Больные с синовитом (n=6)	157,0 ±3,49 p=0,0000	6,1 ±0,1 p=0,0000	21,75±0,37 p=0,0000	6,72 ±0,1 p=0,0000	4,89 ±0,2 p=0,0000
Больные без синовита (n=3)	127,22±6,15 p=0,0000	5,83±0,04 p=0,0093	17,33±0,33 p=0,0289	6,1 ±0,11 p=0,0317	3,83±0,08 p=0,0295

p-достоверность по сравнению с показателями ОА I ст.

n-количество больных

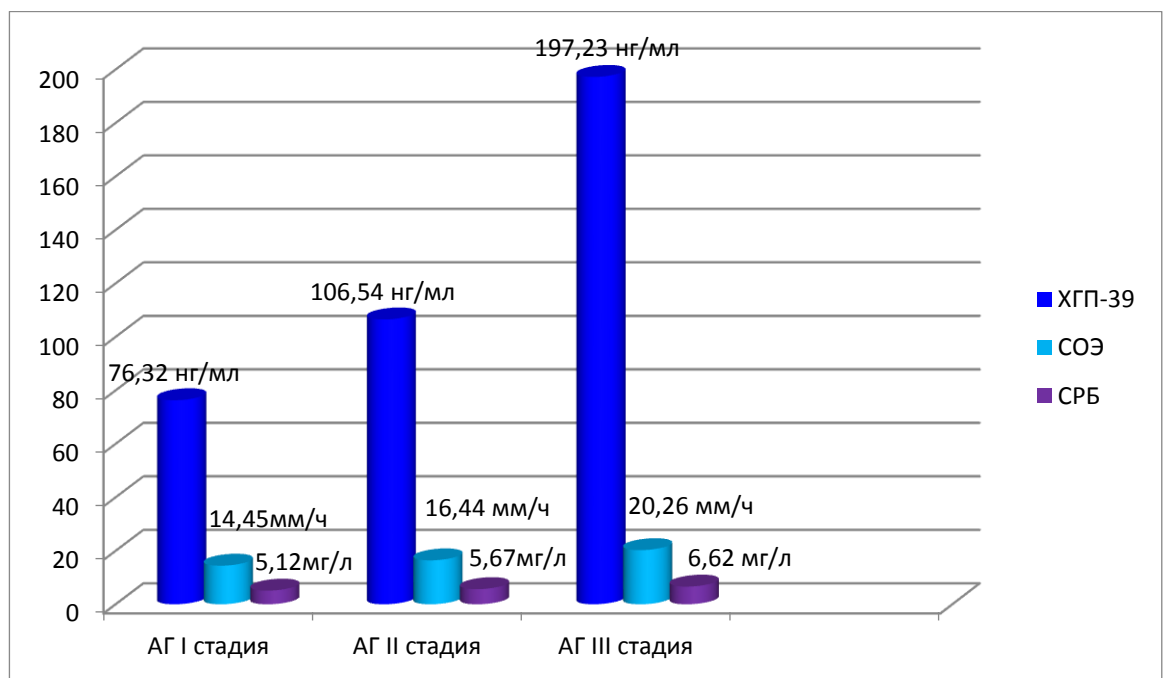


Рисунок 16. Уровни маркеров воспаления у пациентов остеоартритом в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией в зависимости от стадии артериальной гипертензии

ХГП-39, СОЭ, СРБ достоверно увеличивались в зависимости от стадии АГ. Наиболее высокие показатели были отмечены у пациентов с III стадией АГ ($p < 0,001$) (рис.16, табл.32).

Таблица 32

Сравнительная концентрация маркеров воспаления у пациентов с основной группы в зависимости от стадии артериальной гипертензии (M±m)

Показатель	ХГП-39	СОЭ	СРБ
АГ I стадия	76,32±5,7	14,45±0,58	5,12±0,11
АГ II стадия	106,54±6,5 $p=0,000896$	16,44±0,48 $p=0,010461$	5,67±0,08 $p=0,000152$
АГ III стадия	197,23±8,38 $p=0,0001$	20,26±0,68 $p=0,0001$	6,62±0,11 $p=0,0001$

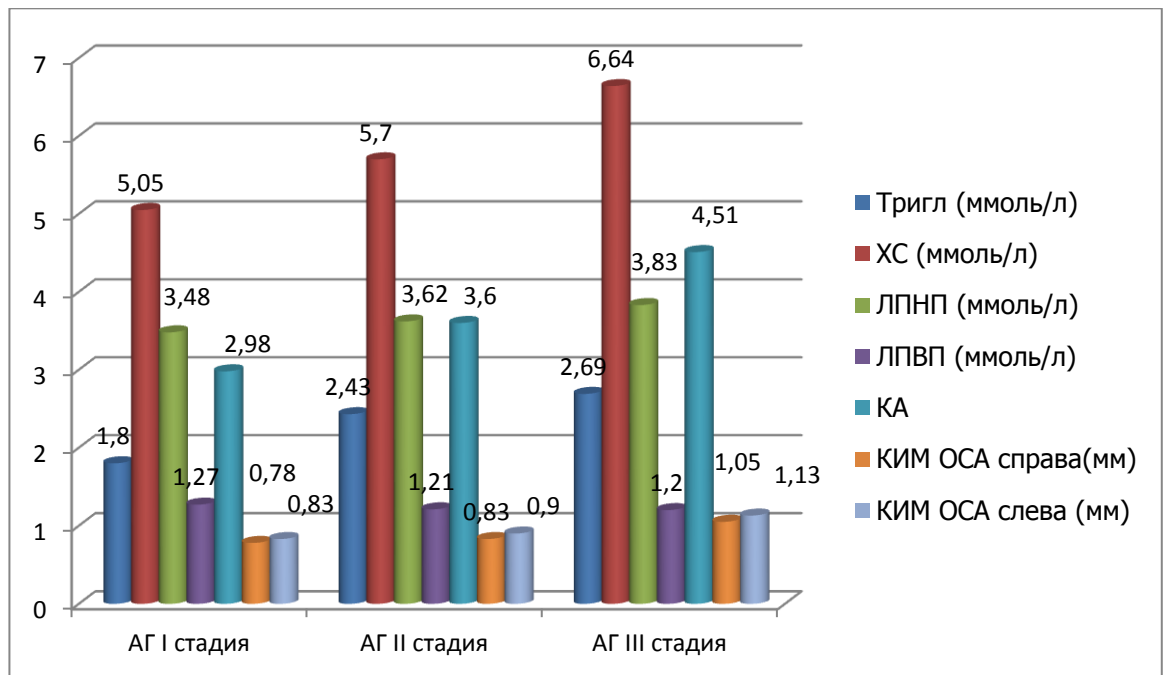


Рисунок 17. Уровни липидного спектра, толщины комплекса интим-медиа общей сонной артерии у пациентов с остеоартритом в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией в зависимости от стадии артериальной гипертензии

Как видно, из рисунка 17 все показатели липидного профиля достоверно увеличивались в зависимости от стадии АГ. Наиболее высокие

показатели были отмечены у больных, страдающих третьей стадией АГ. Лишь у больных со второй стадией АГ толщина КИМ ОСА справа ($p=0,243$), слева ($p=0,104$) не имело достоверности (рис. 17, табл.33).

Таблица 33

Сравнительная концентрация липидных параметров, толщины комплекса интим-медиа общей сонной артерии основной группы в зависимости от стадии артериальной гипертензии ($M \pm m$)

Показ.	Тригл.	Холестеринн	ЛПНП	ЛПВП	КА	КИМ справа	КИМ слева
АГ I стадия	1,8±0,14	5,05±0,10	3,48±0,03	1,27±0,01	2,98±0,09	0,78±0,03	0,83±0,03
АГ II стадия	2,43±0,03 $p=0,000045$	5,7±0,10 $p=0,000023$	3,62±0,03 $p=0,001631$	1,21±0,01 $p=0,000089$	3,60±0,13 $p=0,000229$	0,83±0,03 $p=0,24324$	0,9±0,03 $p=0,104186$
АГ III стадия	2,69±0,04 $p=0,001$	6,64±0,10 $p=0,0001$	3,83±0,04 $p=0,0001$	1,2±0,01 $p=0,00008$	4,51±0,11 $p=0,00001$	1,05±0,04 $p=0,000002$	1,13±0,04 $p=0,00001$

Анализируя таблицу 34 у пациентов основной группы (ОА в сочетании с ИБС, АГ) симптоматика гонартроза более выражена, а также показатели ХГП-39, СРБ, КА, толщины КИМ ОСА достоверно выше в сравнении с пациентами ОА без коморбидности. При сравнении такого показателя как СОЭ достоверность различий не было определено.

**Болевой синдром, показатели воспаления, липидного спектра у
обследованных больных (M±m)**

Показатель	ОА с коморбидностью (основная группа)	ОА без коморбидности (контрольная группа)	p
ВАШ боли покоя(мм)	56,76±1,05 (n=110)	51,045±1,18 (n=30)	p=0,0004
Ваш боли при ходьбе(мм)	65,16±1,02 (n=110)	59,5±1,09 (n=30)	p=0,0002
Индекс WOMAC(мм)	178,50±3,10 (n=110)	163,29±4,00 (n=30)	p=0,003
Индекс Лекена (баллы)	9,04±0,27 (n=110)	7,9±0,3 (n=30)	p=0,005
СОЭ(мм/ч)	16,94±0,41 (n=110)	17,46±0,47 (n=30)	p=0,4
СРБ (мг/л)	5,78±0,09 (n=110)	5,4±0,07 (n=30)	p=0,0011
ХГП-39 (нг/мл)	124,01±6,56 (n=110)	90,7±5,57 (n=30)	p=0,0002
КА	3,67±0,09 (n=110)	3,15±0,13 (n=30)	p=0,0013
КИМ ОСА справа (мм)	0,88±0,02 (n=110)	0,77±0,02 (n=30)	p=0,0001
КИМ ОСА слева (мм)	0,94±0,02 (n=110)	0,82±0,02 (n=30)	p=0,0001

n – число обследованных больных

3.8. Корреляционные связи ХГП-39 с липидным спектром, СРБ, СОЭ, стадией гонартроза, толщиной комплекса интим медиа, клиническими параметрами заболевания у больных с ОА без коморбидности, ОА в сочетании с ИБС, АГ

В нашей работе проведен корреляционный анализ между ХГП-39 и основными клиническими параметрами ОА коленного сустава, а также лабораторными показателями (липидный спектр, СРБ, СОЭ), толщиной комплекса интим медиа, рентгенологической стадией гонартроза и ультразвуковыми данными в обеих исследуемых группах.

В таблице 35 представлены значения корреляционных связей для ХГП-39 у больных гонартрозом без коморбидности.

Таблица 35

Значимые корреляции для хрящевого гликопротеина-39 у больных остеоартритом без коморбидности

	ХГП-39	р	примечание
ИМТ	,3111	р=,040	
Больные с I стадией гонартроза	-,6558	р=,000	
Больные со II стадией гонартроза	-,1789	р=,245	Не значимо
Больные с III стадией гонартроза	,9210	р=,000	
Больные с синовитом (по УЗИ)	,2422	р=,113	Не значимо
Индекс Лекена	,9240	р=,000	
WOMAC выраженности боли	,8191	р=,000	
WOMAC скованности	,7692	р=,000	
WOMAC функциональной недостаточности	,8293	р=,000	
WOMAC глобальный	,8659	р=,000	
ВАШ боли в покое	,8289	р=,000	
ВАШ боли при ходьбе	,7897	р=,000	
Холестерин	,7827	р=,000	

Триглицериды	,6759	p=,000	
ЛПНП	,2992	p=,049	
ЛПВП	-,4479	p=,002	
КА	,8356	p=,000	
Толщина КИМ ОСА справа	,8024	p=,000	
Толщина КИМ ОСА слева	,7822	p=,000	
СРБ	,8622	p=,000	
СОЭ	,7375	p=,000	

Выявлено, что с изменением клинических показателей ОА коленного сустава (боль по ВАШ в покое и при ходьбе, индексы WOMAC и Лекена) изменялось и значение ХГП-39. Наиболее сильные корреляционные связи выявлены между ХГП-39 и индексом Лекена, а также между ХГП-39 и третьей стадией ОА коленного сустава. Данные результаты свидетельствуют о том, что ХГП-39 может отражать степень тяжести ОА коленного сустава (рис.18).

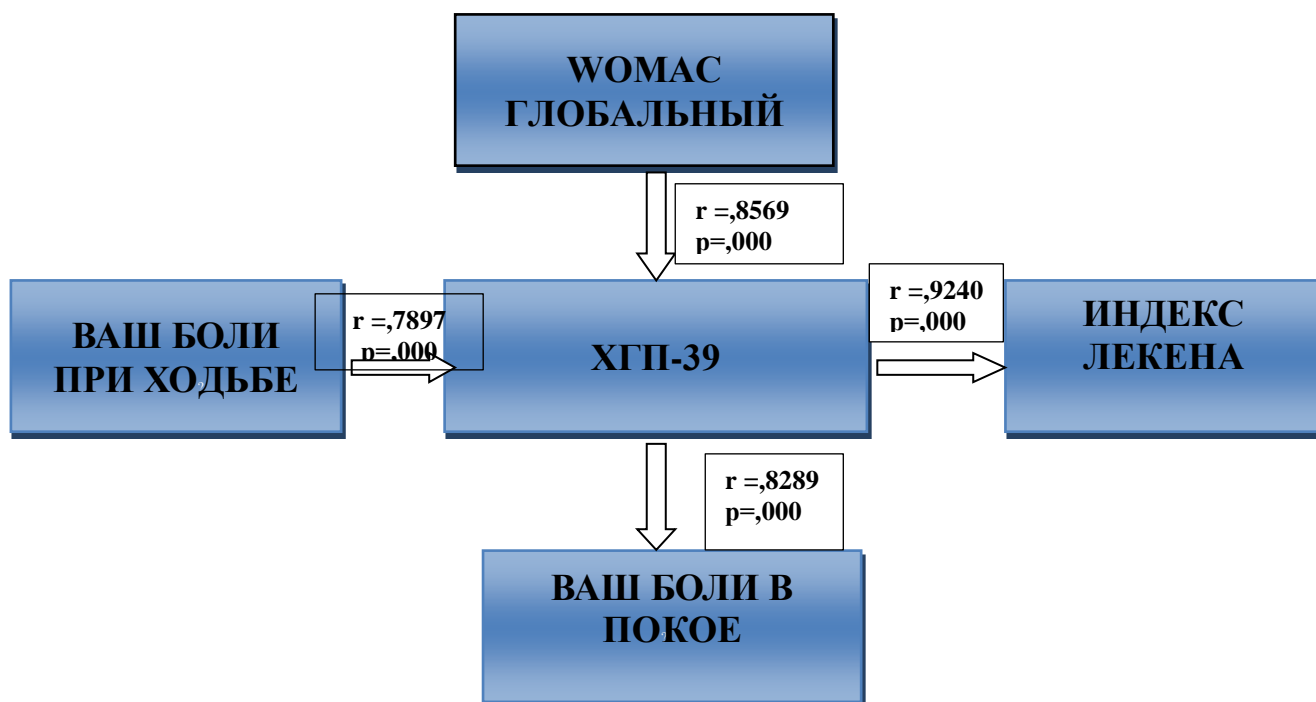


Рисунок 18. Корреляционная зависимость между показателям хрящевым гликопротеином-39 и клиничко - функциональными параметрами остеоартрита коленного сустава без коморбидности

Для выявления взаимосвязи между содержанием ХГП-39 и лабораторными показателями произведен корреляционный анализ. Выявлено, что с изменением лабораторных показателей, таких как СРБ, СОЭ, ХС, КА, толщина КИМ ОСА изменялось и значение ХГП-39. Отмечена достоверная корреляционная связь между ХГП-39 и СРБ ($r=,8622$, $p=,000$), ХГП-39 и СОЭ ($r=,7375$, $p=,000$), ХГП-39 и холестерином ($r=,7827$, $p=,000$), ХГП-39 и КА ($r=,8356$, $p=,000$), ХГП-39 и толщиной КИМ справа ОСА ($r=,8024$, $p=,000$), ХГП-39 и толщиной КИМ слева ОСА ($r=,7822$, $p=,000$) (рис. 19).

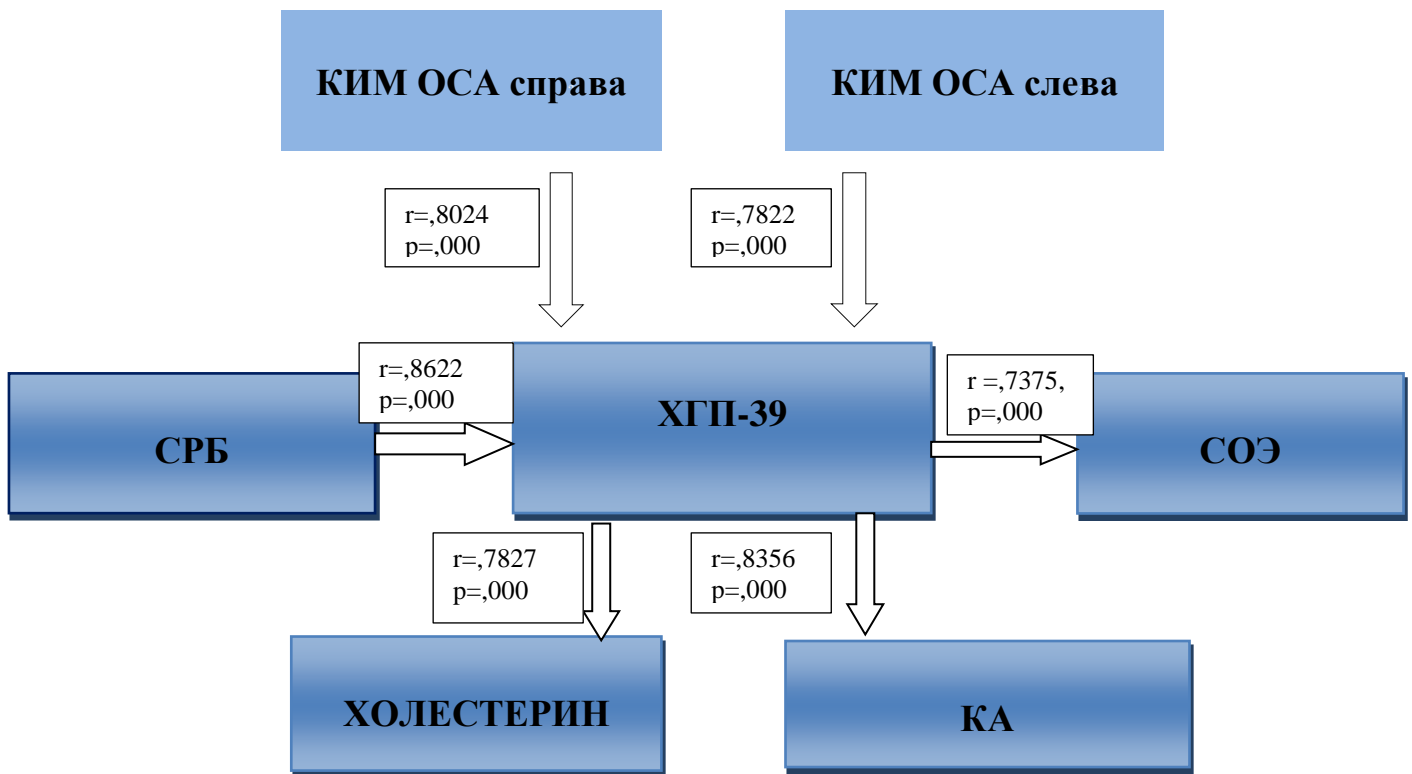


Рисунок 19. Корреляционная зависимость между хрящевым гликопротеином-39 и лабораторными показателями, толщиной комплекса интим-медиа общей сонной артерии у больных с остеоартритом коленного сустава без коморбидности

В нашей работе у больных с ОА коленного сустава в сочетании с ИБС, АГ также проведен корреляционный анализ между ХГП-39 и главными клиническими параметрами гонартроза, рентгенологической стадией, воспалительными изменениями в суставах и лабораторными показателями

(холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, КА, СРБ, СОЭ), а также толщиной КИМ ОСА. В отличие от группы ОА без коморбидности, у пациентов с ОА коленного сустава в сочетании с ИБС, АГ найдены прямые корреляционные зависимости по всем сравниваемым показателям (табл. 36).

Таблица 36

Значимые корреляции для хрящевого гликопротеина-39 у больных остеоартритом в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией

Показатель	ХГП-39	p
ИМТ	,2695	p=,010
Больные с I стадией гонартроза	-,5308	p=,000
Больные со II стадией гонартроза	-,3035	p=,004
Больные с III стадией гонартроза	,8673	p=0,00
Больные с синовитом (поУЗИ)	,3892	p=,000
СРБ	,8946	p=,000
СОЭ	,6925	p=,000
Холестерин	,8970	p=,000
Триглицериды	,6086	p=,000
ЛПНП	,8109	p=,000
ЛПВП	-,4192	p=,000
КА	,8269	p=,000
Толщина КИМ ОСА справа	,6974	p=,000
Толщина КИМ ОСА слева	,7122	p=,000
Индекс Лекена	,8876	p=,000
WOMAC выраженности боли	,7676	p=,000
WOMAC скованности	,7037	p=,000
WOMAC функциональной недостаточности	,7623	p=,000
WOMAC глобальный	,8049	p=,000
ВАШ боли в покое	,7373	p=,000
ВАШ боли при ходьбе	,7118	p=,000

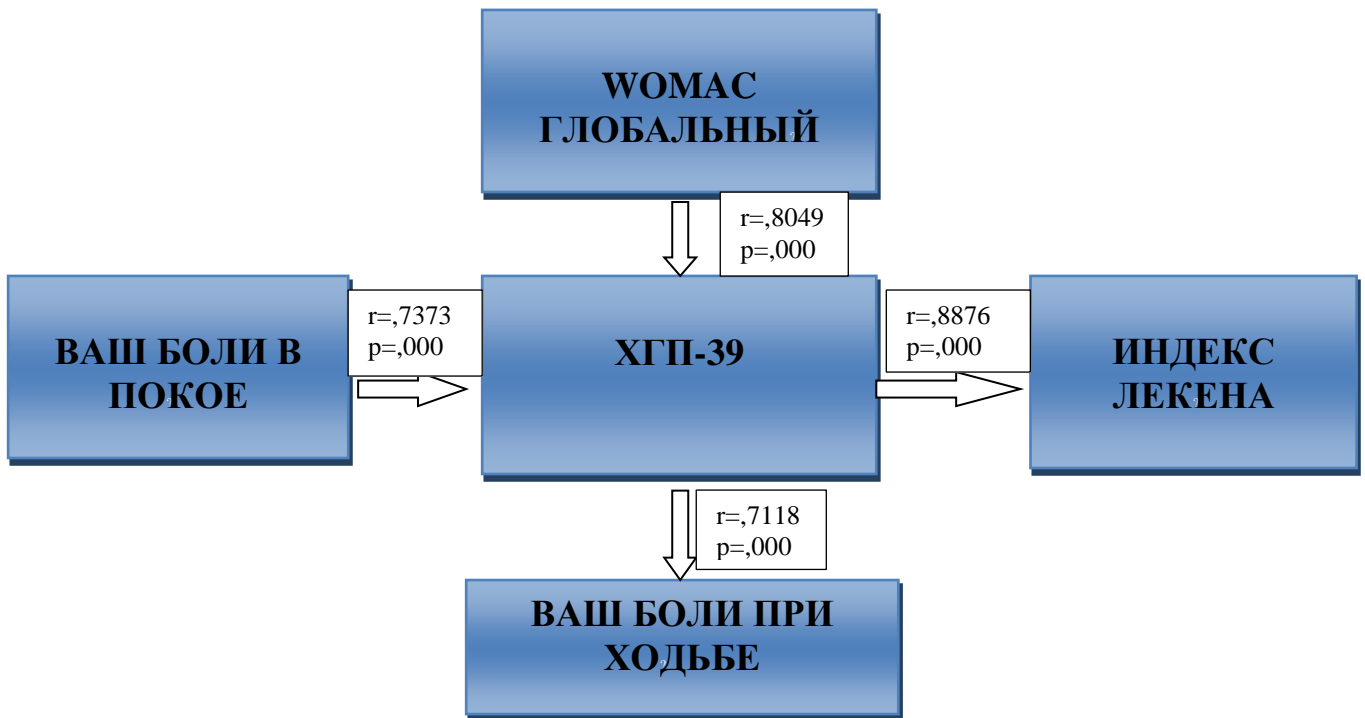


Рисунок 20. Корреляционная зависимость между показателям ХГП-39 и клиничко - функциональными параметрами остеоартрита коленного сустава в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией

Выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью клинических проявлений суставного синдрома при ОА и повышением уровня ХГП-39 в крови. Отмечена достоверная корреляционная связь между ХГП-39 и WOMAS выраженности боли ($r=,7676$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAS скованности ($r=,7037$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAS функциональной недостаточности ($r=,7623$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAS глобальный ($r=,8049$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли покоя ($r=,7373$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли при ходьбе ($r=,7118$, $p=,000$). Наиболее интенсивная связь установлена между индексом Лекена и ХГП-39 ($r=,8876$; $p=,000$). Результаты свидетельствуют о том, что изменения содержания ХГП-39 при ОА могут отражать степень тяжести течения заболевания (рис.20).

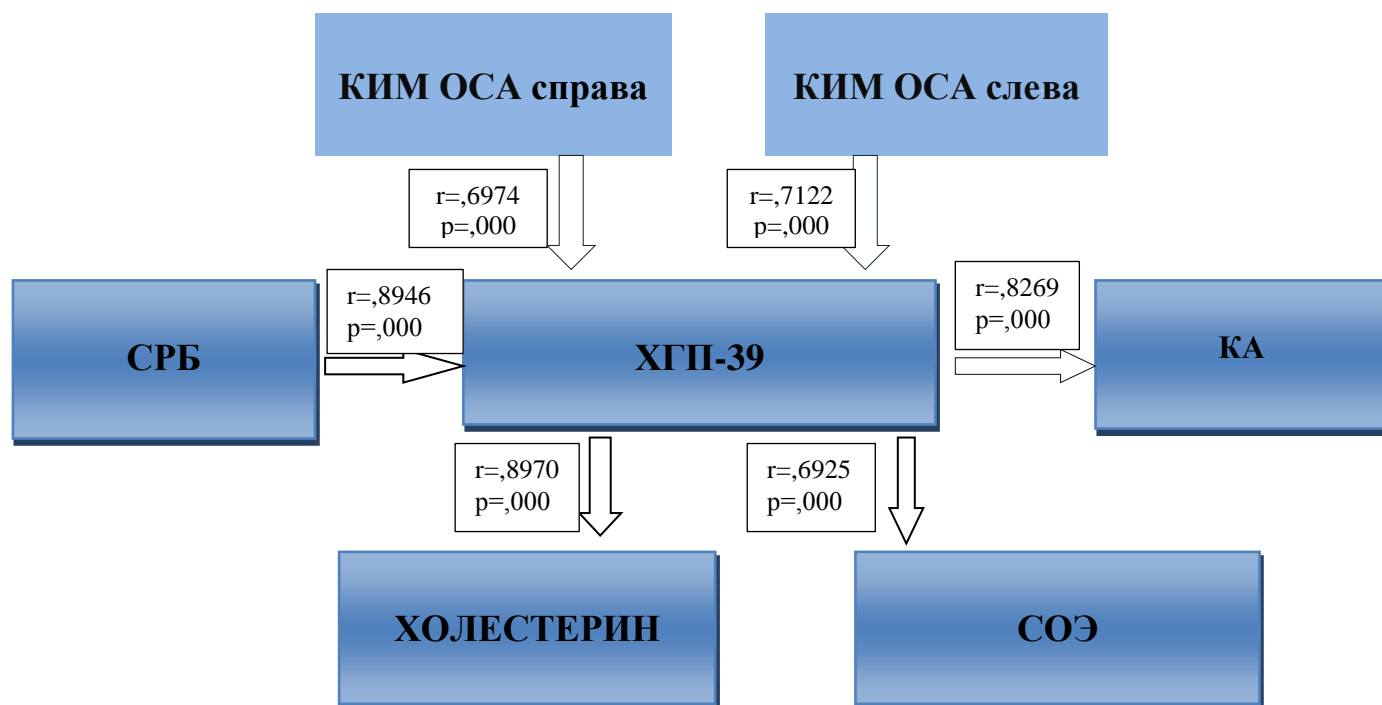


Рисунок 21. Корреляционная зависимость между хрящевым гликопротеином-39 и лабораторными показателями у больных с остеоартритом коленного сустава в сочетании с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией

Отмечена достоверная корреляционная зависимость между ХГП-39 и липидным спектром у больных ОА коленного сустава в сочетании с ИБС, АГ, а также между другими лабораторными показателями такими как СРБ, СОЭ и толщиной КИМ ОСА. Выявлены прямые корреляционные зависимости между ХГП-39 и холестерином крови ($r = 0,8970$, $p = 0,000$), ХГП-39 и ЛПНП ($r = 0,8109$, $p = 0,000$), ХГП-39 и триглицеридами ($r = 0,6086$, $p = 0,000$), ХГП-39 и КА ($r = 0,8269$, $p = 0,000$), ХГП-39 и толщиной КИМ справа ОСА ($r = 0,6974$, $p = 0,000$), ХГП-39 и толщиной КИМ слева ОСА ($r = 0,7122$, $p = 0,000$), ХГП-39 и СРБ ($r = 0,8946$, $p = 0,000$), ХГП-39 и СОЭ ($r = 0,6925$, $p = 0,000$). Обратные достоверные корреляционные зависимости выявлены между ХГП-39 и ЛПВП ($r = -0,4192$, $p = 0,000$). Наиболее интенсивные связи выявлены между ХГП-39 и холестерином ($r = 0,8970$, $p = 0,000$), а также между ХГП-39 и СРБ

($r=,8946$, $p=,000$), что может определять данный белок как провоспалительный маркер ОА и атеросклероза (табл.36, рис. 21).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОА является наиболее распространенной болезнью опорно-двигательного аппарата, в частности у лиц пожилого возраста и наносит социально - экономический ущерб [5].

В настоящее время ОА уделяют огромное внимание из-за сложности механизмов его развития, высокой распространенности и инвалидизации, высокой степенью коморбидности с сердечнососудистой патологией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта и, в связи, с этим сложностью в подборе противовоспалительной терапии. Среди всех ревматических болезней ОА занимает лидирующее место, хотя истинную распространенность данной нозологии трудно отследить, так как рентгенологические признаки ОА не всегда имеют клинические симптомы. ОА встречается у 10% людей земного шара, преимущественно в возрастной группе старше 50 лет. С увеличением возраста распространенность ОА возрастает, так у лиц старше 70 лет он практически встречается у каждого второго человека [87]. В нашей стране ОА страдают около 90% популяции в возрастной группе старше 70 лет, при чем большинство из них имеют ограничение функциональной способности суставов, что влияет на качество жизни населения. В России в пожилом возрасте преобладает женская популяция с выраженной клинической симптоматикой болезни гонартроза - постоянный болевой синдром, функциональное ограничение суставов и как следствие снижение качества жизни этой категории больных [54]. В одном из крупнейших научных исследований в области эпидемиологии, изучающих распространенность ОА в Европе - Zoetermeer Community Survey – распространенность гонартроза по рентгенологическим признакам была 14100/100 000 у мужчин и 22 800/100 000 у женщин возрастной группы старше 45 лет [118]. Распространенность ОА тазобедренного сустава ниже, чем гонартроза. Например, в Швеции распространенность ОА тазобедренных суставов была 1945/100 000 у мужчин и 2305/100 000 у женщин старше 45 лет. В сравнении рентгенологические критерии ОА встречаются чаще, чем

клинические симптомы ОА. В Великобритании у женщин в возрасте старше 50 лет клинические симптомы ОА, встречаются у 2-3% больных в сравнении с 17% обследованных, у которых ОА коленных суставов протекает бессимптомно, но они являются рентгенопозитивными пациентами. С учетом выше изложенного для диагностики и подбора терапии ОА следует учитывать и рентгенологические признаки, и клинические симптомы [92].

Причины и факторы риска развития и прогрессирования ОА многообразны. Это травмы суставов, пожилой возраст, врожденные или приобретенные дефекты костно-мышечной системы, генетическая предрасположенность, воспаление, метаболические нарушения, нейрогенные расстройства и др. Ожирение - основной фактор риска как для ОА, так и для сердечнососудистой патологии. К болезням, которые ассоциируются с ожирением, относят ОА, ИБС, АГ, сердечную недостаточность, сахарный диабет 2 типа. Выявлено, что у лиц с ИМТ более 30 кг/м² риск развития ОА коленных суставов в 4 раза больше, чем у людей с ИМТ 25 кг/м²

Этиология и патогенез ОА в настоящее время остаются до конца не изученными. Большинство экспертов по ОА придерживаются мнения, что основные звенья в патогенеза заболевания являются перестройка суставного хряща и субхондральной кости, а также немаловажное значение имеет воспаление [3;68].

Основной фактор поражения суставного хряща при ОА - это потеря матриксом всех зон хряща: поверхностной, промежуточной и глубокой, а также гликозаминогликанов - хондроитинсульфата, кератансульфата [189]. Все эти изменения приводят к разволокнению и расщеплению матрикса, изменению процессов диффузии в нём, дезорганизации и разрыву коллагеновых волокон [10;21].

За последний период в клинической практике огромное внимание уделяют биохимическим маркерам воспаления. К биохимическим маркерам деструкции суставного хряща относят: ХГП-39, аггрекан, СТХ-II, гиалуроновая кислота, СОМР, катепсин, остеокальцин, матриксные

металлопротеиназы. Все больше внимания работ появляется в отношении ХГП-39, который относится к семейству цитокинов, играющий важную роль в развитии и прогрессировании ОА, атеросклероза [70].

Среди растворимых факторов, которые производятся макрофагами в очагах воспаления и опухолях и способны выступать в роли маркеров заболевания огромное внимание уделяют хитиназоподобным белкам человека (ХПБ). ХПБ используются в качестве маркеров таких заболеваний как, солидные опухоли (опухоли молочной железы и простаты, глиомы), кардиоваскулярные заболевания, сахарный диабет и бронхиальная астма, заболевания костно-мышечной системы. Домен Glyco_18 является общим элементом ХПБ. Он присутствует во всех хитиназах, которые относятся к семейству 18-гликозилгидролаз. Ферментативно активные хитиназы гидролизуют хитин и обеспечивают низшие формы жизни защитой от хитин-содержащих организмов. Однако, до сих пор нет единого мнения в отношении функции ХПБ, которые не обладают способностью гидролизовать хитин в процессе воспаления.

«Человеческий» ХГП-39 (HCgp-39), gp38k и Chitinase-3-like-1 (CH3L1) - наиболее изученный человеческий ХПБ. Высокое содержание ХГП-39 в циркуляции связывают с воспалительными заболеваниями и процессами активной перестройки ткани, такими как бронхиальная астма, ревматоидный артрит, ОА и атеросклероз. Наиболее тщательно была исследована корреляция повышенного содержания ХГП-39 в крови с различными солидными опухолями, такими как опухоли молочной железы, глиомы, колоректальные опухоли, опухоли яичников, метастазирующие опухоли почек и простаты, меланомы, а также с кардиоваскулярной патологией [69;150]. Учитывая вышеизложенное, на сегодняшний день ХГП-39 является весьма перспективным прогностическим маркером для широкого спектра нозологий.

ХГП-39 был найден как высокоспецифичный белковый продукт хондроцитов хрящевой ткани. В настоящее время ХГП-39 определяется как

маркер активации хондроцитов и является критерием прогрессирующего ОА человека.

В работе использованы высокочувствительный иммуноферментный метод исследования ХГП-39 в сыворотке крови с использованием стандартных наборов фирм «Био Хим Мак», Москва.

Исследование содержания СРБ проводили методом иммунотурбидиметрии. Исследование холестерина, ЛПНП, ЛПВП проводили с помощью ферментативного фотометрического теста. Также проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование общей сонной артерии.

Для статистической обработки полученных результатов использовалась программа «Microsoft Excel 2007» и «Statistica 10.0». С помощью стандартных методов вариационной статистики медико-биологического профиля рассчитывали следующие величины: среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m). Все данные представлены в виде $M \pm m$. Для установления различия средних показателей в сравниваемых группах использовали t -критерий (критерий Стьюдента). Различия считались достоверными при вероятности ошибки $p < 0,05$. Для оценки разницы непараметрических критериев применяли критерий Манна-Уитни. Для статистического установления зависимостей проводили корреляционные исследования по Пирсону, а для оценки статистической значимости различий относительных показателей - χ^2 Пирсона. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность. При оценке величины коэффициента корреляции r использовались общепринятые критерии при $r < 0,4$ – связь слабая, при $0,6 < r < 0,8$ – средняя степень связи и при r в диапазоне от $0,8$ до $0,95$ – сильная степень связи .

С использованием прикладной программы KRelRisk 1.1 рассчитывался показатель относительного риска для изучаемого фактора.

В исследование вошло 140 больных – 85 женщин (60,7%), 55 мужчин (39,9%), возрастной группы от 37 до 78 лет (табл.1). Пациенты были

поделены на две подгруппы первая 110 больных – ОА в сочетании с ИБС, АГ, вторая группа - 30 пациентов ОА без коморбидности. Средний возраст больных составил $64,2 \pm 0,98$ лет, длительность болезни $9,3 \pm 2,3$ года. У 121 (86,4%) больных был выявлен полиостеоартроз, а у 19 (13,6%) - олигоостеоартроз (рис.1). Узлы Гебердена и/или Бушара имелись у 79 (56,4%) пациентов, а у остальных, т.е. у 61 (43,6%) их не было.

Диагноз ОА верифицировался согласно общепринятым диагностическим критериям Американской коллегии ревматологов (Altman R., et.al., 1991). Диагноз ИБС ставился на основании критерий ВОЗ (1979) и дополнениями Всесоюзного кардиологического научного центра (ВКНЦ) (Москва) (1984). Диагностика АГ осуществлялась в соответствии с рекомендациями «Диагностика и лечения АГ» РМОАГ/ВНОК, IV пересмотр, 2010г.

В группу контроля вошли больные с первой стадией ОА коленного сустава. Также в исследование были включены 30 практически здоровых лиц, идентичных по полу и возрасту, обследованным больным, у которых были исключены какие-либо заболевания за последние 3 месяца с помощью физикальных методов и методов лабораторно-инструментальной диагностики. У 32 больных - 26,7% была первая рентгенологическая стадия ОА коленного сустава, у 42 пациентов - 35% - вторая стадия, а у 46 - 38,3% - третья стадия гонартроза. Субклинически (по данным УЗИ) - у 52 (43,3%) больных, был выявлен синовит, хотя явления периаартрита наблюдались у 67 пациентов (55,8%), у остальных 53 больных (44,2%) явления синовита, периаартрита не наблюдалось.

Ограничение функциональных движений имели все обследуемые пациенты: первая степень ФНС обнаружена у 44 пациентов (36,7%), вторая степень ФНС выявлена у 35 пациентов (29,2%), третья степень у 41 (34,2 %).

По длительности заболевания больные были разделены на 3 группы: с продолжительностью болезни до 3 лет - 28 пациента (20%), от 3 до 8 лет - 55

человек (39,3%) и пациенты, болеющие ОА коленного сустава более 8 лет - 57 (40,7%) обследованных.

Всем обследованным больным, страдающим ОА коленного сустава без коморбидности проведено определение ХГП-39 в сыворотке крови. Выявлено достоверное увеличение ХГП-39 у всех обследованных больных ОА в сравнении с группой здоровых добровольцев ($p < 0,001$). Наиболее высокое содержание ХГП-39 обнаружено у больных с III рентгенологической стадией, сопровождающейся реактивным синовитом, в отличие от больных с той же рентгенологической стадией, но без реактивного синовита. У пациентов с первой и второй рентгенологической стадией гоартроза выявлено достоверное уменьшение ХГП-39 в сравнении с больными имевших третью рентгенологическую стадию.

Учитывая вышеизложенное, было выявлено достоверно повышение ХГП-39 у всех пациентов, страдающих гонартрозом. Концентрация ХГП-39 была достоверно больше у пациентов, имеющих третью рентгенологическую стадию, в сравнении с группой пациентов с первой и второй рентгенологической стадией, что говорит о наличии дегенеративно-дистрофического процесса и преобладание катаболических процессов. Наиболее повышенный уровень ХГП-39 в сыворотке крови у больных ОА коленного сустава ассоциируется с наличием воспаления в суставе (синовит).

Проведенный корреляционный анализ в группе больных ОА без коморбидности показал прямую достоверную связь между ХГП-39 с WOMAC глобальным ($r = 0,8049$, $p = 0,000$), ВАШ боли покоя ($r = 0,7373$, $p = 0,000$), ВАШ боли при ходьбе ($r = 0,7118$, $p = 0,000$). Тесная связь отмечена между ХГП-39 и индексом Лекена ($r = 0,8876$; $p = 0,000$). Наличие такой корреляции между ХГП-39 и альгофункциональными индексами можно расценить как показатель участия ХГП-39 в развитии болевого синдрома, основных проявлений ОА. Также найдены прямые достоверные корреляционные связи между ХГП-39 и СРБ ($r = 0,8622$, $p = 0,000$), СОЭ ($r = 0,7375$, $p = 0,000$).

Повышенный уровень ХГП-39 объективно отражает тяжесть течения ОА коленного сустава в зависимости от стадии и наличия вторичного синовита, а также найденные прямые достоверные корреляционные связи ХГП-39 с основными клиническими параметрами гонартроза, маркерами воспаления (СРБ, СОЭ) дают возможность использования данного биологического агента для лабораторной диагностики тяжести ОА коленного сустава.

У пациентов с ОА без коморбидности мы определяли липидный спектр в зависимости от стадии гонартроза и наличия синовита. Выявлено повышение общего холестерина в зависимости от стадии гонартроза и наличия синовита. Наиболее высокие показатели были определены у пациентов с третьей стадией гонартроза с наличием реактивного синовита ($M \pm m$: $6,72 \pm 0,10$, $p=0,0001$) в сравнении с пациентами с первой стадией гонартроза ($M \pm m$: $5,48 \pm 0,07$). Отмечено изменения ЛПНП и ЛПВП в зависимости от стадии ОА коленного сустава и наличия синовита. Достоверные отличия найдены у больных, имевших третью стадию ОА коленного сустава с наличием вторичного синовита (ЛПНП $M \pm m$: $4,02 \pm 0,06$, $p < 0,0001$; ЛПВП $M \pm m$: $1,15 \pm 0,03$, $p=0,0030$) в сравнении с пациентами первой стадией гонартроза (ЛПНП $M \pm m$: $3,58 \pm 0,04$; ЛПВП $M \pm m$: $1,28 \pm 0,01$). Такие показатели как триглицериды, КА имели достоверные отличия не только у больных с третьей стадией ОА коленного сустава (триглицериды $M \pm m$: $2,35 \pm 0,20$, $p=0,0002$; КА $M \pm m$: $4,89 \pm 0,20$, $p=0,0001$), но также достоверность была найдена у больных со второй стадией гонартроза, сопровождающейся синовитом (триглицериды $M \pm m$: $1,87 \pm 0,14$, $p=0,0111$; КА $M \pm m$: $3,60 \pm 0,06$, $p=0,0078$) в сравнении с пациентами первой стадией гонартроза (триглицериды $M \pm m$: $1,34 \pm 0,02$; КА $M \pm m$: $3,32 \pm 0,06$).

Толщина КИМ ОСА справа и слева у пациентов ОА без коморбидности достоверно увеличивалась в зависимости от стадии гонартроза. Наиболее высокие показатели были отмечены у пациентов с третьей стадией ОА коленного сустава (справа $M \pm m$: $0,89 \pm 0,02$, $p=0,0001$;

слева $M \pm m$: $0,95 \pm 0,02$, $p=0,0001$) в сравнении с пациентами первой стадией ОАКС(справа $M \pm m$: $0,61 \pm 0,03$; слева $M \pm m$: $0,67 \pm 0,03$). Была выявлена достоверность различий между второй стадией (справа $M \pm m$: $0,77 \pm 0,01$, $p=0,000036$; слева $M \pm m$: $0,83 \pm 0,02$, $p=0,0002$) и первой стадией гонартроза(справа $M \pm m$: $0,61 \pm 0,03$; слева $M \pm m$: $0,67 \pm 0,03$).

В работе проведен корреляционный анализ в группе пациентов ОА без коморбидности между ХГП-39 и холестерином ($r=,7827, p=,000$), ХГП-39 и КА ($r=,8356, p=,000$), ХГП-39 и толщиной КИМ справа ОСА ($r=,8024, p=,000$), ХГП-39 и толщиной КИМ слева ОСА ($r=,7822, p=,000$).

Таким образом, установлено, что у пациентов с ОА коленного сустава без коморбидности выявлена дислипидемия, увеличения толщины КИМ ОСА в зависимости от тяжести течения заболевания, а также найдена связь между ХГП-39, липидными параметрами и толщиной КИМ ОСА, позволяет предположить о том, что данные изменения играет важную роль в патогенеза ОА.

Изучение этого показателя при ОА в сочетании с ИБС, АГ обнаружило достоверное повышение концентрации ХГП-39 при II и III стадии ОА в сравнении с I стадией. Наиболее высокий показатель выявлен в группе больных с III стадией ОА.

Также обнаружено увеличение ХГП-39 у больных с проявлением синовита в соответствующих группах. Сопоставление СОЭ, СРБ в группах больных с различной стадией ОА достоверных различий не выявило. Данный статический анализ указывает на лабильность ХГП-39, его чувствительность.

С целью выявления взаимосвязи между уровнем ХГП-39 и основными клинико-функциональными показателями больных ОА в сочетании с ИБС, АГ проведен корреляционный анализ. Отмечена достоверная корреляционная связь между уровнем ХГП-39 и WOMAC выраженности боли ($r=,7676$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC скованности ($r=,7037$, $p=,000$), ХГП-39 и WOMAC функциональной недостаточности ($r=,7623$, $p=,000$),

ХГП-39 и WOMAC глобальный ($r=,8049$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли покоя ($r=,7373$, $p=,000$), ХГП-39 и ВАШ боли при ходьбе ($r=,7118$, $p=,000$). Наиболее тесная связь установлена между индексом Лекена и ХГП-39 ($r=,8876$; $p=,000$).

В литературе имеются данные об экспрессии ХГП-39 в человеческих клетках [141]. Старение населения, гиподинамия, повышенный ИМТ - факторы риска развития ОА, ИБС, АГ.

Проведено определение маркеров воспаления (ХГП-39, СОЭ, СРБ) в зависимости от стадии АГ. Выявлено достоверное увеличение данных показателей в зависимости от стадии АГ. Наиболее высокие показатели были отмечены у пациентов с II, III стадией АГ ($p<0,001$), что позволяет рассматривать ХГП-39 как маркер органических поражений.

Посчитаны показатели липидного спектра и толщины КИМ ОСА в зависимости от стадии АГ. Все показатели липидного профиля, толщины КИМ ОСА достоверно увеличивались в зависимости от стадии АГ. Наиболее высокие показатели были отмечены у больных, страдающих третьей стадией АГ. Лишь у больных со второй стадией АГ толщина КИМ ОСА справа ($p=0,243$), слева ($p=0,104$) не имело достоверности.

Проведенное исследование показало наличие взаимосвязи ХГП-39 с показателями липидного обмена, толщиной КИМ ОСА. Обнаружена достоверная прямая корреляционная связь между ХС ($r=,8970$, $p=,000$), КА ($r=,8269$, $p=,000$), а также с толщиной КИМ справа ОСА ($r=,6974$, $p=,000$), толщиной КИМ слева ОСА ($r=,7122$, $p=,000$).

Произведен сравнительный анализ между основной группой (ОА в сочетании с ИБС, АГ) и группой ОА без коморбидности. У пациентов основной группы симптоматика гонартроза более выражена, а также показатели ХГП-39, СРБ, КА, тощины КИМ справа и слева достоверно выше в сравнении с пациентами ОА без коморбидности, что говорит о клинико-патогенетических связях ОА и атеросклероза.

Суммируя данные литературы, где ХГП-39 позиционируется как провоспалительный цитокин, высвобождаемый активированными макрофагами[100], глакомышечными клетками сосудов и нейтрофилов[198; 219], тесно связанный с ИЛ-6, стимулирующий синтез все белков острой фазы воспаления[107], а также способствующий высвобождению матриксной металлопротеиназы из макрофагов[144;156], вызывающих деградацию компонентов клеточного матрикса за счет каталитической активности, приводит к истончению и разрыву покрышки атеросклеротической бляшки; а также собственные данные, подтверждающие связь ХГП-39 с воспалением, стадией ОА, показателями липидного спектра, толщиной КИМ ОСА, можно говорить о том, что этот белок играет важную роль в развитии и течении, как атеросклероза, так и ОА.

Таким образом, учитывая собственные данные и результаты работ других исследователей, можно говорить о том, что развитие ОА абсолютно неоднозначно и в его патогенезе участвуют многие факторы. Это доказанное механическое воздействие на сустав, менопауза у женщин, воспаление, нарушение метаболических процессов и т.д.

Развитие атеросклероза не сиюминутный процесс, а длительно формирующийся, первые признаки которого обнаруживались даже у младенцев. ОА коленных суставов по статистике чаще встречается у людей старшего возраста, которые в анамнезе имеют и вышеперечисленные заболевания.

Изученные коморбидные состояния определенно имеют общие патогенетические механизмы, приводящие к развитию воспаления, преобладанию катаболических процессов.

Высокое содержание ХГП-39 можно рассматривать как результат каскада реакций, приводящего к воспалению.

Коморбидность, изученная в работе - результат сложившегося «порочного круга», в котором преобладание провоспалительных агентов приводит к прогрессированию как атеросклероза, так и ОА.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с ОА коленного сустава обнаружено достоверное повышение уровня ХГП-39 в крови по сравнению с контрольной группой здоровых лиц, что свидетельствует об участии этого фактора в патогенезе ОА и открывает новые возможности для лабораторной диагностики этого заболевания.
2. Концентрация ХГП-39 находится в прямой зависимости от выраженности болевого синдрома и функциональных нарушений при ОА коленного сустава. Указанная закономерность позволяет использовать данный маркер для оценки тяжести суставного поражения.
3. Наиболее высокие показатели уровня ХГП-39 в крови обнаружены у пациентов с ОА коленного сустава третьей рентгенологической стадии и реактивным синовитом. Наличие активного синовита сопровождалось существенным повышением содержания ХГП-39, что подтверждает его роль в развитии вторичного воспаления при гонартрозе.
4. У пациентов с ОА коленного сустава и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (АГ, ИБС) обнаружено более значительное повышение содержания ХГП-39 по сравнению с группой пациентов с ОА коленного сустава без коморбидной патологии, что говорит об участии этого биологического агента в патогенезе указанных сердечно-сосудистых заболеваний.
5. Установлена прямая корреляция между уровнем сывороточного ХГП-39 с одной стороны и показателями системного воспаления (СРБ, СОЭ), а также факторами сердечно-сосудистого риска: параметрами липидного спектра, толщиной КИМ ОСА – с другой стороны в группе пациентов с гонартрозом и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией.
6. Выявлена зависимость уровня ХГП-39 у коморбидных пациентов с ОА

коленного сустава и сопутствующей АГ от стадии АГ. Наиболее выраженные сдвиги имели место при АГ второй, третьей стадии с поражением органов-мишеней, в связи, с чем ХГП-39 может рассматриваться как маркер органных поражений при АГ.

7. У пациентов с ОА коленного сустава и сопутствующим бессимптомным атеросклерозом обнаружено существенное повышение уровня ХГП-39 в крови, при этом выявлена достоверная корреляция между этим состоянием и коэффициентом атерогенности, а также толщиной КИМ ОСА, что позволяет рассматривать ХГП-39 как дополнительный фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза при ОА.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение ХГП-39 в сыворотке крови может быть использовано в клинической практике в качестве маркера суставного поражения при ОА коленного сустава.
2. Высокий уровень ХГП-39 в сыворотке крови характерен для поздних стадий гонартроза и его осложнения в виде реактивного синовита и функциональных расстройств, что позволяет рекомендовать этот показатель для объективизации тяжести заболевания и наличия осложнений при ОА.
3. В связи с тем, что уровень ХГП-39 отражает наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии: АГ и ИБС у пациентов с ОА коленного сустава, определение этого маркера может быть рекомендовано в комплексной диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у коморбидного больного.
4. Обнаружение высокого уровня ХГП-39 в крови пациентов с ОА коленного сустава и сопутствующим бессимптомным атеросклерозом позволяет рекомендовать указанный маркер как дополнительный фактор в оценке сердечно-сосудистого риска у пациентов с ОА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеева, Л. И. Сравнение постоянного интермиттирующего лечения больных остеоартрозом коленных суставов препаратом «Терафлекс» / Л.И. Алексеева, Н. Г. Кашеварова, Е. П. Шарапова // Научно-практическая ревматология. – 2008. – №3. – С. 68–72.
2. Алексеева, Л.И. Остеоартроз: из прошлого в будущее / Л. И. Алексеева, Е. С. Цветкова // Научно-практическая ревматология. - 2009. – №2. – С. 31–37.
3. Алексеева, Л.И. Роль субхондральной кости при остеоартрозе / Л. И. Алексеева, Е. М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. – 2009. – № 4. – С. 41-48.
4. Алексеева, Л. И. Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза / Л.И. Алексеева, Е. П. Шарапова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17. – №21(360). – С. 1448–1452.
5. Алексеева Л. И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной врачебной практике. // Лечащий врач. – 2015. – №1. – С. 25–30.
6. Алексеева Л. И. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом коленных суставов в реальной клинической практике // Лечащий врач. 2015. – № 1. – С. 64-69.
7. Алексеева, Л. И. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза / Л. И. Алексеева // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 7. – С. 389–393.
8. Артериальная гипертензия, нарушения липидного обмена и атеросклероз. В.В. Кухарчук. / «Руководство по артериальной гипертензии» / Под ред. Е. И. Чазова, И. Е. Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005. – С. 289–299.
9. Бадочкин, В. В. Остеоартроз коленного сустава. / В. В. Бадочкин // Медицинский совет . – 2010. – №9. – С. 98–103.

10. Бадочкин, В. В. Локальная терапия остеоартроза / В. В. Бадочкин, А. А. Годзенко, Ю. Л. Корсакова // Лечащий врач. – 2007. – №10. – С.2–4.
11. Балабанова Р.М. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания // Современная ревматология. – 2013. – № 2. – С. 95-98.
12. Балабанова Р. М. Остеоартроз или остеоартрит? Современное представление о болезни и ее лечении // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 67–70.
13. Балабанова Р. М., Эрдес Ш. Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. // Научно-практическая ревматология. – 2012. – № 3. – С. 10-12.
14. Балабанова, Р. М. Мелоксикам – препарат выбора при лечении остеоартроза / Р. М. Балабанова, О. Н. Егорова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17. – №7. – С.492–495.
15. Белова Л.А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов / Л. А. Белова // Биохимия. – 1997. – Т. 62. – №. 6. – С. 659–668.
16. Белоусов Ю. В. Коморбидность при заболеваниях пищеварительной системы // Здоровье ребенка. – 2012. – № 1 (36). – С. 134–136.
17. Беялов Ф. И. Лечение внутренних болезней в условиях коморбидности. / Ф. И. Беялов. – 7 изд. – Иркутск: ИГМАПО, 2011. – 305 с.
18. Бояринова М. А., Орлов А. В., Ротарь О. П. и др. Адипокины и метаболическое здоровое ожирение у жителей Санкт–Петербурга. // Кардиология. – № 56 (8). – 2016. – С. 40–45.
19. Вайсман Д., Сороцкая В. Н., Балабанова Р. М. Достоверность показателей заболеваемости и смертности от болезней костно–мышечной системы

- жителей Тульской области. // Научно-практическая ревматология. – 2014. – №52(1). – С.44–48.
- 20.Васильева Л.В. Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы / Л. В. Васильева, Д. И. Лахин // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Том XIX. – №4 – С.40.
- 21.Верткин, А. Л. Остеоартроз в практике врача–терапевта /А. Л. Верткин, Л. И. Алексеева, А. В. Наумов // Русский медицинский журнал.– 2008. – Т.16. – №7. – С. 478–480.
- 22.Верткин, А. Л. Остеоартроз: стратегия ведения больных при соматической патологии / А. Л. Верткин, А. В. Наумов // Русский медицинский журнал.– 2007. – Т. 15. – №41. – С.27– 33.
- 23.Галушко Е. А., Большакова Т. В., Виноградова И. Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты) // Научно–практическая ревматология. – 2009. – № 1. – С. 11–17.
- 24.Галушко Е. А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний / Е. А. Галушко // Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – М., 2011.
- 25.Галушко Е. А., Эрдес Ш. Ф., Алексеева Л. И. Остеоартроз в амбулаторной практике // Современная ревматология. – 2012. – № 4. – С. 66–70.
- 26.Гордеев А. В., Галушко Е. А., Насонов Е. Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. // Научно–практическая ревматология. – 2014. – №52 (4). – С. 362–365.
- 27.Горячев Д. В. Место препаратов хондроитин сульфата в арсенале средств для лечения остеоартроза / Д. В. Горячев // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т.16. – №10. – С. 3–7.

28. Громова О. А., Торшин И. Ю., Мартынов А. И., Сорокина М. А., Егорова Е.Ю. Систематический анализ применения витаминов в рамках многопрофильного стационара. // Терапия. – 2017.– №6. – С. 89–99.
29. Громова О. А., Торшин И. Ю. Витамины и микроэлементы: между Сциллой и Харибдой. – М.: МЦНМО, 2013. – 702 с.
30. Драпкина О. М., Елиашевис С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронический неинфекционных исследований. // Российский кардиологический журнал. - 2016. - №6(134). - С. 73-79.
31. Дроздов В. Н. Диагностика и лечение остеоартрита / В. Н. Дроздов, В. А. Ким // Методические рекомендации. – М.: МИК., 2010.- 23 с.
32. Дубикова А. И., Кабалык М. А., Корецкая Т. Ю. Микрористаллический стресс в патогенезе остеоартроза. // Терапевтический архив. – 2016. – №88(5). – С. 32–6.
33. Зайцева Е. М. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания (обзор литературы) / Е. М. Зайцева, Л. И. Алексеева // Научно–практическая ревматология. - 2011. - №1. - С. 50-57.
34. Кабалык М.А. Особенности ремоделирования субхондральной кости при остеоартрозе с коморбидностью // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - Т. 9. - № 4. – С. 27-32.
35. Капустина Н. В. Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов / Н. В. Капустина, Т. Д. Кобракова // Лечащий врач. - 2013. - №7 - С. 2-5.
36. Каратеев А. Е. Достоинства и недостатки диацереина / А. Е. Каратеев // Современная ревматология. – 2014. – № 4. – С. 90–95.

37. Каратеев А. Е., Насонов Е. Л., Яхно Н. Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» // Современная ревматология. 2015. - № 1. - С. 4-23.
38. Каратеев А. Е. Лечение остеоартроза с точки зрения безопасности фармакотерапии / А. Е. Каратеев // Современная ревматология.—2009. - №1. - С. 1-8.
39. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е. В. Шляхто., – 2–е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР–Медиа, 2015. - 800 с.
40. Кашеварова Н. Г., Алексеева Л. И. Факторы риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов // Научно–практическая ревматология. – 2014. – № 52 (5). – С. 553–561.
41. Кашеварова Н. Г., Зайцева Е. М., Смирнов А. В., Алексеева Л. И. Боль как один из факторов риска прогрессирования остеоартроза коленных суставов // Научно-практическая ревматология. - 2013. - № 51(4). - С. 387-390.
42. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз // СПб.: Питер Ком, 1995. - 304 с.
43. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013. // Кардиологический вестник. – 2015. – №10 (1) - .54-63.
44. Майко О. Ю. Клинико-экономические аспекты применения нестероидных противовоспалительных и модифицирующих структуру хряща средств при остеоартрозе: дисс... докт.мед.наук. – Оренбург, 2009. - С. 321.
45. Майко О. Ю. Применение структума и хондролон у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов в условиях поликлиники / О. Ю. Майко // Вестник ВолГМУ. - 2008 - №2. - С. 26-45.

46. Мараховский Ю. Х., Мараховский К. Ю. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компарменты обмена холестерина и их клинико-патофизиологическое значение // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2006. - Т.16. - №6. - С.41-55.
47. Медведева В. Н., Курицина С. И., Медведев В. Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его коррекция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни // Кардиология. – 2003. – Т.37. – №8.– С. 40–45.
48. Мендель О. И. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О. И. Мендель, А. В. Наумов, Л. И. Алексеева, А. Л. Верткин, М. М. Шамуилова // Русский медицинский журнал. - 2010. - Т.18. - №6.- С.400-403.
49. Муромцева Г. А., Концевая А. В., Константинов В. В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. // Кардиоваск. терапия и профилактика. - 2014. - Т.13. - №6. - С. 4-11.
50. Насонов Е. Л., Александрова Е. Н., Новиков А. А. Аутоиммунные ревматические заболевания: итоги и перспективы научных исследований. // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №53(3). - С. 230-237.
51. Насонов Е. Л., Лиля А. М., Галушко Е. А., Амيرджанова В. Н. Стратегия развития ревматологии от научных достижений к практическому здравоохранению. // Научно-практическая ревматология. – 2017. – №55(4). – С.339-343.
52. Насонова В. А. Ревматические заболевания в Российской Федерации в начале XXI века глазами статистики / В. А. Насонова, О. М. Фоломеева, Ш. Ф. Эрдес // Терапевтический архив. – 2009. – №6. – С. 5–10.

- 53.Насонова В. А., Мендель О. И., Денисов Л. Н., Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. Остеоартроз и ожирение: клиничко-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. - 2011. - №1. - С.29-37.
- 54.Насонова В. А. Остеоартроз - проблема полиморбидности / В. А. Насонова // Consilium Medicum. - 2009. - №11(2). - С. 5-8.
- 55.Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ–РФ). Обоснование и дизайн исследования. // Проф Мед. - 2013. - №6. - С. 25-34.
- 56.Национальные клинические рекомендации. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. // Российский кардиологический журнал. СПб, 2017. - 7. - С. 6-8.
- 57.Никитина Н. М., Афанасьев И. А., Ребров А. П. Коморбидность у больных ревматоидным артритом. // Научно–практическая ревматология. - 2015. - №53(2). - С. 149-154.
- 58.Никитинская О. А. Стронция ранелат – препарат для лечения остеоартроза / О. А. Никитинская // Современная ревматология. – 2013. – № 1. - С. 77-81.
- 59.Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2012. - № 11(2) - С. 5-10.
- 60.Олюнин Ю. А. Остеоартроз. Актуальные проблемы диагностики и лечения // Ю. А. Олюнин // Русский медицинский журнал. - 2012. - №7. - С. 385-389.
- 61.Отарбаев Н. К. Проблемы первичной диагностики ювенильных хронических артритов / Н. К. Отарбаев // Астана, медицинские журналы. - 2007. - № 5. - С.13.

62. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. - №13(6). - С.4-11.
63. Спиричев В. Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества: справочник / В. Б. Спиричев // М.: Миклом, 2004. – 150 с.
64. Сухарева М. Л., Дубинина Т. В., Эрдес Ш. Ф., Агасаров Л. Г. Проблемы применения принципов доказательной медицины в медицинской реабилитации ревматических заболеваний. // Научно-практическая ревматология. - 2015. - №53(5). - С. 564-567.
65. Торшин И. Ю., Громова О. А. Экспертный анализ в молекулярной фармакологии // М.: МЦНМО, 2012. - 685с.
66. Фоломеева О. М. Распространённость ревматических заболеваний в популяции взрослого населения России и США / О. М. Фоломеева, Е. А. Галушко, Ш. Ф. Эрдес // Научно–практическая ревматология – 2008. – №4.– С.4–13.
67. Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. Предгипертензия: как часто встречается данное состояние сердечно-сосудистой системы у граждан Европейской части России (данные исследования ЭПОХА–АГ, 2002–2007 гг.). // Клин. медицина. - 2013. – №5(2). - С.38-46.
68. Хитров Н. А. Остеоартроз - болезнь с воспалительными и катаболическими процессами в суставах / Н. А. Хитров // Трудный пациент. - 2012. - Т.10. - №1 - С. 41-45.
69. Цветкова Е. С. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов / Е. С. Цветкова, Н. Г. Иониченок, П.С. Карусинов // Научно–практическая ревматология. - 2007. - №1. - С. 62-74.

70. Цурко В. В. Местное лечение суставного синдрома при остеоартрозе: рациональный выбор препарата и лекарственной формы / В. В. Цурко // Справочник поликлинического врача, 2006. - №8. - С. 3-8.
71. Чазова И. Е., Жернакова Ю. В., Ощепкова Е. В. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. // Кардиология. - 2014.- №10.- С. 4-12.
72. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 гг. // Вестн. РАМН. - 2013. - №2. - С. 4-11.
73. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В. Опыт борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России. // Аналитический вестник. - 2015. - №44(597). - С.4-8.
74. Чичасова Н. В. Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов / Н. В. Чичасова // Научно–практическая ревматология. - 2011. - №1.—С.33-39.
75. Чичасова Н. В., Алексеева Л. И., Бадюкин В. В., Шостак Н. А. Опыт применения неомыляемых соединений авокадо и бобов сои (Пиаскледин) в лечении остеоартроза различной локализации // РМЖ. - 2014. - № 7. - С. 524-531.
76. Чичасова Н. В. Остеоартроз как общетерапевтическая проблема / Н. В. Чичасова, О. И. Мендель, Е. Л. Насонов // Русский медицинский журнал. – 2010. - Т.18. - №11. - С.729-735.
77. Чичасова Н. В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность / Н. В. Чичасова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17. – №3. – С. 3–7.
78. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? / В. Шварц // Цитокины и воспаление. - 2013. - №1(12). - С.123-21.

79. Шишкова В. Н. Ожирение и остеопороз. / В. Н. Шишкова // Остеопороз и остеопатии. - 2011. - №1. - С. 21-6.
80. Шостак Н. А. Клинические варианты остеоартроза - подходы к терапии / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А. А. Клименко // Русский медицинский журнал. - 2011. - Т19. - № 2. - С.93-98.
81. Abstracts of the 2010 World Congress on Osteoarthritis. Osteoarthritis and Cartilage. - 2010. - 18 (Suppl 2). - P.1-272.
82. Adebajo A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain and immobility-associated osteoarthritis: consensus guidance for primary care / A. Adebajo // BMC Fam Pract. - 2012. - Mar. 20. Vol. 13(1). - P. 23.
83. Aggressive Cardiovascular Phenotype of Aneurysms-Osteoarthritis Syndrome Caused by Pathogenic SMAD3 Variants / D. Van der Linde [et al.] // J Am Coll Cardiol. - 2012. - Vol. 60. - № 5. - P. 397-403.
84. Agrotis A., Kalinina N., Bobik A. Transforming growth factor-beta, cell signaling and cardiovascular disorders. // Curr Vasc Pharmacol. - 2005. - 3(1). - P. 55-61.
85. AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons // J Am Geriatr Soc. - 2002. - Vol. 50 (6 Suppl). - P. 205-224
86. AIFA. Nota Informativa Importante. Comunicazione diretta agli operatori sanitari sul rischio di danni epatici associati all'uso sistemico di medicinali a base di nimesulide. Febbraio 2010.
87. Altman, R. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee / R. Altman, E. Asch, D. Bloch // Arthritis Rheum. - 1986. - Vol. 29. N8. - P.1039-1049.
88. Altman R. Practical considerations for the pharmacologic management of osteoarthritis // Am J Manag Care. - 2009 - Sep. Vol. 15 (8 Suppl). - P. 236-243.

89. Altman R. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip /R. Altman, G. Alarcon, D. Appelrouth // *Arthritis Rheum.* – 1991. – Vol. 34. – P.505–514.
90. Arden N. Osteoarthritis: Epidemiology / N. Arden, M. Nevitt M. // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* – 2006. – Vol. 20. – №1. – P. 3 – 25.
91. Aspden R., Scheven B., Hutchison J. Osteoarthritis as a systemic disorder including stromal cell differentiation and lipid metabolism. // *Lancet.* – 2001. – 357. – P. 1118–20.
92. Attili A. F., Carulli N., Roda E. Et al. Epidemiology of gallstone disease in Italy: prevalenceuata of the Multicenter Italian study on Cholelithiansis (M.I.COL.) // *Am. J.Epidemiol.* – 1995. – Vol.141 – №2. – P. 158–165.
93. Bauer D. C. Classification of osteoarthritis biomarkers: a prop osed approach /D.C.Bauer // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2006. – Vol .14. – P. 723–727.
94. Bekkers J. E. Diagnostic modalities for diseased articular cartilage – from defect to degeneration: a review / J.E. Bekkers, L.Creemers, W.J.Dhert, D.B.Saris // *Cartilage.* – 2010. – Vol. 1. – P.157–164.
95. Bianchi M. Effects of nimesulide on pain and on synovial fluid concentrations of substance P, interleukin-6 and interleukin-8 in patients with knee osteoarthritis: comparison with celecoxib / M. Bianchi, M.Broggini, P. Balzarini, S.Franchi, P. Sacerdote // *Int J Clin Pract.* – 2007. – Vol. 61. – P.1270-1277.
96. Bijlsma J. W., Berenbaum F., Lafeber F. P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. // *Lancet* 2011. – №377. – P.2115–26.
97. Bondeson J. The role of synovial macrophages and macrophage produced cytokines in driving aggrecanases matrix metalloproteinases and other destructive and inflamatory responses in osteoarthritis /J. Bondeson, S.Wainwright, S.Lauder // *Arthritis. Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8. – P. 187.

98. Boot R.G., van Achterberg T.A., van Aken B.E. et al. Strong induction of members of the chitinase family of proteins in atherosclerosis: chitotriosidase and human cartilage gp-39 expressed in lesion macrophages. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1999. – №19(3). – P. 687–94.
99. Boyd C.M. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for performance. // *JAMA* 2005. – №294(6). – P. 716–24.
100. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F., Hochberg M.C., Kanis J.A., Kvien T.K., Martel-Pelletier J., Rizzoli R., Silverman S., Reginster J.Y. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Semin Arthritis Rheum.* – 2014 Dec. – Vol. 44 (3). – P. 253-263.
101. Bruyere O. Effects of strontium ranelat on spinal osteoarthritis progression / O.Bruyere // *Ann. Rheum. Dis.* – 2008. – Vol. 67. – P. 335–339.
102. Calamia V. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes / V.Calamia, C.Ruiz-Romero, B.Rocha // *Arthritis Res Ther.* – 2010. – Vol. 12(4). – P. 138.
103. Canas N. Chondroitin Sulfate Protects SHSY5Y Cells from Oxidative Stress by Inducing Heme Oxygenase-1 via Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt / N. Canas, T. Valero, M. Villarroya // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* December. – 2007. - 323 (3). – P. 946-953
104. Cardenas-Villarreal V. M., Vargas-Estrada M., Hernandez Gonzalez M. A., FloresPena Y., Cerda-Flores R. M. Identification of Components of Metabolic Syndrome in Mexican Patients Hospitalized for Acute Ischemic Coronary Syndrome: A Tool for Prevention // *Enferm. Intensiva.* – 2012. – Vol. 23. – № 1. – P. 32–38

105. Castell J.V., Gomez–Lechon M.J., David M. et al. Interleukin–6 is the major regulator of acute phase protein synthesis in adult human hepatocytes. // *FEBS Lett.* – 1989. – 242(2). – P. 237–9.
106. Castellsague J., Riera–Guardia N., Calingaert B. et al. Safety of Non–Steroidal Anti–Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta–analysis of observational studies (the SOS project) // *Drug Saf.* – 2012. – Dec 1. – Vol. 35 (12). – P. 1127–1146.
107. Caughey G.E., Vitry A.I., Cibert A.L. Prevalence of comorbidity of chronic diseases in Australia. // *BMC Public Health.* – 2008. – №8. – P. 221.
108. Chebli J. M., Souza A. F. de, Paulo G. A. de, Pace F. H., Alves R. A., Froede E. C., Meirelles G. S., Carmo L. A. do, Ribeiro T. C., Ribeiro A. M., Lopes M. H., Ferreira L. E., Gaburri P. D. Hyperlipemic Pancreatitis: Clinical Course // *Arq. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 36. – № 1. – P. 4–9.
109. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high–, middle–, and low–income countries. // *JAMA* 2013. – №310. – P.959–68.
110. Chen Antonia, F. Lin Ming De. Oxidative DNA damage in osteoarthritic porcine articular cartilage / F.Chen Antonia, M.Davies Catrin //Beverley Fermor*Journal of Cellular Physiology.* – 2008. – Vol. 217 (3). – P. 828–833.
111. Cibere J. Cтx–2 Association of biomarkers with preradiographically define dandradiographically defined knee osteoarthritis inapopulation–based study / J. Cibere, H. Zhang, P. Garnero // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 60 (5). – P. 1372–80.

112. Clegg, D. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis / D.Clegg, D. Reda, C.Harris // NEJM. – 2006. – №354. – P. 795–808.
113. Cojocaru C., Pandele G. I. Metabolic Profile of Patients with Cholesterol Gallstone Disease // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2010. – Vol. 114. – № 3. – P. 677–682.
114. Dequeker J. The history of osteoarthritis osteoarthrosis / J. Dequeker // Ann. Rheum. Dis. – 2008. – Vol. 67(1). – P. 5–10.
115. Derfoul A. Glucosamine promotes chondrogenic phenotype in both chondrocytes and mesenchymal stem cells and inhibits MMP–13 expression and matrix degradation / A. Derfoul, A. Miyoshi, D. Freeman // Osteoarthritis Cartilage. – 2007. – Vol. 15(6). – P. 646–55.
116. Dam E. Identification of progressors in osteoarthritis by combining biochemical and MRI–based markers. / E. Dam, M. Loog, C. Christiansen // Arthritis Res Ther. – 2009. – Vol.11(4). – P. 115.
117. Eular Compendium on Rheumatic Disease. // Ed.JWJ Bijma BMJ. 2009 – P. 824.
118. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). EULAR evidence-based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. – 2005. – Vol. 64. – P.669–681.
119. Feinstein A.R. Pre–therapeutic classification of co–morbidity in chronic disease. // Journal Chronic Disease. – 1970. – 23(7).– P.455–68.
120. Felson D.T., McLaughlin S., Goggins J., et al. Bone marrow edema and its relation to progression of knee osteoarthritis // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139. – P. 330-336.

121. Felson D.T., Niu J., Yang T., Torner J., Lewis C.E., Aliabadi P., Sack B., Sharma L., Guermazi A., Goggins J., Nevitt M.C. MOST and OAI investigators. Physical activity, alignment and knee osteoarthritis: data from MOST and the OAI // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2013 Jun. – Vol. 21 (6). – P. 789–795.
122. Felson D.T. Osteoarthritis of the knee/ D.T. Felson // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol.354. – P.841–848.
123. Fortin M., Lapointe L., Hudon C., Vanasse A., Ntetu A. L., Maltais D. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review. // *Health Qual Life Outcomes*. – 2004. – Sep 20(2). – P.51.
124. Garnero P. Use of biochemical markers to study and follow patients with osteoarthritis / P.Garnero // *Curr. Rheumatol Rep.* – 2006. – №8(1). – P.37–44.
125. Garofalo C, Borrelli S, Pacilio M et al. Hypertension and Prehypertension and Prediction of Development of Decreased Estimated GFR in the General Population: A Meta-analysis of Cohort Studies. // *Am J Kidney Dis.* – 2016. – №67 (1). – P.89–97.
126. Gibson J. Oxygen and reactive oxygen species in articular cartilage: modulators of ionic homeostasis / J. Gibson, P.Milner, R.White, T.Fairfax, R.Wilkins // *Pflugers Arch.* – 2008. – Vol. 455 (4). – P. 563–573.
127. Goldring M.B. Defining the roles of inflammatory and anabolic cytokines in cartilage metabolism / M. B. Goldring // *Ann.Rheum.Dis.* – 2008. – Vol.67 (suppl.III) – P.75–82.
128. Gene A. The role of extracellular matrix fragments in the autocrine regulation of cartilage metabolism / A. Gene // In: *Osteoarthritis, inflammation and degradation: a continuum*. Edit by J.Buckwalter, M.Ltz and J.–F. Stolz. – 2007. – P.56–76.

129. Hart D.J., Spector T.D. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: The Chingford Study. // *J Rheumatol.* – 1993. – №20. – P. 331-5.
130. Hart D.J., Spector T.D. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population: The Chingford Study. // *J Rheumatol.* – 1993. – №20. – P.331–5.
131. Hashimoto K., Mori S., Oda Y., et al. Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1-deficient mice show resistance to instability-induced osteoarthritis // *Scand. J. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 45, № 5. – P. 412-422.
132. Hedbom E. Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation / E. Hedbom // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2002. – Vol. 59 (1). – P.45–53.
133. Henrotin Y. Type II collagen markers in osteoarthritis: what do they indicate? / Y. Henrotin, S. Addison, V. Kraus, M. Deberg // *Curr Opin Rheumatol.* – 2007. – Vol. 19. – P.444–50.
134. Heredity A. Case–Control Study // *Rom. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 46. – № 3. – P. 223–228.
135. Hochberg M. Guidelines for the Medical Management of Osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the Knee. / M. Hochberg, R. Altaman, K. Brandt // *Arthritis & Rheumatism.* – 1995. – Vol.38 (11). – P. 1541–1546.
136. Hochberg M. Structure–modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta–analysis of randomized placebo–controlled trials of 2-year duration / M.Hochberg // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol.18 (1). – P.28–31.
137. Hochberg M. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip and Knee / M. Hochberg, R. Altaman, K. Brandt // *Arthritis Care & Research.* – 2012 April. – Vol. 64. – №4. – P. 465–474.

138. Hui Sun, Hong Tang, Shan Jiang, Li Zeng, En-Qiang Chen, Tao-You Zhou, YouJuan Wang. Gender and Metabolic Differences of Gallstone Diseases // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – № 15. – P. 1886–1891.
139. Hunter D.J. Osteoarthritis // *Best Pract Res ClinRheumatol.* – 2011. – Dec. Vol. 25 (6). – P. 801–814.
140. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization / Oliveria SA [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 1134–1141.
141. Johansen J.S., Jensen H.S., Price P.A. A new biochemical marker for joint injury. Analysis of YKL-40 in serum and synovial fluid. // *Br J Rheumatol.* – 1993. – №32(11). – P. 949–955.
142. Johansen J.S., Pedersen A.N., Schroll M. et al. High serum YKL-40 level in a cohort of octogenarians is associated with increased risk of all-cause mortality. // *Clin Exp Immunol.* – 2008. – №151(2). – P. 260–266.
143. Jordan K. Urinary CTX-II and glucosyl-galactosylpyridinoline are associated with the presence and severity of radiographic knee osteoarthritis in men / K. Jordan, N. Arden // *Annals of the Rheumatic Diseases.* – 2006. – Vol. 65(7). – P.871–877.
144. Jorgensen T. Gallstones and Plasma Lipids in a Danish Population // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol. 24. – № 8. – P. 916–922.
145. Konnel W. Hipertension and other risk factors in coronary heart disease//*Amer. Heart J.* – 1987. – Vol.114. – №4. – P.918–925.
146. Kraemer H. C. Statistical issues in assessing comorbidity. // *Stat Med.* – 1995. – №14. – P. 721–3.

147. Kraus, V. First qualification study of serum biomarkers as indicators of total body burden of osteoarthritis / V. Kraus, T. Kepler, T. Stabler // PLoS One. –2010. – Vol. 5(3). – P. 9739.
148. Kucur M., Isman F.K., Karadag B. et al. Serum YKL-40 levels in patients with coronary artery disease. // Coronary Artery Dis.- 2007.- №18(5). – P. 391–6.
149. Kuettner K. Osteoarthritis disorders / K.Kuettner, V. Goldberg // American Academy of Orthopedic Surgeons. Rosemont. – 1995. – P.21–25.
150. Kzhyshkowska J., Gratchev A., Goerdts S. // Biomarker Insights. – 2007. – Vol. 2. – P. 12–146.
151. Lajeunesse D., Massicotte F., Pelletier J-P., Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander // Mod. Rheumatol. – 2003. – Vol. 13. – P. 7-14
152. Lee C.G., Hartl D., Lee G.R. et al. Role of breast regression protein 39 (BRP-39) chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. // J Exp Med. – 2009. – №206(5). – 1149–66.
153. Lessi G.C., Silva P.R., Gimenez A. et al. Male subjects with early stage knee osteoarthritis do not present biomechanical alterations in the sagittal plane during stair descent // Knee. 2012. – Vol. 19. – P. 387–391.
154. Letuve S., Kozhich A., Arouche N. et al. YKL-40 is elevated in patients with chronic obstructive pulmonary disease and activates alveolar macrophages. // J Immunol 2008. – №181(7). – P. 5167–7.
155. Licata A. Clinical course and outcomes of drug-induced liver injury: nimesulide as the first implicated medication / A. Licata, V. Calvaruso, M. Cappello, A. Craxi, P. Almasio // Dig Liver Dis. – 2010. – Vol. 42. – P.143–148.
156. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C., Dorais M., Delorme P., Raynauld J.P., Pelletier J.P. First-line analysis of the effects of

- treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort // *AnnRheumDis.* – 2015 Mar. – Vol. 74 (3). – P. 547–556.
157. Martel–Pelletier, J. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: *Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum* / J.Martel–Pelletier, J–P. Pelletier // IOS Press. – 2007. –P 3–13.
158. Martel–Pelletier, J. The interleukin–1 receptor in normal and osteoarthritic human articular chondrocytes. Identification as the type I receptor and analysis of binding kinetics and biologic function / J. Martel–Pelletier // *Arthritis Rheum* 1992. – №35. – P 530–40.
159. Mattia C. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen) / C. Mattia, F. Coluzzi // *Minerva Anesthesiol.* – 2009. – Vol. 75. – P. 644–645.
160. Mazieres B. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic kneeosteoarthritis: a multicentre, randomised, double–blind, placebo–controlled study / B. Mazieres, M. Hucher // *Annals Rheumatic Diseases.* – 2007. – Vol.66. – P. 639–645.
161. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2014. – Vol. 22, № 3. – P. 363-388.
162. Mendez–Sanchez N., Bermejo–Martinez L., Vinals Y., Chavez–Tapia N. C., Vander Graff I., Ponciano–Rodriguez G., Ramos M.H., Uribe M. Serum Leptin Levels and Insulin Resistance Are Associated with Gallstone Disease in Overweight Subjects // *World J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 11. – P. 6182–6187.
163. Mendis E. Suppression of cytokine production in lipopolysaccharide–stimulated muse macrophages by novel cationic glucosamine derivative involves

- down-regulation of NF-kappa Band MAPK expressions / E.Mendis, M.Kim, N.Rajapakse, S. Kim // *BioOrg Med Chem.* – 2008. – Vol. 16(18) – P. 8390–6.
164. Messier S. P., Mihalko S. L., Legault C., Miller G. D., Nicklas B. J., DeVita P., Beavers D. P., Hunter D. J., Lyles M. F., Eckstein F., Williamson J. D., Carr J. J., Guermazi A., Loeser R. F. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial // *JAMA.* – 2013 Sep. Vol. 310 (12). – P. 1263–1273.
165. Michelsen A.E., Rathcke C.N., Skjelland M. et al. // *Atherosclerosis.* – 2010. – Vol. 211. – №2. – P. 589–595.
166. Nery A.B., Mesquita J.R., Lugon et al. Prehypertension and cardiovascular risk factors in adults enrolled in a primary care programme. // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* – 2011. – №18 (2). – P. 233–9.
167. Nguyen U.S., Zhang Y., Zhu Y., Niu J., Zhang B., Felson D.T. Increasing prevalence of knee pain and symptomatic knee osteoarthritis: survey and cohort data. // *Ann Intern Med.* – 2011. – №155. – P.725–32.
168. Nishikawa K.C., Millis A.J. Gp38k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor for vascular cells. // *Exp Cell Res.* – 2003. – №287(1). – P.79–87.
169. Olsen A. Anabolic and catabolic function of chondrocytes ex vivo is reflected by the metabolic processing of type II collagen / A. Olsen // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2007. – Vol. 15. – P. 335–342.
170. Pareek A. Efficacy and safety of aceclofenac-cr and aceclofenac in the treatment of knee osteoarthritis: a 6-week, comparative, randomized, multicentric, double-blind study / A. Pareek // *J Pain.* – 2011 May. – Vol. 12(5). – P. 546–553.
171. Pasnau R. O., Bystritsky A. On the comorbidity of anxiety and depression // *Handbook of depression and anxiety: a biological approach* / Ed. by Der Boer J. M.–N. Y.: Marcel Dekker, 1994. – P. 45–56.

172. Pattison D.J. Vitamin C and the risk of developing inflammatory polyarthritis: prospective nested case-control study / D. J. Pattison // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2004. – №63. – P. 843–847.
173. Pelletier J. Osteoarthritis, an inflammatory disease / J. Pelletier, J. Martel-Pelletier, S. Abramson // *Arthr. Rheum.* – 2001 – Vol. 44. – P. 1237–1247.
174. Phitak T. Comparison of glucose derivatives effects on cartilage degradation / T. Phitak // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2010. – Vol. 11. – P. 162.
175. Pincus T. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease / T. Pincus // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2006 – Vol. 3 (6). – P. 524–534.
176. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. From lipid secretion to cholesterol crystallization in bile. Relevance in cholesterol gallstone disease // *Ann. Hepatol.* – 2002. – Vol. 1. – №3. – P. 121–128.
177. Prescott R. How Vitamins Deficiencies and Joint pain are Related [Электронный ресурс] – Режим доступа <http://www.health.as1.ru/en/health-and-fitness/news>
178. Rahimi K, Emdin CA, MacMahon S. The epidemiology of blood pressure and its worldwide management. // *Circ Res.* – 2015. – №116. – P. 925–936.
179. Rathcke C.N., Raymond I., Kistorp C. et al. Low-grade inflammation as measured by levels of YKL-40: association with an increased overall and cardiovascular mortality rate in an elderly population. // *Int J Cardiol.* – 2010. – №143(1). – P. 35–42.
180. Rathcke C.N., Vestergaard H. YKL-40 – an emerging biomarker in cardiovascular disease and diabetes. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2009. – №8. – P. 61.
181. Rathcke C.N., Vestergaard H. YKL-40, a new inflammatory marker with relation to insulin resistance and with a role in endothelial dysfunction and atherosclerosis. // *Inflamm Res.* – 2006. – №55(6). – P. 221–7.

182. Rayman M. Nutrition and Arthritis. / Blackwell Publishing Ltd., Oxford, 2006, 280 pp.
183. Research in hand osteoarthritis: time for reappraisal and demand for new strategies. An opinion paper / Margret Kloppenburg // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2007. – Vol. 66. – №10. – P. 1157 – 1161.
184. Ringsholt M., Hogdall E.V., Johansen J.S. et al. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues – an immunohistochemical study. // J Mol Histol. – 2007. – №38(1). – P.33–43.
185. Rizkalla G. Studies of the articular cartilage proteoglycan aggrecan in health and osteoarthritis. Evidence for molecular heterogeneity and extensive molecular changes in disease / G.Rizkalla // J.Clin Invest. – 1992. – №90. – P. 2268.
186. Roach H. Pathobiology of osteoarthritis: pathomechanisms and potential therapeutic targets / H.Roach, T.Aigner, S. Soder, J.Haag // Curr Drug Targets.– 2007. – Vol. 8(2). – P.271–282.
187. Roemer F.W. Hoffa's Fat Pad: Evaluation on Unenhanced MR Images as a Measure of Patellofemoral Synovitis in Osteoarthritis / F. W. Roemer // AJR Am J Roentgenol. – 2009 Jun. Vol. 92(6). – P. 1696–1700.
188. Sadouk M. Human synovial fibroblasts coexpress interleukin-1 receptor type I and type II mRNA: The increased level of the interleukin-1 receptor in osteoarthritic cells is related to an increased level of the type I receptor / M. Sadouk, J. Pelletier, G. Tardif // Lab Invest. – 1995. – №73. – P.347–55.
189. Salonen J.T. Liver damage and protective effect of high-density lipoprotein cholesterol // BMJ. – 2003. – Vol.327. – P.1082–1083.
190. Sandell L.J. Articular cartilage and changes in Arthritis: Cell biology of osteoarthritis /L.J. Sandell // Arthritis Res. – 2001. – Vol. 3(2). – P. 107–113.

191. Scarpellini M. Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the "Magenta osteoarthritis study" / M. Scarpellini, A. Lurati // *J Orthop Traumatol.* – 2008. – №9 (2). – P. 81–87.
192. Scharla, S.H. Alfacalcidol versus plain vitamin D in inflammation induced bone loss / S. Scharla, E. Schacht, U. Lempert // *J. Rheumatol.* – 2005. – 76 (suppl). – P. 26–32.
193. Schneider A., Lohr J. M., Singer M. V. The M-ANNHEIM Classification of chronic Pancreatitis: Introduction of a Unifying Classification System Based on a Review of Previous Classifications of the Disease // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – № 2. – P. 101–119.
194. Sellam J. Osteoarthrosis: pathogenesis, clinical aspects and diagnosis / J.Sellam, G.Herrero-Beaumont, F.Berenbaum / *EULAR. Compendium on Rheumatic Diseases.* // *BMJ.* – 2009. – P.444–64.
195. Shackelton L.M., Mann D.M., Millis A.J. Identification of a 38-kDa heparin-binding glycoprotein (gp38k) in differentiating vascular smooth muscle cells as a member of a group of proteins associated with tissue remodelling. // *J Biol Chem* 1995. – №270(22). – P. 13076–83.
196. Sharif M. 5-yr longitudinal study of type II Acollagen synthesis and total type II collagen degradation in patients with knee osteoarthritis–association with disease progression / M. Sharif, J.Kirwan // *Rheumatology.* – 2007. – Vol. 46(6). – P.– 938–943.
197. Skou S.T., Hojgaard L., Simonsen O.H. Customized foot insoles have a positive effect on pain, function, and quality of life in patients with medial knee osteoarthritis // *J Am Podiatr Med Assoc.* – 2013 Jan–Feb. – Vol. 103 (1). – P. 50–55.
198. Smelt A. H. Triglycerides and Gallstone Formation // *Clin. Chim. Acta.* 2010. – Vol. 411. – № 21–22. – P. 1625–1631.

199. Smith R.L. Mechanical Loading Effects on Articular Cartilage Matrix Metabolism and Osteoarthritis. In: Osteoarthritis, Inflammation and Degradation: A Continuum / R. L. Smith // IOS Press. – 2007. – P. 14–30.
200. Song I. Knee osteoarthritis. Efficacy of a new method of contrast – enhanced musculoskeletal ultrasonography in detection of synovitis in patients with knee osteoarthritis in comparison with magnetic resonance imaging / I. Song, G. Burmester, M. Backhaus // Ann.rheum.dis. – 2008. – Vol.1(67) – P.19–25.
201. Sumer E. Application of biomarkers in the clinical development of new drugs for chondroprotection in destructive joint diseases: a review / E. Sumer, S. Schaller, B. Sondergaard //Biomarkers. – 2006. – Vol. 11. – P. 485–506.
202. Surapaneni K. Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patients with osteoarthritis /K.Surapaneni, G. Venkataramana // Indian Jurnal of medicine science.– 2007. – Vol. 61. – P. 9–14.
203. T. Neogi, T. Zhang, Y Epidemiology of OA. Rheum Dis Clin North Am. – 2013 Feb. – №39(1). – P. 1–19
204. Tardif G. The years in the life of an enzyme: the story of the human MMP–13 (collagenase–3) / G. Tardif // Mod. Rheumatol. – 2004. – Vol.14. – P. 197–204.
205. The Epidemiology of Gallstone Disease in Rome, Italy. Part 2: Factors Associated with the Disease. The Rome Group for Epidemiology and Prevention of Cholelithiasis (GREPCO) // Hepatology. – 1988. –Vol. 8. – № 4. – P. 907–913.
206. The European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends that Protelos / Osseor remain available, but with further restrictions. // [Электронный ресурс] – Режим доступа http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002031.jsp&mid=WC0b01ac058001d126. 2014.

207. Thomsen S.B., Rathcke C.N., Zerahn B., Vestergaard H. Increased levels of the calcification marker matrix Gla Protein and the inflammatory markers YKL-40 and CRP in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. // *Cardiovasc Diabetol.* – 2010. - №9. – P. 86.
208. Tootsi K., Kals J., Zilmer M., et al. Severity of Osteoarthritis Is Associated with Increased Arterial Stiffness // *Int. J. Rheumatol.* – 2016. – P. 6402963.
209. Trijs C., Knipschild P., Brombacher P. Serum lipida and gallstones: a case–control study // *Gastroenterology.* – 1990. – Vol.99. – №3. – P.843–849.
210. Tseng S. Cartilage Oligomeric Matrix Protein (COMP): A Biomarker of Arthritis / S.Tseng, A. Reddi // *Biomark Insights.* – 2009. – Vol. 17 (4). – P.33–44.
211. Ushiyama T. Cytokine production in the infrapatellar fat pad: another source of cytokines in knee synovial fluids / T. Ushiyama, T. Chano, K. Inoue, Y. Matsusue // *Ann Rheum Dis.* – 2003 Feb. – Vol. 62(2). – P. 108–112.
212. Valvason C., Musacchio B., Pozzuoli A. // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol.47 (1). – P. 31–35.
213. van Spil W. E., De Groot J., Lems W. F., Oostveen J. C., Lafeber F. P. Serum and urinary biochemical markers for knee and hip-osteoarthritis: a systematic review applying the consensus BIPED criteria. // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol.18(5) – P. 605–12.
214. Verbruggen G. Chondroitin sulfate in the management of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints. *Adv Pharmacol.* – 2006. – №53. – P. 491–505.
215. Vignon E. Advances in radiographic imaging of progression of hip and knee osteoarthritis / E. Vignon, T. Conrozier, M. Hellio Le Graverand // *J Rheumatol.* – 2005 Jun. – Vol. 32(6). – P. 1143–1145.

216. Volck B., Price P.A., Johansen J.S. et al. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. *Proc Assoc Am Physicians.* – 1998. – №110(4). – P. 351–60.
217. W. Zhang, M. Doherty, B. F. Leeb, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). // *Ann Rheum Dis.* – 2007. – №66. – P. 377–388.
218. Walker S. Nimesulide associated fulminant hepatic failure / S. Walker, F. Kennedy, N. Niamh // *Pharmacoepidemiol Daig Saf.* – 2008. – Vol. 17. – P. 1108–1112.
219. Wang Z, Zeng X, Chen Z et al. Association of visceral and total body fat with hypertension and prehypertension in a middle-aged Chinese population. *J Hypertens.* – 2015. – №33 (8). – P. 1555–62.
220. Wildi L. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI / L. Wildi, J. Raynauld, J. Martel-Pelletier // *Ann Rheum Dis.* – 2011. – Vol.70(6). – P. 982–989.
221. Xue H, Wang J, Hou J et al. Prehypertension and Chronic Kidney Disease in Chinese Population: Four Year Follow-Up Study. // *PLoS ONE.* – 2015. – №10 (2):e0144438.
222. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands. // *Arthritis Res Ther.* – 2012 Jul 19. – №14(4). – P.123.
223. Zak A., Zeman M., Hrubant K., Vecka M., Tvrzicka E. Effect of Hypolipidemic Treatment on the Composition of Bile and the Risk of Cholesterol Gallstone Disease // *Cas. Lek Cesk.* – 2007. – Vol. 146. – № 1. – P. 24–34.

224. Zheng J.L, Lu L., Hu J. et al. Increased serum YKL-40 and C-reactive protein levels are associated with angiographic lesion progression in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis*. – 2010. – №210(2). – P. 590–5.