

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П.Л. ШУПИКА
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

На правах рукопису

ІВАНОВА КАТЕРИНА АНАТОЛІЇВНА

УДК: 616.72-018.3/4-007.24-002.77-06:616.1-008.9:612.123]-036.1-073.75-
073.4-0.85.272.4:615.276.3

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ
КОМОРБІДНОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ДИСЛІПІДЕМІЇ

14.01.12- ревматологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник :

Коваленко Володимир Миколайович
доктор медичних наук, професор,
академік НАМН України

Київ-2015

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	4
ВСТУП.....	5
РОЗДІЛ 1	
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	
1.1 Епідеміологія та етіопатогенез остеоартрозу	12
1.2 Дисліпідемія, роль маркерів запалення у розвитку дисліпідемії та остеоартрозу	18
1.3 Методи лікування остеоартрозу та дисліпідемії	20
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	
2.1 Загальна клінічна характеристика обстежених хворих.....	24
2.2. Методи дослідження та статистичний аналіз.....	35
2.3. Методика застосування медикаментозного лікування у хворих на остеоартроз та синовіт.....	44
РОЗДІЛ 3	
ОЦІНКА ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ДИСЛІПІДЕМІЇ	
3.1 Клінічні особливості остеоартрозу в поєднанні з дисліпідемією.....	48
3.2 Інструментальні методи обстеження хворих на остеоартроз та дисліпідемію.....	74
3.2.1. Рентгенологічні особливості хворих на остеоартроз та дисліпідемію.....	74
3.2.2 Ультразвукове дослідження у хворих на остеоартроз та дисліпідемію.....	79
3.3. Особливості біохімічних показників ліпідного обміну у хворих на остеоартроз та дисліпідемію.....	87

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

4. Результати лікування синовіту при остеоартрозі.....	94
4.1. Обґрунтування застосування НПЗЗ у хворих на остеоартроз.....	94
4.2. Результати лікування синовіту натуропатичними препаратами та їх обґрунтування.....	111

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕНОФІБРАТУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ В ПОЄДНАННІ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ.....	122
--	-----

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	143
ВИСНОВКИ.....	160
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	162
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	163

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія
ДЛП – дисліпідемія
ГГ – глюкозаміна гідрохлорид
ІПП – інгібітор протонної помпи
ІХС – ішемічна хвороба серця
ІЛ-6 – інтерлейкін 6
КС – колінний суглоб
КМС – кістково-м'язова система
МС – метаболічний синдром
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати
ОА – остеоартроз
ПЕ – побічний ефект
СР – синовіальна рідина
СРП – С-реактивний протеїн
ТГ – тригліцериди
УЗД – ультразвукове дослідження
ФНП- α – фактор некрозу пухлини альфа
ХС – хондроїтин сульфат
ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності
ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності
ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
ХСК – хвороби системи кровообігу
ЦОГ – циклооксигеназа
ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ВСТУП

Актуальність теми. Остеоартроз (ОА) – гетерогенна група захворювань різної етіології зі схожими біологічними, морфологічними, клінічними проявами і наслідками, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба, в першу чергу хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсулюючих суглоб м'язів [34].

За даними ВООЗ 4 % населення земної кулі страждає різними захворюваннями суглобів і хребта [26,29]. Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини займають четверте місце за поширеністю, після хвороб системи кровообігу, дихання та травлення [21,22]. Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини займають четверте місце після хвороб системи кровообігу, дихання і травлення. В структурі показників первинної інвалідності у 2013 році захворюваність склало 1,6 випадки на 10 тисяч, а поширеністю серед працездатних осіб – 63,5% від усіх зареєстрованих [80].

Остеоартроз – одна з найчастіших причин інвалідизації та хронічного болю у популяції старше 40 років [55,56]. За оцінками епідеміологів, діагноз ОА встановлений лікарями більше ніж у 20 млн. дорослих у США. Показники поширеності в Європі сягають 25% серед осіб віком до 70 років [57,141].

У 2013 році кількість хворих з патологією кістково-м'язової системи та сполучної тканини Україні склала 4 526 825 осіб (9977,0 на 100 тисяч населення) серед усього населення. За даними статистичної звітності захворюваність артрозом в Україні діагностовано у 223482 осіб (597,8 на 100 тисяч населення), а поширеність – 1289009 (3448,2 на 100 тисяч населення) [62,80]. З огляду на надзвичайну поширеність, у тому числі в працездатному віці, хвороба є актуальною соціально-медичною проблемою.

Остеоартроз – до теперішнього часу не існує чіткого визначення цієї патології. За визначенням В.А. Насонової (1997), остеоартроз – хронічне прогресуюче запальне захворювання синовіальних суглобів різної етіології, що характеризується дегенерацією суглобового хряща, структурними змінами

субхондральної кістки та явними або прихованим перебігом синовіта [28,81,150].

Згідно сучасних даних щодо патогенезу, важливе значення у прогресуванні ОА надається виникненню запалення в клітинах синовіальної оболонки. Деструктивні або прозапальні медіатори запалення інтерлейкіни (ІЛ): ІЛ-1, ІЛ-6, фактор некрозу пухлин- α (ФНПа) індукують збільшення вивільнення протеаз, а також пригнічують синтез протеогліканів і колагенів хондроцитами [3,9,17,27,30,99]. Відмічена особлива роль ІЛ-6 у підтримці запального процесу при остеоартрозі [36,72,131,150,160,182]. З даним медіатором пов'язують збільшення кількості моноцитів/макрофагів в синовіальній оболонці, проліферацію хондроцитів, а також посилення ефекту ІЛ-1 у відношенні підвищення синтезу металопротеїназ (ММП) та пригнічення синтезу протеогліканів (ПГ) [34,90,99,100]. Регуляторні або протизапальні цитокіни, зокрема ІЛ-4, ІЛ-10, є антагоністами деструктивних медіаторів запалення, що знижують ферментативну деградацію кісткової тканини [6,34].

Суттєве значення в прогресуванні деградації хряща при остеоартрозі також надають порушенню синтезу трансформуючого фактору росту- β (ТФР- β), який стимулює синтез ПГ та колагену, а також пригнічує активність протеаз [9,34,57,89,102]. Крім того, експресія спектру медіаторів запалення сприяє розвитку синовіту, наявність якого в свою чергу суттєво впливає на вираженість больового синдрому при ОА [6,55].

Раніше ОА розглядали як ізольоване захворювання суглобів, пов'язане з дегенерацією хряща в результаті природного старіння організму людини, проте в теперішній час відомо, що в основі розвитку дегенеративно-деструктивних змін в суглобах лежить багато взаємодіючих причин та механізмів [24,26,34,69,100,110,129].

Отримані докази впливу на перебіг ОА генетичної схильності, біомеханічних та метаболічних порушень, хронічного запалення [101]. При дослідженні коморбідності у хворих на ОА відмічено переважання серцево-

судинної патології (50%), зокрема висока частота порушень ліпідного обміну – дисліпідемії, що негативно впливає на прогноз цієї когорти пацієнтів [149].

У хворих з ОА підвищується ризик розвитку кардіоваскулярної патології за рахунок поєднання факторів – зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), підвищення тригліцеридів (ТГ) та С-реактивного протеїну (СРП) [6,169]. Зокрема варіант атерогенної дисліпідемії (ДЛП), компонентами якої є підвищення ТГ, збільшення вмісту холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХСЛПДНЩ), зниження ХСЛПВЩ, має комплексний характер, особливу роль при цьому відводять макрофагам, що продукують цитокіни (інтерлейкін-6 (ІЛ-6), ФНП- α) [73,154,170]. Порушення ліпідного обміну при ОА сприяють розвитку дистрофічних змін в судинній стінці і суглобовому хрящі і є загальним патогенетичним механізмом цих захворювань [63].

Сучасні наукові дослідження спрямовані на вивчення складних взаємовідносин між захворюваннями, що найчастіше поєднуються в одного і того ж хворого, що ускладнює перебіг кожного з них та передбачають використання різноспрямованих медикаментозних засобів [37,82].

Остеоартроз привертає до себе особливу увагу через значну поширеність, нерідко прогресуючий перебіг, інвалідизацію хворих, а також вираженість больового синдрому, що суттєво знижує рухову активність і якість життя хворих.

Наявність ДЛП має велике клінічне значення, оскільки лежить в основі розвитку атеросклерозу та призводить до хвороб системи кровообігу (ХСК), які на сьогоднішній день є основними причинами ранньої смертності, тому своєчасно діагностика порушень ліпідного обміну – це профілактика та попередження цих захворювань [42,62]. Також недостатньо вивченими є питання впливу ДЛП на клінічні особливості перебігу ОА. Ризик втрати працездатності внаслідок розвитку ОА також великий, як при серцево-судинної патології, і вищий, при поєднанні цих захворювань в осіб похилого віку.

Враховуючи високу розповсюдженість в популяції коморбідності ОА та ДЛП, вивчення взаємозв'язку цих поліетіологічних захворювань особливо актуально, так як наявність супутньої ДЛП накладає певний відбиток на клінічні прояви та подальше прогресування процесу в суглобах. В зв'язку з цим вивчення особливостей поєднання ОА та ДЛП, вплив на перебіг патологічного процесу є актуальним. Це дозволить розробити схеми комплексної терапії коморбідності ОА та ДЛП, що в свою чергу, сприятиме поліпшенню якості життя пацієнтів та запобіганню тимчасової та стійкої втрати працездатності.

Таким чином, на сьогоднішній день залишається багато невирішених питань, які стосуються удосконалення діагностики і лікування коморбідності ОА та ДЛП, що обумовило актуальність подальших досліджень в цьому напрямку і визначило вибір мети і завдань дисертаційної роботи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з темою науково-дослідної роботи кафедри терапії та ревматології, Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України «Оцінка ефективності сучасної терапії остеопорозу у хворих на остеоартроз» (№ держреєстрації 0109U002181). Здобувач є співвиконавцем вказаного дослідження.

Мета і задачі дослідження. Визначити особливості клінічних, лабораторних та інструментальних змін у пацієнтів з остеоартрозом в поєднанні з дисліпідемією та оцінити ефективність патогенетичної терапії.

Для досягнення мети були поставлені такі задачі:

1. Вивчити клінічні, лабораторні, ультразвукові особливості ураження суглобів у хворих на ОА залежно від активності запального процесу, вираженості синовіту та порушень ліпідного обміну.

2. Дослідити показники ліпідного обміну в поєднанні з показниками активності запального процесу у хворих на ОА та дисліпідемію.

3. На основі динамічного спостереження запального процесу оцінити ефективність застосування фібрів в комплексному лікуванні у пацієнтів з ОА

та дисліпідемією за допомогою клінічного, лабораторного та інструментального методів дослідження.

4. Дослідити взаємозв'язок між порушенням обміну ліпідів у хворих на ОА з тяжкістю перебігу захворювання і активністю запального процесу.

5. Дослідити стан та динаміку запального процесу на фоні різних програм протизапальної фармакотерапії залежно від характеру клінічного перебігу ОА за допомогою клінічного, лабораторного, ультразвукового методів дослідження.

Об'єкт дослідження: остеоартроз колінних суглобів.

Предмет дослідження: показники, які характеризують клінічні, лабораторні, структурні та функціональні зміни у хворих на остеоартроз з супутньою дисліпідемією.

Методи дослідження. клінічні (скарги, анамнез, фізикальні методи обстеження), анкетні (заповнення пацієнтами опитувальників визначення тяжкості гонартрозу (M. Lequesne), лабораторні (інтерлейкін-6, ФНПа, СРП в сироватці крові та дослідження ліпідного спектру крові), рентгенологічні (характер змін суглобів), ультразвукові (дослідження стану суглобового апарату), функціональні (ВАШ, WOMAC), методи статистичної обробки результатів дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Здійснена комплексна оцінка особливостей клініко-функціональної картини ураження суглобів у пацієнтів з дисліпідемією. Досліджено особливості ліпідного обміну у хворих на ОА з метою покращення оцінки запального процесу у розвитку, прогресуванню ОА з супутньою дисліпідемією.

Вперше проведено порівняння варіантів перебігу суглобового синдрому у хворих на ОА та ОА з дисліпідемією. Доведено, що запальний процес у суглобах зустрічається частіше і протікає значно важче у хворих із поєднаною патологією.

Результати проведеного дослідження підтверджують роль коморбідної патології у розвитку та прогресуванні клінічної симптоматики, активності запального процесу у хворих на ОА.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлено, що асоціація ОА та дисліпідемії характеризується більш несприятливим перебігом та потребує призначення комбінованої терапії і моніторингу її ефективності для попередження прогресування захворювання.

На основі вивчення особливостей фармакологічного впливу на динаміку клінічних проявів ОА розроблено покази для диференційованого застосування комбінованого лікування ОА та ОА у поєднанні з дисліпідемією і корекції порушень ліпідного обміну у хворих на ОА та дисліпідемію.

З метою сповільнення прогресування ураження суглобів у хворих із супутньою дисліпідемією рекомендується комплексний вплив на порушення ліпідного обміну у вигляді нефармакологічних заходів – гіполіпідемічної дієти та фармакологічного методу – тривалого прийому фібратів.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено в практику роботи поліклінічного відділення, відділення некоронарних хвороб серця та ревматології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в педагогічний процес на кафедрі терапії і ревматології НМАПО ім. П.Л. Шупика, відділення ревматології Науково-дослідного інституту реабілітації інвалідів (ннлк) Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова.

Особистий внесок здобувача. Автором опрацьовано основні теоретичні та практичні положення роботи, проведено патентно-ліцензійний пошук та аналіз спеціальної літератури з досліджуваної проблеми. Автор безпосередньо приймала участь у діагностично-лікувальному процесі, самостійно виконала більшу частину досліджень. Особисто написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно проведено оформлення дисертації та підготовку матеріалів до друку, представлено наукові

доповіді на конгресах та конференціях. Запозичених ідей і праць співавторів у публікаціях не було.

Апробація результатів дисертації.

Матеріали дисертаційної роботи були представлені на Всеукраїнській науково-практичній конференції Асоціації ревматологів України «Інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань» (Київ, 2012). На VI Національному конгресі ревматологів України (Київ, 2013; автору присвоєно диплом першого ступеня) На ревматологічній конференції «Ревматичні хвороби суглобів: сучасні підходи до діагностики та лікування» (Київ, 2014). Основні положення дисертаційної роботи були заслухані на засіданні кафедри терапії і ревматології НМАПО ім. П.Л. Шупика та на засіданні апробаційної ради ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (2014р.).

Публікації.

За матеріалами дисертації опубліковано 11 наукових праць, у тому числі 5 статей у наукових фахових виданнях України, з них – 1 без співавторів, 1 стаття у виданні, що включено до наукометричної бази, 5 тез у матеріалах наукових конференцій, одержано 1 патент України на винахід.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Епідеміологія та етіопатогенез остеоартрозу.

Ревматичні захворювання – одна з найбільш актуальних медико-соціальних світових проблем, що обумовлено їх значною поширеністю, впливом на працездатність, складністю ранньої діагностики і лікування. За даними ВООЗ, з ними пов'язано 30% випадків тимчасової непрацездатності і 10% інвалідизації, а більше 4% населення земної кулі страждає різними захворюваннями суглобів і хребта [35].

Хвороби кістково – м'язової системи (КМС) та сполучної тканини займають четверте місце за поширеністю, після хвороб системи кровообігу, дихання та травлення [21].

В Україні, як і у країнах Європи, спостерігається постаріння населення. Згідно з прогнозами ООН в Україні частка людей похилого віку у віковій структурі населення країни буде стрімко зростати. До найбільш пріоритетних проблем, пов'язаних із станом здоров'я людей похилого віку, можна віднести: новоутворення, хвороби системи кровообігу, травлення, кістково-м'язової системи та сполучної тканини [2].

Остеоартроз є найбільш частим захворюванням суглобів. На його долю приходить 60-70% всіх ревматичних захворювань. Клінічні прояви ОА зустрічаються майже у 20% населення земної кулі. Хоча захворювання і не призводить до летальних випадків, проте є основною причиною передчасної інвалідності, втрати працездатності та значно погіршує якість життя. Окремі випадки ОА зустрічаються вже у віці 16-25 років, однак з віком частота та захворювань збільшується. У осіб старше 50 років ОА зустрічається в 50% випадків, а у віці 70 років і більше – у 80-90% обстежених. Жінки хворіють ОА майже в 2 рази частіше чоловіків. Однак у віці понад 70 років розповсюдженість ОА практично однакова у осіб обох статей [1,124].

Україна за часткою населення віком понад 60 років входить у тридцятку найстаріших держав, посідаючи 25 – 26 місце (яке поділяє з Норвегією) у рейтингу країн світу за цим показником, а за таким індикатором старіння, як частка осіб віком 65 і старших, перебуває на рівні з Литвою, Угорщиною, Словенією і трохи відстає від середнього [35,62].

Поширеність хвороб значною мірою відображає накопичення хронічної патології серед населення, так в 2011 році сформувалась така структура розповсюдженості захворюваності: хвороби системи кровообігу (31,0%), органів дихання (20,1%), органів травлення (9,6%), кістково-м'язової системи та сполучної тканини (5,4%), сечостатевої системи (5,4%), ока та його придаткового апарату (4,9%), ендокринної системи та порушення обміну речовин (4,6%), шкіри та підшкірної клітковини (2,6%) [1,21].

В загальній практиці непрацездатність пацієнтів з остеоартрозом має тісний зв'язок з коморбідністю – наявністю двох або більше синдромів захворювання у одного й того ж пацієнта, що патогенетично взаємопов'язані між собою або співпадають за часом [37,53].

Остеоартроз відносять до захворювань з високим рівнем коморбідності (Garotiel et al., 2005), зокрема встановлено, що у пацієнтів з остеоартрозом значно більш високий ризик розвитку коморбідних станів, ніж у пацієнтів, що ним не хворіють (Gabriel S.E., 1999). Британські дослідники Kadam et al., вивчили в загальній практиці 11 375 пацієнтів у віці старше 50 років з клінічними проявами ОА в співставленні з контрольною групою (11 780 пацієнтів, що не хворіють ОА), встановили, що специфічний індекс підрахунку хвороб (Specific disease morbidity count) був суттєво високим (6 і більше захворювань) і середнім (5-6 хвороб), що складало 31% і 25% відповідно. В контрольній групі високий та середній індекс підрахунку хвороб був в 21% і 22% випадків [55].

Остеоартроз часто поєднується з іншими скелетно-м'язовими захворюваннями, зокрема подагрою, остеопорозом, а також з іншою супутньою патологією: артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, серцевою

недостатністю, ожирінням, цукровим діабетом, захворюваннями легень, шлунково-кишкового тракту, тощо [37,46,87]. Найбільшу увагу дослідників привертає розповсюдженість поєднання остеоартрозу з серцево-судинними захворюваннями, яке обумовлене загальними патогенетичними механізмами розвитку запального процесу в перихондральних тканинах та ендотеліальній оболонці судин [1,63].

Остеоартроз – до теперішнього часу не існує чіткого визначення цієї патології.

Американська колегія ревматологів (American College Rheumatology ACR, 1995) характеризує остеоартроз як захворювання, обумовлене дією біологічних і механічних факторів, дестабілізуючих нормальне співвідношення між процесами деградації та синтезу хондроцитів, позаклітинного матрикса суглобового хряща і субхондральної кістки [91].

Таким чином, остеоартроз можна визначити як важке деструктивно – дистрофічне захворювання, здатне уразити будь-який суглоб людини незалежно від його форми та функції. Воно характеризується тривалим перебігом з тенденціями до загострення і прогресування, ураженням суглобового хряща, інших тканин суглоба та навколо суглобових утворень [53,24,26]. Частим результатом артрозу є тотальне порушення форми та функції суглоба і інвалідність пацієнта.

Термін «артроз» був запропонований Mueller в 1911 р., щоб підкреслити принципову різницю цього захворювання від запальних уражень суглобів – артритів [39].

На сьогоднішній день зберігається деяка плутанина в термінології. Так, наприклад, за далеко неповним списком С. Cervini (1996) це захворювання має назву:

- деформуючий артрит;
- дегенеративний артрит;
- сенільний гіпертрофічний артрит;
- сухий артрит;

- деформуюча артропатія;
- артросклероз;
- деформуючий артроз;
- сухий артросиновіт;
- сухий артроз;
- дегенеративний гіпертрофічний хондроостеоартроз;
- дегенеративна хвороба суглобів;
- остеохондрит;
- хронічний дегенеративний остеоартроз;
- остеоартроз;
- прогресуючий сухий поліартрит;
- амбулаторний ревматизм;
- простий хронічний ревматизм;
- деформуючий ревматизм;
- синовіальний ревматизм.

В світі найбільш поширеною назвою є остеоартрит. В країнах СНД і деяких державах Європи (Німеччина, Франція) вживають термін остеоартроз [53].

Недивлячість на багато чисельні дослідження, етіологія та патогенез остеоартроза до кінця не з'ясовані. У виникненні та розвитку цього захворювання грають роль значна кількість ендогенних: вік, стать, дефекти розвитку, спадкова схильність, і екзогенних факторів: травми, професійна діяльність, спортивна активність, надмірна маса тіла [5,34,33,184]. В даний час ОА розглядається як мультифакторіальне захворювання, розвитку якого сприяють генетичні, придбані і зовнішні фактори ризику. Велике значення в розвитку ОА надається метаболічним порушень. Встановлено, що метаболічний синдром незалежно від індексу маси тіла (ІМТ) підвищує ризик розвитку важкого гонартроза, але не коксартрозу, а рівень адипокіни в крові прямо корелює з розвитком ОА кистей [108,186,188].

Тривалий час ОА розглядався, як ізольоване захворювання суглобів, пов'язане з дегенерацією хряща. На теперішній час вважають, що в основі прогресування ОА лежить безліч взаємопов'язаних один з одним причин та механізмів, це і генетична схильність, біомеханічні і метаболічні зміни, локальне запалення, тощо [150].

Про важливу роль запального компонента в прогресуванні ОА говорить термінологія – за кордоном дане захворювання носить назву «osteoarthritis», тобто остеоартроз – на відміну від прийнятого в Україні терміну «остеоартроз» [8,10]. Локальне запалення при ОА або розвиток вторинного синовіту визначає вираженість больового синдрому у хворих з ОА та визначає якість їх життя. Експресія широкого спектру «прозапальних» медіаторів сприяє прогресуванню захворювання. Розвиток катаболічних процесів в хрящі при ОА пов'язаний зі збільшенням активності прозапальних цитокінів ІЛ-1, ФНП-а, ІЛ-6. Відомо, що ФНП-а та ІЛ-6, стимулюють хондроцити, призводять до збільшення синтезу протеаз. Хондроцити, що регулюють ремоделювання хрящової тканини, під впливом цитокінів, синтезують протеолітичні ферменти, які в свою чергу викликають деградацію колагену та протеоглікану хряща. Відмічена особлива роль ІЛ-6 в розвитку запальної реакції при ОА. З даним медіатором пов'язують збільшення кількості моноцитів, макрофагів в синовіальній мембрані, проліферацію хондроцитів, а також посилення ефекту ІЛ-1, по відношенню підвищення синтезу металопротеїназ (ММП) та пригнічення синтезу протеогліканів [3]. Прозапальний інтерлейкін (ІЛ-6) активує нуклеарний фактор каппа В (NF- κ B), який присутній в різних типах клітин, в тому числі в клітинах синовіальної оболонки суглобів. Його роль у розвитку ОА реалізується, скоріше всього впливом на прозапальні та анаболічні цитокіни, які в свою чергу здійснюють вплив на метаболізм хряща [39,46,57].

Причина запалення при ОА залишається нез'ясованою. Механізмом, за допомогою якого запалення приймає участь в деградації хряща, є виробка прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНО- α та ін.), які в свою чергу вивільнюють ферменти, що пошкоджують колаген (колагенезу, еластазу,

пептидазу) та протеоглікани (металопротеїназу, стромелізін, катепсин), а також виробка простагландинів і активаторів плазміногену [79,81,85]. Це грає важливу роль в моделюванні запалення та сприйняття болю. Вивільнення біологічно активних речовин сприяє підтриманню запалення в тканинах суглоба при ОА, в результаті виникає пошкодження синовіальної оболонки суглоба з розвитком реактивного синовіту та підвищенням продукції прозапальних цитокінів. Вивільнені протеоглікани, продукти розпаду хондроцитів та колагену, будучі антигенами, можуть в свою чергу індукувати локальний запальний процес [33,34,29,79].

Наявність реактивного синовіту зближує ОА із запальними захворюваннями суглобів, що знаходить відображення в назві захворювання остеоартроз, вживаному в сучасній зарубіжній літературі [8,10,14,16,33,41]. В результаті синовіальна оболонка продукує неповноцінну рідину, що, в свою чергу, погіршує харчування хряща з подальшою його дегенерацією. Запалення впливає на втрату хряща через продукцію запальних цитокінів, таких як ІЛ-1, який викликає вивільнення матричних металопротеїназ, таких як колагенази та стромелізін, простагландини та активатори плазміногену [3,4,5,8, 59,110,135,145,179].

Важливе значення в прогресуванні дегградації хряща при ОА надають порушенню синтезу або дії анаболічних медіаторів - інсуліноподібного фактора росту-1 і трансформуючого фактора росту- β [39,85,89,150]. Про важливу роль запалення в розвитку ОА свідчать багато фактів: наявність гіперплазії та моноклеарноклітинній інфільтрації синовіальної оболонки суглоба; збільшення експресії ФНП- α і фактора транскрипції NF- κ B, регулюючого синтез прозапальних медіаторів; зв'язок між стійким збільшенням (хоча і дуже помірним) концентрації СРБ і прогресуванням ОА [1,57,102,133,165]. При ОА виявлено підвищення рівня продукції оксиду азоту в хондроцитах. Значення NO в патогенезі запалення розглядається з урахуванням його основних ефектів - цитотоксичного і цитопротективного [24,28,34].

Гіперпродукція оксиду азоту підвищує інтенсивність запалення, стимулює проникність мікросудин і синтез вільних радикалів, потенціює активність циклооксигенази (ЦОГ) і цитокінів. NO не є прямим медіатором запалення, а виступає в ролі його модулятора [9,17,34].

Синовіт виявляється на всіх стадіях ОА, в тому числі і на самих ранніх стадіях хвороби, відіграє провідну роль в прогресуванні деструкції суглобового хряща і в кінцевому підсумку - в прогресуванні ОА [45,54,56,60,183].

Одним із найчутливіших та специфічних маркерів запалення є С-реактивний білок (СРБ). При хронічному запаленні рівень СРБ корелює з швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ), в'язкістю плазми крові та в більшості випадків – із концентрацією протизапальних цитокінів (ІЛ-6, -1, ФНП- α). При ОА підвищення концентрації СРБ корелює з прогресуванням ураження КС [5,54,85,124].

У хворих на остеоартроз нерідко спостерігається підвищення СРБ, як предиктора несприятливого перебігу кардіоваскулярної патології [6,15,40]. Отримані рядом дослідників дані свідчать про високу (72,7%) частоту поєднання остеоартрозу з артеріальною гіпертонією [40,46,55,63,87,96]. У більшості хворих ОА виявлені значні порушення ліпідного і вуглеводного обмінів [48,77,103,115,134,154,172].

1.2. Дисліпідемія, роль маркерів запалення у розвитку дисліпідемії та остеоартрозу.

В Україні відмічається висока частота важких форм захворювань, а також інвалідизації і смертності хворих від ішемічної хвороби серця, судинних уражень, в основі яких лежать одні й ті ж самі патологічні процеси - атеросклероз і атеротромбоз як його найважча форма [21,22,42,80]. Хвороби системи кровообігу є провідною причиною смертності та інвалідності населення працездатного віку. Питома вага поширеності і захворюваності ХСК становить відповідно 23,6% і 6,8%. Найбільший внесок у поширеність та захворюваність ХСК серед працездатних має гіпертонічна хвороба серця

(55,2% та 46,0% відповідно) та ішемічна хвороба серця (27,2% і 23,8%) [7,35,62].

В останні роки проблема лікування атеросклерозу і пов'язаних з ним подій набула особливого медичного значення внаслідок невинного росту захворюваності і смертності, патогенетично-обумовлених розвитком атеросклерозу [22,42,84,167]. Атеросклеротичне ураження коронарних судин є найбільш частою причиною розвитку гострого коронарного синдрому та інфаркту міокарда [3,40,42].

На даний час чітко встановлено взаємозв'язок між ступенем підвищення рівня загального холестерину в крові і ризиком розвитку ішемічної хвороби серця [2,23,46,122,171].

Більшості серцево-судинних захворювань можна запобігти шляхом запровадження заходів стосовно таких чинників ризику, як куріння, неправильне харчування і ожиріння, відсутність фізичної активності, підвищений кров'яний тиск, діабет, підвищений рівень ліпідів [7,74,136,155].

Ліпіди – найважливіший показник серцево-судинного ризику у пацієнтів із ревматичними хворобами [84,177]. Порушення функції та/ чи складу ліпідів і ліпопротеїнів крові визначають як дисліпідемію [42,63,148].

Часто пізня діагностика та малоефективна терапія ОА призводять до зниження якості життя, тривалої втрати працездатності та інвалідації особливо в осіб працездатного віку [15,35], а наявність супутньої дисліпідемії сприяє пришвидшенню даних процесів та погіршенню перебігу захворювання.

Центральна роль в патогенезі належить ІЛ-6, ФНП- α , які призводять до активації металопротеїназ, сприяють росту остеофітів та підвищують жорсткість субхондральної кістки, що, в свою чергу, стимулює деградацію суглобового хряща, замикаючи при цьому порочне коло [29,73,77,87].

ІЛ-6 володіє здатністю пригнічувати ліпопротеїніліпазу адипоцитів та призводити до збільшення секреції тригліцеридів печінкою. На сьогодні, вважають, що саме, ІЛ-6 є основним індуктором експресії білків гострої фази запалення, включаючи СРБ та фібриноген [6,48,73,77,87].

Згідно даних літератури встановлена тісна кореляція між вмістом тригліцеридів та здатністю фагоцитів синтезувати ФНП- α [15,23,72], місцева продукція якого у вогнищі запалення забезпечує хемотаксис нейтрофілів, підсилює процеси фагоцитозу, їх дегрануляцію, продукцію та секрецію ними активних форм кисню [23]. Встановлений тісний взаємозв'язок між дисліпідемією у поєднанні із окисним стресом та ерозивними змінами хряща [95], асоціації дисліпідемії з більш важкими ураженнями суглобового хряща згідно даних артроскопії у пацієнтів на ОА, ускладненого вторинним синовітом [112]. Таким чином, наявність дисліпідемії у хворих на ОА асоціюється із більш важчим ураженням суглобового хряща та рецидивуючими синовітами [128]. Дані факти підтверджують необхідність пошуку нових, більш ефективних шляхів корекції дисліпідемії у пацієнтів з ОА.

1.3. Методи лікування остеоартрозу та дисліпідемії.

На сьогодні при лікуванні більшості ревматичних захворювань суглобів є одними з найбільш важливих симптоматичних лікарських засобів залишаються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [31,32,5192,97]. Основними показаннями до призначення НПЗП є запальні процеси різного генезу, гострий чи хронічний біль тощо. Широко використовують НПЗП у комплексній терапії пацієнтів із ОА [32,83]. Це дозволяє досягнути швидкого симптоматичного поліпшення. Крім того, хворі на ОА приймають хондропротекторні препарати як базисну терапію, тому застосування НПЗП забезпечує пацієнту комфортне очікування початку дії хондропротекторів, результат застосування яких проявляється не одразу [5,88,93].

На першому етапі одним з основних діагностичних заходів у хворих з ОА є оцінка активності синовіту, що повинна включати ортопедичне обстеження, загальноклінічні лабораторні дослідження, а також інструментальне обстеження – рентгенографію, магнітно-резонансну томографію або ультразвукове дослідження суглобів [20,47,70,71,187]. Лабораторні дослідження мають бути спрямовані на виявлення системності, активності

запального процесу: загальний аналіз крові з оцінкою лейкоцитарної формули, швидкості осідання еритроцитів, біохімічний аналіз крові з акцентом на виявлення підвищення рівня показників запалення, зокрема С-реактивного протеїну [8,14,16,33].

Лікування пацієнтів з ОА є складною проблемою і базується на сучасних даних про патогенез цього захворювання. На даному етапі кожна схема лікування ОА повинна включати разом з НПЗП також структурно-модифікуючі препарати, оскільки позитивний вплив останніх на метаболізм внутрішньосуглобових тканин, в першу чергу, на хрящ не викликають сумнівів [60,66,81]. На сьогодні маємо доказову базу для застосування структурно-модифікуючих препаратів у вигляді: рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2003, рекомендацій Американського коледжу ревматологів (ACR, 2012), рекомендацій OARSI по веденню пацієнтів з коксартрозом та гонартрозом, 2010 [91,187].

При порівнянні доказової бази практичних рекомендацій по медикаментозному лікуванню ОА колінних суглобів, можна знайти відмінності підходів до лікування в різних країнах світу. Жодна із запропонованих методик не має статусу безумовно показаної в усіх без виключення випадках. В той же час, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) вказані як препарати вибору для купування больового синдрому при ОА [1,16,18,43]. За останній час на фармацевтичному ринку з'явилося багато нових представників цієї групи ліків, проте "золотим стандартом" серед НПЗП вважається диклофенак натрію, з яким в аспекті ефективності і переносимості нині порівнюються усі нові НПЗП, що вводяться в клінічну практику [19,52,76,151].

Раніше вважалося, що пригнічення утворення прозапальних простагландинів, цитокінів, вільних кисневих радикалів, протеаз (тобто пригнічення синовіту) при призначенні НПЗП може мати і деяку хондропротекторну дію [5,34,175]. Пізніше з'явилися нові дані, які висвітлюють вплив неселективних НПЗП на синтез матриксу хряща [35,69,83]. Деякі НПЗП (ібупрофен, фенопрофен) при систематичному застосуванні

протягом 4-6 міс. прискорюють деструкцію хряща, пригнічуючи синтез простагландинів, проліферацію хондроцитів, інгібуючи ферменти, необхідні для синтезу глікозаміногліканів [34,57]. Застосування неселективних НПЗП призводить до вираженого зниження вмісту гіалуронату в хрящі при експериментальному ОА і в хрящі людини, що не залежить від віку пацієнтів [50,57,67,68]. Для окремих неселективних НПЗП показана залежна від дози різниця впливу на катаболічні та анаболічні процеси у хрящі [10,12,142,162].

Окрім того, для хворих із підвищеним серцево-судинним ризиком, зокрема гіперліпідемією, слід обирати ті НПЗП, які меншою мірою впливають на нирковий кровообіг [3]. Набуметон у цьому випадку має перевагу, оскільки метаболізується печінкою з утворенням активного метаболіту [157,176].

Встановлено, що у теперішній час одним із найбільш ефективних засобів корекції дисліпідемії, із безпосереднім впливом на рівень тригліцеридів є препарати фіброєвої кислоти (фенофібрат) [48,106]. Фенофібрат – гіполіпідемічний засіб із групи фібратів, який окрім антиатерогенного ефекту має властивість знижувати рівень деяких маркерів запалення, включаючи СРБ, ІЛ-6, фібриноген, що обумовлює їх призначення у хворих з ОА синовітом та супутньою дисліпідемією [77,139,153,166,168]. Відомо, що більш потужний та тривалий гіполіпідемічний ефект досягається шляхом поєднаного застосування антисклеротичних засобів та холестеринзнижуючої дієти, тому в основній групі хворих із наявністю остеоартрозу синовіту та супутньої дисліпідемії використано цих два методи лікування (фенофібрат 250 мг одноразово на добу + дієтотерапія) [73,95,120,173,178].

Гіполіпідемічні препарати, такі як фібрати - деривати фіброєвої кислоти, не тільки здатні оптимізувати ліпідний спектр крові, але і можуть знижувати рівні деяких маркерів запалення, таким чином впливаючи на запальний процес в суглобах, що дозволяє їх призначати у хворих з ОА та синовітом і супутньою патологією з боку серцево-судинної системи [7,48,98,120].

Актуальним питанням є поєднання метаболічного синдрому і ревматичних захворювань, у тому числі ОА, оскільки визначає серцево-судинну смертність

як першопричину у хворих на ОА [73,77,82]. Коморбідність цих захворювань може призводити до розвитку серцево-судинної патології. Даний факт обумовлює необхідність жорсткої оцінки передбачуваної користі і можливого ризику протиартрозої терапії, що призначається [11,15,37]. На фоні коморбідності надмірне та нераціональне призначення ліків без урахування особливостей їх взаємодії призводить до різкого зростання вірогідності розвитку небажаних ефектів терапії і погіршення перебігу захворювань [12,37,82].

Корекція ДЛП дозволяє помітно знизити ризик виникнення серцево-судинних захворювань [13,40,180,185]. Незважаючи на те, що статини вважаються препаратами вибору для лікування ДЛП, застосування фібрів також представляє інтерес [181]. Комплекс характерних особливостей ліпідного складу крові, що отримав назву комбінована дисліпідемія, включає підвищену концентрацію ТГ, низьку концентрацію ХС ЛПВЩ і нормальну або дещо підвищену концентрацію загального холестерину і ХС ЛПНЩ [77]. Враховуючі ці особливості ліпідного спектру, застосування фібрів, які найбільш ефективно впливають на рівень ТГ, є виправданим. Тим більше, що ці препарати за більш ніж 20 років застосування в практиці добре вивчені, мають гарну переносимість і невелику кількість побічних ефектів [48,98,120].

Дослідження ефективності у відношенні впливу на ліпідний спектр та маркери запалення фібрів у хворих при поєднанні ОА та ДЛП стало однією із задач даної роботи.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ПРОВЕДЕНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Загальна характеристика хворих на остеоартроз

Відповідно до мети та завдання науково-дослідної роботи опрацьовано структуру, визначено об'єкт дослідження, комплекс клінічних та лабораторно-інструментальних методів діагностики. Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України на базі кафедри терапії та ревматології та в Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України на базі відділення некоронарних хвороб серця та клінічної ревматології. Обстежено та проліковано 110 хворих на остеоартроз з переважним ураженням колінних суглобів, репрезентативних за віком та статтю. Всі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні в період з 2011 по 2013 рр. Рандомізацію пацієнтів проводили в порядку поступлення хворих в стаціонар за критеріями загострення.

Всі обстежувані відповідали критеріям включення в дослідження, згідно розробленого протоколу затвердженого Комітетом з етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика (протокол засідання KE № 4 (72) від 04.04.2011).

Критерії включення в наукове дослідження:

1. Пацієнти у віці 48-66 років із ОА, ураженням колінних суглобів, синовітом та наявністю змін на рентгенограмах, що відповідають I-III клініко-рентгенологічній стадії захворювання
2. Порушення ліпідного профілю;
3. Наявність письмової згоди пацієнта на участь в дослідженні;
4. Адекватне розуміння програми дослідження.

Критерії виключення:

1. Підвищена чутливість до активної речовини або інших компонентів використаних препаратів;
2. Пацієнти, в анамнезі яких мали місце приступи бронхіальної астми, кропив'янки або гострого риніту, що провокувались прийомом ацетилсаліцилової кислоти або інших препаратів, здатних пригнічувати простагландинсинтезазу;
3. Загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, печінки або нирок, які могли вплинути на абсорбцію, метаболізм або екскрецію препарату;
4. Цукровий діабет у стадії декомпенсації; гіперглікемія;
5. Наявність ендокринної патології із змінами гормональної активності;
6. Перенесені порушення мозкового кровообігу;
7. Клінічна маніфестація ІХС;
8. Артеріальна гіпертензія II-III ступеня;
9. Онкологічна патологія чи наявність її в анамнезі;
10. Психічні захворювання;
11. Вагітність, лактація.

Критерії вибування пацієнта з дослідження:

1. Індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату чи виникнення в ході дослідження неочікуваних побічних явищ;
2. Значне погіршення загального стану в період дослідження, що потребувало призначення додаткових медикаментозних середників;
3. Недотримання режиму застосування призначених препаратів;
4. Небажання продовжувати участь в дослідженні.

Клінічний діагноз ОА встановлювали згідно критеріїв Американського Коледжу Ревматології (ACR) та Європейської Антираевматичної Ліги (EULAR) 2010 року перегляду [91,187] (табл. 2.1, 2.2, 2.3).

Діагностичні критерії ОА колінних суглобів [Altman R. et al., 1991]

Клінічні критерії	Клінічні, лабораторні та рентгенологічні критерії
1. Біль і	1. Біль і
2а. Крепітація	2. Остеофіти або
2б. Ранкова скутість менше 30хв	3а. СР, характерна для ОА (або більше 40 років)
2в. Вік більше 38 років або	
3а. Крепітація	3б. Ранкова скутість менше 30 хв.
3б. Ранкова скутість менше 30хв	3в. Крепітація
3в. Кісткові розростання	
Чутливість 89%; специфічність 88%	Чутливість 94%; специфічність 88%

Дизайном проспективного дослідження (n=110) передбачали поділ пацієнтів на групи: у першій групі (основній) обстежено 30 (27,3%) хворих на ОА синовіт та дисліпідемію, II групу (порівняння) становили 50 (45,45%) пацієнтів на ОА синовіт із відсутністю ознак порушення ліпідного спектру крові (табл. 2.4). Для оцінки чистоти вибірки та отриманих статистичних результатів створено групу контролю (III), що включала 30 пацієнтів без порушення та ознак ДЛП.

Діагностичні критерії ОА кульшових суглобів [Altman R. et al., 1991]

Клінічні критерії	Клінічні, лабораторні та рентгенологічні критерії
Кульшові суглоби	
1. Біль	1. Біль і не менше двох критеріїв з трьох

Продовження табл. 2.2

Клінічні критерії	Клінічні, лабораторні та рентгенологічні критерії
2а. Внутрішня ротація менше 15°	2а. ШОЕ менше 20 мм/год.
2б. ШОЕ менше 15 мм/год.	2б. Остеофіти
(або згинання в кульшовому суглобі вище 115°) або	2в. Звуження СЩ
3а. Внутрішня ротація менше 15°	
3б. Ранкова скутість менше 60 хв.	
3в. Вік більше 50 років	
3г. Біль при внутрішній ротації	
Чутливість 86%; специфічність 75%	Чутливість 89%; специфічність 91%

Таблиця 2.3

Діагностичні критерії ОА суглобів кистей [Altman R. et al., 1991]

Клінічні критерії	Клінічні, лабораторні та рентгенологічні критерії
1. Тривалий біль або скутість	
2. Кісткові розростання в двох або більше суглобів з 10, що оцінюється	
3. Менше двох п'ясно-фалангових суглобів є припухлими	
4а. Кісткові розростання, що включають 2 і більше дистальних міжфалангових суглобів (2-й і 3-й дистальні міжфалангові суглоби можуть братися до уваги в двох критеріях: 2 та 4а) або	
4б. Деформація одного або більше суглобів з 10, що оцінюються*	
Чутливість 93%; специфічність 91%	

Середній вік загальної групи (n=110) становив 54,92±5,13 років, у хворих без дисліпідемій (n=80) – 55,84±4,38 роки, із дисліпідемією (n=30) – 54,2±4,61 відповідно.

Таблиця 2.4

Розподіл хворих на остеоартроз та синовіт на групи дослідження

Групи	Хворі на ОА та синовіт (n=110)	
	абс. число	%
I група – ОА «+» синовіт «+» дисліпідемія (основна група)	30	27,27
II група – ОА «+» синовіт «-» дисліпідемія (група контролю)	50	45,45
II група – ОА «-» синовіт «-» дисліпідемія (група контролю)	30	27,27

Основну частку пацієнтів на ОА становили жінки – 70,11%. Розподіл пацієнтів за віком і статтю обох груп представлено у табл. 2.5

Таблиця 2.5

Гендерний розподіл пацієнтів на остеоартроз та синовіт

Вік, роки		I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)		II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)		III група (контрольна) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=30)	
		чол.	жін.	чол.	жін.	чол.	жін.
до 40	абс.	1	-	2	3	1	2
	%	0,91	-	1,82	2,73	0,91	1,82
41-50	абс.	3	9	6	13	5	5
	%	2,73	8,2	10	16,4	4,55	4,55
51-60	абс.	1	8	4	15	5	9
	%	0,91	7,27	3,64	13,64	4,5	8,18
61 і старше	абс.	1	7	2	6	1	2
	%	0,91	6,36	1,82	5,45	0,91	1,82
Всього	абс.	6	24	13	37	12	18
	%	5,45	21,82	11,82	33,64	10,91	16,36

Всі пацієнти на ОА та синовіт були розділені за тривалістю основного захворювання. Відмічено, що у переважній більшості пацієнтів, а саме у 54 (49,1%) пацієнтів тривалість захворювання триває від 8 до 15 років. Звертає увагу те, що у групі з порушеннями ліпідного спектру середня тривалість захворювання менша ніж у групі з відсутньою дисліпідемією, що підтверджує думку вітчизняних та зарубіжних авторів [54,137] про вікову залежність порушень ліпідного спектру у хворих на ОА. Детальний розподіл пацієнтів за тривалістю захворювання представлено у табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Розподіл хворих на остеоартроз за тривалістю захворювання

Тривалість захворювання	І група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)		ІІ група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)		ІІІ група (контрольна) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=30)		Всього (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 3 років	6	5,45	7	6,36	5	4,55	18	16,36
4-7 років	15	13,64	13	11,82	10	11	33	30
8-15 років	9	8,18	30	27,27	15	15,64	54	49,09
Середня тривалість захворювання	5,44±1,05		8,92±1,35		7,54±1,42		7,11±1,39	

Згідно класифікації ACR (2010) виділяли наступні форми ураження суглобів: локальне та генералізоване ураження, залучення у патологічний процес 2-х, 3-х і більше груп суглобів (табл. 2.7). Акцентуємо увагу на тому, що власне згідно рекомендацій [118] ураження груп суглобів при генералізованій формі є принциповим.

**Клінічна характеристика суглобового синдрому пацієнтів на
остеоартроз**

Ураження суглобів	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)		II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)		III група (контрольна) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=30)		Всього (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Поліостеоартроз	21	70	37	74	22	73,33	80	72,72
Моно-, олігоартроз	9	30	13	26	8	26,67	30	27,27

Детальному дослідженню підлягали колінні суглоби, також обстеженню приділяли кульшові, гомілково-ступневі, плечові, променево-зап'ястні суглоби, дрібні суглоби кистей, хребта. Середня кількість болючих суглобів на момент поступлення пацієнтів в клініку: для першої групи становила $3,0 \pm 0,73$, для групи без порушень ліпідного обміну та синовіту $1,6 \pm 0,13$, для групи контролю без синовіту та ДЛП – $1,52 \pm 0,16$. Структурні зміни частіше відмічено в колінних суглобах (табл. 2.8, рис. 2.1).

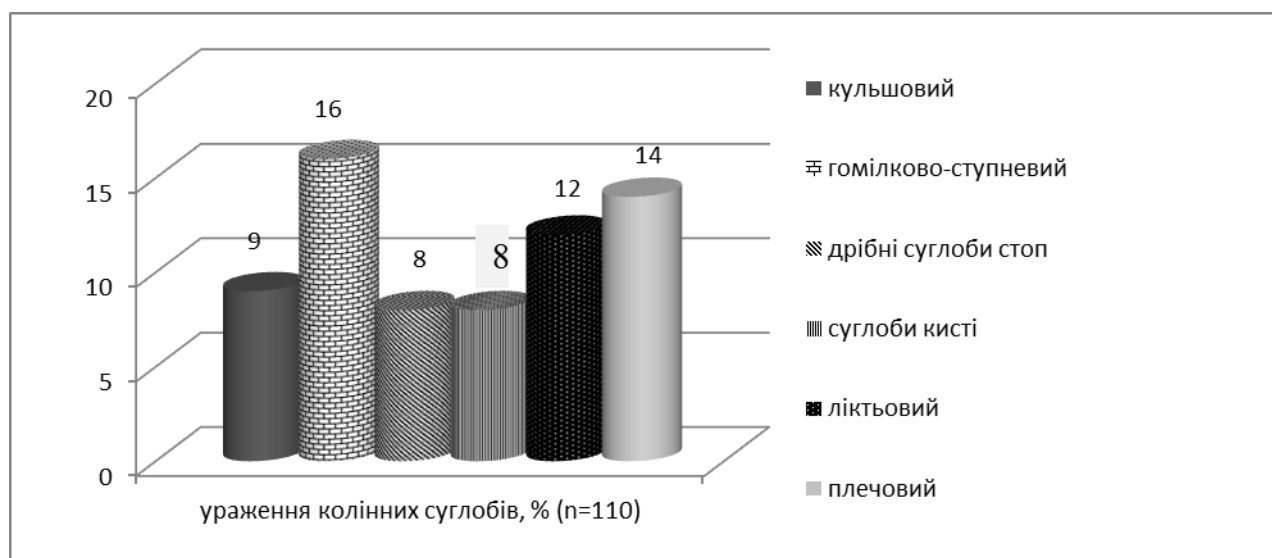


Рис. 2.1 Ураження суглобів у хворих на остеоартроз

Локалізація суглобового процесу у пацієнтів на остеоартроз та синовіт

Уражені суглоби	І група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)		ІІ група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)		ІІІ група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП (n=30)		Всього (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
							абс.	%
Кульшовий	4	13,33	3	6	2	6,67	9	8,78
Колінний	30	100	50	100	30	100	110	100
Гомілковоступневий	6	20	6	12	4	13,33	16	14,55
Дрібні суглоби стопи	3	10	3	6	2	6,67	8	7,27
Суглоби кисті	3	10	3	6	2	6,67	8	7,27
Ліктьовий	4	13,33	4	8	4	13,33	12	10,91
Плечовий	4	13,33	5	10	5	13,33	14	11,82

Незважаючи, що сучасні критерії ACR (2010), які не враховують рентгенологічні змін суглобів в нашій науковій роботі ми вважали за потрібне приділити їм більше уваги. У дослідження були включені пацієнти з гонартрозом I – III рентгенологічної стадії за Kellgren-Lawrence (1957). Згідно розподілу пацієнтів за даною класифікацією 16,36 % (n=18) мали I рентгенологічну стадію, переважна більшість обстежуваних хворих складала 63,64 % (n=70) другу рентгенологічну і 20 % (n=22) III рентгенологічну стадію гонартрозу(табл. 2.9). У всіх 110 хворих визначалось двобічне ураження колінних суглобів у вигляді олігоартрозу.

Таблиця 2.9

**Форма ураження та рентгенологічна стадія колінного суглобу у
пацієнтів на остеоартроз**

Форма ураження суглобів	І група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)		ІІ група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)		ІІІ група (контрольна) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=30)		Всього (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рентгенологічна стадія								
Перша	1	3,33	10	20	7	23,33	18	16,36
Друга	15	50	32	64	23	76,67	70	63,64
Третя	14	46,67	8	16	-	-	22	20

У всіх пацієнтів із остеоартрозом та синовітом проводили визначення ліпідного обміну. Отримані результати представлено у таблиці 2.10.

Вперше встановлений діагноз «остеоартроз» відмічено у 42 (38,18%) пацієнтів. Аналізуючи дані супутньої патології обстежених з ОА, встановлено, що провідне місце в їх структурі належить артеріальній гіпертензії і становить 40,91%. При чому, за шкалою SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation - систематична оцінка коронарного ризику) ризик серцево-судинних подій був помірний, тобто від ≥ 1 і ≥ 5 % [116].

**Показники ліпідограми у хворих на остеоартроз
при первинному визначенні**

Середні показники, ммоль/л	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)	III група (контрольна) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=30)
Загальний холестерин	6,26±0,25*	4,58±0,58	4,27±0,72
ХСЛПНЩ	3,82±0,27	2,66±0,23	2,52±0,31
ХСЛПДНЩ	1,08±0,1	0,37±0,09	0,43±0,08
ХСЛПВЩ	1,2±0,05	1,54±0,05	1,65±0,08
Тригліцериди	2,76±0,25*	1,23±0,34	1,62±0,45
Індекс атерогенності	4,42±0,34	1,97±0,43	2,24±0,39

Примітки:

*різниця показників достовірна порівняно між групами: * $p < 0,05$.*

Сумарно супутні захворювання мали місце у 87 (79,1%) пацієнтів. Структуру супутніх захворювань, яка суттєво не відрізнялася у трьох групах дослідження, представлено в табл. 2.11. та рис. 2.2.

Звертає увагу те, що у 62,7% (n=69) пацієнтів була надлишкова маса тіла, з них передожиріння діагностовано у 26,4% (n=29), ожиріння першого ступеня становило 16,25% (n=21), другого – 8,75% (n=17) і третього ступеню – 2,5% (n=18), відповідно.

Таблиця 2.11

Структура супутніх захворювань пацієнтів на остеоартроз та синовіт

Нозологія	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)		II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)		III група (контрольна) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=30)		Всього (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Артеріальна гіпертензія	21	70	15	30	9	30	45	40,91
НПЗП-гастропатії	11	36,66	8	16	1	3,33	20	18,18
Хронічний холецистит	6	20	6	12	4	13,33	16	14,55
Хвороби щитовидної залози	1	3,33	5	10	3	10	9	8,18
Сечокам'яна хвороба	4	13,33	6	12	4	13,33	14	12,73

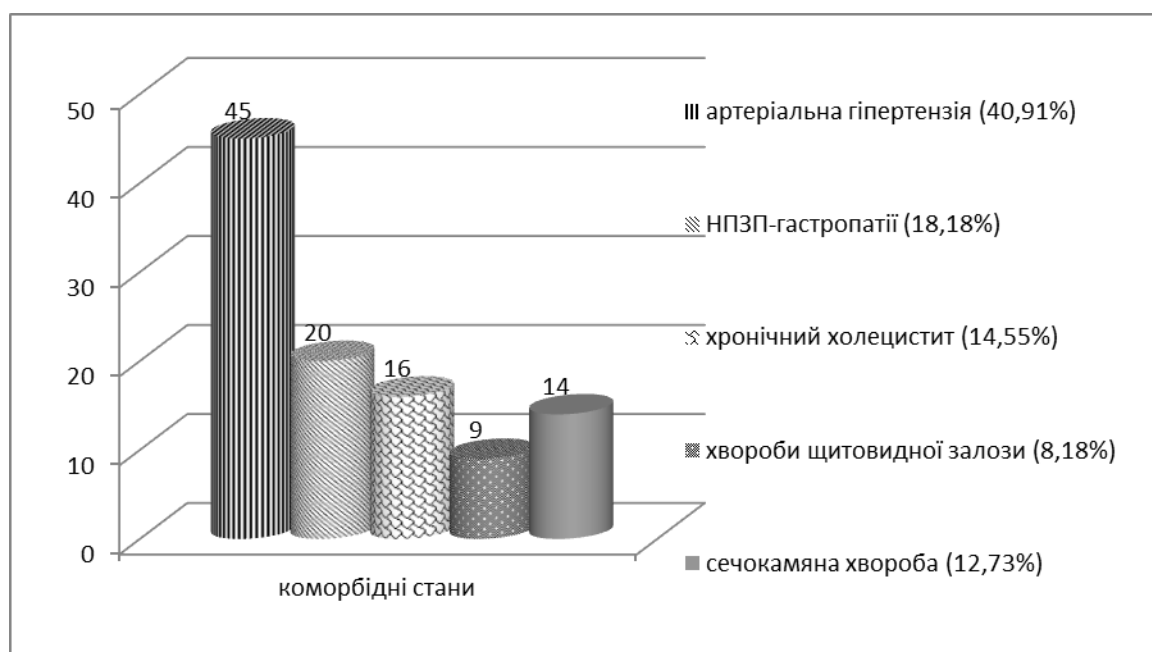


Рис. 2.2 Супутні захворювання у хворих на остеоартроз

2.2 Методи дослідження та статистичний аналіз

Усім хворим, що знаходились у відділенні некоронарних хвороб серця та ревматології проводили загальноклінічні, біохімічні та серологічні дослідження здійснювали в акредитованих відділах ((№ свідоцтва про атестацію відділу біохімії ПТ-254/13 чинне до 24.07.2017 р.). У кожного обстежуваного хворого оцінювали скарги при поступленні до стаціонару, ретельно вивчали анамнез із врахуванням факторів ризику, наявності чи відсутності професійних, побутових, механічних перевантажень, що часто провокували початок захворювання, окремо аналізували генетичну схильність, наявність шкідливих звичок, надлишкову масу тіла.

Згідно із сучасними уявленнями, ОА виникає на ґрунті взаємодії численних генетичних факторів та чинників навколишнього середовища. Внаслідок цього остеоартроз має мультифакторіальний патогенез із багатьма визнаними факторами ризику (табл. 2.12).

Таблиця 2.12

Фактори ризику розвитку остеоартрозу

[Коваленко В.М., Шуба Н.М., 2013]

Ендогенні фактори	Екзогенні фактори
Вік	Травми
Стать	Професійна діяльність
Дефекти розвитку	Спортивна активність
Спадкова схильність	Надмірна маса тіла

Антропометричні методи дослідження включали вимірювання зросту (см) з точністю до 0,5 см ваги (кг) з точністю до 0,1 кг, обвід талії (ОТ) (см) і стегон (ОС) (см) за допомогою сантиметрової стрічки з точністю до 0,5 см. На підставі проведених вимірювань вираховували індекс маси тіла (ІМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою Кетле – відношення ваги (кг) до зросту (м), зведеному в квадрат; співвідношення окружності талії до об'єму стегон (ОТ/ОС). Отримані

результати використовували для оцінки фізичного розвитку пацієнтів. Так, за величиною ІМТ (норма 19-25 кг/м²) діагностували надлишкову масу тіла (ІМТ 25,1-29,9 кг/м²) та ожиріння. Згідно показника ІМТ, здійснювали розподіл хворих за ступенем ожиріння: перша ступінь ожиріння передбачала значення ІМТ 30-35 кг/м², друга ступінь – ІМТ 35,1-40 кг/м², третя ступінь – ІМТ 40,1 кг/м² і вище.

Клінічна оцінка суглобів у пацієнтів із остеоартрозом полягала в огляді суглобів (стоячи, лежачи), пальпації, визначенні амплітуди рухів, вимірюванні обводу колінних суглобів (гоніометрія згідно методу нейтрального нуля).

При огляді суглобів детальній оцінці підлягали:

1. Наявність припухлості та згладженості контурів суглобів.
2. Деформація суглобів.
3. Наявність м'язової, зв'язкової атрофії.
4. Наявність внутрішньосуглобового випоту.

Пальпація суглобів полягала у визначенні наступних симптомів:

1. Болючість суглобу та навколишніх тканин. Оцінка суглобового індексу виражалася у ступені больових відчуттів при пальпації і аналізувалася згідно бальної системи (0 балів – суглоб нечутливий, 1 бал – незначний біль, 2 бали – помірні больові відчуття, 3 бали – сильний біль).

2. Наявність вільної рідини у порожнині суглобу, визначали за кількістю балів (0 балів – екссудат відсутній, 1 бал – незначний екссудат, 2 бали – помірний екссудат, 3 бали – значно виражена екссудація).

3. Присутність крепітації або хрускоту проводили ставлячи долоню на досліджуваний суглоб і одночасно другою рукою здійснювали пасивні рухи в цьому суглобі.

4. Характеристика тонусу м'язів та стану зв'язкового апарату уражених суглобів.

Лабораторне обстеження хворих на остеоартроз проводили із врахуванням показників загального аналізу крові та сечі, ШОЕ, біохімічного дослідження із визначенням рівня білірубіну крові (ммоль/л), АсАТ, АлАТ

(МО/л), креатиніну (ммоль/л), сечовини (ммоль/л), глюкози крові (ммоль/л), показників ліпідограми (ммоль/л). Особливе значення приділяли визначенню прозапальних цитокінів: СРП (г/л), ІЛ-6, ФНП-α.

Забір венозної крові у пацієнтів на остеоартроз та синовіт проводили зранку натще серце (між останнім прийомом їжі та взяттям крові повинно пройти не менше 12 годин). Напередодні виключали прийом жирної їжі, прийом алкоголю, куріння. Крім цього, необхідною умовою було утримання від вживання соку, чаю, кави, допускалося пиття чистої негазованої води. Виключали фізичне навантаження, емоційне збудження. За 15 хвилин до здачі крові пацієнт перебував у стані спокою протягом 10 хвилин.

Усі лабораторні показники визначали загальновизнаними методами. Загальний холестерин ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, індекс атерогенності визначали на апараті «А-25» (Biosystems, Іспанія) з використанням реактивів «Fortress» (Нідерланди) за стандартною методикою.

Аналізу підлягали наступні показники ліпідограми:

1. загальний холестерин (ЗХ). Норма 3,6-5,2 ммоль/л;
2. холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ). Розраховували за формулою $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПДНЩ}$. Норма менше 2,6 ммоль/л;
3. холестерин-ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Норма більше 0,9 ммоль/л;
4. холестерин-ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ). Розраховували за формулою $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ТГ}/5$. Норма 0,3-0,6 ммоль/л;
5. тригліцериди (ТГ). Норма 0,44-1,82 ммоль/л;
6. коефіцієнт атерогенності (КА). Розраховували за формулою $\text{ІА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}$. Норма для чоловіків 2,36-2,64, для жінок 1,74-2,14.

Імунологічні дослідження включали визначення в сироватці крові рівня СРП (DAI, USA), ІЛ-6, ФНП-α (ProCon, Росія), які оцінювались ІФА методом. Облік реакції проводили на імуноферметному аналізаторі iEMS LabSystems

(Фінляндія). Кількісне визначення СРП проводилось твердофазовим ферментно-зв'язуючим імуносорбним аналізом ELISA.

Усім хворим на остеоартроз проводили рентгенологічне дослідження суглобів в стандартних прямій та боковій проекціях в положенні стоячи без навантаження на досліджуваний суглоб при згинанні коліна на 30° на рентгенівській установці Shmadzu (Японія). Основними та характерними для ОА рентгенологічними ознаками вважали: звуження суглобової щілини, субхондральний остеосклероз, остеофітоз.

Рентгенологічну стадію ураження суглобів визначали за допомогою класифікації, запропонованої Kellgren J. H., Lawrence J. S. (1957) [144]:

0 стадія – відсутність будь-яких рентгенологічних ознак;

I стадія (сумнівна) – кистевидна перебудова кісткової структури, лінійний остеосклероз в субхондральних відділах, поява дрібних крайових остеофітів;

II стадія (мінімальна) – симптоми I стадії з більш вираженим остеосклерозом, звуженням суглобової щілини;

III стадія (середня) – виражений субхондральний остеосклероз, великі кісткові остеофіти, значне звуження суглобової щілини;

IV стадія (виражена) – грубі масивні остеофіти, суглобова щілина майже не візуалізується, епіфізи кісток, що утворюють суглоб деформовані та різко ущільнені.

Ранніми рентгенологічними ознаками остеоартрозу колінних суглобів вважають витягування та загострення країв міжвиросткового підвищення великогомілкової кістки, незначне звуження суглобової щілини медіально, загострення країв суглобових поверхонь виростів стегнової та великогомілкової кісток. У пізніх стадіях відмічають: подальше звуження рентгенологічної суглобової щілини, інколи виявляються субхондральні кисти, вторинний синовіт (киста Бейкера, субпателлярна киста), з'являються множинні великі остеофіти на бокових, передніх і задніх суглобових щілинах, нерівність і сплюснення суглобових поверхонь стегнової та великогомілкової кісток, неправильна форма сесамоподібних кісточок, виявлення хондром із вапняними

включеннями. Часто артрит колінних суглобів проявляється у вигляді артриту пателофеморального відділу, що найкраще візуалізується у боковій проекції: звужується рентгенологічна суглобова щілина між наколінником та стегною кісткою, з'являються остеофіти на задніх кутах наколінника та виростів стегна, субхондральний остеосклероз наколінника, поодинокі субхондральні кисти із склерозованим обідком.

Основним у визначенні ефективності протизапальної дії комплексної терапії було проведення УЗД суглобів до лікування, на 14-16 день та через один або три місяці після проведеної терапії. Обстеження проводили на апараті Imagic-5000 (Kontron Medical, Франція) з лінійним датчиком 7,5L70 (частота 7,5 мГц) в режимі “ortho”, причому для кожного оцінюваного суглоба застосовувалися стандартні позиціонування датчику (табл.2.13).

Таблиця 2.13

Стандартні проекції та позиціонування датчику при УЗД колінних

суглобів [Backhaus M. et al., 2001;

EULAR, Working Party on Imaging in Rheumatology, 2005]

1. Надколінкове повздовжнє сканування
СтК, верхній край надколінкової кістки (patella), m.guadriceps femori, його сухожилля та місце прикріплення до кістки, верхній заворот суглобової капсули КС. Патологія, що виявляється: випіт у порожнині КС (верхнього завороту), в т.ч. гемартроз, з розширенням СЩ, наявністю гіперехогенних включень при тривалому протіканні запального процесу; проліферація СО; патологія суглобових кісткових поверхонь (ерозивні зміни, наявність остеофітів) стегнової та великогомілкової-малогомілкової кісток, бурсит, проліферація
СО та наявність крововиливів в останній, порушення цілісності та тендосиновіт прилеглих сухожилок, кистоподібні утворення м'яких тканин, (пухлини, в першу чергу, підколінної ділянки).
2. Надколінкове поперечне сканування у нейтральній позиції
Див.1. + плеснофаланговий суглоб (звуження УЗ-СЩ, наявність остеофітів тощо).

3. Надколінкове поперечне сканування при максимальному згинанні КС
Плеснофаланговий суглоб (явища запалення, накопичення випоту та особливості останнього, проліферація СО, нерівномірність гіалінового хряща).
4. Піднадколінкове повздовжнє сканування
Жирове тіло КС, суглобові поверхні кісток, що сполучаються.
5. Надколінкове поперечне сканування
Гіаліновий СХ у медіальній/латеральній ТФД, суглобові поверхні кісток, що сполучаються
6. Медіальне повздовжнє сканування
Роги медіального меніска КС, латеральна СЦ КС
7. Латеральне повздовжнє сканування
Роги латерального меніска КС, латеральна СЦ КС
8. Заднє медіальне повздовжнє сканування
Задній ріг латерального меніска КС, медіальна СЦ КС, частково-задній заворот КС, кісткові поверхні
9. Заднє латеральне повздовжнє сканування
Задній ріг латерального меніска КС, латеральна СЦ КС, частково-задній заворот КС, кісткові поверхні
10. Заднє поперечне сканування
Задній заворот КС, судинно-нервовий пучок, периартикулярні м'які тканини, кісткові поверхні

Обстеження проводилось у наступних положення пацієнта:

1. лежачи на спині для вентрального та латерального сканування;
2. лежачи на животі для дорзального сканування;
3. КС у нейтральній позиції та/чи 30° згинання;
4. максимальне згинання (флексія) для УЗД-сканування sul.intercondilaris;
5. динамічне спостереження верхнього завороту при умові знаходження m.quadriceps femori у стані розслаблення чи скорочення.

При цьому візуалізувалися наступні структури:

1. структури колінних суглобів;
2. прилеглі м'якотканинні структури: сухожилля, зв'язковий апарат, м'язи, жирове тіло колінних суглобів.
3. суглобова щілина;
4. гіаліновий суглобовий хрящ;

5. латеральний/медіальний меніски;
6. судинно-нервовий пучок підколінної ямки

Аналізували кісткові суглобові поверхні (зміни поверхні субхондральної кістки – наявність кіст, ерозій, інших дефектів), суглобові щілини, стан синовіальних оболонок, навколосуглобові м'які тканини, наявність випоту, зміни зв'язкового апарату [34].

Найбільш часто синовіти виникають в супрапателлярному просторі колінного суглоба (верхній заворот). Супрапателлярная сумка є найбільшою в людському організмі і поширюється на 6 см вгору проксимальніше верхнього полюсу надколінка. Будь-який вплив на колінний суглоб (запальний, травматичний) призводить до виникнення підвищеної кількості синовіальної рідини в верхньому завороті суглоба [65].

УЗД суглобів та м'яких тканин проводиться за допомогою височастотного лінійного датчика з діапазоном 7-12МГц. Менший діапазон (3,5-5 мГц) використовували тільки у пацієнтів з надмірною вагою тіла та при дослідженні кульшового суглобу. Використання лінійного датчика дозволяє отримати зображення поверхневих структур (шкіри, підшкірної клітковини, судин, поверхні кісток), суглобової поверхні (зміни поверхні субхондральної кістки – наявність кіст, ерозій, інших дефектів), суглобової щілини, синовіальної оболонки, навколосуглобових м'яких тканин, наявність випоту. За допомогою енергетичного та кольорового доплера визначається кровотік в синовіальній оболонці, зміни зв'язкового апарату, тощо (табл.2.14).

Таблиця 2.14

Стадії синовіту колінного суглобу у хворих на ОА згідно до лікування згідно результатів УЗ-діагностики

Показники	I стадія	II стадія	III стадія
Розмір верхнього завороту, (мм)	40,0 x 5,0	50,0 x 7,0	більше 50,0 x 7,0

Продовження табл. 2.14

Показники	I стадія	II стадія	III стадія
Локальне потовщення синовіальної оболонки, (мм)	до 5,0	до 6-7	більше 8,0
Дифузне потовщення синовіальної оболонки, (мм)	відсутнє	до 5,0	більше 5,0

Перебіг захворювання та ефективність лікування оцінювали в динаміці згідно відповідей пацієнтів анкет-опитувальників, завданнями яких було визначити важкість гонартрозу згідно індексу M.Leguesne та WOMAC, оцінити якість життя хворих на ОА за результатами EuroQol-5D.

Методика визначення Index Leguesne полягає в оцінці больового синдрому у стані спокою та при ходьбі [113]. Складається із 5 запитань, а саме 4 питання стосуються повсякденної активності та 1 питання передбачає максимально пройдену відстань пацієнтом. Відповіді на запитання повинні бути дотриманими певних градацій: «вільно» – 0 балів, «із деякими утрудненнями» – 1 бал, «неможливо» – 2 бали. Після отриманих відповідей хворих на ОА всі бали сумують і отримують показник важкості захворювання:

- 1-4 бали – легкий остеоартроз;
- 5-7 балів – помірний остеоартроз;
- 8-10 балів – важкий остеоартроз;
- 11-13 балів – дуже важкий остеоартроз;
- понад 14 балів – вкрай важкий остеоартроз.

Оцінка індексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) проводили при використанні опитувальника WOMAC, який вперше використаний та впроваджений у практичну діяльність лікарів у 1986 році. Складається із 24 питань, методика визначення полягає у самостійній оцінці вираженості больового синдрому (у стані спокою та при ходьбі – 5 запитань), скованості (тривалість та вираженість – 2 запитання) та

функціональної недостатності при виконанні звичного повсякденного навантаження [163].

Аналіз больового синдрому проводилось шляхом оцінки болю пацієнтом за допомогою Visual Analogue Scale (VAS), візуальної аналогової шкали (ВАШ). Метод суб'єктивної оцінки болю за шкалою ВАШ полягає в тому, що пацієнта просять відзначити на неградуїзованій лінійці довжиною 10см точку, яка відповідає ступеню вираженості болю. Ліва межа лінії відповідала визначенню «болю немає», права – «нестерпний біль, виражений больовий синдром». На звороті лінійки нанесені сантиметрові поділки, за якими ми відмічали отримане значення і заносили в анкету дослідження. Один бал на шкалі відповідає 1 см на візуальній аналоговій шкалі. Шкала ВАШ є чутливим методом для кількісної оцінки больового синдрому, а отримані результати за допомогою ВАШ прямо корелюють з іншими методами вимірювання інтенсивності болю. Перевагою шкали ВАШ є її простота та зручність виконання [126].

Оцінку важкості перебігу гонартрозу, якості життя проводили за допомогою опитувача EuroQol-5D. Основним завданням анкетування є наявність або відсутність труднощів щодо рухливості, здатність до самообслуговування, активність у повсякденній діяльності, наявність болю чи дискомфорту, з подальшим визначенням занепокоєності або депресії [127].

Окремо, у хворих із остеоартрозом та синовітом проводили оцінку ефективності та переносимості лікування. Аналізували наступні параметри: ступінь зменшення інтенсивності суглобового та запального індексів, враховували переносимість запропонованої схеми лікування та наявність побічної дії. Фінальна загальна ефективність проведеної терапії оцінювалася пацієнтом і дослідником із застосуванням чотирибальної вербальної оціночної шкали, де вирізняли «значне покращення», «покращення», «без змін», «погіршення».

Оцінка переносимості лікування трактувалася як «Добра» (2 бали), «Задовільна» (1 бал) і «Незадовільна» (0 балів).

Не дивлячись на наявність у сьогоднішній день методів візуалізації кістково-суглобового апарату таких як магніторезонансна та комп'ютерна томографія, ультразвукове та рентгенографічне дослідження залишаються найбільш розповсюдженими рутинними методами діагностики патології опорно-рухового апарату. Це обумовлено доступністю даних методів діагностики, простотою дослідження та їх високою інформативністю.

Статистичну обробку даних виконали за допомогою пакету ліцензійних комп'ютерних програм для аналізу результатів медико-біологічних та епідеміологічних досліджень STATISTICA[®] 6.0 (StatSoft, Inc, 2001) та Excel[®] (Microsoft[®] Office, 2010). Кількісні фактори пред'явлено у вигляді середнього $M \pm m$ статистичного відхилення. Показники вважалися статистично достовірними при значенні $p < 0,05$. Тіснота і напрямок взаємозв'язку між середніми значеннями досліджуваних груп встановлені кореляційним аналізом за допомогою критерію Спірмана. Визначення коефіцієнту кореляції (r) передбачало встановлення зв'язку між ознаками, а саме зв'язок вважали вірогідним при $r \geq 0,36$, слабким при $r < 0,37$, помірним $0,37 \leq r < 0,5$, значним $0,5 \leq r < 0,7$, міцним $0,7 \leq r < 0,9$, дуже міцним $r \geq 0,9$ [61]. Ілюстративний матеріал виконаний в техніці комп'ютерної графіки.

2.3. Методика застосування медикаментозного лікування у хворих на остеоартроз та синовіт

Усі хворі ($n=110$) на остеоартроз та синовіт в залежності від проявів дисліпідемії були поділені на групи:

- I група (ОА «+» синовіт «+» ДЛП), основна ($n=30$) – особи із остеоартрозом та синовітом і супутньою дисліпідемією;
- II група (ОА «+» синовіт «-» ДЛП), порівняння ($n=50$) – хворі на остеоартроз і синовіт без ознак порушення ліпідного обміну;
- III група (ОА «-» синовіт «-» ДЛП), контрольна ($n=30$) – хворі на остеоартроз без проявів синовіту та дисліпідемії.

В процесі проведення спостереження за хворими на ОА було запропоновано та застосовано декілька схем медикаментозного лікування, що полягали у використанні препаратів різних фармакологічних груп.

Всім пацієнтам першої групи (ОА «+» синовіт «+» ДЛП) з метою гіполіпідемічного ефекту та дослідження інших плеiotропних ефектів препаратів фібрової кислоти – призначали фенофібрат (Fenofibratum) виробництва Nobel, Україна. Основними ефектами похідних фібрової кислоти є підвищення процесів ліполізу, виведення з плазми частинок насичених ТГ, шляхом активації ліпопротеїнової ліпази та зменшення утворення апопротеїнів AI та AII. Вплив фенофібрату на ліпопротеїни приводить до зниження фракцій ХСЛПДНЩ та ХСЛПНЩ, які містять апопротеїн В та підвищення фракцій ХСЛПВЩ, що містять апопротеїни AI та AII. Крім цього, шляхом модифікації синтезу та катаболізму фракції ХСЛПДНЩ фенофібрат підвищує кліренс ХСЛПНЩ зменшуючи їх кількість [7].

Всім хворим першої (основної) групи із остеоартрозом, синовітом та наявною дисліпідемією фенофібрат рекомендовано до застосування по 1 капсулі (250 мг) на добу протягом трьох місяців. З метою корекції показників ліпідного обміну у хворих основної групи, поряд із застосовуванням дисліпідемічного препарату використовували дієтотерапію, суть якої полягала у дотриманні основних принципів, а саме значному зниженні споживання холестерину та легкозасвоюваних вуглеводів, для хворих з надмірною вагою – зниженні калорійності харчування. Дієта носила загальний характер, важливою умовою було відмова від прийому їжі після 19 години, і склад вечері повинен містити велику кількість клітковини (овочі, фрукти) із запобіганням вживання продуктів що містять холестерин [111].

Іншим принципом лікування, з метою протизапального ефекту було застосування базової терапії – НПЗП. Призначене лікування передбачало урахування ступеня активності процесу та рекомендацій, що стосуються лікування остеоартроз. З метою зменшення больового синдрому та запалення усім хворим (n=110), за відсутністю критеріїв виключення, призначали

нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Хворим I та III групи призначали диклофенак по 50 мг двічі на добу протягом усього періоду спостереження (місяць). Для оцінки ефективності та безпечності протизапальної терапії II групу було додатково розділено на дві групи. Згідно обраного НПЗП проведено розподіл на групи: ПА група (n=30) – пацієнти із ОА та синовітом, яким призначали набуметон (Nabumetone) виробництва Synmedic Laboratories, Індія по 500 мг двічі на добу протягом місяця та ПІВ група (n=20) – пацієнти на ОА та синовіт, яким призначали диклофенак по 50 мг двічі на добу протягом усього періоду спостереження, основного препарату рекомендованого для застосування при лікуванні даної патології.

Набуметон – це нестероїдний протизапальний препарат, що має виражений протизапальний і жарознижувальний ефект. Механізм дії набуметону полягає у блокаді циклооксигенази, що призводить до порушення метаболізму арахідонової кислоти із наступним зниженням концентрації простагландинів та тромбоксанів [83]. Пригнічення ексудативних та проліферативних процесів, при наявності запальної реакції, відбувається внаслідок зниження концентрації брадикініну, гістаміну та збільшенні порогу чутливості ноціорецепторів. Присутність гіпотермічного ефекту зумовлено зниженням концентрації пірогенів у спинномозковій рідині, гіпоталамічній зоні та збільшені тепловіддачі [119].

Набуметон застосовували за схемою: по 500 мг двічі на добу протягом місяця відповідно до рекомендацій виробника згідно з викладеними інструкціями до використання.

Окремо вирізняли групу хворих з III групи (контролю) (n=20) із наявністю протипоказів до застосування НПЗП: гастропатії в стадії ремісії, важкі ураження печінки чи/або нирок, бронхіальна астма, підвищену активність до застосування ацетилсаліцилової кислоти або інших протизапальних засобів. У цій групі препаратом вибором була інцена виробництва Richard Bittner, Австрія. Інцена – комплексний натуропатичний препарат системної дії, в 100 мл якого містяться 5 компонентів натурального походження: Capsicum D2 1 мл,

Belladonna D6 10 мл, Pulsatilla D6 10 мл, Apis D12 10 мл, Lachesis D12 10 мл. Інцена володіє системною дією, що зумовлена синергізмом та взаємопосиленням протизапальних ефектів присутніх у ній компонентів. Має протизапальну, знеболюючу дію, десенсибілізуючий, імуномодулюючий ефекти, пригнічує синтез медіаторів запалення, знижує проникність капілярів, попереджує розвиток набряків. Відомий ефект інцени щодо скорочення фази розвитку та ступеня вираженості запального процесу [58].

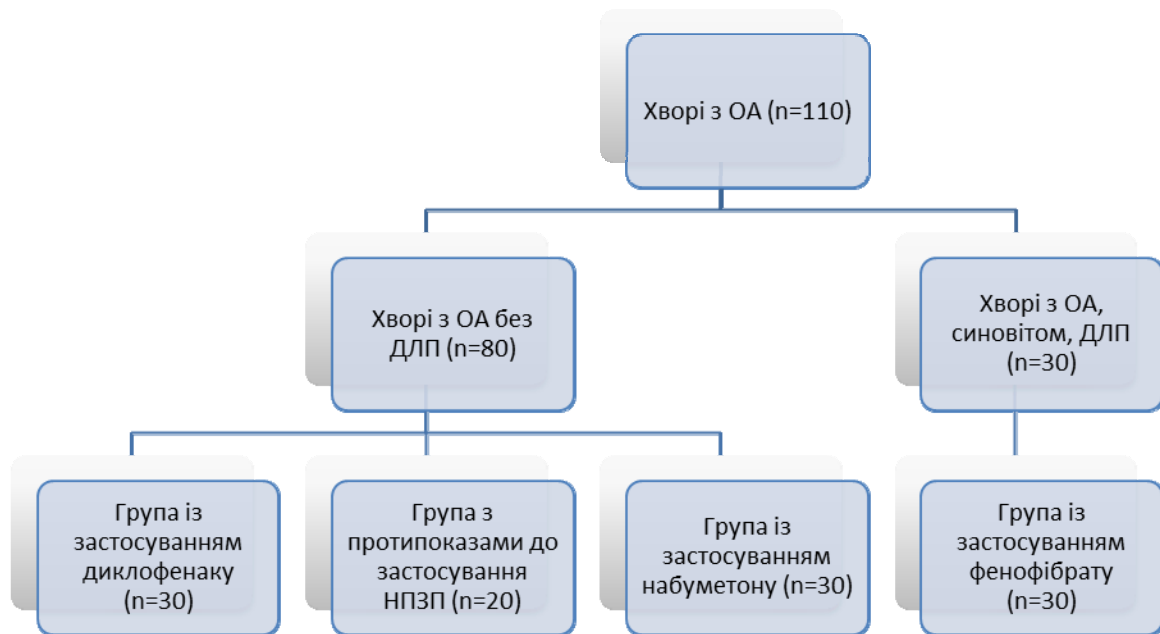


Рис. 2.3. Розподіл хворих на остеоартроз по групах згідно наявності ДЛП, призначеного лікування та протипоказів до застосування НПЗП

Розподіл хворих щодо способу лікування графічно наведено на рисунку 2.3.

Загальний термін спостереження становив 1 місяць, для групи із наявністю протипоказів до застосування НПЗП – три місяці. Визначення досліджуваних показників проводилося тричі, протягом 3-х візитів:

- 1 візит – при зверненні хворого;
- 2 візит – на 14-16 день лікування (у групах із застосуванням фенофібрату, набуметону, диклофенаку) та через три місяці при використанні інцени;
- 3 візит – через місяць для груп з ОА без дисліпідемії: та через 3 місяці для хворих на остеоартроз колінних суглобів з синовітом та дисліпідемією.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ПЕРЕБІГУ КОМОРБІДНОСТІ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА ДИСЛІПІДЕМІЇ

3.1. Клінічні особливості остеоартрозу в поєднанні з дисліпідемією

Одним із етапів нашого дослідження є вивчення особливостей клінічних та структурно-функціональних змін уражень колінних суглобів та периартикулярних тканин при остеоартрозі та синовіті із наявністю дисліпідемії та без неї.

Основним завданням проведеної роботи було проведення оцінки важкості проявів та перебігу ОА та синовіту у хворих із дисліпідемією, тому в першу чергу доцільним вважали визначення показників ліпідограми і в залежності від отриманих результатів провести розподіл хворих на групи (табл. 3.1). При обстеженні 110 хворих на остеоартроз першу (основну) групу склали 30 хворих на остеоартроз, синовіт та дисліпідемію, серед яких, переважала частка жінок 80% (n=24) віком $54,29 \pm 3,04$ pp., чоловіки – 20% (n=6) віком $51,42 \pm 4,28$ pp. Середній вік становив $52,94 \pm 4,61$ років, більшість 70% (n=21) становили пацієнти працездатного віку. У другу групу (порівняння) увійшло 50 хворих на остеоартроз та синовіт без порушення ліпідограми, серед яких, так само, переважали жінки 74% (n=37) віком $52,78 \pm 4,82$ pp., чоловіків було 26% (n=13) віком $56,32 \pm 5,62$ pp. Третю (контрольну) групу, склало 30 осіб, з них 60% (n=18) чоловіків та 40% (n=12) жінок, в яких прояви синовіту та ДЛП були відсутні. Середній вік становив $55,78 \pm 4,93$ років, більшість 65% (n=52) становили пацієнти працездатного віку (рис.3.3).

**Порівняльна оцінка показників ліпідного обміну
в хворих на остеоартроз**

Середні показники, ммоль/л	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП (n=30)	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП (n=50)	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП (n=80)
Загальний холестерин	6,26±0,25	4,58±0,58 – 26,83 p<0,02	4,27±0,72 – 31,79 p<0,02
ХСЛПНЩ	3,82±0,27	2,66±0,23 – 30,36 p<0,002	2,52±0,31 – 34,03 p<0,01
ХСЛПДНЩ	1,08±0,1	0,37±0,09 – 65,74 p<0,001	0,43±0,08 – 60,19 p<0,001
ХСЛПВЩ	1,2±0,05	1,54±0,05 + 28,33 p<0,001	1,65±0,08 + 37,5 p<0,001
Тригліцериди	2,76±0,25	1,23±0,34 – 55,43 p<0,001	1,62±0,45 – 41,03 p<0,05
Індекс атерогенності	4,42±0,34	1,97±0,43 – 55,43 p<0,001	2,24±0,39 – 49,32 p<0,001

Примітка: отримані результати підлягали статистичній обробці і визначенню (%) змін показників ліпідограми, достовірність отриманих результатів оцінювалася за допомогою t-критерія Ст'юдента, порівняння здійснювали із основною (ОА «+» синовіт «+» ДЛП) групою.

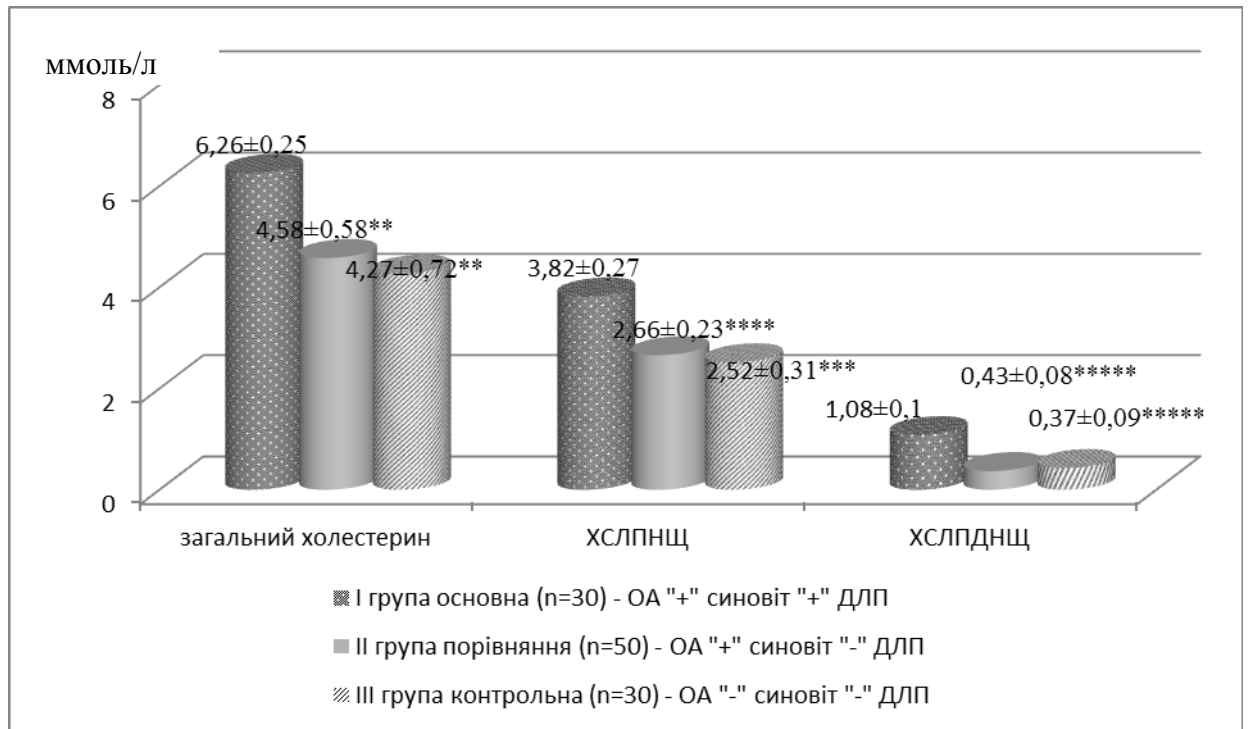


Рис. 3.1 Рівні ЗХС, ХСЛПНЩ, ХСЛПДНЩ (ммоль/л) у хворих на остеоартроз при первинному визначенні

Примітка:

** $p < 0,02$, *** $p < 0,01$, **** $p < 0,002$, ***** $p < 0,001$ – достовірність показників ліпідограми у хворих із відсутністю ДЛП у порівнянні із групою хворих на ОА, синовіт та ДЛП.

Визначаючи фракції ліпідів встановлено достовірну різницю показників між собою, яка полягала у хворих з ДЛП підвищення рівня ЗХС на 26,83% у порівнянні із групою ОА «+» синовіт «-» ДЛП ($4,58 \pm 0,58$, $p < 0,02$), у групі ОА «-» синовіт «-» ДЛП різниця показника була більш вираженою та перевищувала рівень ЗХС на 31,79% ($4,27 \pm 0,72$, $p < 0,02$) проти $6,26 \pm 0,25$. Значення ХСЛПНЩ в основній групі хворих на ОА були підвищеними на 30,36% ($2,66 \pm 0,23$, $p < 0,002$) у порівнянні із групою порівняння та на 34,03% ($2,52 \pm 0,31$, $p < 0,01$) у групі контролю проти $3,82 \pm 0,27$, рівні ХСЛПДНЩ – на 65,74% ($0,37 \pm 0,09$, $p < 0,001$) та на 60,19% ($0,43 \pm 0,08$, $p < 0,001$) проти $1,08 \pm 0,1$, відповідно. Тригліцериди ($2,76 \pm 0,25$) у хворих із ДЛП на 55,43% ($1,23 \pm 0,34$, $p < 0,001$)

перевищували рівні у групі ОА «+» синовіт «-» ДЛП та на 41,03% ($1,62 \pm 0,45$, $p < 0,05$) у групі ОА «-» синовіт «-» ДЛП (табл. 3.1).

Ліпопротеїди високої щільності в обох досліджуваних групах перебували у межах допустимих норм (вище 0,9 ммоль/л), тому порівнювати отримані рівні ХСЛПВЩ між собою вважали недоцільним (табл.3.1).

Для наглядності, отримані результати показників ліпідограми згідно яких проведений розподіл хворих із ОА на групи представлено на рисунках 3.1-3.2.

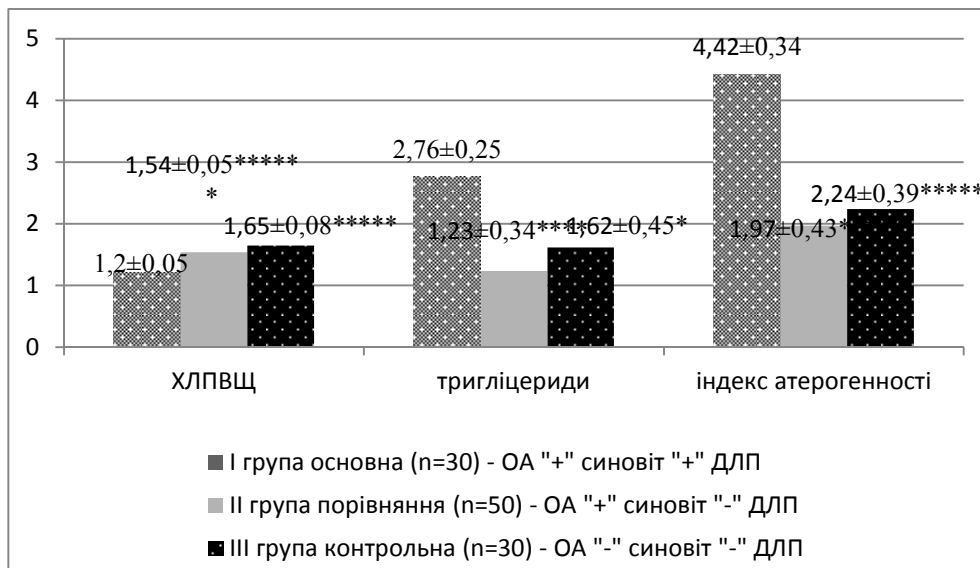


Рис. 3.2 Рівні ХСЛПВЩ, тригліцеридів (ммоль/л) та коефіцієнту атерогенності у хворих на остеоартроз при первинному визначенні

Примітка:

$*p < 0,05$, $***p < 0,002$, $*****p < 0,001$ – достовірність показників ліпідограми у хворих із відсутністю ДЛП у порівнянні із групою хворих на ОА, синовіт та ДЛП.

При аналізі рисунку 3.3, у групі порівняння хворих на ОА із нормальними показниками ліпідограми переважали пацієнти 60% (n=30) з тривалістю

захворювання 8-15 років, на відміну від групи із супутньою дисліпідемією, де у половини ($n=15$) хворих давність захворювання є 4-7 років.

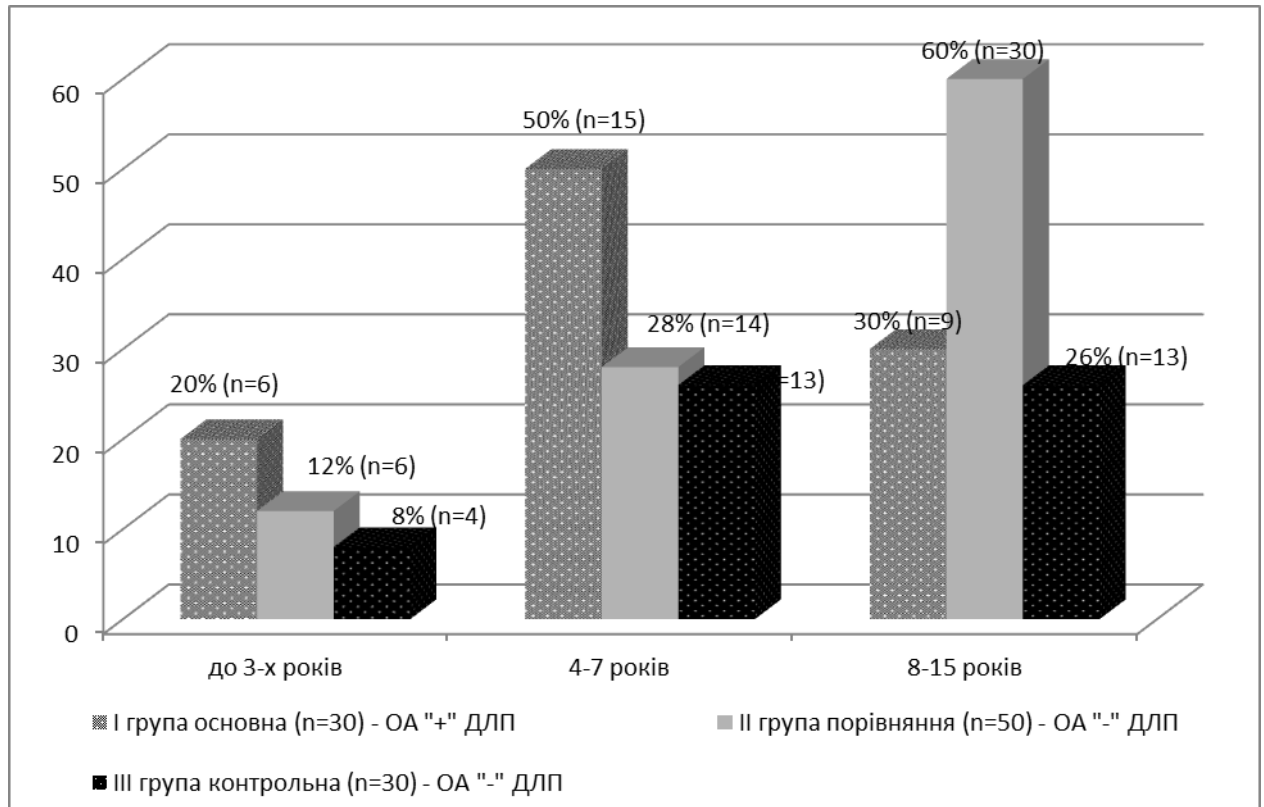


Рис. 3.3. Розподіл хворих на ОА за давністю захворювання

У хворих із відсутністю ДЛП та синовіту розподіл хворих за давністю захворювання відбувався рівномірно – у 26% ($n=13$) тривалість захворювання становила 4-7 та 8-15 років (табл. 3.2). Загальна тривалість захворювання на ОА становила $6,94 \pm 1,39$ років, причому у групі хворих без порушень у ліпідограммі та наявності синовіту середня давність ОА – $8,92 \pm 1,35$ років ($p < 0,05$) із відсутністю синовіту $7,18 \pm 1,47$ ($p > 0,05$), а у групі із дисліпідемією цей показник був достовірно нижчим $5,44 \pm 1,05$ роки ($p < 0,05$) у порівнянні із групами без дисліпідемій (рис. 3.4, табл.3.2-3.3).

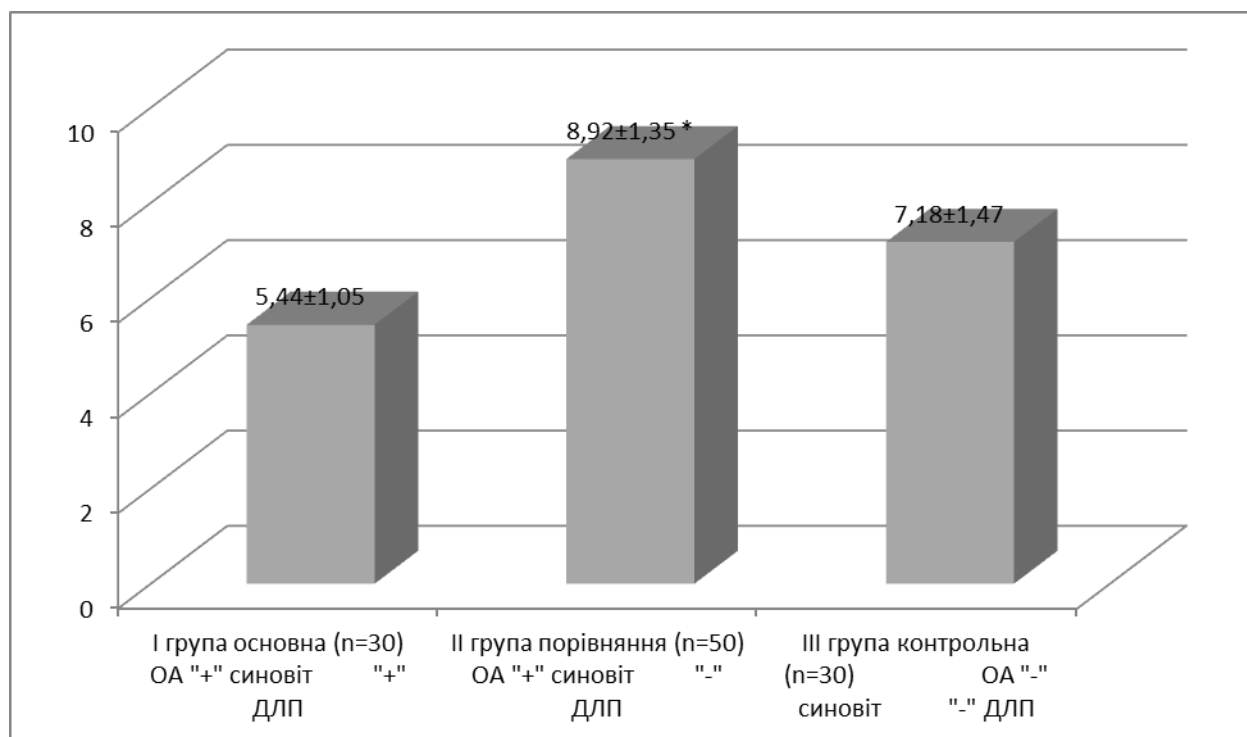


Рис. 3.4. Середня тривалість захворювання хворих на остеоартроз

Примітка:

* $p < 0,05$ – достовірність показників ліпідограми у хворих із відсутністю ДЛП у порівнянні із групою хворих на ОА, синовіт та ДЛП.

Таблиця 3.2

Середні показники тривалості захворювання у хворих на остеоартроз

Тривалість захворювання, роки	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
	M±SD	M±SD (% , p)	M±SD (% , p)
До 3-х років	1,94±0,67	2,54±0,54 + 23,62' p>0,05	1,22±0,32 – 51,97* – 37,11' p<0,05 p>0,05

Продовження табл. 3.2

Тривалість захворювання, роки	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
	M±SD	M±SD (% , p)	M±SD (% , p)
8-15 років	10,64±1,85	13,82±1,62 + 29,88' p>0,05	14,01±1,78 + 1,37* + 31,67' p>0,05 p>0,05
Середня тривалість захворювання	5,44±1,05	8,92±1,35 + 39,02' p<0,05	7,18±1,47 - 19,51* + 24,23' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

Таблиця 3.3

Порівняльна оцінка особливостей захворювання, гендерних ознак, наявності синовіту та тривалості захворювання у хворих на остеоартроз

Ознака	I група основна, n=30	II група порівняння, n=50	III група контрольна, n=30
	M±SD	M±SD (% , p)	M±SD (% , p)
Вік, роки	52,94±4,61	54,72±5,03 +24,23' p>0,05	56,78±4,93 +3,76* +3,36' p>0,05 p>0,05

Продовження табл. 3.3

Ознака	I група основна, n=30	II група порівняння, n=50	III група контрольна, n=30
	M±SD	M±SD (% , p)	M±SD (% , p)
Наявність синовіту, (n)	30 (100%)	50 (100%)	0 (0%)
Тривалість захворювання, (рр.)	5,44±1,05	8,92±1,35 + 39,02' p<0,05	7,18±1,47 – 19,51* + 24,23' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

Беручи до уваги патогенез виникнення остеоартрозу окремо проводився аналіз факторів ризику розвитку захворювання, серед яких у 66,3% (n=53) хворих відмічали надмірну масу тіла, у 16% (n=20) – механічні пошкодження колінних суглобів в анамнезі, рідше професійну шкідливість у 13,75% (n=11) хворих на ОА (табл.3.4, рис.3.5).

Згідно сучасних даних, ожиріння є фактором ризику ОА і багатьох інших захворювань, пов'язаних з метаболічними порушеннями та дисліпідемією, а порушення функції і обмеження працездатності, як правило, прямопропорційно зв'язані та супроводжують ОА, що в свою чергу призводять до збільшення індексу маси тіла (ІМТ) та індукують розвиток кардіоваскулярних хвороб і діабету, ускладнюючи при цьому перебіг остеоартрозу.

Оцінка факторів ризику хворих на остеоартроз

Фактори ризику	І група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30		ІІ група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50		ІІІ група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30		Всього (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Механічні пошкодження	7	23,3	6	12	3	10	16	20
Професійна шкідливість	6	20	3	6	2	6,66	11	13,75
Надлишкова маса тіла	29	96,6	16	32	8	26,66	53	66,25

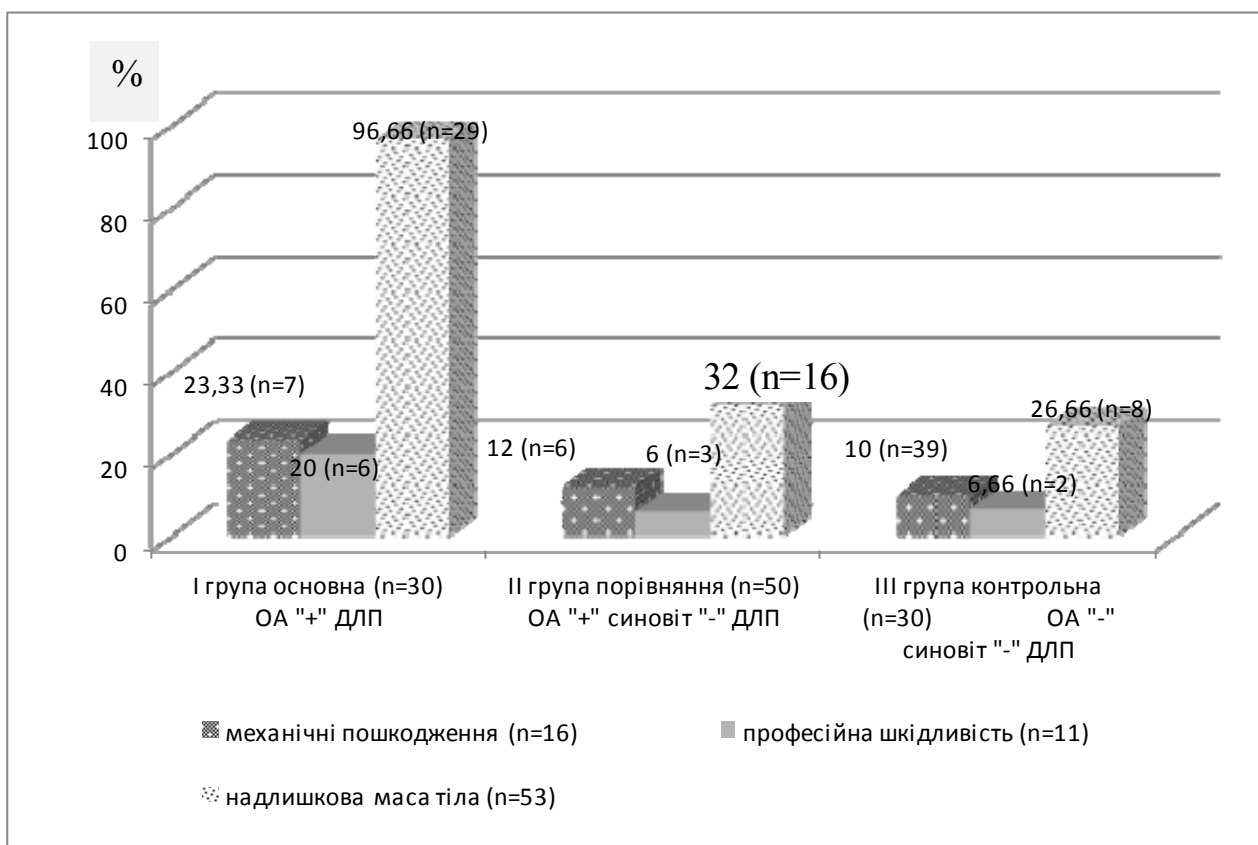


Рис. 3.5 Аналіз факторів ризику у хворих на остеоартроз

При аналізі хворих на ОА встановлено, що передожиріння у пацієнтів із супутньою дисліпідемією спостерігалось у 43,3% (n=23), що на 27,3% (n=8) у хворих із синовітом та на 23,3% (n=6) без синовіту є частішою ознакою, ніж у хворих без ознак порушень ліпідограми. Ожиріння I ступеню відмічено у 30% (n=9), що на 20% (n=5) (ОА «+» синовіт «-» ДЛП) та на 26,67% (n=1) (ОА «-» синовіт «-» ДЛП) частіше. Ожиріння II ступеню у 16,6% (n=5), що на 10,6% (n=3) та на 13,3 (n=1), відповідно. У хворих контрольної групи та групи порівняння ожиріння III ступеню не простежувалося, на відміну від пацієнтів основної групи, де у 2-х (6,66%) хворих на ОА та синовіт відмічали його присутність (рис.3.6-3.7).

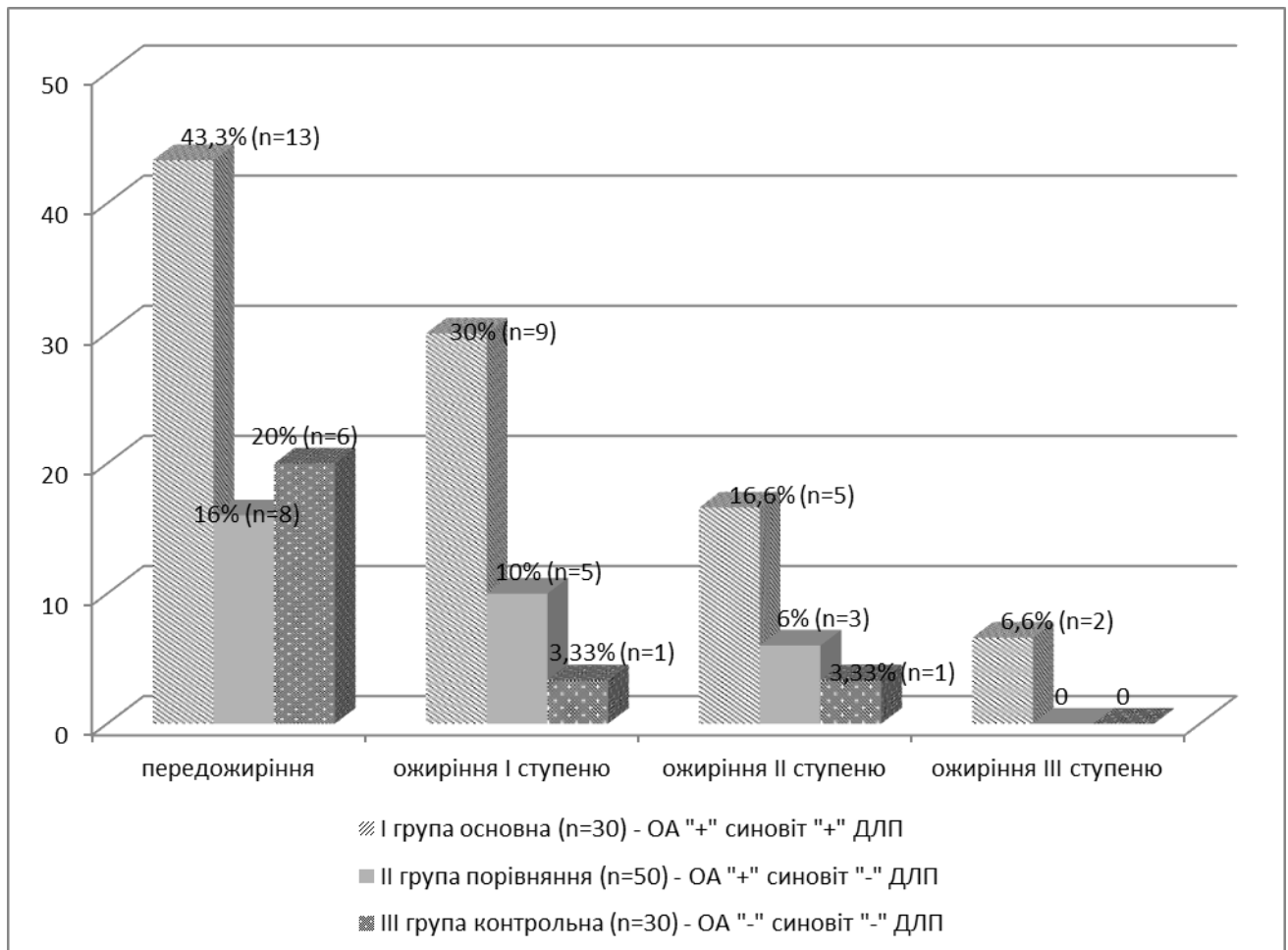


Рис. 3.6. Наявність надлишкової маси тіла у хворих на остеоартроз

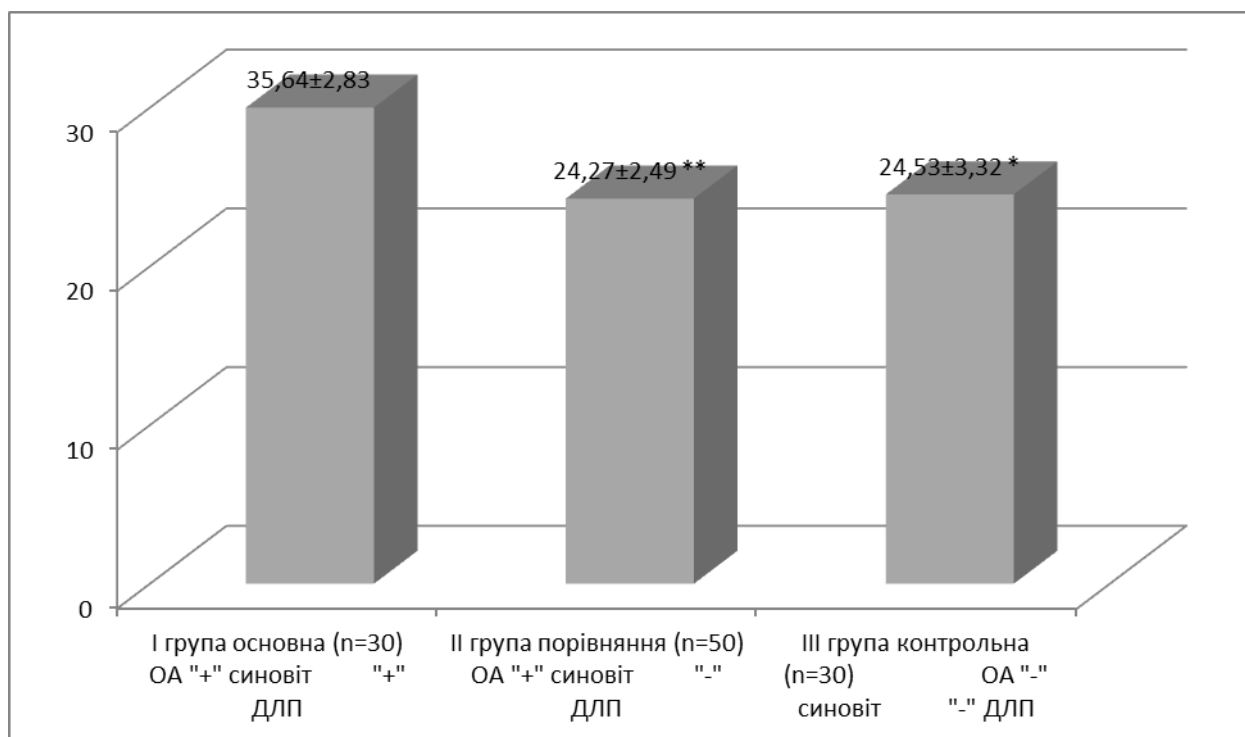


Рис. 3.7. Середня показники індексу маси тіла у хворих на остеоартроз

Примітка:

** $p < 0,02$, ** $p < 0,01$ – достовірність показників ліпідограми у хворих із відсутністю ДЛП у порівнянні із групою хворих на ОА, синовіт та ДЛП.*

Порівняльна оцінка особливостей основних ознак захворювання хворих на ОА та синовіт в залежності від показників ліпідограми та наявності синовіту представлено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Показники індексу маси тіла в залежності від групової приналежності у хворих на остеоартроз

Ознака	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
Надлишкова маса тіла, (n)	29 (96,6%)	16 (32%)	8 (26,66%)

Продовження табл. 3.5

Ознака	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
ІМТ (кг/м ²), сер.	35,64±2,83	24,27±2,49 – 31,9' p<0,01	24,53±3,32 + 1,06* -31,17' p>0,05 p<0,02
ІМТ (кг/м ²)			
• передожиріння	29,83±1,82	25,82±1,63	24,92±1,43
• I ст. ожиріння	34,52±3,09	32,83±2,62	33,78±2,06
• II ст. ожиріння	36,62±2,83	38,43±3,4	39,42±2,98
• III ст. ожиріння	41,62±3,45	-	-

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

Оцінюючи гендерні особливості та фактори ризику у хворих на остеоартроз та синовіт, виділяли окремі ознаки, що відображають важкість перебігу захворювання: тривалість захворювання, надлишкову масу тіла. При оцінці двох перемінних, а саме осіб жіночої статті та дисліпідемії встановлено помірний (середній) кореляційний зв'язок – $r = + 0,7$. Тривалість захворювання мала міцний кореляційний зв'язок в осіб жіночої статті ($r=+0,76$), що свідчить про переважання частки саме жінок у захворюваності остеоартрозом. Слабкий ($r=+0,52$) кореляційний зв'язок відмічено в осіб чоловічої статті із наявністю професійної шкідливості. Прояви спондилоартриту у групі хворих із ДЛП із середньою силою зв'язку корелювали із надлишковою масою тіла у хворих на остеоартроз (табл.3.6). В процесі статистичної обробки клінічних показників

згідно критерію Пірсона встановлено «міцний» кореляційний зв'язок між ОА та порушенням ліпідного обміну ($r=+0,71$). Наявність дисліпідемії частіше зустрічається у жінок з ОА ($r=+0,7$). Встановлено зв'язок «середньої інтенсивності» між СРП та наявністю синовіту ($r=+0,37$); між середньою давністю захворювання та кількістю уражених суглобів ($r=+0,43$), між ІМТ та наявністю гонартрозу ($r=+0,48$), що доводить, у свою чергу, більш несприятливий перебіг ОА у хворих через наявність вагової коморбідної патології, яка потребує додаткового лікування.

Відмічено наявність кореляційних зв'язків у хворих із різною ступеню ожиріння та показниками ліпідограми. Так, у групі із ДЛП встановлений «слабкий» кореляційний зв'язок між ожирінням І ступеню та рівнями ЗХС ($r=+0,23$) і ХСЛПНЩ ($r=+0,42$), ожирінням II ступеню і ЗХС ($r=+0,49$). «Середній» кореляційний зв'язок спостерігався між ожирінням II ступеню і ХСЛПНЩ ($r=+0,67$), рівнем тригліцеридів ($r=+0,7$) (табл.3.6).

Таблиця 3.6

**Кореляційний зв'язок гендерних особливостей, факторів ризику
та показників ліпідограми**

Параметри	Статистичні показники (r)
Жінки, дисліпідемія	$r = + 0,7$
Жінки, тривалість захворювання	$r = + 0,76$
Чоловіки, професійна шкідливість	$r = + 0,52$
Надлишкова маса тіла, спондилоартрит	$r = + 0,67$
Ожиріння I ступеню, ЗХС	$r = + 0,23$
Ожиріння I ступеню, ХСЛПНЩ	$r = + 0,42$
Ожиріння II ступеню, ЗХС	$r = + 0,49$
Ожиріння II ступеню, ХСЛПНЩ	$r = + 0,67$
Ожиріння II ступеню, тригліцериди	$r = + 0,7$

Щодо розповсюдженості ураження суглобової системи значимих відмінностей між групами не відмічено, хоча більш негативна картина відмічена у групі хворих на ОА та ДЛП, в яких поліостеоартроз ураження суглобів спостерігався на 3,7% частіше у 30% (n=9) в порівнянні із групою порівняння у 26% (n=13), з групою контролю у 26,67% (n=8), відповідно (рис.3.8).

Окремо проведений аналіз щодо детальної оцінки кожного ураженого суглобу, де отримано деякі особливості в локалізації процесу. Оскільки критеріям включення у наше дослідження було обов'язкове ураження колінних суглобів, то відповідно, гонартроз відмічено у 100% (n=110) хворих на ОА. З найбільшою частотою поряд із ураженням колінних суглобів зустрічали пошкодження гомілковоступневих суглобів, проте у хворих основної групи із ДЛП ураження даних суглобів зустрічали у 20% (n=6), що на 8% частіше у порівнянні із групою порівняння (12%, n=6) та із групою контролю (13,33%, n=4), відповідно (рис.3.9).

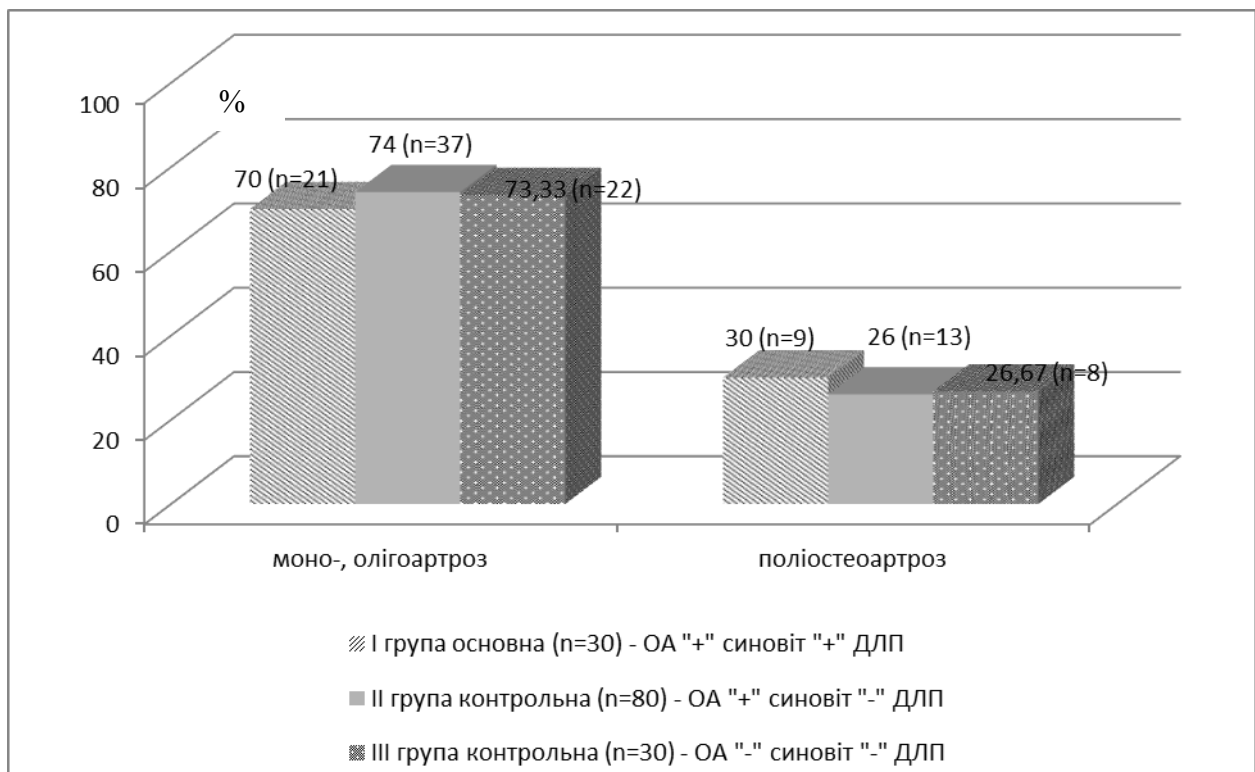


Рис. 3.8 Характеристика розповсюдженості ураження суглобів у хворих на остеоартроз

В групі «ОА «+» синовіт «+» ДЛП» (I) та у групі «ОА «-» синовіт «-» ДЛП» (III) з однаковою частотою (13,33%, n=4) зустрічали ураження плечових та ліктьових суглобів, проти групи «ОА «+» синовіт «-» ДЛП», де пошкодження цих суглобів відмічено на 3,33% менше, у 10% хворих на ОА (рис.3.9).

Пошкодження кульшових суглобів відмічено у 8,78% (n=9), причому максимальна кількість пацієнтів (13,33%, n=4) зосереджена у в основній групі із порушенням ліпідного обміну, у хворих із задовільними показниками ураження кульшових суглобів коливалося від 6 до 6,67% хворих на ОА (рис.3.9).

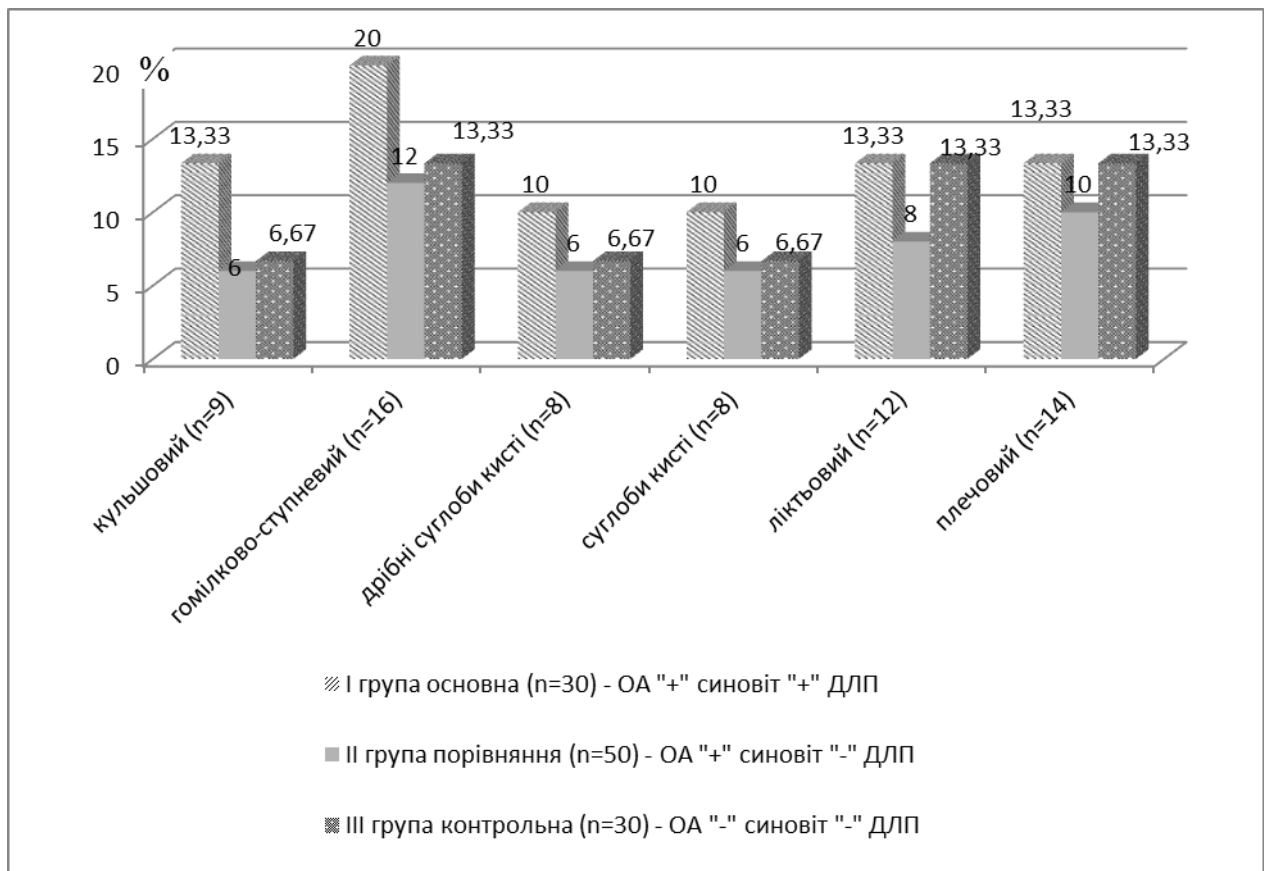


Рис. 3.9. Порівняльна оцінка локалізації патологічного процесу усуглобах хворих на остеоартроз

Аналіз результатів інших локалізацій уражень суглобів встановив, що зміни у дрібних суглобах стоп та кистей рук, у групах хворих без ДЛП, мали однаковий результат, а саме на 4% (n=3) рідше спостерігалось пошкодження малих суглобів у групі порівняння та на 3,33% (n=2) рідше у групі контролю, проти 10% (n=3) в основній групі хворих на ОА синовіт та ДЛП (рис.3.9).

Оцінка важкості суглобового статусу проводилася за допомогою аналізу клінічних та функціональних характеристик уражень суглобів у різних групах хворих на остеоартроз, а саме враховувалися прояви важкості гонартрозу у хворих із порушеннями у ліпідному обміні та без них, що полягали у визначенні індексу M.Lequesne (табл.3.7), змін больового, суглобового, запального індексів (рис.3.10), результатів шкали VAS (Visual Analogue Scale), вираженості ранкової скутості, обсягу рухів в обох колінних суглобах визначеного за допомогою гоніометра (рис.3.10, табл.3.8).

Таблиця 3.7

**Оцінка важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne
у хворих на остеоартроз**

Степінь важкості гонартрозу, бали	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30		II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50		III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабка (1-4)	-	-	-	-	-	-
Середня (5-7)	8	26,66	9	18	5	16,66
Виражена (8-10)	11	36,66	22	44	15	50
Значно виражена (11-13)	7	23,34	14	28	8	26,66
Різко виражена (↑ 14)	4	13,34	5	10	2	6,66
Середній бал	12,25±1,26		10,09±0,72 – 17,63' p<0,05		8,95±1,06 –11,29* –26,94' p>0,05 p<0,05	

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

Аналізуючи показники важкості гонартрозу визначеного за індексом M.Lequesne встановлено, що у групі хворих на ОА синовіт та супутню дисліпідемію середній бал коливається у межах $12,25 \pm 1,26$, що на 17,63% перевищує рівень $10,09 \pm 0,72$ ($p < 0,05$) у хворих на ОА без ДЛП та достовірно ($p < 0,05$) є вищим за групу пацієнтів на ОА та відсутністю синовіту і ДЛП, де середній бал за Лекеном становить $8,95 \pm 1,06$. У групі ОА «+» синовіт «+» ДЛП переважали «значно виражені» зміни важкості гонартрозу – у 36,6% ($n=11$), у групах без наявності негативних змін у ліпідогамі переважали «виражені» зміни важкості ураження колінних суглобів, а саме у групі «ОА «+» синовіт «-» ДЛП» вони спостерігалися у 44% ($n=22$), у групі ОА «-» синовіт «-» ДЛП» у 50% ($n=15$) (табл.3.7). Окремо, встановлено, що больовий синдром при ОА та синовіті був більше вираженішим у жінок, ніж у чоловіків.

Таблиця 3.8

Порівняльна оцінка болю за ВАШ та ранкової скутості у суглобах

Ознаки	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, $n=30$	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, $n=50$	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, $n=30$
	$M \pm SD$	$M \pm SD$ (% , p)	$M \pm SD$ (% , p)
Оцінка болю за ВАШ	$68,73 \pm 6,93$	$56,82 \pm 5,02$ – 17,33 $p < 0,05$	$49,44 \pm 6,45$ – 12,99* – 28,07' $p > 0,05$ $p < 0,05$
Ранкова скутість, хв.	$26,96 \pm 6,71$	$27,94 \pm 3,19$ + 3,51% $p > 0,05$	$21,49 \pm 5,97$ – 23,09* – 20,29' $p > 0,05$ $p > 0,05$

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

Оцінка згідно шкали Visual Analogue Scale показала, більш важчий перебіг захворювання ОА у хворих із ДЛП ($68,73 \pm 6,93$) і достовірно ($p < 0,05$) перевищувала показник хворих із групи порівняння на 17,33% ($52,82 \pm 5,02$), групи контролю на 28,07% ($49,64 \pm 5,45$) (табл.3.8, табл. 3.12).

Іншим показником, що свідчить про інтенсивність проявів остеоартрозу є тривалість ранкової скутості, що визначається в хвилинах. Відмічено, що тривалість ранкової скутості у хворих із супутньою ДЛП на 20,29% (приблизно 5 хвилин) ($26,96 \pm 6,71$) перевищувала значення групи контролю ($21,69 \pm 5,97$), проте незрозумілим залишається найвища тривалість ($27,94 \pm 3,19$) ранкової скутості у групі пацієнтів без ознак ДЛП та наявністю синовіту, незважаючи на те, що отримані результати були недостовірними у даній вибірці хворих (табл.3.8).

При вивченні індексу WOMAC отримані дещо інші дані, ніж при аналізі індексу ВАШ. Підкреслимо, що дані опитувальники носять суб'єктивний характер. При визначенні індексу WOMAC відмічено переважання больового синдрому ($68,32 \pm 5,83$) у хворих основної групи, що на 11,7 балів (16,88%) перевищує показники ($57,62 \pm 4,21$, $p > 0,05$) хворих групи порівняння та на 10,18 балів (24,78%) перевищує показники ($52,14 \pm 5,44$, $p < 0,05$) хворих групи контролю. Щодо ознак скутості отримано наступні дані – максимальні результати ($32,96 \pm 5,12$) спостерігалися у групі хворих «ОА «+» синовіт «+» ДЛП», що у свою чергу є вищими на 18,29% ($26,93 \pm 4,91$) у порівнянні із групою «ОА «+» синовіт «-» ДЛП» та на 36,53% ($20,92 \pm 4,97$) у порівнянні із групою «ОА «-» синовіт «-» ДЛП» (табл.3.9, рис. 3.11).

При оцінці рухової активності згідно індексу WOMAC встановлено достовірні зміни у порівнянні груп між собою: в пацієнтів на ОА синовіт без ознак дисліпідемії встановлено достовірно нижчі значення рухової активності на 12,92% ($76,82 \pm 3,59$, $p < 0,05$), в пацієнтів із відсутністю синовіту та ДЛП на 20,15% ($70,44 \pm 5,64$, $p < 0,02$), у порівнянні із основною групою хворих, що мали порушення ліпідного обміну, де рівень рухової активності коливався у межах $88,22 \pm 4,23$ (табл. 3.9, табл. 3.11, рис.3.11).

Підсумовуючи вище описане та беручи до уваги всі ознаки індексу WOMAC нам дозволило вивести сумарний результат. Встановлено, що показник WOMAC в основній групі хворих явно відрізнявся від пацієнтів у яких порушення у ліпідогамі були відсутніми та коливався у межах $63,52 \pm 3,61$, що перевищує рівень в групі порівняння на 15,05% ($53,96 \pm 3,33$, $p > 0,02$), в групі контролю на 23,11% ($48,84 \pm 4,57$, $p < 0,02$), відповідно (рис. табл. 3.9, табл. 3.12, рис. 3.10)

Таблиця 3.9

Показники індексу WOMAC у хворих на остеоартроз

Ознаки	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
	M±SD	M±SD (% , p)	M±SD (% , p)
Біль	$69,32 \pm 5,83$	$57,62 \pm 4,21$ – 16,88' $p > 0,05$	$52,14 \pm 5,44$ – 9,51* – 24,78' $p > 0,05$ $p < 0,05$
Скутість	$32,96 \pm 5,12$	$26,93 \pm 4,91$ – 18,29' $p > 0,05$	$20,92 \pm 4,97$ – 22,32* – 36,53' $p > 0,05$ $p > 0,05$
Рухова активність	$88,22 \pm 4,23$	$76,82 \pm 3,59$ – 12,92' $p < 0,05$	$70,44 \pm 5,64$ – 8,31* – 20,15' $p > 0,05$ $p < 0,02$
Сумарний показник	$63,52 \pm 3,61$	$53,96 \pm 3,33$ – 15,05' $p < 0,05$	$48,84 \pm 4,57$ – 9,49* – 23,11' $p > 0,05$ $p < 0,02$

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

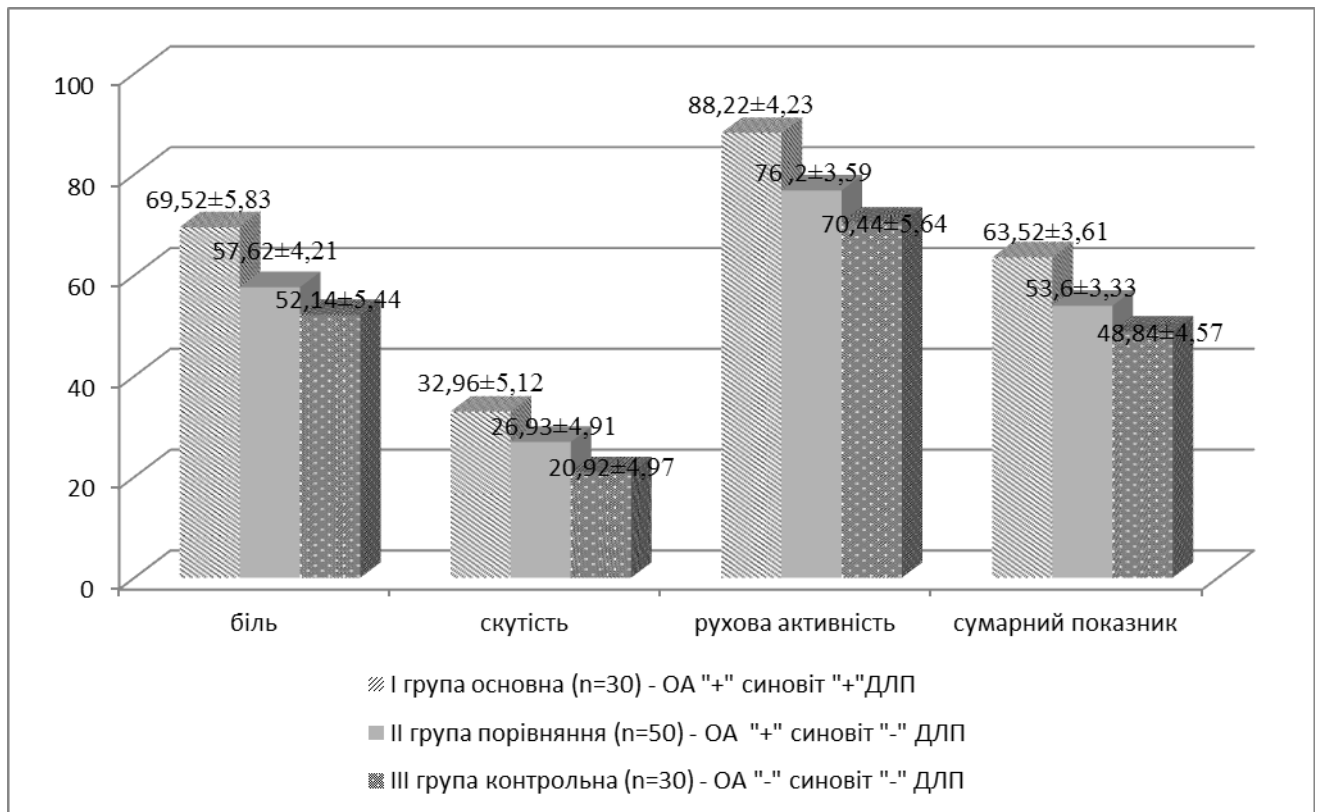


Рис. 3.10 Порівняльна оцінка індексу WOMAC у хворих на остеоартроз

При визначенні обсягу згинання у колінних суглобах суттєвої та достовірної різниці при порівнянні обох груп, відмічено не було. Проте у групі хворих із наявністю порушень у ліпідогамі обсяг згинання у правому колінному суглобі був на $1,2^\circ$ (1,05%), що становить ($114,6 \pm 4,9$, $p > 0,05$) та на $2,2^\circ$ (2,65%), що відповідає $116,4 \pm 5,2$, ($p > 0,05$) проти основної групи хворих $113,4 \pm 5,3$. Подібні результати отримані при обстеженні лівого колінного суглобу, де спостерігалось зменшення обсягу рухів на $1,5^\circ$ (1,32%), що відповідало $115,1 \pm 5,3$ ($p > 0,05$) у групі порівняння та на $2,3^\circ$ (2,02%) і становило $115,9 \pm 4,8$ ($p > 0,05$) проти $113,6 \pm 4,8$, ($p < 0,02$) в основній групі, що у свою чергу характеризує більш важкий перебіг ОА та синовіту саме у групі хворих із супутньою дисліпідемією (табл.3.10)

**Динаміка обсягу згинання суглобів в процесі лікування
хворих на ОА та синовіт**

Обсяг згинання в КС, °	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
	M±SD	M±SD (% , p)	M±SD (% , p)
Правий колінний суглоб	113,4±5,3	114,6±4,9 + 1,05' p>0,05	116,4±5,2 + 1,57* + 2,65' p>0,05 p>0,05
Лівий колінний суглоб	113,6±4,8	115,1±5,3 + 1,32' p>0,05	115,9±4,8 + 0,69* + 2,02' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

Порівняльна оцінка основних особливостей клінічної картини остеоартрозу та синовіту у хворих із різними типами ліпідного обміну представлено у таблиці 3.11.

В процесі статистичної обробки клінічних показників згідно критерію Пірсона встановлений «міцний» кореляційний зв'язок у групі хворих на ОА із порушенням ліпідного обміну, «середньої інтенсивності» між індексом маси тіла та зниженням рухової активності ($r=+0,33$), між тривалістю захворювання та кількістю уражених суглобів ($r=+0,43$). Кореляційний зв'язок «середньої інтенсивності» спостерігався у цій же групі між ІМТ та наявністю гонартрозу ($r=+0,48$) (табл. 3.13).

**Особливості ураження суглобів та наявності надлишкової маси тіла
у хворих на остеоартроз**

Ознака	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
Надлишкова маса тіла	96,6% (n=29)	32% (n=16)	26,67% (n=8)
Поліостеоартроз	30% (n=9)	26% (n=13)	26,67% (n=8)
Ураження гомілковоступне вого суглобу	20% (n=6)	12% (n=6)	13,33% (n=4)
Ураження кульшових суглобів	13,33% (n=4)	6% (n=3)	2% (n=6,67)

Порівнюючи наукові дослідження італійських вчених, де обстежено 25 589 пацієнтів, з них 69% жінок і 31% чоловіків, встановлено, що найбільш частими супутніми патологіями при остеоартрозі були артеріальна гіпертензія (53%), ожиріння (22%), цукровий діабет (15%), остеопороз (21%), хронічні обструктивні захворювання легень (13%) [8]. При проведенні нашого дослідження відмічено, що найбільш частими супутніми патологіями у хворих на ОА є: АГ – 42,91% (n=45), НПЗП-гастропатії – 18,18% (n=20), що стосується ожиріння, то, згідно наших даних, частка хворих на ОА та синовіт у поєднанні із надлишковою масою тіла становила 62,7% (n=69) (рис.3.12).

**Особливості клінічної картини остеоартрозу
у хворих обох груп**

Ознака	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
	M±SD	M±SD (% , p)	M±SD (% , p)
Середня тривалість захворювання	5,44±1,05	8,92±1,35 + 39,02' p<0,05	7,18±1,47 - 19,51* + 24,23' p>0,05 p>0,05
ІМТ (кг/м ²), сер.	35,64±2,83	24,27±2,49 - 31,9' p<0,01	24,53±3,32 + 1,06* - 31,17' p>0,05 p<0,02
Індекс Лекена, (сер. бал)	12,25±1,26	10,09±0,72 - 17,63' p<0,05	8,95±1,06 -11,29* -26,94' p>0,05 p<0,05
Індекс ВАШ	68,73±6,93	56,82±5,02 - 17,33 p<0,05	49,44±6,45 - 12,99* - 28,07' p>0,05 p<0,05
Рухова активність (WOMAC)	88,22±4,23	76,82±3,59 - 12,92' p<0,05	70,44±5,64 - 8,31* - 20,15' p>0,05 p<0,02
Сумарний показник (WOMAC)	63,52±3,61	53,96±3,33 - 15,05' p<0,05	48,84±4,57 - 9,49* - 23,11' p>0,05 p<0,02

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

Кореляційний зв'язок значимих факторів у хворих на остеоартроз

Параметри	Статистичні показники (r)		
	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
ІМТ, ураження колінних суглобів	$r = + 0,48$	$r = < 0,2$	$r = < 0,2$
Тривалість захворювання, кількість уражених суглобів	$r = + 0,43$	$r = < 0,2$	$r = < 0,2$
ІМТ, рухова активність	$r = + 0,33$	$r = < 0,2$	$r = < 0,2$

На думку U. Tuominen, M. Blomand, J. Hirvonen (2007), всі пацієнти із ОА мають патологію внутрішніх органів, а більшість з них [74,13] – серцево-судинні захворювання (ССЗ), у нашому дослідженні встановлено, що серцево-судинні захворювання зустрічаються у 42% випадків, з них дисліпідемія спостерігається у 27,27% (n=30), артеріальна гіпертензія у 42,91% (n=45) всіх хворих на остеоартроз (рис. 3.12).

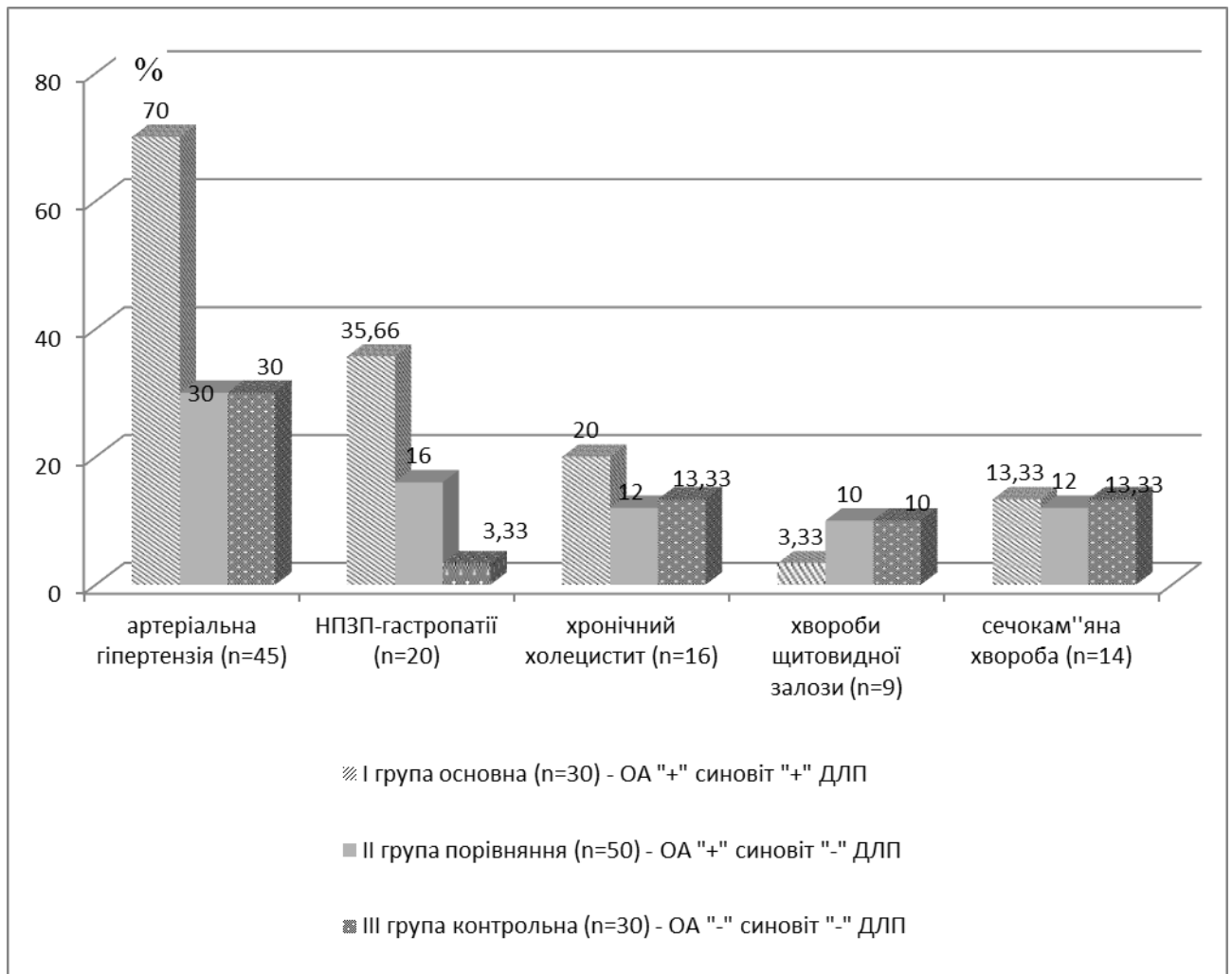


Рис. 3.12. Розподіл супутніх захворювань у хворих на остеоартроз

Згідно рисунку 3.12 встановлено статистично достовірні відмінності у хворих різних груп, що полягали у переважанні майже вдвічі наявності супутньої патології у групі хворих із остеоартрозом та дисліпідемією. В них на 28,6% частіше діагностовано артеріальну гіпертензію, у порівнянні із пацієнтами на ОА без негативних відхилень у ліпідогамі. Вище описане свідчить про «міцний» кореляційний зв'язок ($r=+0,71$) остеоартрозу з дисліпідемією та наявністю супутніх захворювань, в основі розвитку яких лежить спільність патогенетичних проявів атеросклерозу та метаболічних порушень у даній категорії хворих (табл.3.13).

**Показник кореляції (r) ознак дисліпідемії та супутніх захворювань у
хворих на остеоартроз синовіт та ДЛП**

Параметри	Статистичні показники (r)
Дисліпідемія, супутні захворювання	$r = + 0,71$
Артеріальна гіпертензія, дисліпідемія	$r = + 0,56$
Надлишкова вага, тригліцериди	$r = + 0,45$

Проте, досить часто зустрічається артеріальна гіпертензія, рідше хвороби шлунково-кишкового тракту, нирок і щитовидної залози, а у більшості випадків ОА супроводжується надлишковою масою тіла. Таким чином, порушення у ліпідному обміні при ОА можуть вказувати на участь процесів дисліпідемії у розвитку та прогресуванні захворювання. У свою чергу відзначено, що захворюваність на артеріальну гіпертензію у хворих на остеоартроз та синовіт має «середній» кореляційний зв'язок ($r=+0,56$) у хворих із порушеннями ліпідограми. Аналізуючи хворих з надлишковою вагою, спостерігали присутність кореляційного зв'язку «середньої інтенсивності» між збільшенням ваги та рівнем тригліцеридів ($r=+0,45$) (табл.3.13).

3.2. Інструментальні методи обстеження хворих на остеоартроз та дисліпідемію

3.2.1 Рентгенологічні особливості хворих на остеоартроз

На сьогоднішній день рентгенографія залишається золотим стандартом інструментального обстеження хворих на остеоартроз [11], що забезпечує досить якісне зображення суглобу, несе характеристику не тільки стану кісткової тканини, але і дозволяє побічно оцінити стан суглобового хряща, проте недоліком її є недостатня якість інформації про зміни синовіальної оболонки [12]. Існує думка, що навіть за наявності відповідних ознак на рентгенограмах клінічна симптоматика захворювання приблизно в половині випадків може бути відсутня, і навпаки, клінічні прояви остеоартрозу не завжди супроводжуються рентгенологічними ознаками. Причини такої невідповідності поки не встановлені [156]. Вважається, що основною причиною є недостатня чутливість стандартної рентгенографії. Клінічно значуща динаміка на рентгенограмах суглобів при остеоартрозі може бути зафіксована лише через 1 чи 2 роки. Зміни суглобової щілини колінного суглоба частіше виявляються при її звуженні як мінімум на 0,20 мм [66].

Доведено, що рентгенологічні ознаки ОА визначаються у хворих віком понад 65 років в 60-70% випадків, а у віковій групі понад 80 років в 100% випадків [44].

При дослідженні 110 хворих на остеоартроз та синовіт з обов'язковим ураженням колінних суглобів – рентгенологічна картина вивчалася більш детально, окремо проводили аналіз рентгенологічної стадії остеоартрозу колінних суглобів в залежності від віку пацієнта (табл.3.14-3.15). В основній групі хворих на остеоартроз синовіт та дисліпідемію у 60% (n=18) хворих відмічаються пізні стадії рентгенологічних змін проти 18% (n=9) у групі порівняння та у 10% (n=3) у групі контролю. Частіше відмічали двобічний тип ураження колінних суглобів у 80% (n=25), проти 14% (n=28) у групі «ОА «+»

синовіт «+» ДЛП» та проти 33,33% (n=10) у групі «ОА «-» синовіт «-» ДЛП», а також ознаки остеофітозу, наявність кист, явищ субхондрального остеосклерозу та навколосуглобового остеопорозу, проти групи контролю, де високі клінічно-рентгенологічні стадії ураження колінних суглобів виявлялися у чотири рази рідше, а саме в 15% (n=12). Рентгенологічні ознаки II-III стадії захворювання при наявності клінічних проявів захворювання у віці до 40 років не спостерігали, окрім 1-ого пацієнта основної групи, в якого разом із дисліпідемією відмічали супутню патологію – ожиріння II ступеня, артеріальну гіпертензію (табл. 3.15).

Таблиця 3.14

Зміни колінних суглобів в залежності від віку та сумнівно-мінімальних (I-II ст.) рентгенологічних стадій у хворих на остеоартроз

Рентгенологічна стадія ОА	Вік, роки	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30		II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50		III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30		Всього (n=110)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I-II ст. (сумнівно-мінімальна)	> 40	1	3,3	3	6	4	13,33	8	7,3
	41-50	4	13,33	15	30	8	26,66	27	24,5
	51-60	2	6,67	19	38	10	3	31	28,2
	61 і <	5	16,66	6	12	3	10	14	12,7
Разом I-II стадії		12	40	43	86	25	83,33	80	72,73

Встановлено, що у хворих без порушення у ліпідогамі переважало одностороннє ураження колінних суглобів – в II групі у 72% (n=36), у III групі у 66,67% (n=20) на відмінну від основної групи хворих, де спостерігалася більша кількість випадків двостороннього ураження суглобів у 80% (n=25) (рис.3.13).

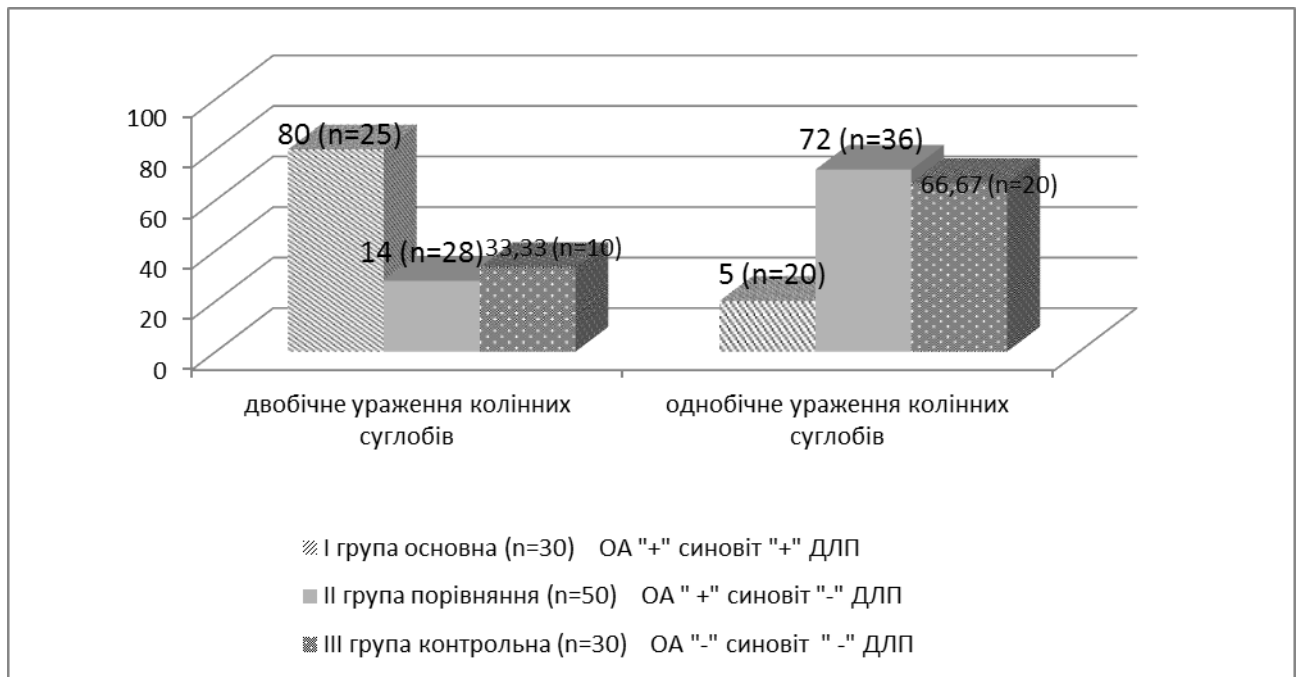


Рис 3.13 Локалізація процесу в колінних суглобах у хворих на остеоартроз

При розподілі хворих на ОА колінних суглобів встановлено, що у групі із ДЛП переважали пацієнти молодого віку з найбільшої кількості своїх проявів у 41-50-річному віці, у групах без явищ ДЛП максимальні рентгенологічні зміни уражень колінних суглобів відмічено у 51-60 років (табл.3.14-15).

Серед ранніх рентгенологічних ознак в основній групі хворих (ОА «+» синовіт «+» ДЛП) найчастіше зустрічалось у 76,66% (n=23) витягування та загострення країв міжвиросткового підвищення великогомілкової кістки на відмінну від груп із відсутністю ДЛП, де переважали процеси незначного звуження суглобової щілини – у групі порівняння (ОА «+» синовіт «-» ДЛП) у 54% (n=27), у групі контролю (ОА «-» синовіт «-» ДЛП) у 66,86% (n=20), відповідно (табл. 3.17).

Слід звернути увагу, що у пацієнтів із супутньою дисліпідемією найчастіше відмічали пізні рентгенологічні ознаки – субхондральний остеосклероз у 63,3% (n=19) проти 36% (n=18, II група) та 30% (n=9, III група), значне звуження суглобової щілини у 53,3% (n=16) проти 40% (n=20) та 30% (n=9), наявність множинних остеофітів у 46,66% (n=14) проти 30% (n=15) та 33,33% (n=10), субхондральних кист у 23,33% (n=4) проти 8% (n=4) та 3,33% (n=1), кист Бейкера у 16,66% (n=5) проти 14% (n=7) та 6,65% (n=2).

**Зміни колінних суглобів в залежності від віку та середньо-виражених
(III-IV) рентгенологічних стадій у хворих на остеоартроз**

Рентгенологічна стадія ОА	Вік, роки	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30		II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50		III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30		Всього (n=110)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
II ст. (середньо-виражена)	> 40	-	-	-	-	-	-	-	-
	41-50	8	26,6	4	8	2	6,67	14	12,7
	51-60	7	23,4	3	6	1	3,33	11	10
	61 і <	3	10	2	4	-	-	5	4,5
Разом II-III ст.		18	60	9	18	3	10	30	27,27

Відмінністю рентгенологічної картини у різних групах хворих на ОА є наявність пізніх рентген-ознак у хворих із дисліпідемією та без неї, що проявлялося витягуванням за загостренням країв міжвиросткового підвищення ВГК, із вдвічі більшою частотою зустрічалися значне звуження суглобової щілини, нерівності і сплюснення суглобових поверхонь стегнової та ВГК, прояви субхондрального остеосклерозу, множинність остеофітів, наявність субхондральних кист та кист Бейкера, що свідчить про давність процесу, та очевидно безсимптомність перебігу остеоартрозу у пацієнтів даної категорії.

**Рентгенологічні ознаки у хворих на остеоартроз
за тривалістю захворювання**

Стадія	Ознака	І група (основна) n=30		ІІ група (порів- няння) n=50		ІІІ група (конт- рольна) n=30		Всього (n=110)	
		абс.	%	абс.	%	аб.	%	абс	%
Ранні рентгенологічні ознаки	Витягування та заострення країв міжвиросткового підвищення ВГК	23	76,66	35	70	17	56,66	75	68,18
	Незначне звуження СЩ медіально	14	46,66	27	54	20	66,66	61	55,45
	Заострення країв суглобових поверхонь виростів С та ВГК	11	36,66	20	40	11	36,66	42	38,18
Пізнi рентгенологічні ознаки	Значне звуження СЩ	16	53,33	20	40	9	30	45	40,91
	Субхондральний остеосклероз	19	63,33	18	36	9	30	46	41,82
	Остеофіти множинні	14	46,66	15	30	10	33,33	39	35,45
	Субхондральні кисти	7	23,33	4	8	1	3,33	2	10,91
	Киста Бейкера	5	16,66	7	14	2	6,66	14	12,73
	Субпателлярна киста	3	3,33	5	10	1	3,33	9	8,18
	Нерівність і сплюснення суглобових поверхонь С та ВГК	10	33,3	15	30	5	16,66	30	27,27

Примітка: ВГК – великогомілкова кістка; С – стегнова кістка;

СП – суглобова поверхня; СЩ – суглобова щілина.

Окремо відмічено, що між групами без ДЛП та наявності чи відсутності синовітів – суттєвих відмінностей у рентгенологічних проявах змін колінних суглобів зафіксовано не було.

За даними рентгенологічного дослідження встановлено, що у більшості хворих на ОА та синовіт колінних суглобів відмічено наявність рентгенологічних змін у суглобі, проте більш важчі та суттєві негативні зміни спостерігали у групі хворих із супутньою дисліпідемією.

Для повної та детальної діагностики ОА колінного суглоба доцільно комплексне застосування діагностичних методів, одним з яких є рентгенографія. Рентгенографія суглобів, незважаючи на невисоку чутливість методу, має високу специфічність і повинна виконуватися всім хворим для діагностики остеоартрозу, особливо коли це стосується дослідження колінних суглобів [114].

3.2.2. Особливості ультразвукового дослідження у хворих на остеоартроз синовіт та дисліпідемію

На даний час перевага надається тим методам дослідження, які, окрім високої інформативності, мають наступні важливі властивості – неінвазивність, нешкідливість, характеризуються простотою у виконанні та трактуванні результатів, володіють задовільною відтворюваністю і мають низьку вартість дослідження [129]. Крім звичайної рентгенографії часто використовують ультразвукове дослідження суглобів (УЗД). На думку багатьох вчених [99,33] УЗД з високою роздільною здатністю в режимі реального часу відповідає більшості з перерахованих вище вимог, тому в ході дослідження ми спробували відповісти на питання про діагностичну ефективність УЗД при синовіті у хворих на остеоартроз із ДЛП.

Найбільш часто і рано при ОА уражається колінний суглоб, що зумовлено його положенням, як опорного суглобу, на який падає основне осьове навантаження. Навіть при спокійній ходьбі на колінний суглоб приходить навантаження, що є рівнозначне чотириразовій вазі тіла людини. Крім того, значний механічний тиск, що створюється між надколінником та виїмкою стегнової кістки при згинанні і розгинанні колінного суглобу, призводить до

розвитку феморо-пателлярного артрозу, що майже постійно зустрічається в осіб старше 50 років [11].

Незважаючи на мультифакторіальну етіологію ОА в даний час виявлені тісні взаємозв'язки між дисліпідемією та наявністю ерозивних змін хрящової тканини суглобів. Розвитку дистрофічних змін у суглобі, суглобовому хрящі та прогресуванню ОА можуть сприяти порушення ліпідного обміну, що стає основним патогенетичним механізмом розвитку та прогресування цих захворювань [152,94].

УЗД колінних суглобів проводилося всім пацієнтам із наявністю клінічних проявів остеоартрозу колінних суглобів та при підозрі на пошкодження інших суглобів та периартикулярних структур. Дослідження проводили згідно стандартної методики із 4-х доступів: переднього, медіального, латерального та заднього. Для визначення особливостей УЗД-картини пацієнтів на ОА та синовіт проводили аналіз наступних ознак: наявність випоту у суглобовій сумці та заворотах (менше 20 мл, більше 20 мл), витончення гіалінового хряща (1,0-1,4 мм, 1,5-2,0 мм), деформація суглобового хряща (незначна, значна), набряк м'яких тканин (помірний, значний), наявність остеофітів (поодинокі, множинні) (табл.3.17).

Найбільш часто синовіти виникають в супрапателлярному просторі (верхній заворот) [12,132]. Супрапателлярна сумка є найбільшою в людському організмі і поширюється на 6 см вгору проксимальніше верхнього полюсу надколінника. Наслідки наявності запального процесу в суглобі призводять до виникнення підвищеної кількості синовіальної рідини в верхньому завороті суглоба [25].

Порівняльна оцінка УЗД-картини у хворих на остеоартроз

Ознаки	І група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30		ІІ група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50		ІІІ група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30		Всього (n=110)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Випіт у суглобових сумках та заворотах:								
• до 20 мл	16	53,33	30	60	18	60	64	58,18
• більше 20 мл	14	46,66	13	26	9	30	36	32,72
Витончення гіалінового хряща:								
• 1,0-1,4 мм	15	50	24	48	11	36,66	50	45,45
• 1,5-2,0 мм	12	40	10	20	7	23,33	29	26,36
Деформація суглобового хряща:								
• незначна	19	63,33	28	56	11	36,66	58	52,73
• значна	11	36,66	7	14	3	10	21	19,09
Набряк м'яких тканин суглобу:								
• помірний	18	60	34	74	21	70	73	66,36
• значний	10	33,33	9	18	6	20	25	22,73
Остеофіти								
• поодинокі	8	26,66	5	10	3	10		14,55
• множинні	14	46,66	13	26	12	40	39	35,45

У нашому дослідженні встановлено, що у 58,18% (n=74) відмічали до 20 мл (16,94±1,43 мл) синовіальної рідини у колінному суглобі, у 32,72% (n=36) більше 20 мл (47,26±1,28 мл). Наявність синовіальної рідини більше 20 мл вдвічі частіше відмічено у групі хворих на ОА синовіт та супутньою дисліпідемію. Вміст суглобових сумок був гіпоехогенним і неоднорідним, з

гіперехогенними округлими або лінійними включеннями, що розцінювалися як згустки фібрину.

Суглобовий хрящ у пацієнтів з остеоартрозом був нерівномірно витончений до 1,0-1,4 мм у 45,45% (n=50) у всіх хворих на ОА, причому у пацієнтів із супутньою ДЛП мали витончення гіалінового хряща – у половині випадків, 50% (n=15), у групі без порушень у ліпідогамі у 48% (n=24) у групі «ОА «+» синовіт «-» ДЛП» та на 36,56% (n=50) у групі «ОА «-» синовіт «-» ДЛП». Витончення суглобового хряща від 1,5-2,0 мм відмічено у 26,36% (n=29), де основну частку 40% (n=12) хворих на ОА та синовіт становили пацієнти із наявністю дисліпідемії, проти хворих із групи контролю у 21,33% (n=7) та у групі порівняння у 20% (n=10) (табл. 3.17).

Поряд з витонченням гіалінового хряща визначали його деформацію, а саме незначні зміни виявлено у 52,73% (n=58), значні у 19,09% (n=21), основну частку становили пацієнти із супутньою дисліпідемією, де незначна деформація наявна у 63,33% (n=19), значна у 36,66% (n=11), що свідчить про вдвічі гірші результати пацієнтів із груп із нормальними рівнями ліпідогамі (табл. 3.17).

Окремо, відмічено зниження ехогенності, за рахунок набряку м'яких тканин у 66,36% (n=73) хворих на ОА, дані зміни зустрічалися з однаковою частотою в усіх обстежених хворих на ОА. Ехоструктура гіалінового хряща була неоднорідною за рахунок дрібних гіпер- або анехогенних включень субхондральних зон кісток та дрібновогнищевої узурації (табл. 3.17).

Одною з основних ознак важкого перебігу остеоартрозу є наявність остеофітів, у проведеній роботі окремо вирізняли поодинокі у 14,55% (n=16) та множинні остеофіти – у 35,45% (n=39) хворих на ОА. Слід відмітити, що у 46,66% (n=14) пацієнтів із остеоартрозом та супутньою дисліпідемією відмічали наявність множинних остеофітів на відмінну від групи порівняння, де спостерігалось ураження множинними остеофітами у 26% (n=13) та у 40% (n=12) у групі контролю. Поодинокі остеофіти траплялися значно рідше у 26,66% (n=8) у групі ОА «+» синовіт «+» дисліпідемія, у групах «ОА «+» та «-» дисліпідемія» у 10% (n=16) (табл. 3.17).

Важливим моментом дослідження було те, що за допомогою УЗД-обстеження колінних суглобів виявлено дорентгенологічну стадію остеоартрозу у 20,9% хворих (n=23). У 8,1% (n=9) хворих на ОА відмічали кисти Бейкера, які при рентгенологічному дослідженні не діагностували. Розміри кіст варіювали від 3 см³ до 10 см³.

Водночас, у пацієнтів на ОА синовіт та дисліпідемію відмічено порівняно важчу стадію синовіту колінних суглобів, про що свідчать розміри верхнього завороту, локальне та дифузне потовщення синовіальної оболонки (рис.3.14).

Середній показник локального потовщення синовіальної оболонки до 5,9 мм відмічено у 12 хворих на ОА та ДЛП і становив $4,52 \pm 0,81$ ($p > 0,05$), у групі порівняння $4,35 \pm 0,84$, у групі контролю $3,95 \pm 0,98$, що доводить більш важчий та несприятливий перебіг ОА у порівнянні груп між собою (табл. 3.18, рис. 3.15).

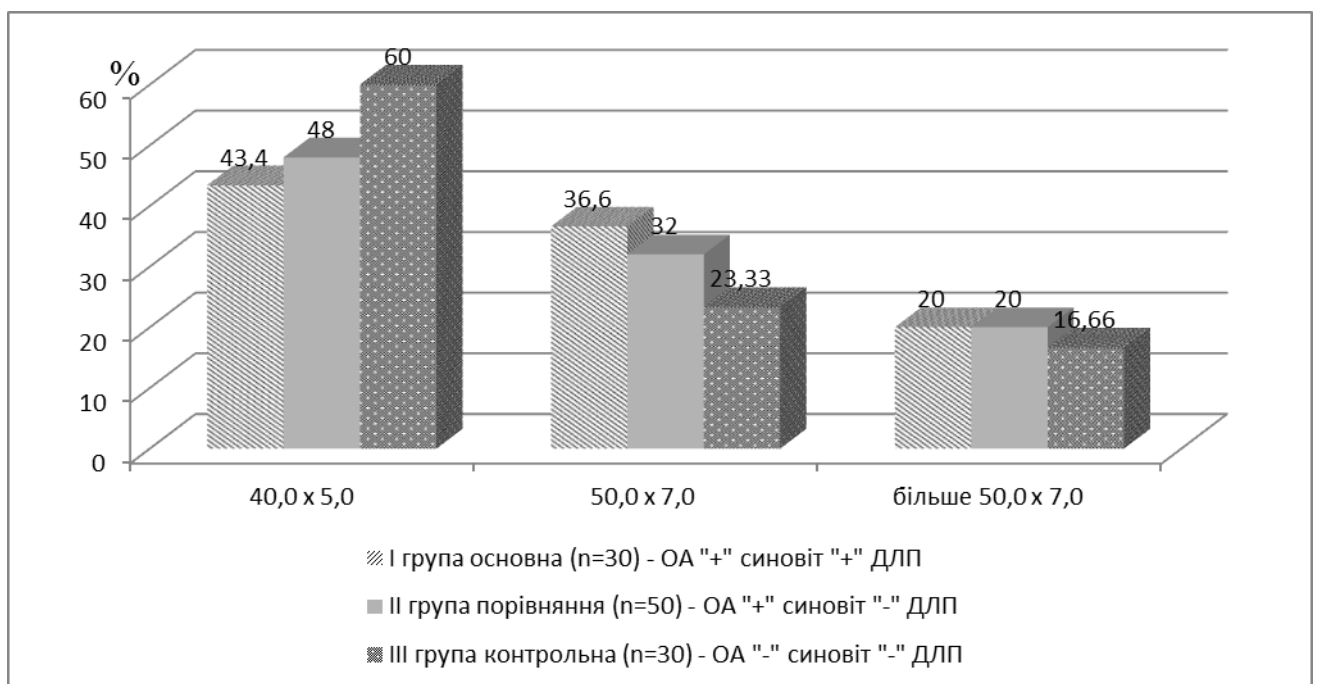


Рис. 3.14. Частка пацієнтів на ОА в залежності від стадії процесу розмірів верхнього завороту (мм)

Середній показник локального потовщення 6,0-7,9 мм спостерігали у 46,14 хворих першої групи, де значення середнього локального потовщення СО

середнього рівня перебувало у межах $7,44 \pm 0,88$ у хворих із дисліпідеміями, дещо менша кількість осіб ($n=27$) мали нижчі показники – у групі порівняння $6,84 \pm 0,83$, групі контролю $5,37 \pm 0,82$, що зареєстровано у групі без ознак порушення ліпідного обміну ($p > 0,05$).

Локальне потовщення синовіальної оболонки більше 8 мм відмічено у 4 хворих із групи «ОА «+» синовіт «+» ДЛП», де середній показник становив $10,55 \pm 0,74$ ($p > 0,05$), проти групи порівняння $8,53 \pm 0,63$ та групи контролю $7,95 \pm 0,77$ хворих, отриманий показник достовірним не був (табл. 3.18, рис. 3.15).

З однаковою частотою встановлено відсутність дифузного потовщення синовіальної оболонки пацієнтів на ОА та синовіт, а саме у 60% хворих обох груп, у першій групі у 48 осіб, у II та III групах – 18. Дифузне потовщення до 5,0 мм відмічено у 40% ($n=32$; $4,49 \pm 0,78$ та $4,04 \pm 0,64$, відповідно) в групах «ОА «-» ДЛП», у групі із супутньою ДЛП у 33,3% ($n=10$; $4,55 \pm 0,58$). Заслуговує увагу те, що максимальне дифузне потовщення синовіальної оболонки колінного суглобу із середнім показником $7,36 \pm 1,08$ зафіксовано лише у двох пацієнтів із супутньою дисліпідемією (табл. 3.17, рис.3.16).

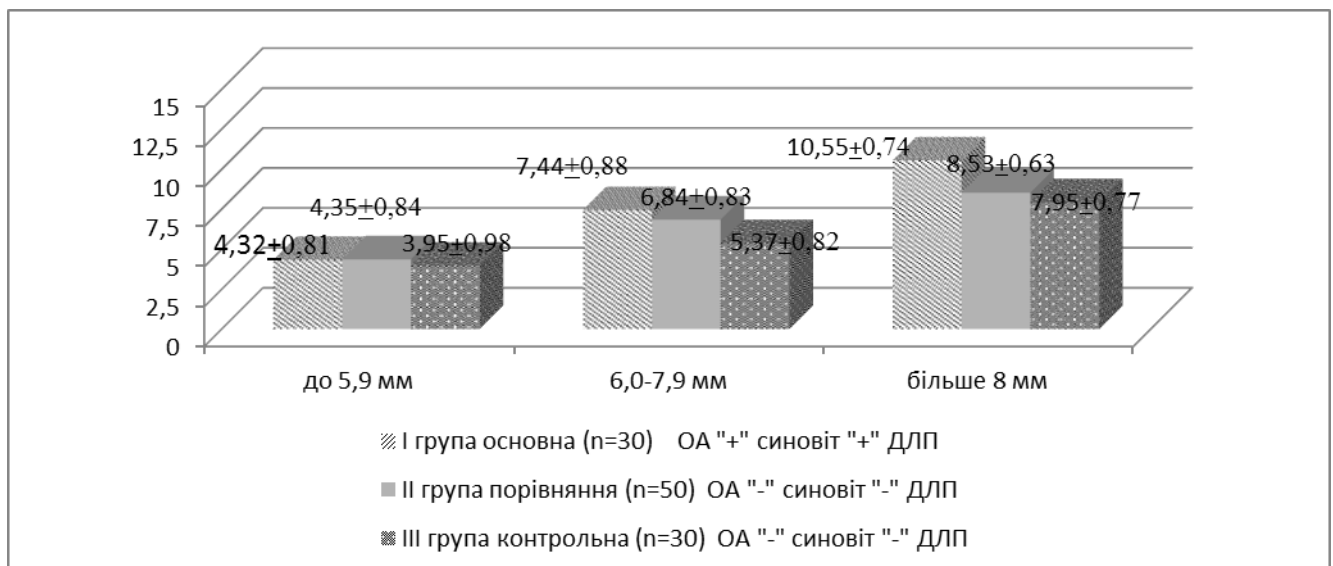


Рис. 3.15. Середні показники різних видів локального потовщення синовіальної оболонки (мм) у хворих на остеоартроз

Відмічено відповідність УЗД-ознак та послідовності їх виникнення залежності від стадійності процесу за класифікацією Altman R. et al. (1991). Особливістю УЗД виявилось раннє виявлення проліферативних змін гіалінового суглобового хрящу, синовіальної оболонки та наявності ерозивних змін.

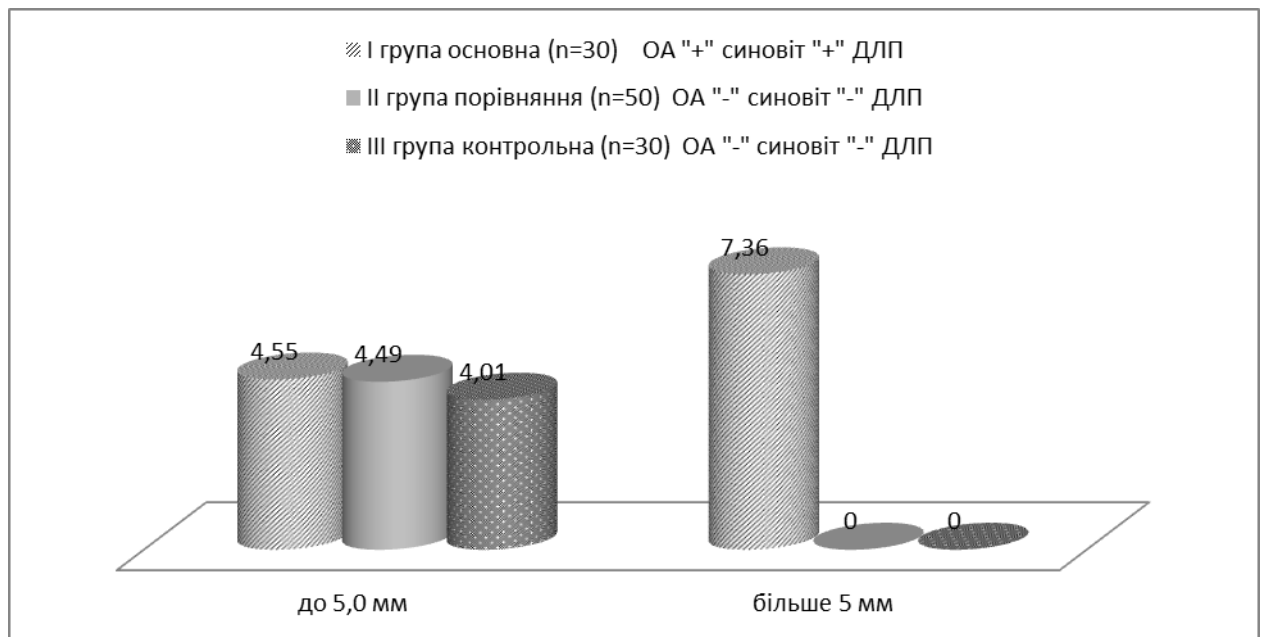


Рис. 3.16. Середні показники двох видів дифузного потовщення синовіальної оболонки (мм) у хворих на остеоартроз

Проведення УЗД-дослідження рекомендовано для комплексної неінвазивної оцінки стану колінного суглобу, в першу чергу, при наявності синовіту, для виявлення ранніх ознак остеоартрозу, діагностики ураження периартикулярних тканин, уточнення наявності і ступеня вираженості запальної реакції синовіальної оболонки, дозволяє найбільш точно визначити ступінь і поширеність ураження суглобового хряща, а також виявити ранні прояви (дорентгенологічні) остеоартрозу, надаючи істотну допомогу у виборі тактики лікування.

Таблиця 3.17

Ультрасонографічні ознаки у хворих на остеоартроз та синовіт

УСГ-ознаки	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
	M±SD	M±SD (%, p)	M±SD (%, p)
Локальне потовщення СО			
• до 5,9 мм	4,52±0,81	4,35±0,84	3,95±0,98
• 6,0 – 7,9 мм	7,44±0,88	6,84±0,83	5,37±0,82
• більше 8 мм	10,55±0,74	8,53±0,63	7,95±0,77
Сер. показник локаль- ного потовщення СО	7,55±0,68	6,57±0,57 – 12,98' p>0,05	5,75±0,66 – 12,48* – 23,84' p>0,05 p>0,05
Дифузне потовщення СО			
• до 5 мм	4,55±0,58	4,49±0,78	4,04±0,64
• більше 5 мм	7,36±1,08	-	-
Сер. показник дифузного потовщення СО	5,94±0,98	4,49±0,78 – 24,41' p>0,05	4,04±0,64 – 10,02* + 31,99' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

СО – синовіальна оболонка.

3.3 Особливості біохімічних показників ліпідного обміну у хворих на остеоартроз та дисліпідемію

На сьогоднішній день розвиток та прогресування остеоартрозу (ОА) часто пов'язують із порушеннями у системі імунітету [36,64]. Основне значення у патогенезі ОА мають порушення синтезу запальних та прозапальних цитокінів, білків гострої фази запалення. Окремо встановлено особливості показників ІЛ-1, фактору некрозу пухлин (ФНП- α), ІЛ-6 у хворих на ОА та ОА поєднаний із дисліпідемією [84].

За результатами досліджень С.М. Цвінгер (2011), вміст у сироватці крові ІЛ-6 у хворих на ОА підвищується зі збільшенням кількості уражених суглобів і меншою мірою залежить від рентгенологічної стадії захворювання. При розвитку синовіту та наявності дисліпідемії визначають максимальне збільшення у крові концентрацій даних медіаторів. Між прозапальними цитокінами (ІЛ-6, ФНП- α), основними маркерами ендотеліальної дисфункції, а також тривалістю захворювання, рентгенологічною стадією ОА і кількістю уражених суглобів встановлено тісні кореляційні взаємозв'язки, які свідчать про можливе значення цих показників у прогресуванні деструкції хряща і захворювань, що характеризуються ознаками дисліпідемії у хворих на ОА.

За сучасними уявленнями [3] в основі розвитку ОА лежить порушення динамічної рівноваги між анаболічними і катаболічними процесами в суглобовому хрящі. При ОА значно підвищуються процеси катаболізму хряща перевищуючи при цьому активність анаболічних процесів. Біохімічні та метаболічні зміни суглобового хряща призводять до погіршення його біомеханічних властивостей, що негативно впливає на кістково-суглобову систему організму, викликає порушення кісткового балансу, підвищує внутрішньокістковий тиск і посилюється розвиток субхондрального склерозу і остеофітів [45].

Велике значення має порушення в'язко-еластичних властивостей синовіальної рідини: зниження вмісту гіалуроната внаслідок порушення

діяльності синовіоцитів, що призводить до погіршення амортизаційної функції і метаболізму хряща, гемато-синовіальний бар'єр сприяє розвитку і прогресуванню запалення в синовіальній оболонці [41].

У 2008 році американські вчені повідомили, що прозапальний цитокін ІЛ-6 та ФНП- α , знаходяться в уражених суглобах при ОА тісно взаємодіють з процесами розвитку атеросклерозу, що сприяє підвищенню ризику виникнення несприятливих серцево-судинних подій [123,131,27,4].

Таблиця 3.19

**Показники гострофазової відповіді
у хворих на остеоартроз із різними типами ліпідограми**

Лабораторний показник	Показники норми	I група (основна) ОА «+» синовіт «+» ДЛП, n=30	II група (порівняння) ОА «+» синовіт «-» ДЛП, n=50	III група (контрольна) ОА «-» синовіт «-» ДЛП, n=30
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD (% , p)	M $\pm$ SD (% , p)	M $\pm$ SD (% , p)
СРП, г/л	3,85 $\pm$ 1,63	11,85 $\pm$ 2,62	9,35 $\pm$ 0,87 – 21,09' p<0,05	7,34 $\pm$ 1,04 – 21,49* – 38,06' p>0,05 p>0,05
ШОЕ, мм/год.	10,6 $\pm$ 3,74	22,24 $\pm$ 3,91	29,34 $\pm$ 6,44 + 24,19' p>0,05	25,84 $\pm$ 5,44 – 11,92* + 13,93' p>0,05 p>0,05
ІЛ-6, пг/мл	9,03 $\pm$ 1,73	12,35 $\pm$ 2,82	12,01 $\pm$ 2,01 – 2,75' p>0,05	10,62 $\pm$ 2,34 – 11,57* + 14' p>0,05 p>0,05
ФНП- α , пг/мл	8,24 $\pm$ 1,89	10,34 $\pm$ 1,75	9,89 $\pm$ 2,63 – 4,35' p>0,05	8,35 $\pm$ 1,82 – 15,57* – 19,29' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні із основною групою (ОА «+» синовіт «+» ДЛП);

* – % змін результатів та достовірність ознаки (p), у порівнянні II та III груп між собою, в залежності від наявності синовіту.

На думку В. А. Філіпенка та співавт. при остеоартрозі розвивається дисбаланс синтезу цитокінів та інші імунологічні порушення, що лежать в основі формування хронічного запального процесу в суглобах [9,78]. За даними наших досліджень, у хворих з остеоартрозом спостерігаються порушення в системі гострофазової відповіді організму, що проявлялося підвищенням швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивного протеїну (СРП), імунологічних показників – ІЛ-6, ФНП- α .

При оцінці лабораторних показників гострофазових реакцій в організмі отримано наступні результати, що представлені у таблиці 3.19.

У хворих на остеоартроз та синовіт коливання рівня СРП відмічено від 8,7 мг/л до 11,8 мг/л. Аналізуючи показники СРП всередині груп, виявлено, що у хворих із ДЛП концентрація становила $11,85 \pm 2,62$, що на 21,09% вище за рівень СРП ($9,35 \pm 0,87$, $p < 0,05$) у II-й групі та на 38,06% вище за рівень СРП ($7,34 \pm 1,04$, $p < 0,05$) у III групі, що говорить про високу активність системного запального процесу в організмі, підсиленого проявами супутніх захворювань (рис. 3.17).

У всіх хворих на ОА відмічено достовірно вищі показники ШОЕ у порівнянні із нормальним середнім рівнем ($10,6 \pm 3,74$) – у першій групі на 52,3% ($22,24 \pm 3,91$, $p < 0,05$), у другій на 24,19% ($29,34 \pm 6,44$, $p > 0,05$), у третій на 13,93% ($25,84 \pm 5,44$, $p > 0,05$), (рис. 3.17, табл. 3.19).

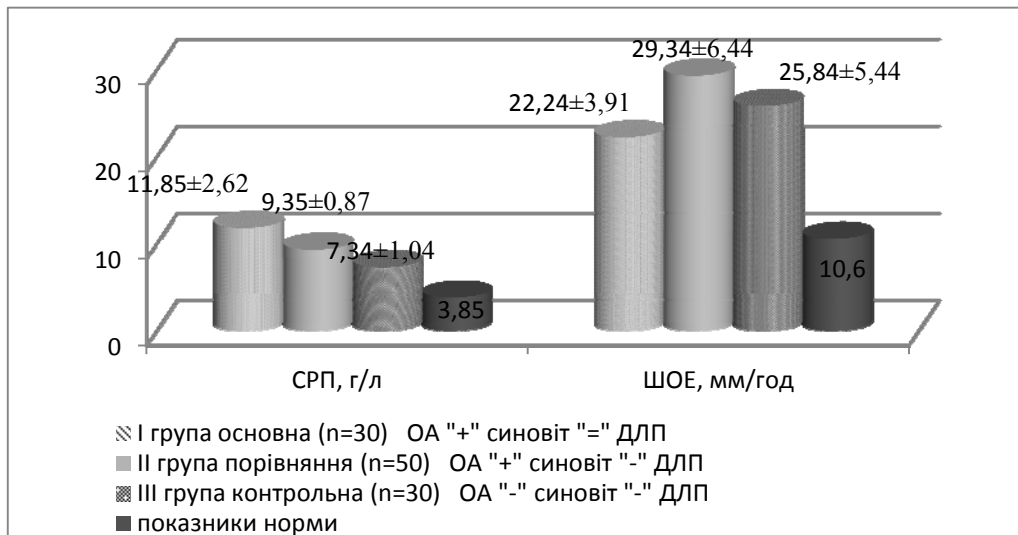


Рис. 3.17. Порівняльна оцінка лабораторних показників у хворих на ОА з показниками норми

Розвиток хронічного болю при ОА може асоціюватися зі зниженням концентрації антизапальних цитокінів та підвищенням прозапальних. Цим можна пояснити підвищення концентрації ІЛ-6 (норма до 9,7 нг/мл) у пацієнтів на ОА в дослідженні.

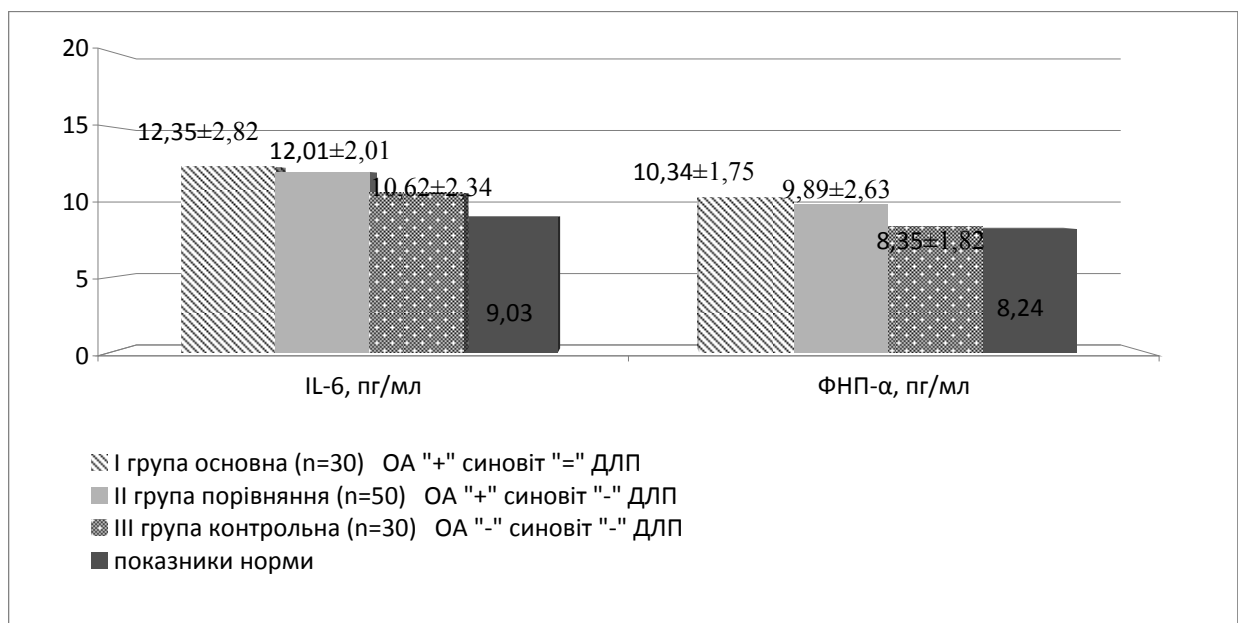


Рис. 3.18. Порівняльна оцінка лабораторних показників у хворих на ОА з показниками норми

Встановлено, що у хворих III групи без ознак ДЛП та наявності синовіту рівень ІЛ-6 перебував у межах $10,62 \pm 2,34$ ($p > 0,05$), у хворих із наявністю синовіту (група порівняння) – дані показники були дещо вищими і становили $(12,01 \pm 2,01, p > 0,05)$, проте, їх рівні були нижчими на 2,75% та 14%, відповідно, від значення ІЛ-6 групи ОА «+» синовіт «+» ДЛП ($12,35 \pm 2,82$), хоча достовірних даних нами не отримано (рис.3.18, табл.3.19).

Вміст прозапальних цитокінів, а саме ФНП- α у крові хворих на остеоартроз перевищував показники норми (до 9,0 пг/мл) на 16,68% ($9,89 \pm 2,63$) у групі ОА «+» синовіт «-» ДЛП та на 1,31% ($10,34 \pm 1,75$) у групі ОА «-» синовіт «-» ДЛП на противагу групі хворих ОА «+» синовіт «+» ДЛП, де рівень ФНП- α , у порівнянні із показниками практично здорових осіб був значно вищим, а саме на 20,31% ($10,34 \pm 1,75$). Збільшення вмісту ФНП- α в плазмі крові можна розцінювати не лише як наслідок хронічного запалення, але і як результат деструкції хрящової тканини.

РЕЗЮМЕ. У розділі 3 представлена робота, що полягала у вивченні взаємозв'язку клінічних та лабораторних проявів остеоартрозу, змін рентгенологічної та ультразвукової картин, в залежності від рівнів ліпідних фракцій крові у хворих на ОА та синовіт. При детальній оцінці гендерних особливостей, тривалості захворювання та факторів ризику встановлено, що наявність дисліпідемії частіше зустрічається у жінок ($r = +0,7$), у чоловіків захворювання на остеоартроз колінних суглобів асоціюється із наявністю професійної шкідливості ($r = +0,76$). Достовірні кореляційні зв'язки отримано між різною ступеню ожиріння та показниками ліпідограми. У всіх хворих основної групи із супутньою ДЛП встановлено, що тривалість захворювання є достовірно меншою ($5,44 \pm 1,05$) проти групи контролю ($8,92 \pm 1,35$; $p < 0,05$), і поєднується із більш важчими проявами клінічної картини, характеризується більшою кількістю уражених та деформованих суглобів, що доводять отримані результати оцінки проявів суглобового, больового та запального індексів, функціональних змін за індексом M.Leguesne,

результатів WOMAC, і, у порівнянні із групою без порушень у ліпідограмі. Щодо наявності супутньої патології відмічено достовірну кореляційну залежність між ознаками дисліпідемії та наявністю ожиріння, що доводить, у свою чергу, більш несприятливий перебіг та гірший прогноз остеоартрозу у хворих основної групи через наявність значимої коморбідної патології, яка вимагає додаткового лікування.

Важкість стану у хворих на остеоартроз та дисліпідемію підтверджувалася результатами додаткових методів обстеження колінних суглобів. Встановлено, що при рентгенологічному дослідженні переважали процеси двобічного ураження колінних суглобів, частіше зустрічалися II-III стадії пошкодження за Kellgren J.H., Lawrence J.S. У порівнянні із групою контролю, частіше відмічали витягування та загострення країв міжвиросткового підвищення великогомілкової кістки, значне звуження суглобової щілини, субхондральний остеосклероз, множинні осте офіти, субхондральні кисти, кисти Бейкера та нерівність і сплюснення суглобових поверхонь стегнової та великогомілкової кісток. Отримані результати УЗД дослідження встановили, що у хворих із ДЛП відмічено майже вдвічі більшу кількість синовіальної рідини у колінних суглобах та важчу стадію синовіту, більш вираженіші процеси нерівномірності та деформації суглобового хряща, максимальні прояви дифузного пошкодження синовіальної оболонки колінного суглобу

Підвищення вмісту показників гострої відповіді організму в крові показників СРП, ШОЕ, ІЛ-6, ФНП-α у пацієнтів, які страждають на ОА, підтвердило провідну роль запалення в прогресуванні остеоартрозу та синовіту. Встановлено, що у пацієнтів на ОА та синовіт із супутньою дисліпідемією, в порівнянні з групою без порушення показників ліпідограми, відзначаються достовірно вищі рівні СРП, ШОЕ, ІЛ-6 та ФНП-α та потребують подальшого вивчення у пацієнтів даної патології.

Отже, дисліпідемія асоціюється з негативним ефектом щодо проявів та перебігу остеоартрозу, що в свою чергу спонукає нас до вчасної її діагностики за допомогою визначення показників ліпідограми, а у подальшому надасть

можливість підвищити ефективність лікування, дозволить попередити ускладнення та покращити прогноз основного захворювання.

Основні розділи даної глави викладені у таких працях:

1. Іванова К. А. Патогенетичні основи діагностичної тактики щодо остеоартриту на фоні дисліпідемії / К. А. Іванова // Укр. ревм. журн. – 2014. – № 1 (55). – С. 39–43. *(Автором самостійно проведено обстеження хворих, проведення аналізу отриманих результатів, сформульовано висновки, підготовлено до друку).*

2. Проценко Г.О. Оцінка метаболічних порушень у хворих на остеоартроз / Г. О. Проценко, К. А. Іванова, Н. С. Бойчук, В. В. Качур // Укр. ревм. журн. – 2010. – № 3 (41), Дод. № 1: Тези наук. доп. всеукр. наук.-практ. конф. Асоціації ревматологів України «Актуальні питання ревматології», (Київ, 21–22 жовт. 2010 р.) – С. 21. *(Автором проведено обстеження хворих, аналіз отриманих результатів).*

3. Патент України на винахід № 106340. Спосіб діагностики стану хворого на остеоартроз / Коваленко В. М., Козлюк А. С., Іванова К. А. ; заявник та патентовласник ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М. Д. Стражеска» НАМН України. – № а 2013 14455 ; заявл. 10.12.13 ; опубл. 11.08.14, Бюл. № 15. *(Автор приймала участь у проведенні відбору і обстеженні груп хворих, проведенні статистичного аналізу, підготовці патенту до експертизи).*

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

4. Результати лікування синовіту при остеоартрозі

4.1. Обґрунтування застосування НПЗЗ у хворих на остеоартроз

Значне збагачення в останні роки фармацевтичного ринку України препаратами, які застосовуються в лікуванні синовіту при остеоартрозі, призводить до необхідності пошуку розробки нових схем їх раціонального застосування з врахуванням позитивних властивостей, супутньої патології та розвитку побічної дії при тривалому їх застосуванні.

Препарат, що використовується для лікування синовіту при остеоартрозі повинен мати протизапальний, анальгезуючий та, в меншій мірі, жарознижуючий ефект, таким засобом – є набуметон. На відміну від більшості НПЗЗ набуметон із групи селективних інгібіторів ЦОГ-2 володіє більш вираженими протизапальними властивостями ніж ЦОГ-1, що спонукало нас до застосування набуметону у схемі лікування хворих на остеоартроз.

При обстеженні 60 хворих на остеоартроз без порушення ліпідограми, серед яких переважали жінки 63,33% (n=38) віком $55,52 \pm 5,24$ pp., чоловіків було 36,67% (n=22) віком $53,83 \pm 4,23$ pp. Середній вік становив $54,46 \pm 4,67$ років, більшість 80% (n=48) становили пацієнти працездатного віку.

В залежності від схеми лікування хворі на ОА були поділені на дві групи. Перша група (основна) складалася із 30 хворих на ОА, які отримували патогенетичне лікування, а у якості НПЗП обрано набуметон. Набуметон вживали по 500 мг двічі на добу після їди. Друга група – 30 пацієнтів на ОА із застосуванням диклофенаку по 50 мг двічі на добу. Тривалість спостереження становила 1 місяць, оцінка результатів лікування проводилася на 14-16 день застосування вище описаної терапії та через місяць спостереження за пацієнтом.

Отримані результати в основній групі (із застосуванням набуметону) хворих на ОА та синовіт порівнювали із групою пацієнтів (контрольна), яким призначали диклофенак, протягом усього періоду спостереження.

В основі оцінки застосування набуметону покладено детальний аналіз клінічних ознак, а саме враховувалися прояви важкості гонартрозу отриманих за індексом M.Lequesne (табл. 4.16, табл. 4.17, рис. 4.17) зміни больового, суглобового, запального індексів, результати шкали VAS (Visual Analogue Scale), вираженості ранкової скутості та обсяг рухів в обох колінних суглобах визначеного за допомогою гоніометра.

Таблиця 4.1.1

Оцінка важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne у хворих на ОА які приймали набуметон

Ступінь важкості гонартрозу, n	До лікування		На 14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабка (1-4)	0	0	1	3,33	2	6,66
Середня (5-7)	8	26,6	12	40	11	36,6
Виражена (8-10)	8	26,6	7	23,3	12	40
Значно виражена (11-13)	7	23,3	5	16,6	3	10
Різко виражена (>14)	7	23,3	5	16,6	2	6,66
Середній бал	9,53±1,06		8,08±1,34 -15,21' p>0,05		7,62±1,04 -5,69* -20,04' p>0,05 p>0,05	

Примітки:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Проведена терапія хворих на ОА із синовітом сприяла позитивній зміні важкості гонартрозу, згідно індексу M.Lequesne, в обох групах хворих, проте більш виражене покращення відмічено у групі хворих, що застосовувала набуметон по 500 мг двічі на добу. Альгофункціональний індекс Лекена, в основній групі, до лікування, становив $9,53 \pm 1,06$ бали, проте в процесі проведеного лікування із застосуванням набуметону – відмічено його зниження на 15,22% ($8,08 \pm 1,34$, $p > 0,05$) на 14-16 день та через місяць на 20,04% ($7,62 \pm 1,04$, $p > 0,05$), у порівнянні із даними до лікування (табл.4.1.1, рис. 4.1.2).

Таблиця 4.1.2

**Оцінка важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne у хворих на ОА,
які приймали диклофенак**

Степінь важкості гонартрозу, n	До лікування		На 14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабка (1-4)	0	0	0	0	0	0
Середня (5-7)	7	23,3	8	26,6	7	23,3
Виражена (8-10)	10	33,3	11	36,6	16	53,3
Значно виражена (11-13)	7	23,3	6	20	4	13,3
Різко виражена (вище 14)	6	20	5	16,6	3	10
Середній бал	$8,82 \pm 1,21$		$8,53 \pm 1,26$ –3,29' $p > 0,05$		$8,48 \pm 1,29$ –0,59* –3,85' $p > 0,05$ $p > 0,05$	

Примітки:

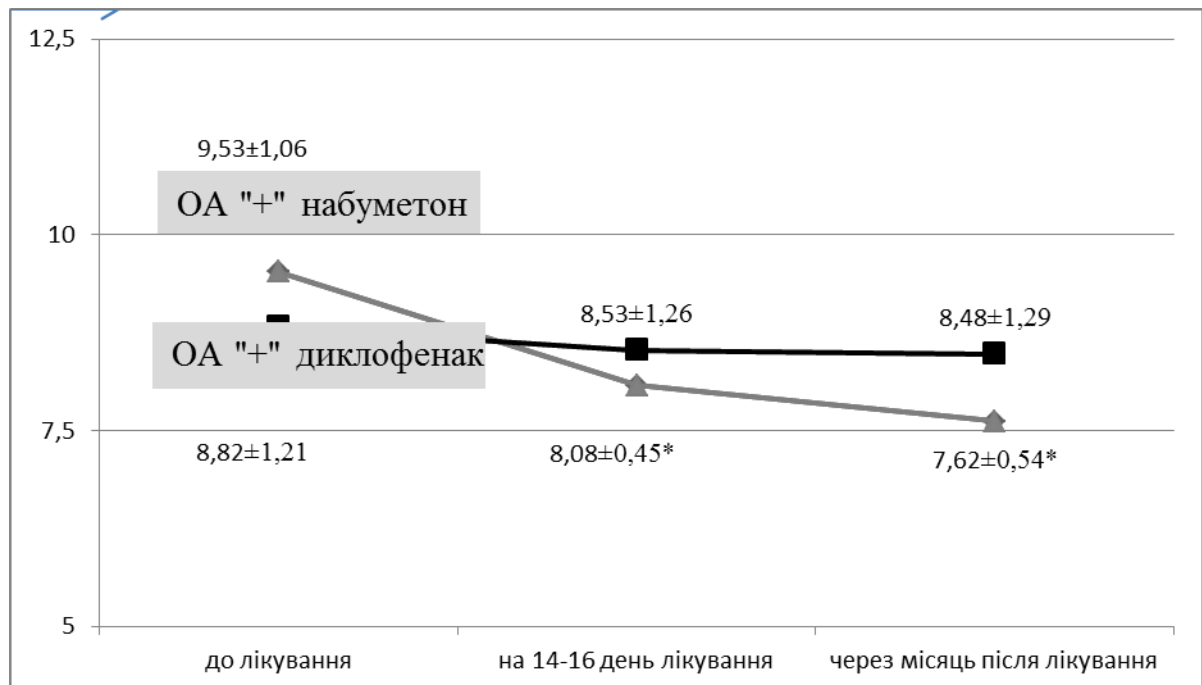
' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

В контрольній групі, динаміка змін степені важкості гонартрозу є менш вираженою, а саме, у порівнянні із даними при поступленні $8,82 \pm 1,21$

використання диклофенаку сприяло зниженню проявів гонартрозу на 14-16 день лише на 3,29% ($8,53 \pm 1,26$, $p > 0,05$), і практично, залишалася на тому ж рівні через місяць подальшого спостереження ($8,48 \pm 1,82$, $p > 0,05$), у порівнянні із вихідними даними (табл. 4.1.2, рис. 4.1.2).

Аналіз важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne встановив, що прийом набуметону сприяло зменшенню проявів інтенсивності важкості гонартрозу на 14-16 день лікування на 5,57% ($p > 0,05$) та на 11,29% ($p < 0,05$), через місяць, у порівнянні із групою хворих, яким застосовували диклофенак по 50 мг двічі на добу (табл. 4.1.1, табл. 4.1.2, рис. 4.1.2).



Примітки:

*- різниця показників достовірна порівняно з початком дослідження: $p < 0,05$.

Рисунок 4.1.1. Порівняльна оцінка важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne в залежності від схеми лікування хворих на ОА

Зміни больового індексу в основній та контрольній групах хворих відбувалися в одному напрямку, проте більш виражений позитивний ефект відмічено у групі хворих із застосуванням набуметону, де через 14-16 днів

лікування покращення результатів лікування відмічено на 34,95% ($1,34 \pm 0,34$, $p < 0,05$) та 55,34% ($0,92 \pm 0,36$, $p < 0,05$) через місяць після лікування, у порівнянні із даними при поступленні ($2,06 \pm 0,43$) (табл. 4.18). Позитивний ефект лікування відмічено і при вживанні диклофенаку, проте зміни були менш виражені на 18,39% ($1,73 \pm 0,4$, $p > 0,05$) та 48,5% ($1,09 \pm 0,49$, $p < 0,05$), відповідно (табл. 4.1.3, табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.3

Оцінка больового, суглобового та запального індексів при використанні набуметону

Середні показники індексів, бали	До лікування	14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	%, змін р	M $\pm$ SD	%, змін р
Больовий індекс	$2,06 \pm 0,43$	$1,34 \pm 0,34$	– 34,95' $p > 0,05$	$0,92 \pm 0,36$	– 45,65* $p > 0,05$ – 35,34' $p < 0,05$
Суглобовий індекс	$1,32 \pm 0,35$	$1,01 \pm 0,29$	– 23,48' $p > 0,05$	$0,46 \pm 0,25$	– 54,46* $p > 0,05$ – 65,15' $p < 0,05$
Запальний індекс	$1,41 \pm 0,47$	$1,32 \pm 0,54$	– 6,38' $p > 0,05$	$0,35 \pm 0,42$	– 74,3* $p < 0,05$ – 75,17' $p > 0,05$

Примітки:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

При оцінці суглобового індексу на 14-16 день лікування позитивні зміни при застосуванні набуметону відмічено у 23,48% ($1,01 \pm 0,29$, $p > 0,05$) проти 4,2% ($1,37 \pm 0,32$, $p > 0,05$) у контрольній, де використовувався у схемі лікування диклофенак. Через місяць лікування суглобовий індекс знизився у бік покращення на 65,15% ($0,46 \pm 0,25$, $p < 0,05$) у групі із вживанням набуметону та

41,26% ($0,84 \pm 0,39$, $p > 0,05$) при застосуванні диклофенаку, відповідно, у порівнянні із даними до лікування (табл. 4.1.3, табл. 4.1.4).

Таблиця 4.1.4

Оцінка больового, суглобового та запального індексів у хворих на ОА при використанні диклофенаку

Середні показники індексів, бали	До лікування	14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	%, змін р	M $\pm$ SD	%, змін р
Больовий індекс	2,12 $\pm$ 0,52	1,73 $\pm$ 0,4	- 18,39' $p > 0,05$	1,09 $\pm$ 0,49	- 36,99* - 48,58' $p > 0,05$ $p > 0,05$
Суглобовий індекс	1,43 $\pm$ 0,56	1,37 $\pm$ 0,32	-4,2' $p > 0,05$	0,84 $\pm$ 0,39	-38,68* -41,26' $p > 0,05$ $p > 0,05$
Запальний індекс	1,39 $\pm$ 0,57	1,29 $\pm$ 0,49	-7,19' $p > 0,05$	0,95 $\pm$ 0,28	-26,36* -31,65' $p > 0,05$ $p > 0,05$

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Зміни оцінки суглобового індексу у порівнянні із 14-16 днем обстеження та через місяць відмічено, у бік переваги набуметону, у порівнянні із диклофенаком, а саме середня кількість балів зменшилася в процесі лікування на 54,46% ($1,01 \pm 0,29$, $p > 0,05$) проти 38,68% ($1,37 \pm 0,32$, $p > 0,05$, відповідно (табл. 4.1.3, табл. 4.1.4).

Запальний індекс в процесі лікування набуметоном хворих на ОА із синовітом на 14-16 день зменшився на 6,38% ($1,32 \pm 0,24$, $p > 0,05$), проте більш виражений позитивний ефект відмічено у групі із застосуванням диклофенаку, де зниження відбулося на 7,19% ($1,29 \pm 0,42$, $p > 0,05$). Через місяць лікування

середній показник запального індексу в основній групі становив $0,35 \pm 0,42$ ($p < 0,05$), що свідчить про вдвічі кращий результат зміни запального індексу, що спостерігали при застосуванні набуметону, а саме на 75,17% ($0,35 \pm 0,42$, $p > 0,05$) проти 31,65% ($0,95 \pm 0,28$, $p > 0,05$) у групі контролю, відповідно, у порівнянні із вихідними даними до лікування ($1,41 \pm 0,47$; $1,39 \pm 0,57$), відповідно (табл. 4.1.3, табл. 4.1.4).

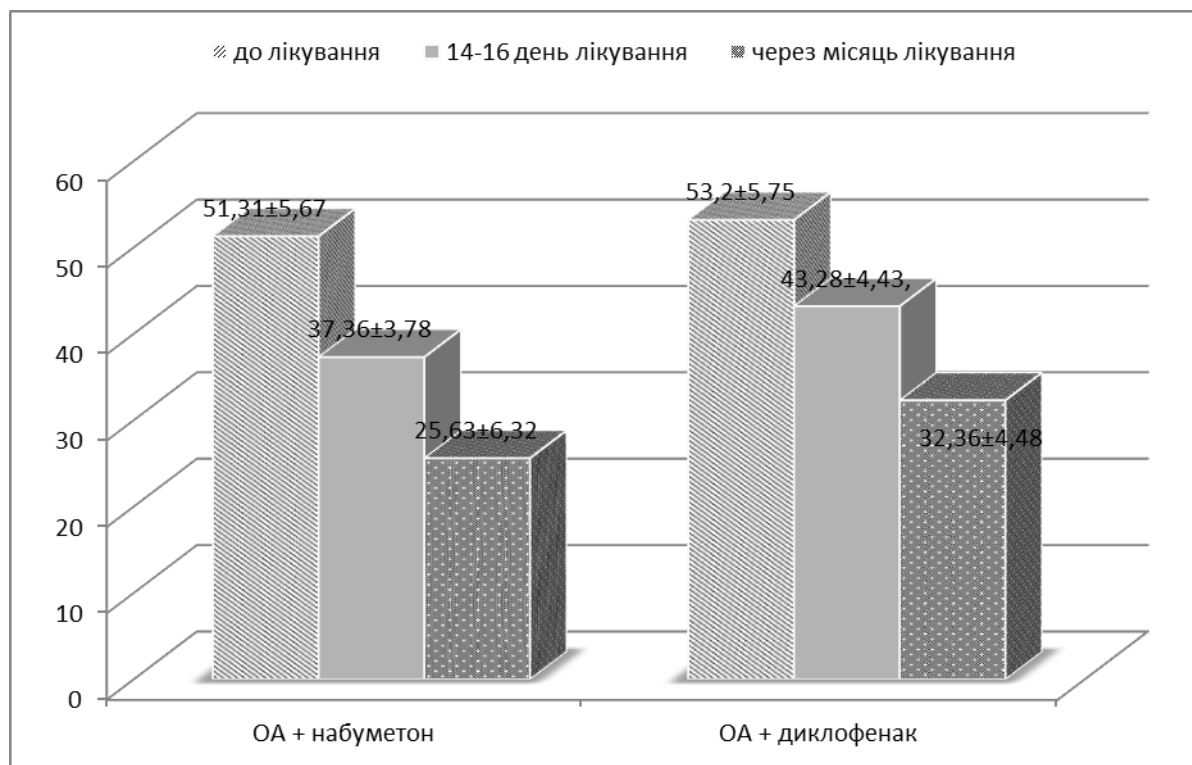


Рис. 4.1.2. Порівняльна оцінка болю за Visual Analogue Scale в залежності від схеми лікування хворих на ОА

Аналіз результатів шкали Visual Analogue Scale показав, покращення результатів в основній групі хворих через 14-16 днів прийому набуметону на 27,19% ($37,36 \pm 3,78$, $p < 0,05$) і на момент закінчення дослідження на 50,05% ($25,63 \pm 4,32$, $p < 0,001$) у порівнянні із показниками до лікування. У групі контролю зміни відбувалися у тому ж напрямку, проте були менш вираженими, на 14-16 день лікування оцінка за шкалою ВАШ становила $43,28 \pm 4,43$, що свідчить про позитивний ефект вживання диклофенаку на 17,25% ($32,36 \pm 4,48$, $p < 0,01$), а через місяць спостереження на 39,19% ($32,61 \pm 6,48$, $p < 0,05$), що

доводить вдвічі гірші результати у порівнянні із групою хворих на остеоартроз, яким застосовувався набуметон (рис. 4.1.2, табл. 4.1.5, табл. 4.1.6).

Іншим показником, що свідчить про інтенсивність проявів остеоартрозу є тривалість ранкової скутості, тривалість в процесі визначення якої перебували у межах $26,27 \pm 3,26$ та $27,34 \pm 4,61$ хвилин. Отримані результати різко залежали від типу лікування – у групі хворих із застосуванням набуметону відмічено зниження тривалості скутості у суглобах на 14-16 день на 34,45% ($17,22 \pm 3,15$, $p < 0,05$) та на 46,16% ($13,63 \pm 3,7$, $p < 0,02$) у групі контролю (ОА + диклофенак), відповідно, у порівнянні із показниками при поступленні, а через місяць подальшого спостереження ранкова скутість була відсутня у хворих в обох досліджуваних групах (рис.4.1.3, табл. 4.1.5, 4.1.6).

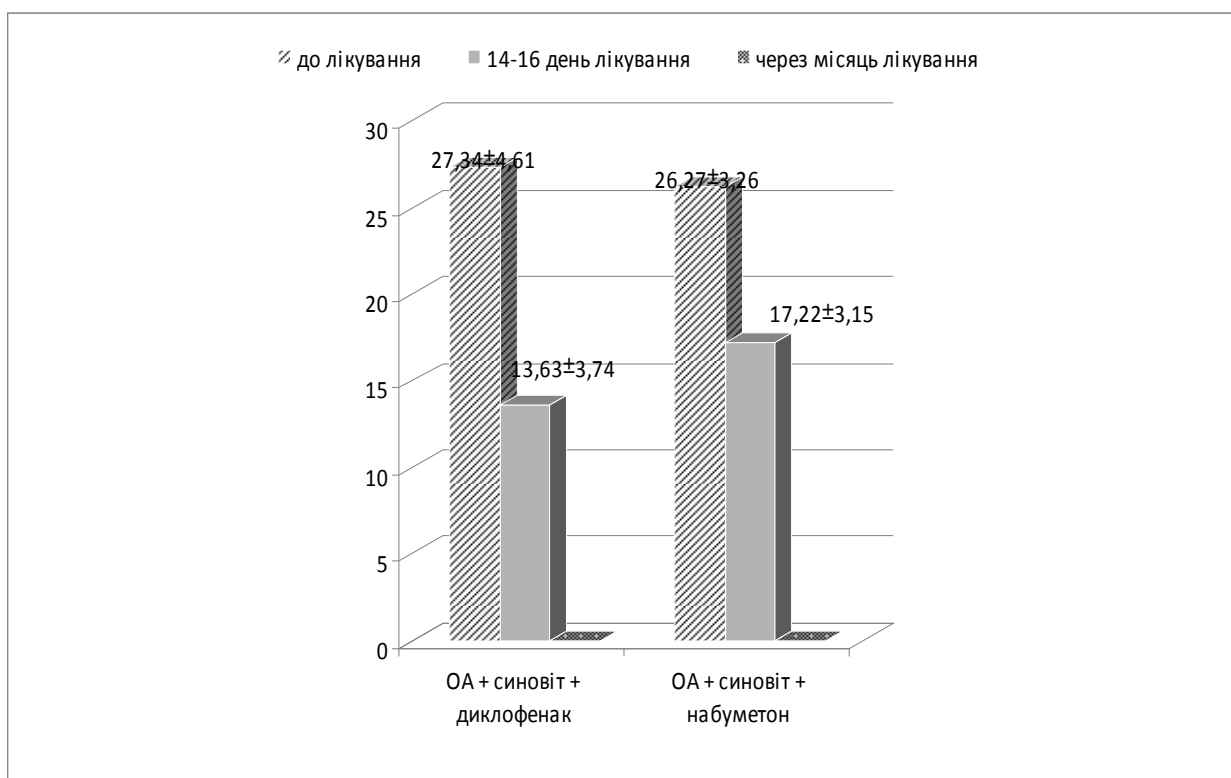


Рис. 4.1.3. Порівняльна оцінка ранкової скутості у суглобах в залежності від схеми лікування хворих на ОА

**Порівняльна оцінка змін у хворих на ОА у процесі застосування
набуметону**

Ознака, мл	До лікування	Через 14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін р	M±SD	%, змін р
Індекс Лекена	9,53±1,06	8,08±1,344	- 15,22' р>0,05	7,62±1,04	-5,69* -20,04' р>0,05 р>0,05
Оцінка ВАШ	51,31±5,67	37,36±3,78	-27,19' р<0,05	25,63±6,32	-31,39* -50,05' р>0,05 р<0,001
Ранкова скутість, хв.	26,27±3,26	17,22±3,15	-34,45' р<0,05	-	-
Болючі суглоби, к-сть	4,52±0,64	2,99±0,76	-33,85' р>0,05	1,05±0,61	-64,88* -76,76' р<0,05 р<0,001

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

При поступленні до стаціонару за допомогою гоніометра, згідно методу нейтрального нуля у всіх хворих на ОА та синовіт спостерігалось обмеження обсягу згинання у правому колінному (ПКС) та лівому колінному суглобі (ЛКС), проведене лікування сприяло покращенню результату, проте достовірних даних не отримано. У групі із вживанням набуметону до 115,2±4,1 (ПКС) і 116,8±5,0 (ЛКС), у групі хворих із застосуванням диклофенаку до 115,3±4,6 і 116,7±4,5, відповідно. Проведення лікування набуметоном сприяло підвищенню даного показника на 0,52% (ПКС) (115,8±7,2) та 0,76% (117,7±5,9)

(ЛКС) в кінці курсу стаціонарного лікування, через місяць від моменту поступлення на 3,03% у ПКС ($118,8 \pm 6,8$) і на 1,26% ($118,3 \pm 6,4$) у ЛКС (табл. 4.1.7).

Таблиця 4.1.6

**Порівняльна оцінка змін у хворих на ОА у процесі застосування
диклофенаку**

Ознака, мл	До лікування	Через 14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	M $\pm$ SD	M $\pm$ SD	%, змін р	M $\pm$ SD	%, змін р
Індекс Лекена	8,82 $\pm$ 1,21	8,53 $\pm$ 1,26	-3,29' р>0,05	8,48 $\pm$ 1,29	-0,59* р>0,05 -3,85' р>0,05
Оцінка ВАШ	53,2 $\pm$ 5,75	43,28 $\pm$ 4,43	-17,25' р>0,05	32,36 $\pm$ 4,48	-25,23* р>0,05 -38,12' р<0,01
Ранкова скутість, хв.	27,34 $\pm$ 4,61	13,63 $\pm$ 3,74	-46,16' р>0,05	-	-
Болючі суглоби, к-сть	4,34 $\pm$ 0,74	3,04 $\pm$ 0,57	-29,95' р>0,05	2,11 $\pm$ 0,49	-30,59* р>0,05 -51,38' р<0,02

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

У контрольній групі отримано менш виражені результати, що полягали у підвищенні показника на 0,09% ($115,4 \pm 6,8$) у ПКС та на 0,34% ($116,3 \pm 6,5$) у ЛКС, через місяць застосування диклофенаку сприяло підвищенню обсягу

рухів на 0,69% у ПКС ($117,1 \pm 7,1$) та на 0,43% ($116,8 \pm 6,7$) у ЛКС, у порівнянні із даними до лікування (табл.4.1.7).

Таблиця 4.1.7

Динаміка обсягу згинання суглобів в процесі лікування

Обсяг згинання в КС, °	До лікування	14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	абс.	%, змін	абс.	%, змін
<i>I група (основна) – ОА «+» набуметон (n=30)</i>					
Правий КС	$115,2 \pm 4,1$	$115,8 \pm 7,2$	+ 0,52' p>0,05	$118,8 \pm 6,8$	+2,5* +3,03' p>0,05 p>0,05
Лівий КС	$116,8 \pm 5,0$	$117,7 \pm 5,9$	+0,76' p>0,05	$118,3 \pm 6,4$	+0,51* +1,26' p>0,05 p>0,05
<i>II група (основна) – ОА «+» диклофенак (n=30)</i>					
Правий КС	$115,3 \pm 4,6$	$115,4 \pm 6,8$	+0,09' p>0,05	$117,1 \pm 7,1$	+0,6* +0,69' p>0,05 p>0,05
Лівий КС	$116,7 \pm 4,5$	$116,3 \pm 6,5$	+0,34' p>0,05	$116,8 \pm 6,7$	+0,09* +0,43' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

У момент первинного обстеження хворих на ОА та синовіт без порушення ліпідного обміну встановлено підвищення рівня ШОЕ на 34,35-20,99% ($27,24 \pm 5,2$; $28,44 \pm 5,11$) в обох групах. При визначенні ШОЕ на 14-16 день відмічено позитивну динаміку у всіх хворих, проте у групі пацієнтів яким застосовувався набуметон ШОЕ зменшилася на 34,85% ($18,67 \pm 5,42$, p>0,05), у групі із застосуванням диклофенаку, відмітили зниження на 20,99%

($21,52 \pm 6,84$, $p > 0,05$), у порівнянні із даними до лікування. В процесі подальшого лікування хворих на ОА ШОЕ змінилося у тому ж напрямку, проте нормалізація його через місяць ($13,38 \pm 6,73$, $p < 0,05$) спостерігалася лише в основній групі хворих, на відміну від групи контролю $18,83 \pm 5,36$ ($p > 0,05$) де рівень ШОЕ перевищував показники норми на 20,3% (табл.4.1.8, табл. 4.1.9).

У процесі лікування відмічено достовірні зміни рівня ІЛ-6, проте тільки в основній групі хворих, де відмічено його зниження на 29,26% ($9,04 \pm 1,78$, $p > 0,05$) через 14-16 днів та через місяць на 37,32% ($8,01 \pm 1,66$, $p > 0,05$); у контрольній групі зміни відбувалися менш інтенсивно на 14,25% ($11,01 \pm 1,52$, $p > 0,05$) та на 23,99% ($9,81 \pm 3,37$, $p > 0,05$), відповідно (табл.4.1.8, табл. 4.1.9).

Динаміка ФНП- α була менш разючою, у групі із наявністю у лікуванні набуметону спостерігалася зниження на 14-16 день на 11,87% ($8,83 \pm 1,92$, $p > 0,05$) та на 23,45% ($7,67 \pm 2,92$, $p > 0,05$) через місяць, на відміну від групи із вживанням диклофенаку, де рівень ФНП- α знизився лише на 8,98% ($9,03 \pm 1,95$, $p > 0,05$) та продовжував перебувати на цьому ж рівні $9,06 \pm 1,83$ ($p > 0,05$) (табл.4.1.8, табл. 4.1.9).

Ключовим у визначенні ефективності протизапальної дії препарату набуметону здійснювалося за допомогою ультразвукографії суглобів, яка проводилася до призначення лікування, через 14-16 днів та через місяць після закінчення лікування згідно запропонованої нами схеми. За отриманими результатами УЗ-картини проводили оцінку стану кісткових суглобових поверхонь (зміни субхондральної кістки, наявність кист, ерозій), суглобової щілини, стан синовіальної оболонки та визначення кількості випоту, аналізували навколосуглобові м'які тканини, зміни зв'язкового апарату. Найбільш наглядно позитивні зміни відмічалися у динаміці кількості випоту та характеру ураження колінних суглобів у процесі лікування, а саме зазначенні одностороннього чи двосторонньої локалізації гонартрозу.

Таблиця 4.1.8

**Динаміка лабораторних показників у процесі лікування хворих на ОА
без порушення ліпідного обміну при застосуванні набуметону**

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	абс.	%, змін	абс.	%, змін
ШОЕ, мм/год.	28,44±5,11	18,67±5,42	+ 34,35' p>0,05	13,38±6,73	+28,33*; +52,95' p>0,05 p<0,05
СРП, г/л	8,63±2,82	5,48±2,64	+36,34' p>0,05	3,43±3,04	+37,41*; +60,25' p>0,05 p<0,02
ІЛ-6, пг/мл	12,78±4,32	9,04±2,78	+29,26' p>0,05	8,01±3,66	+11,39*; +37,32' p>0,05 p>0,05
ФНП-α, пг/мл	10,02±2,71	8,83±2,92	11,87' p>0,05	7,67±3,92	+13,14*; +23,45' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Таблиця 4.1.9

**Динаміка лабораторних показників у процесі лікування хворих на ОА
при застосуванні диклофенаку без порушення ліпідного обміну**

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	абс.	%, змін, p	абс.	%, змін, p
ШОЕ, мм/год.	27,24±7,2	21,52±6,84	+20,9' p>0,05	18,83±5,3 6	+12,5* +30,87' p>0,05 p>0,05
СРП, г/л	8,89±3,43	6,33±2,56	+28,7' p>0,05	6,02±3,28	+4,89* +32,28' p>0,05 p>0,05

Продовження табл. 4.1.9

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	абс.	%, змін, p	абс.	%, змін, p
ФНП-α, пг/мл	9,92±2,56	9,03±2,45	+8,9' p>0,05	9,06±2,83	+0,33*; +8,67' p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

За даними УЗД колінних суглобів синовіт підтверджено в основної групи та 30 хворих із групи контролю, відмінності лише стосувалися одnobічності (двобічності) процесу, на основі чого підтверджується роль запального компоненту в розвитку гонартрозу (табл.4.1.10).

Таблиця 4.1.10

УЗД-зміни колінних суглобів у процесі лікування

	До лікування		14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I група (основна) – ОА «+» набуметон (n=30)						
наявність синовіту	41	100	37	90,2	25	60,9
- одnobічний	29	70,7	30	73,1	23	56,1
- двобічний	12	29,0	7	17,1	2	4,9
II група (контрольна) – ОА «+» диклофенак (n=30)						
наявність синовіту	30	100	28	93,3	25	83,3
- одnobічний	21	70	21	70	19	63,3
- двобічний	9	30	7	23,3	6	20

Після проведеного лікування на 14-16 день при використанні набуметону у 5 (12,2%) пацієнтів двобічний процес перейшов в одnobічний, на противагу групи контролю із застосуванням диклофенаку, де позитивна динаміка була вдвічі гірша, лише у 2 (22,2%) осіб із ОА та синовітом. Виражені позитивні зміни спостерігалися наприкінці лікування через місяць, у хворих із основної групи, де двобічність процесу відмічена лише у 4,9% хворих, проти пацієнтів, які застосовували диклофенак – у 20%. Крім цього, окремо проведений аналіз відсутності запальних змін у суглобах після місяцевого курсу лікування, де в основній групі ознаки ураження колінних суглобів були відсутні у 39,1%, в контрольній – у 16,7% пацієнтів на ОА (табл.4.1.10).

Перед проведенням лікування у всіх хворих на ОА та синовіт проводили вимірювання кількості випоту у колінних суглобах, який підсумовували і порівнювали із двома наступними УЗ обстеженнями. До призначення рекомендованої нами схеми терапії в обох групах хворих кількість рідини в колінних суглобах коливалася в середньому у межах 45,47-48,39 мл. Після 14-16 днів лікування у групі, якій застосовувався набуметон кількість випоту зменшилася вдвічі на 49,41% ($24,48 \pm 4,32$, $p < 0,001$) на відміну від пацієнтів, які вживали диклофенак, де спостерігалось зменшення запального процесу на 28,15% ($32,67 \pm 5,26$, $p > 0,05$), у порівнянні із даними при поступленні. Через місяць спостереження та курсу пропонованого лікування, позитивна динаміка набувала ще більш значущого характеру, а саме в основній групі хворих на ОА кількість випоту зменшилася на 81,57% ($8,92 \pm 4,12$, $p < 0,001$), а у групі контролю на 59,9% ($18,23 \pm 4,93$, $p < 0,001$) відповідно, що свідчить про перевагу застосування набуметону (табл.4.1.11).

Таблиця 4.1.11

УЗД-зміни кількості випоту у колінних суглобах у процесі лікування

Випіт, мл	До лікування	14-16 день лікування		Через місяць лікування	
	абс.	абс.	%, змін	абс.	%, змін
<i>I група (основна) – ОА «+» набуметон (n=30)</i>					
кількість випоту	48,39±5,13	24,48±4,32	- 49,41' p<0,001	8,92±4,12	-63,56* -81,57' p<0,02 p<0,001
<i>II група (контрольна) – ОА «+» диклофенак (n=30)</i>					
кількість випоту	45,47±6,01	32,67±5,26	- 28,15' p>0,05	18,23±4,93	-44,19* -59,91' p<0,05 p<0,001

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Після закінчення курсу застосування набуметону запропонованою схемою (500 мг двічі на добу) проводили оцінку загальної ефективності проведеної терапії та переносимості лікування. Даний аналіз проводився сумісно пацієнтами і дослідником із застосуванням чотирибальної вербальної оціночної шкали, розрізняли – значне покращення, покращення, без змін, погіршення. При детальному аналізі результатів проведеної терапії із застосуванням набуметону «покращення» відмічали – 43 (71,6%) хворих, «значне покращення» – 16 (26,6%), «стан без змін» – 1 (1,6%), що підтверджує ефективність даного препарату в лікуванні хворих ОА колінних суглобів (рис.4.1.4).

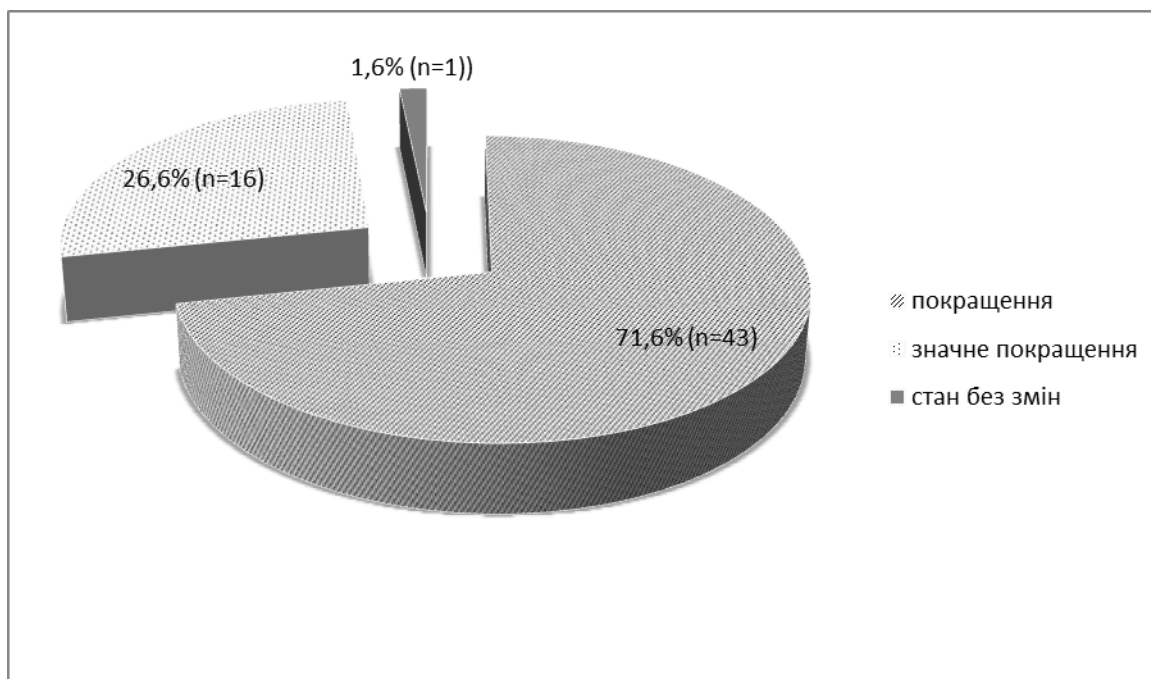


Рис. 4.1.4. Оцінка ефективності лікування у хворих на остеоартроз

У всіх пацієнтів після проведеного курсу лікування в незалежності від схеми терапії здійснювали моніторинг переносимості препаратів, вирізняли переносимість як добру, задовільну, незадовільну. За даними проведеного анкетування кожного хворого на остеоартроз із синовітом – 33 (55,1%) пацієнти відмічали переносимість препарату як «добру», 25 (41,6%) – як «задовільну», а 2 (3,3%) – «незадовільну» (у двох пацієнтів було відмічено скарги на диспепсію на другому тижні прийому, що зникли при додаванні до лікування блокаторів протонної помпи (омепразолу у дозі 20 мг, двічі на добу). Оцінка переносимості набуметону у хворих на остеоартроз наведена у рисунку 4.1.5.

Побічної дії при застосуванні набуметону у хворих на ОА та синовіт, що проявлялася змінами зі сторони серцево-судинної системи та інших систем та органів протягом усього часу лікування та спостереження у пацієнтів відмічено не було.

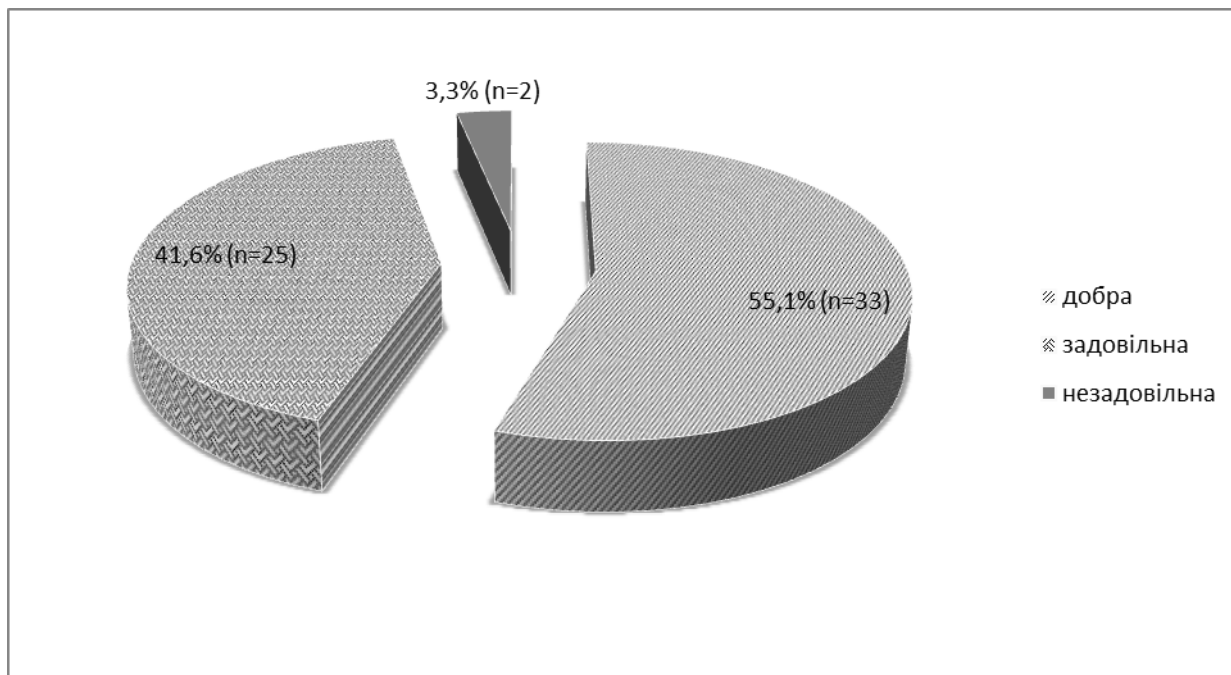


Рис. 4.1.5. Оцінка переносимості препарату після проведеного курсу лікування у хворих на остеоартроз

Отримані результати показали позитивний вплив препарату набуметону на артрологічний статус хворих ОА, його застосування сприяє покращенню показників гострофазових реакцій організму, значному зменшенню запального процесу у колінних суглобах визначеного за допомогою УЗ-дослідження, що, у свою чергу, поєднувалося із задовільною переносимістю препарату. Препарат набуметон можна вважати препаратом вибору в лікуванні хворих на ОА з метою зменшення як запального компоненту захворювання так і для покращення якості життя даної категорії пацієнтів.

4.2 Результати лікування синовіту натуропатичними препаратами та їх обґрунтування

Невід'ємною частиною лікування хворих на ОА є нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Вони, будучи «симптоматичними» лікарськими засобами, у багатьох випадках не впливають на фундаментальні патогенетичні механізми, що лежать в основі цих патологічних процесів [138]. Завдяки своїй

протизапальній і знеболюючій дії, їх важко переоцінити. Безсумнівними перевагами НПЗП є їх доказана ефективність, зручність використання, фінансова доступність, проте крім позитивних лікувальних властивостей їм належить і значний спектр небажаних побічних властивостей [142,174]. Прийом НПЗП може викликати пошкодження слизової оболонки верхніх відділів ШКТ з розвитком НПЗП-гастропатії, ерозій, виразок та ускладнень (кровотеча, перфорація, порушення прохідності), а також має негативний вплив на різні відділи кишечника [49,105,159]. Ризик розвитку шлунково-кишкових кровотеч та перфоративних виразок у хворих, що регулярно приймають НПЗП є вищим у 4 і більше разів [18, 19,67,68,86,75,]. Так, серед осіб у віці 65 років та старше від 20 до 30% всіх госпіталізацій та смертей в зв'язку з ускладненнями виразкової хвороби – є наслідками лікування НПЗП [43,125].

Альтернативним препаратом для полегшення стану при больовому синдромі, у пацієнтів з ОА та синовітом, що не призводить до несприятливих змін у ШКТ – є інцена, натуральний лікарський засіб, що належить до групи натуропатичних препаратів.

Для того, щоб переконатися в терапевтичній перевазі використання даного препарату, важливо вивчити його переносимість, ефективність та можливий ризик розвитку побічної дії при тривалому використанні.

Окремо створено групу хворих на ОА та синовіт, які мали протипокази до призначення НПЗП. Обстежено 20 хворих на ОА з переважним ураженням колінних суглобів. Середній вік складав $53,83 \pm 4,39$, з яких чоловіки – 15% (n=3), жінки – 85% (n=17). Тривалість захворювання на ОА $6,8 \pm 0,8$ років. Кількість болючих суглобів – $4,25 \pm 0,78$.

Виділяли наступні форми захворювання: олігоартрит відмічено у 4 осіб (20%), поліостеоартроз – 16 (80%), у всіх пацієнтів були наявні ознаки синовіту, безвузликова форма – 18 (90%), вузликова форма ОА у 2-х (10%), відповідно.

Усім хворим з помірним больовим синдромом протягом перших 5 днів призначався диклофенак натрію у дозі 50 мг двічі на добу. Після 5-денного лікування диклофенаком застосовували препарат інцена у дозі 10 крапель 3

рази на добу, за 30 хвилин до або через годину після їжі. Тривалість лікування склала 3 місяці. Препарат призначали відповідно до рекомендацій виробника згідно з викладеними в інструкції з застосування. У ході дослідження хворим інші протизапальні лікарські засоби, крім диклофенаку натрію та інцени, не застосовувались. Оцінка статусу пацієнта проводилася перед початком дослідження, через місяць та через 3 місяці від початку лікування.

В основі аналізу покладена оцінка важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne та візуальною шкалою болю (ВАШ), враховували тривалість ранкової скутості, болючість суглобів при пальпації, обсяг згинання рухів, проводили визначення якості життя за шкалою EuroQol-5D.

Оцінка динаміки важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne (рис. 4.2.3), показала, що у процесі лікування із застосуванням інцени хворих на ОА та синовіт спостерігали позитивну динаміку, яка полягала у зменшенні больового синдрому та дискомфорту у суглобах. На початку лікування важкість гонартрозу за індексом M.Lequesne складала $11,95 \pm 0,98$, даний показник належить до рубрики «значно виражений» больова інтенсивність, через 1 місяць проведеного лікування хворих на ОА та синовіт індекс знизився на 12,38% і перебував у межах $10,47 \pm 1,08$ ($p > 0,05$), що доводить наближення больового синдрому до значення «виражений». Проте, після 3-х місяців лікування застосування інцени сприяло більш значному зниженню балів індексу Лекена на 48,14% ($5,43 \pm 0,83$, $p < 0,05$) у порівнянні із даними під час другого візиту, а у порівнянні із даними при поступленні ($11,95 \pm 0,78$, $p < 0,05$) на 54,48% ($5,43 \pm 1,02$, $p < 0,05$), що, у свою чергу, свідчить про «середню» больову інтенсивність на час заключного визначення у хворих на ОА (табл.4.2.1).

Таблиця 4.2.1

Динаміка змін у хворих на ОА у процесі лікування інценою

Ознака, мл	До лікування	Через місяць лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін р	M±SD	%, змін р
Індекс Лекена	11,95±0,98	10,47±1,08	– 12,38' p>0,05	5,43±0,83	– 48,14* – 54,48' p<0,001 p<0,001
Індекс ВАШ	54,36±1,45	45,72±3,15	–15,81' p<0,02	34,27±4,21	–25,04* –36,95' p<0,05 p<0,001
Ранкова скутість, хв.	26,39±2,29	21,56±3,62	–18,32' p>0,05	12,62±3,99	–41,47* –52,18' p>0,05 p<0,01
Болючі суглоби, к-сть	4,25±0,54	3,34±0,62	–21,41' p>0,05	2,53±0,59	–24,25* –40,5' p>0,05 p<0,05

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Аналіз важкості гонартрозу за індексом Visual Analogue Scale в процесі лікування хворих на ОА показав достовірне зменшення больового синдрому, що в середньому реєструвалося з другої доби. У наступні дні мало місце поступове зменшення болю, в цілому показник VAS знизився на 15,81% (45,72±3,15, p<0,02) через місяць лікування, на 36,95% (34,27±4,21, p<0,001) через 3 місяці лікування гомеопатичним засобом, у порівнянні із даними до лікування (54,36±1,45) (табл. 4.2.1, рис. 4.2.4).



Рис. 4.2.3. Динаміка змін важкості гонартрозу за індексом M. Lequesne у хворих на ОА при застосуванні інцени

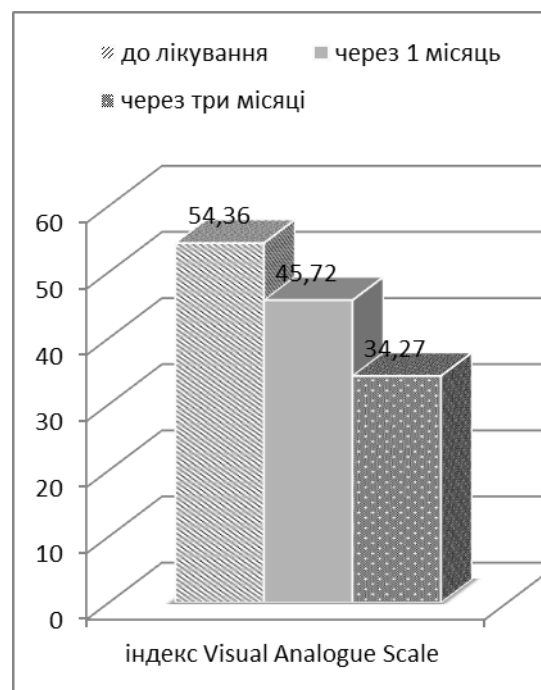


Рис. 4.2.4. Оцінка болю за Visual Analogue Scale в процесі лікування хворих на ОА

Ранкова скутість в групі, що вживала інцену згідно запропонованої нами методики зменшувалася починаючи від початку прийому, причому у наступні дні лікування сприяла позитивній динаміці протягом усього курсу лікування. У цілому цей показник знизився на 18,32% ($21,56 \pm 3,62$, $p < 0,05$) через 1 місяць спостереження, на 52,18% ($12,62 \pm 3,99$, $p < 0,01$) при заключному обстеженні пацієнтів на ОА та синовіт, у порівнянні із даними до лікування ($26,39 \pm 2,29$) (рис. 4.15, табл. 4.12).

Визначення болючості суглобів через 1 місяць встановлено, що кількість болючих суглобів зменшилася на 21,41% ($3,34 \pm 0,62$, $p > 0,05$) у порівнянні із даними до лікування ($4,25 \pm 0,54$), а через 3 місяці лікування із застосуванням інцени їх кількість зменшилися майже вдвічі, на 40,5% ($2,53 \pm 0,59$, $p < 0,05$), що підтверджує властивість препарат зменшення запального процесу та попередження розвитку набрякового синдрому уражених суглобів при ОА (рис. 4.2.6).



Рис. 4.2.5. Оцінка ранкової скутості у суглобах при застосуванні інцини у хворих на ОА

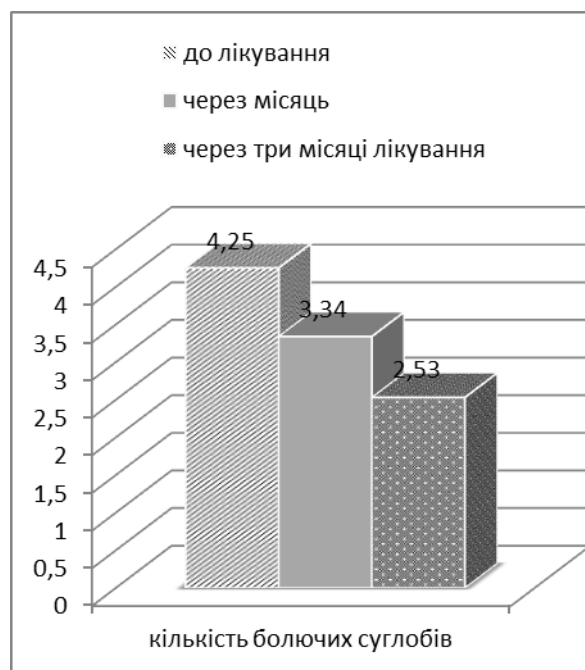


Рис. 4.2.6. Динаміка кількості болючих суглобів у хворих із ОА при застосуванні інцини

Обсяг згинання в правому колінному суглобі (ПКС) (табл.4.2.2) до лікування перебував у межах $114,9 \pm 5,1$, після застосування інцини спостерігалася стійка тенденція до його підвищення на 7,31% ($123,3 \pm 4,4$, $p > 0,05$) через місяць лікування та на 17,51% ($139,3 \pm 6,6$, $p < 0,01$) при кінцевому вимірюванні обсягу згинання ПКС, причому достовірні показники отримали при порівнянні результатів лікування отриманих через місяць та через три місяці лікування груп між собою, де відмічали покращення на 11,49% ($p < 0,05$) Так само, позитивна динаміка спостерігалася і щодо достовірного підвищення обсягу рухів у лівому колінному суглобі, де при використанні запропонованої схеми лікування у хворих на ОА та синовіт відмічено покращення результату на 11,58% ($126,2 \pm 6,9$, $p < 0,05$) та 9,04% ($139,7 \pm 6,3$, $p < 0,02$), відповідно. Достовірних у визначенні обсягу згинання у колінних суглобах не встановлено.

**Динаміка обсягу згинання колінних суглобів при застосуванні інцени у
хворих на остеоартроз**

Обсяг згинання в КС, °	До лікування	Через місяць лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін р	M±SD	%, змін р
Правий КС	114,9±5,1	123,3±4,4	+ 7,31' p>0,05	139,3±6,6	+ 11,49* + 17,51' p<0,01 p<0,01
Лівий КС	113,1±4,9	126,2±4,9	+11,58' p<0,05	139,7±6,3	+ 9,66* + 19,04' p>0,05 p<0,001

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

За допомогою системи EuroQol-5D проведено оцінку якості життя у 20 пацієнтів, що застосовували інцену. Покращення результату спостерігали через місяць лікування на 31,57% (3,88±0,62, p<0,02), через 3 місяці на 44,97% (3,12±0,14, p<0,001) балів, відповідно, у порівнянні із даними до лікування (5,67±0,43). У більшості пацієнтів зникли утруднення при виконанні щоденної роботи (табл.4.2.4).

Таблиця 4.2.3

**Оцінка якості життя за EuroQol-5D в динаміці лікування при
застосуванні інцени у хворих на остеоартроз**

Показники	До лікування	Через місяць лікування		Через 3 місяці лікування	
Індекс	M±SD	M±SD	%, змін р	M±SD	%, змін р
EuroQol-5D	5,67±0,43	3,88±0,62	+31,57' р<0,02	3,12±0,14	+ 24,35* р>0,05 + 81,73' р<0,001

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Фінальна загальна ефективність лікування із застосуванням інцени оцінювалася пацієнтом і дослідником за допомогою використання чотирибальної вербальної оціночної шкали: значне покращення, покращення, без змін, погіршення. Оцінка ефективності лікування за анкетуванням пацієнтів після проведеного курсу лікування використовуючи інцену представлено у табл.4.2.4.

Таблиця 4.2.4

Оцінка ефективності лікування за допомогою інцени

Показники	Кількість хворих, абс.	%
Значне покращення (2 бали)	12	60%
Покращення (1 бал)	8	40%
Без змін (0 балів)	0	0
Погіршення («-» 1 бал)	0	0

Переносимість інцени оцінювали як добру, задовільну, незадовільну, проте усі пацієнти даної групи переносимість препарату відмічали як «добру».

Більшість із хворих на остеоартроз колінних суглобів та синовіт продовжили подальший прийом інцени.

За клінічними ознаками в проведеному дослідженні побічної дії від застосування препарату інцени на шлунково-кишковий тракт протягом усього курсу лікування – не виявлено. Підвищення активності печінкових трансаміназ, порушення функції нирок, підшлункової залози та інших негативних явищ не спостерігали у жодному випадку.

Застосування натуропатичного препарату інцена при лікуванні хворих на ОА та синовіт із наявністю протипоказів до застосування НПЗЗ, сприяло покращенню артрологічного статусу при одночасній відсутності ознак побічної дії. Згідно отриманих результатів, комплексне лікування призводить до швидшого купування больового синдрому, дозволяє зменшити тривалість застосування НПЗП, що призводить до зниження ризику виникнення побічних ефектів, обумовлених ними. Аналіз суглобового статусу хворих на ОА в процесі лікування інценою, відповідно до стандартизованих критеріїв, показав позитивний вплив на клінічний перебіг захворювання, що є основною метою при лікуванні таких пацієнтів. Крім цього встановлено, що інцена має протирецидивну, протизапальну дію, а її застосування покращує функціональний стан суглобів та якість життя за критерієм EuroQol-5D та критерієм суглобового індексу. Відзначено високий профіль безпеки препарату інцена за схемою: 10 крапель 3 рази на добу протягом трьох місяців, безперервно, і, доцільно включати в комплексну терапію уражень суглобів у хворих на ОА та синовіт із наявністю протипоказів до застосування нестероїдних протизапальних препаратів як альтернативний засіб при лікуванні даної категорії хворих.

РЕЗЮМЕ. У пацієнтів на ОА та наявність НПЗП-гастропатій рекомендовано застосування натуропатичного препарату системної дії - інцени, що сприяє достатньому зниженню больового синдрому, знижує ризик виникнення побічних ефектів, значно покращує клінічний перебіг

захворювання, має протирецидивну та протизапальну дію. Відзначено високий профіль безпеки препарату інцена за схемою: 10 крапель 3 рази на добу протягом трьох місяців, безперервно, що вважається за доцільне включати в комплексну терапію ОА та НПЗ-гастропатій як альтернативний засіб.

У порівнянні із групою хворих, які застосовували диклофенак, встановлено, що набуметон (по 500 мг, двічі на добу, протягом місяця) сприяв достовірному покращенню показників гострофазових реакцій організму, значному зменшенню запального процесу у колінних суглобах визначеного за допомогою УЗ-дослідження, характеризувався задовільною переносимістю та відсутністю побічних дій, що дає можливість набуметон вважати препаратом вибору в лікуванні хворих на ОА.

Основні розділи даної глави викладені у таких працях:

1. Проценко Г.О. Досвід застосування Сінметону (набуметону) в клінічній практиці / Г. О. Проценко, К. А. Іванова // Травма. – 2011. – Т. 12, № 2. – С. 26–30. *(Автором проведено обстеження та лікування хворих, статистичну обробку матеріалу, сформульовано висновки, написано статтю та підготовлено до друку).*
2. Проценко Г.О. Альтернативний підхід до лікування остеоартрозу з коморбідними станами / Г. О. Проценко, К. А. Іванова // Ліки України. – 2013. – № 1 (167). – С. 84–88. *(Автором проведено обстеження хворих, статистичну обробку та аналіз отриманих даних, сформульовано висновки).*
3. Проценко Г.О. Оцінка ефективності препарату Інцена у лікуванні хворих на остеоартроз / Г. О. Проценко, К. А. Іванова, Н.С. Бойчук, В.В. Качур, В.В. Левченко // Укр. ревм. журн. – 2009. – № 3 (37). – Додаток № 1: Тези наукових доповідей V Національного конгресу ревматологів України (Київ, 7-9 жовтня 2009 р.) – С. 61-62. *(Автором проведено обстеження хворих на остеоартроз, аналіз отриманих результатів).*

4. Проценко Г.О. Оцінка ефективності та безпеки препарату Інцена у лікуванні хворих на остеоартроз / Г. О. Проценко, К. А. Іванова, В. В. Качур, С. О. Коваленко // Укр. ревм. журн. – 2011. – № 3 (45), Дод. № 1: Тези наук. доп. всеукр. наук.-практ. конф. Асоціації ревматологів України «Аутоімунні ревматичні хвороби: сучасні напрямки ранньої діагностики та лікування, моніторинг стану пацієнтів і попередження ускладнень», (Київ, 21–22 жовт. 2011 р.) – С. 15–16. *(Автором проведено обстеження хворих та аналіз отриманих результатів).*

5. Проценко Г.О. Оцінка ефективності та безпеки препарату синметону в лікуванні хворих на остеоартроз / Г. О. Проценко, К. А. Іванова, В. В. Качур, С. О. Коваленко // Укр. ревм. журн. – 2012. – № 3 (49), Дод. № 1: Тези наук. доп. всеукр. наук.-практ. конф. Асоціації ревматологів України «Інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань», (Київ, 25–26 жовт. 2012 р.) – С. 104. *(Автором проведено обстеження хворих, аналіз отриманих результатів).*

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕНОФІБРАТУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ В ПОЄДНАННІ З ДИСЛІПІДЕМІЄЮ

На сьогоднішній день остеоартроз є найбільш поширеним захворюванням суглобів, що уражає не менше 20% населення світу [54]. Часто пізня діагностика та малоефективна терапія призводять до зниження якості життя, тривалої втрати працездатності та інвалідизації особливо в осіб працездатного віку [14,38], а наявність супутньої дисліпідемії сприяє пришвидшенню даних процесів та погіршенню перебігу захворювання.

Доведено, що в основі патогенезу остеоартрозу лежить переважання катаболічних процесів над анаболічними, при цьому за допомогою визначених імпульсів хондроцити починають продукувати прозапальні цитокіни, які підвищують катаболічну активність хондроцитів. Центральна роль належить ІЛ-6, ФНП- α , які призводять до активації металопротеїназ, сприяють росту остеофітів та підвищують жорсткість субхондральної кістки, що, в свою чергу, стимулює деградацію суглобового хряща, замикаючи при цьому порочне коло [17].

Згідно даних літератури встановлена тісна кореляція між вмістом тригліцеридів та здатністю фагоцитів синтезувати ФНП- α [2], місцева продукція якого у вогнищі запалення забезпечує хемотаксис нейтрофілів, підсилює процеси фагоцитозу, їх дегрануляцію, продукцію та секрецію ними активних форм кисню [73,87]. Встановлений тісний взаємозв'язок між дисліпідемією у поєднанні із окисним стресом та ерозивними змінами хряща [23], асоціації дисліпідемії з більш важкими ураженнями суглобового хряща згідно даних артроскопії у пацієнтів на ОА, ускладненого вторинним синовітом [112]. Наявність дисліпідемії у хворих на ОА асоціюється із більш важчим ураженням суглобового хряща та рецидивуючими синовітами [128]. Дані факти

підтверджують необхідність пошуку нових, більш ефективних шляхів корекції дисліпідемії у пацієнтів ОА.

Встановлено, що у теперішній час одним із найбільш ефективних засобів корекції дисліпідемії, із безпосереднім впливом на рівень тригліцеридів є препарати фіброєвої кислоти (фенофібрат). Фенофібрат – гіполіпідемічний засіб із групи фібратів, який окрім антиатерогенного ефекту має властивість знижувати рівень деяких маркерів запалення, включаючи СРБ, ІЛ-6, фібриноген, що обумовлює їх призначення у хворих з ОА синовітом та супутньою дисліпідемією. Відомо, що більш потужний та тривалий гіполіпідемічний ефект досягається шляхом поєднаного застосування антисклеротичних засобів та холестеринзнижуючої дієти, тому в основній групі хворих із наявністю остеоартрозу синовіту та супутньої дисліпідемії використано цих два методи лікування (фенофібрат 250 мг одноразово на добу + дієтотерапія).

Обстежені хворі (n=110) були розподілені на дві групи (табл.4.1). Першу групу (основна) склали 30 хворих на остеоартроз та дисліпідемію, які окрім патогенетичного лікування застосовували фенофібрат по 250 мг, одноразово (по 1 капс. ввечері) з одночасним поєднанням із холестеринзнижуючою дієтою. У якості контрольної (ІІ група) обрано 80 пацієнтів на остеоартроз без порушень у ліпідному обміні, яким призначали лише патогенетичне лікування. Тривалість лікування становила 3 місяці.

Патогенетичне лікування передбачало застосування НПЗП (диклофенак по 50 мг чи набуметон по 500 мг двічі на добу). При наявності протипоказів до застосування НПЗП, а саме наявність НПЗП-гастропатії окремо виділено 20 хворих, яким призначали натуропатичний препарат системної дії - інцену по 10 крапель тричі на день.

По мірі необхідності всі пацієнти отримували засоби, що використовуються при лікуванні супутньої патології (антигіпертензивні препарати) та симптоматичне лікування.

Загальна характеристика хворих на остеоартроз в залежності від наявності дисліпідемії

Показники	I група (основна) ОА «+» ДЛП (n=30)	II група (контрольна) ОА «-» ДЛП (n=80)
Вік, роки	52,94±4,61	55,8±4,3
Стать:	30	80
• чоловіки, n (%)	24 (80%)	25 (31,3%)
• жінки, n (%)	6 (20%)	55 (68,7%)
Наявність синовіту, n (%)	30 (100%)	50 (62,5)
Тривалість захворювання, рр.	5,44±1,05	8,92±1,35
Рентгенологічна стадія, n (%):		
• I стадія	5 (16,7%)	40 (50%)
• II стадія	14 (46,6%)	27 (33,75%)
• III стадія	11 (36,7%)	13 (16,25%)

У проведеному дослідженні особливу увагу приділяли хворим (n=30) на ОА та дисліпідемію, в яких у процесі спостереження та застосування вище описаної схеми лікування відмічено достовірні позитивні зміни показників ліпідограми. На 14-16 день стаціонарного лікування відмічено достовірне зниження рівня загального холестерину на 12,62% ($5,47 \pm 0,31$, $p < 0,05$) і в подальшому ЗХС продовжував знижуватися на 16,29% ($5,24 \pm 0,43$, $p < 0,05$) у порівнянні із даними ЗХС ($6,26 \pm 0,25$) при первинному визначенні ліпідограми (табл. 4.2-4.3, рис.4.1).

**Динаміка показників ліпідограми
у хворих на ОА та синовіт при застосуванні фенофібрату**

Показники, ммоль/л	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін	M±SD	%, змін
ЗХС	6,26±0,25	5,47±0,31	– 12,62 '	5,24±0,43	– 4,27* ; – 16,29 '
ХС ЛПНЩ	3,82±0,27	3,04±0,26	– 20,42 '	2,63±0,37	– 13,49* ; – 31,15 '
ХС ЛПВЩ	1,2±0,15	1,45±0,21	+ 20,83 '	1,34±0,34	– 7,59* ; + 11,66 '
ТГ	2,76±0,25	1,85±0,36	– 32,67 '	1,78±0,37	– 3,78* ; – 35,57 '
ХС ЛПДНЩ	1,08±0,1	0,89±0,05	– 17,59 '	0,72±0,08	– 19,10* ; – 33,33'
КА	4,42±0,34	2,89±0,57	– 34,62 '	2,76±0,54	– 4,49* ; – 37,56 '

Примітка:

' – у порівнянні із даними до лікування;

* – у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Подібні позитивні зміни спостерігалися у динаміці змін ХС ЛПНЩ, що у порівнянні із даними до лікування 3,82±0,27 застосування фенофібрату та дієтотерапії сприяло його достовірному зниженню на 20,42% (3,04±0,26, $p<0,05$) на 14-15 день, на 31,15% (2,63±0,37, $p<0,02$) при кінцевому визначенні (табл. 5.2-5.3, рис.5.2).

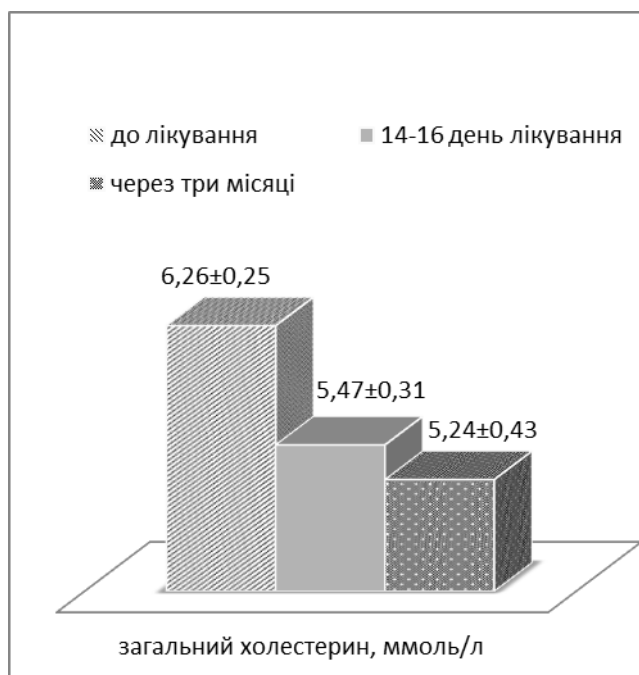


Рис. 5.1. Динаміка рівня ЗХС у хворих на ОА



Рис. 5.2. Динаміка рівня ХС ЛПНЩ у хворих на ОА

Що стосується показника ХС ЛПВЩ як при первинному так і при кінцевому визначенні його рівень перебував у межах норми та коливався від 1,34 до 1,54 ммоль/л (табл. 5.2-5.3, рис.5.3).

Виражена позитивна динаміка відмічена в процесі лікування гіполіпідемічним препаратом значень тригліцеридів, де на 14-16 день зменшення відбулося на 32,97% ($1,85 \pm 0,36$, $p < 0,05$), через три місяці лікування на 35,51% ($1,78 \pm 0,37$, $p < 0,01$) у порівнянні із даними до лікування ($2,76 \pm 0,25$) (табл. 5.2-5.3, рис.5.4).

Значення ХС ЛПДНЩ, у порівнянні із даними при поступленні $1,08 \pm 0,1$ знизилися на 17,59% ($0,89 \pm 0,05$, $p > 0,05$) на 14-16 день лікування і продовжували знижуватися надалі на 33,33% ($0,72 \pm 0,08$, $p < 0,01$) при кінцевому визначенні ліпідограми (табл. 5.2-5.3, рис.5.5).

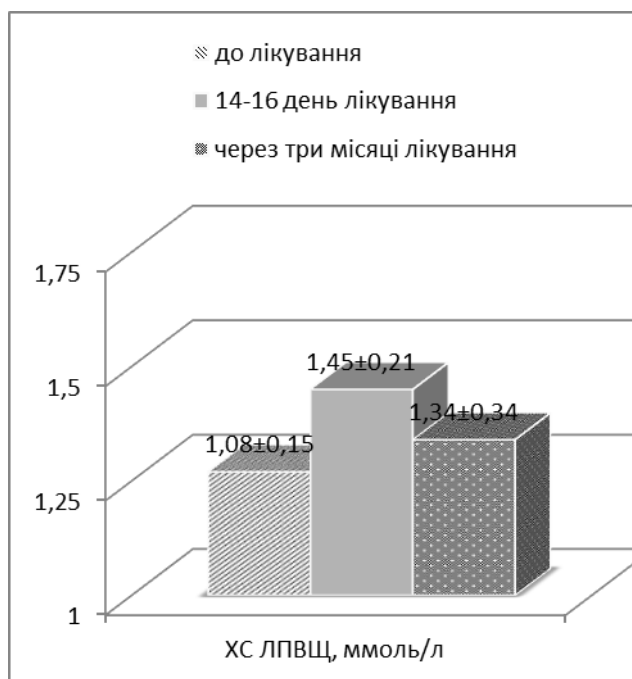


Рис. 5.3. Динаміка рівня ХС ЛПВЩ у хворих на ОА

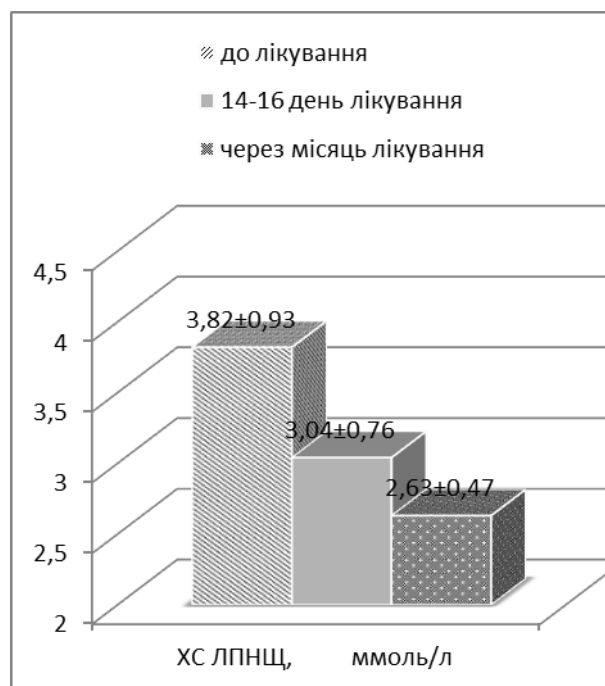


Рис. 5.4. Динаміка рівня тригліцеридів у хворих на ОА

При застосуванні протягом місяця фенофібрату по 250 мг одноразово на добу відмічено стійку тенденцію до зниження індексу атерогенності, який в процесі лікування зменшився на 34,62% ($2,89 \pm 0,57$, $p < 0,05$) на 14-16 день визначення показників ліпідограми і через три місяці на 37,56% ($2,76 \pm 0,54$, $p < 0,05$), у порівнянні із показниками до призначення вище пропонованої терапії $4,42 \pm 0,44$ (табл. 5.2-5.3, рис.5.6).

Таблиця 5.3

Динаміка показників ліпідограми у процесі лікування у хворих на остеоартроз

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	p
ЗХС	6,26±0,25	5,47±0,31'	p<0,05	5,24±0,43*	p>0,05 p<0,05
ХС ЛПНЩ	3,82±0,27	3,04±0,26'	p<0,05	2,63±0,37*	p>0,05 p<0,02
ХС ЛПВЩ	1,2±0,15	1,45±0,21'	p>0,05	1,34±0,34*	p>0,05 p>0,05

Продовження табл. 5.3

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування		
	M±SD	M±SD	p	M±SD	p	
ХС ЛПДНЩ	1,08±0,1	0,89±0,05'	p<0,05	0,72±0,08*	p<0,05	p<0,05
КА	4,42±0,34	2,89±0,57'	p<0,05	2,76±0,54*	p>0,05	p<0,02

Примітка:

' – у порівнянні із даними до лікування;

* – у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

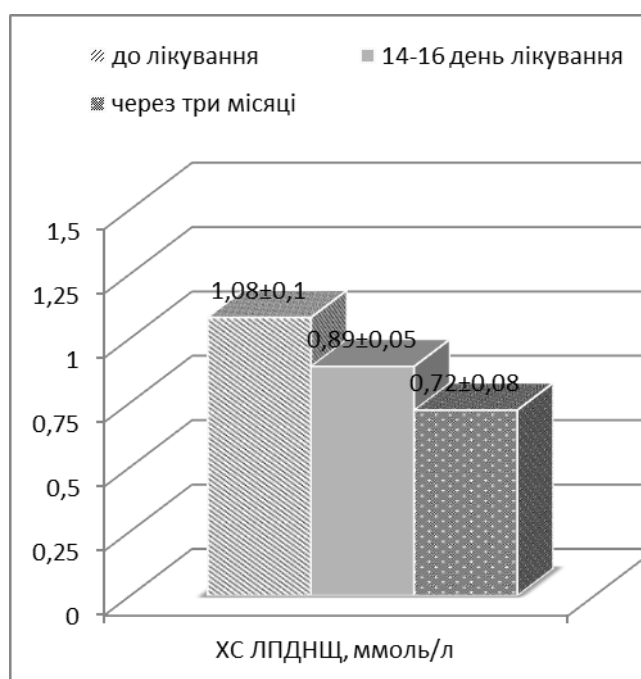


Рис. 5.5. Динаміка рівня
ХС ЛПДНЩ у хворих на ОА

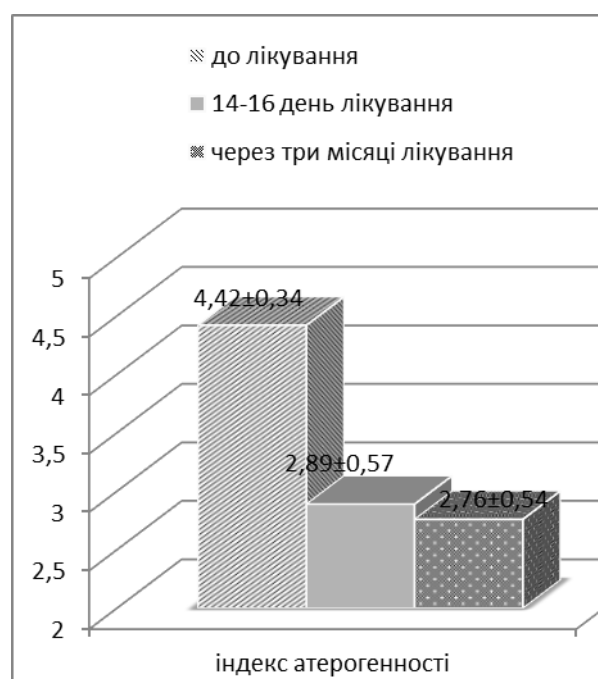


Рис. 5.6. Динаміка рівня
індексу атерогенності

Встановлено, що застосування гіполіпідемічної терапії у вигляді фенофібрату у комплексі із дієтотерапією сприяє достовірним зниженням атерогенних фракцій ліпідів у максимальних своїх значеннях як в кінці курсу лікування так і через три місяці застосування.

Неодноразово доведено, що антиатерогенні засоби мають і ряд плейотропних властивостей: протизапальна дія, вазодилатація, антиоксидантні та антиагрегантні ефекти, тому ми вирішили дослідити їх вплив на перебіг

остеоартрозу, динаміку основних показників суглобового статусу, разом з тим оцінюючи оцінку ефективності лікування та переносимості препарату.

Оцінка динаміки важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne (табл.5.4), показала, що у хворих до лікування переважала виражена важкість гонартрозу, проте в процесі лікування відмічено достовірне зниження на 14-15 день лікування лише у групі із наявністю дисліпідемії на 19,3% ($8,83 \pm 1,26$, $p < 0,05$), через три місяці достовірні зміни отримані в обох групах – в основній на 37,6% ($6,84 \pm 1,27$, $p < 0,01$), контрольній на 26,7% ($7,65 \pm 1,36$, $p < 0,02$).

Суглобовий статус і його динаміка в процесі лікування оцінювалася згідно даних больового, суглобового, запального індексів, а також локального статусу суглобів, що представлено у таблицях 5.4-5.5.

Таблиця 5.4

Оцінка важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne у хворих на ОА та дисліпідемію

Ступінь важкості гонартрозу, n=30	До лікування		На 14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабка (1-4)	-	-	-	-	1	3,34
Середня (5-7)	8	26,66	11	36,66	16	53,33
Виражена (8-10)	11	36,66	9	30	13	43,33
Значно виражена (11-13)	7	23,34	9	30	-	-
Різко виражена (>14)	4	13,34	1	3,34	-	-
Середній бал	$12,25 \pm 1,26$		$8,95 \pm 1,26^{\circ}$ $p > 0,05$		$6,84 \pm 1,27^{***\circ}$ $p < 0,01$	

Примітка:

$^{\circ}$ - у порівнянні із даними при поступленні;

* $p < 0,05$ – достовірність ознаки у порівнянні із даними до лікування;

*** $p < 0,01$ – достовірність ознаки у порівнянні із даними до лікування.

Таблиця 5.5

**Оцінка важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne у хворих на ОА без
ознак порушення ліпідного обміну**

Ступінь важкості гонартрозу, n=80	До лікування		На 14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Слабка (1-4)	-	-	-	-	-	-
Середня (5-7)	14	17,5	28	35	44	55
Виражена (8-10)	37	46,25	24	30	29	36,25
Значно виражена (11-13)	22	27,5	23	28,75	7	8,75
Різко виражена (вище 14)	7	8,75	5	6,25	-	-
Середній бал	9,73±1,06		8,52±1,14 ° t=0,77 p>0,05		7,65±1,36 ° t=1,21 p>0,05	

Примітка:

° - у порівнянні із даними при поступленні.

Больовий індекс в процесі проведеного лікування зменшився через 14-16 днів лікування на 0,89 балів (58,88%, $p<0,01$) у I-ій групі, на 0,36 (17,22%, $p>0,05$) у II-ій, через три місяці лікування на 2,45 (76,32%, $p<0,001$) у I-ій групі та у II-ій на 1 бал (47,85%, $p>0,05$). Динаміка суглобового індексу була наступною – зменшення відбулося на 0,04 бали (3,08%, $p>0,05$) у хворих контрольної групи на 14-16 день спостереження та на 0,64 (49,23%, $p>0,05$) через три місяці, в основній групі хворих позитивна динаміка більш виражене зниження відбулося на 0,88 (53,69%, $p>0,05$) та 1,63 (80,29%, $p<0,05$) відповідно (табл.5.6).

Таблиця 5.6

**Динаміка змін больового, суглобового та запального індексів
у хворих на ОА у процесі лікування**

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	p	M±SD	p
<i>I група (основна) – ОА «+» ДЛП «+» фенофібрат (n=30)</i>					
Больовий індекс	3,21±0,47	1,32±0,53	p<0,01	0,76±0,53	p>0,05 p<0,001
Суглобовий індекс	2,03±0,83	0,94±0,34	p<0,05	0,40±0,14	p>0,05 p>0,05
Запальний індекс	2,43±0,52	1,01±0,38	p<0,05	0,35±0,38	p>0,05 p<0,001
<i>II група (контрольна) – ОА «-» ДЛП «-» фенофібрат (n=80)</i>					
Больовий індекс	2,09±0,74	1,73±0,33	p>0,05	1,09±0,23	p>0,05 p>0,05
Суглобовий індекс	1,3±0,37	1,26±0,27	p>0,05	0,66±0,34	p>0,05 p>0,05
Запальний індекс	1,45±0,85	1,31±0,38	p>0,05	0,63±0,68	p>0,05 p>0,05

Примітка:

' – у порівнянні із даними до лікування;

* – у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Динаміка запального індексу характеризувалася зниженням показника в обох групах: через 14-16 день на 1,42 (58,44%, p<0,05) в основній групі та на 0,14 (9,66%, p>0,05) в контрольній групі, через три місяці на 2,08 (85,59%, p<0,01) та на 0,82 (56,55%, p>0,05), відповідно (табл.5.6).

Відмічено зниження інтенсивності болю у суглобах по шкалі ВАШ (рис.5.7) у більшості пацієнтів починаючи з першого дня лікування і

продовжувалось протягом усього періоду спостереження. В середньому цей показник знизився на 25,48% ($39,28 \pm 6,91$, $p > 0,05$) та на 44,1% ($29,42 \pm 7,83$, $p < 0,05$) у групі хворих, що отримувала патогенетичну терапію, у групі пацієнтів із наявністю дисліпідемії та застосуванням фенофібрату інтенсивність болю достовірно зменшилася на 36,7% ($36,54 \pm 7,34$, $p < 0,05$) на 14-16 день, через три місяці на 51,9% ($27,71 \pm 6,23$, $p < 0,01$).

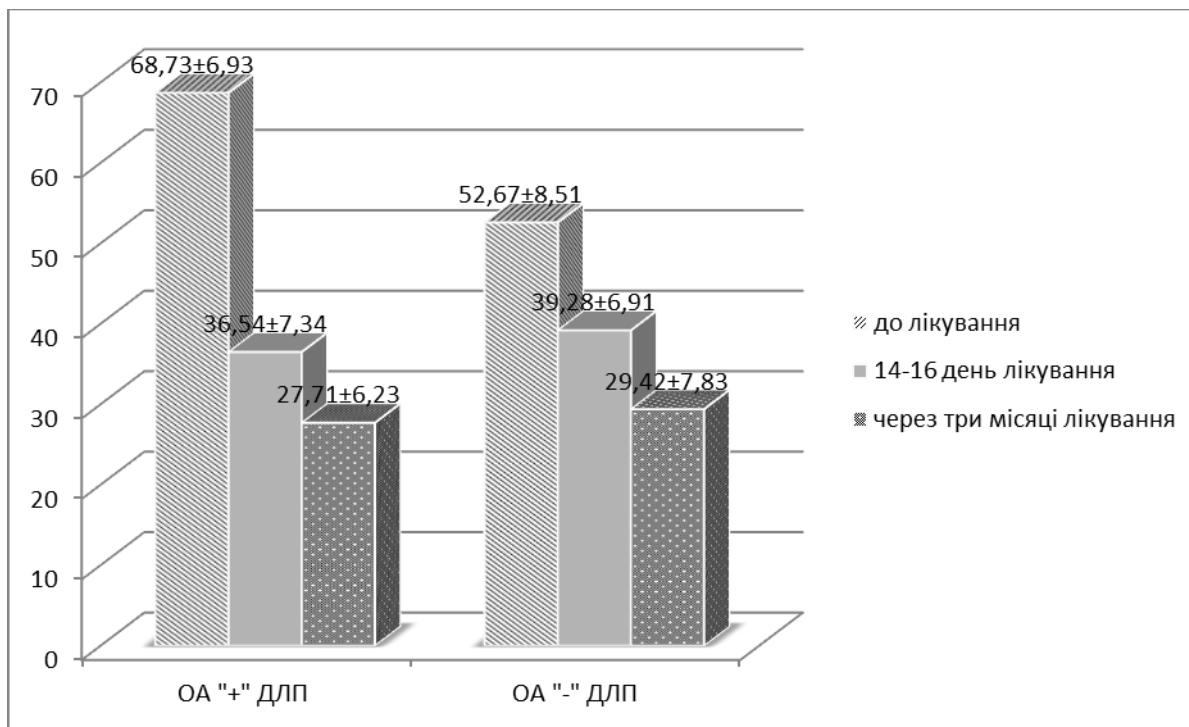


Рис. 5.7 Оцінка болю за шкалою Visual Analogue Scale в залежності від схеми лікування хворих на ОА та синовіт

Загалом при використанні НПЗП в ревматології, особливо при заміні препарату іншим, необхідно враховувати, що розвиток протизапального ефекту відстає за часом від анальгезуючого. Останній спостерігається в перші години, в той час як протизапальний через 10-14 днів регулярного прийому.

Щодо динаміки обсягу згинання в колінному суглобі (КС) (табл.5.7) достовірних змін нами не отримано, проте спостерігалася чітка тенденція до підвищення цього показника в обох групах. В І-й групі внаслідок застосування фенофібрату достовірно збільшився обсяг згинання в правому колінному

суглобі (ПКС) на 12,48% ($125,2 \pm 3,2$, $p < 0,05$), в лівому колінному суглобі (ЛКС) на 8,18% ($122,9 \pm 4,1$, $p > 0,05$) через 14-16 днів лікування, через три місяці на 11,19% ($127,1 \pm 2,3$, $p < 0,01$) та 9,95% ($124,9 \pm 2,6$ ($p < 0,05$), відповідно. В II-ій групі на початку обсяг згинання був менший ніж у I-ій групі на 3,5% ($115,3 \pm 4,1$) у ПКС на 2,82% ($116,7 \pm 6,3$) у ЛКС, проте відмічалась недостовірною позитивна динаміка в ході лікування у групі контролю, де відмічено підвищення на 1,31% ($117,4 \pm 4,8$) у ПКС та 0,17% ($116,9 \pm 4,5$) у ЛКС при вторинному визначенні та на 1,74% ($117,2 \pm 4,2$) у ПКС та 1,54% ($118,5 \pm 3,7$) у ЛКС через три місяці після проведеного лікування (табл.5.7).

Таблиця 5.7

Динаміка обсягу згинання суглобів в процесі лікування

Обсяг згинання в КС, °	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін р	M±SD	%, змін Р
<i>I група (основна) – ОА «+» ДЛП «+» фенофібрат (n=30)</i>					
Правий КС	113,4±5,3	125,2±3,2	+ 12,48' р<0,05	127,1±2,3	+1,51* р>0,05 +14,19' р<0,01
Лівий КС	113,6±4,8	122,9±4,1	+8,18' р>0,05	124,9±2,6	+1,63* р>0,05 +9,95' р<0,05
<i>I група (контрольна) – ОА «-» ДЛП «-» фенофібрат (n=80)</i>					
Правий КС	115,2±4,1	117,4±4,8	+1,91' р>0,05	117,2±4,2	+0,17* р>0,05 +1,14' р>0,05
Лівий КС	116,7±6,3	116,9±4,5	+0,27' р>0,05	118,5±3,7	+1,37* р>0,05 +1,54' р>0,05

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Ефективність протизапальної дії комплексної терапії оцінювали за допомогою проведення УЗД суглобів до лікування та через місяць застосування фенофібрату. Аналізували наступні суглобові структури: суглобові поверхні (зміни поверхні субхондральної кістки – наявність кист, ерозій, інших дефектів), суглобові щілини, синовіальна оболонка, навколосуглобові м'які тканини, наявність випоту, зміни зв'язкового апарату та деякі інші параметри.

За даними УЗД на початку дослідження всі хворі мали ознаки синовіту (наявність випоту в порожнині суглоба), за рахунок чого підтверджується роль запального компонента в розвитку остеоартрозу, за даними інструментального дослідження (УЗД) (табл.5.8).

Відмічено позитивну динаміку, що полягала у зменшенні проявів синовіту у хворих обох групах. Оцінювали кількість випоту у верхньому завороті колінних суглобів (рис.5.9): у групі контролю кількість випоту зменшилася на 18,5 мл (39,96%, $p<0,05$) через 14-16 днів лікування та через місяць на 28,8 мл (62,22%, $p<0,01$), в основній групі відмічено зменшення випоту на 27,5 мл (48,74%, $p<0,01$) та на 44,2 мл (79,34%, $p<0,001$), відповідно (табл. 5.8-5.9).

Таблиця 5.8

УЗД-зміни колінних суглобів у процесі лікування хворих на ОА

Синовіт	До лікування		14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>I група (основна) – ОА «+» ДЛП «+» фенофібрат (n=30)</i>						
наявність синовіту	30	100	23	76,6	18	22,5
- одnobічний	6	20	21	70	15	50
- двобічний	24	80	7	23,3	3	10
<i>II група (контрольна) – ОА «-» ДЛП «-» фенофібрат (n=50)</i>						
наявність синовіту	50	100	28	56	22	44
- одnobічний	36	72	21	42	18	36
- двобічний	14	28	7	14	6	12

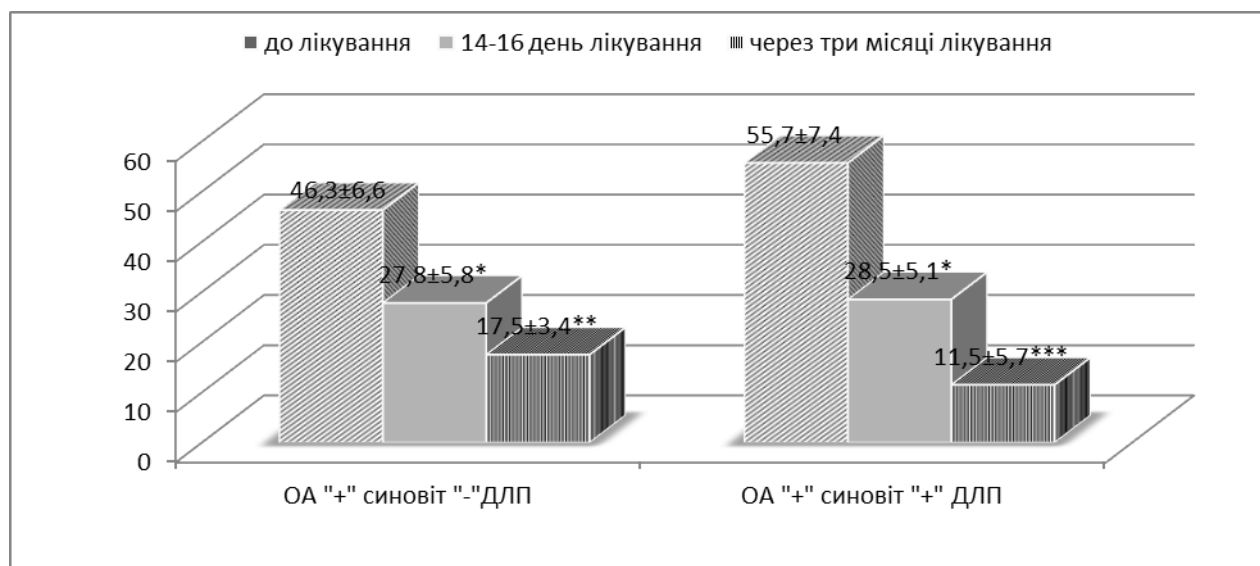


Рис. 5.8. Динаміка випоту в колінних суглобах, у верхньому завороті (мл)

Примітка:

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – достовірність ознаки у порівнянні із даними до лікування.

Таблиця 5.9

Динаміка кількості випоту в колінних суглобах у верхньому завороті

Ознака, мл	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін р	M±SD	%, змін Р
<i>I група (основна) – ОА «+» ДЛП «+» фенофібрат (n=30)</i>					
К-сть випоту, мл	55,7±7,4	28,5±5,1	+48,83' p<0,01	11,5±5,7	+59,64* p<0,05 +79,35' p<0,001
<i>II група (контрольна) – ОА «-» ДЛП «-» фенофібрат (n=50)</i>					
К-сть випоту, мл	46,3±6,6	27,8±5,8	+39,96' p<0,05	17,5±3,4	+37,05* p>0,05 +62,2' p<0,001

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Патогномонічних лабораторних ознак, характерних для остеоартрозу – не існує. Тим не менше, визначення лабораторних показників здійснюють з метою визначення активності запального процесу та ефективності проведеного лікування, до таких показників відноситься ШОЕ, СРП, ІЛ-6, ФНП-α (табл.5.10-5.11).

Таблиця 5.10

Динаміка лабораторних показників СРБ та ШОЕ у процесі лікування при застосуванні фенофібрату у хворих на ОА

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін	M±SD	%, змін
<i>I група (основна) – ОА «+» ДЛП «+» фенофібрат (n=30)</i>					
ШОЕ, мм/год	22,24±3,91	16,37±5,42	-26,39' p>0,05	11,38±6,73	-30,48* -48,83' p>0,05 p<0,05
СРП, г/л	11,85±2,62	6,94±1,64	-41,43' p<0,05	3,96±3,04	-42,94* -6,58' p>0,05 p<0,001
<i>II група (контрольна) – ОА «-» ДЛП «-» фенофібрат (n=80)</i>					
ШОЕ, мм/год	27,84±7,2	20,05±6,84	-27,93' p>0,05	15,98±5,36	-20,3* -42,56' p>0,05 p<0,05
СРП, г/л	8,69±3,43	5,97±2,56	-31,54' p>0,05	4,52±3,28	-24,2 -48,17' p>0,05 p<0,05

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

При аналізі лабораторних показників крові до та після лікування в обох досліджуваних групах спостерігалась позитивна динаміка щодо зменшення лабораторних показників активності запалення. Так, в цілому відмічено достовірне зниження ШОЕ на 5,87 мм/год (26,39%, p>0,05), рівень СРП на 4,91

г/л (41,43%, $p>0,05$) у I-й групі, у II-й групі ШОЕ на 7,77 мм/год (27,93%, $p>0,05$) та на 2,75 (31,54%, $p>0,05$) під час другого проведення лабораторного аналізу. Через три місяці лікування спостерігалось зниження ШОЕ на 48,83% ($11,3\pm 2,73$, $p<0,05$), СРБ на 64,58% ($3,36\pm 1,04$, $p<0,01$) у групі хворих на остеоартроз та дисліпідемію, проти групи із відсутністю порушень у обміні ліпідів, де ШОЕ зменшилося на 42,56% ($15,98\pm 5,36$, $p<0,05$), СРБ на 48,17,3% ($4,52\pm 1,28$, $p<0,05$).

Таблиця 5.11

Динаміка лабораторних показників ІЛ-6 та ФНП-α у процесі лікування при застосуванні фенофібрату у хворих на ОА

Показники	До лікування	14-16 день лікування		Через три місяці лікування	
	M±SD	M±SD	%, змін	M±SD	%, змін
<i>I група (основна) – ОА «+» ДЛП «+» фенофібрат (n=30)</i>					
ІЛ-6, пг/мл	12,35±2,82	9,95±2,36	– 19,43' $p>0,05$	8,85±1,67	– 11,05* – 28,34' $p>0,05$ $p>0,05$
ФНП-α, пг/мл	10,34±1,75	8,38±1,94	– 18,95' $p>0,05$	7,15±1,74	– 14,78* – 30,85' $p>0,05$ $p>0,05$
<i>II група (контрольна) – ОА «-» ДЛП «-» фенофібрат (n=80)</i>					
ІЛ-6, пг/мл	11,79±2,23	10,64±1,49	– 9,15' $p>0,05$	9,04±1,11	– 15,04* – 23,32' $p>0,05$ $p>0,05$
ФНП-α, пг/мл	9,29±1,71	8,88±2,03	– 4,41' $p>0,05$	4,52±3,28	– 1,35* – 5,71' $p>0,05$ $p>0,05$

Примітка:

' – %, покращення результатів у порівнянні із даними до лікування;

* – %, покращення результатів у порівнянні із даними отриманих на 14-16 день лікування.

Загалом рівень ФНП-α у кінці спостереження становив $7,15\pm 1,74$, що свідчить про його зниження на 30,85% у порівнянні із даними до лікування, у той час у групі без призначення фібратів зниження відбувалося на 5,71

($8,76 \pm 1,39$, $p > 0,05$). Щодо змін ІЛ-6 особливої різниці в процесі лікування у групах між собою відмічено не було.

Позитивну динаміку відмічено при дослідженні прозапальних цитокінів, проте отримані результати у контрольній групі хворих були недостовірні і проявлялися зниженням рівня ФНП- α на 4,41% ($8,88 \pm 2,03$, $p > 0,05$) та ІЛ-6 на 9,75% ($10,64 \pm 1,49$, $p > 0,05$) на 14-16 день лікування, на противагу основної групи хворих із застосуванням фенофібрату, де спостерігалися зниження ФНП- α на 18,95% ($8,38 \pm 1,94$, $p < 0,05$), ІЛ-6 на 19,43% ($9,95 \pm 2,36$, $p > 0,05$). Підвищення показників СРП, ФНП- α , ІЛ-6, ШОЕ при первинному визначенні лабораторних показників підтверджує визначаючу роль наявності запального процесу в прогресуванні ОА у пацієнтів з синовітами (табл.5.11)

Оцінка ефективності лікування за допомогою опитування пацієнтів представлена на рисунках 4.9-4.10. Зокрема, «покращення» відмічали – 40% ($n=12$) хворих І-ої групи та 77,5% ($n=62$) хворих ІІ-ої групи, «значне покращення» – 60% ($n=18$) у І-ій групі та 18,8% ($n=15$) в ІІ-ій групі, «без змін» – 3,7% ($n=3$) у пацієнтів ІІ-ої групи, що свідчить про ефективне застосування комбінації НПЗП та фібратів у лікуванні хворих на ОА колінних суглобів з синовітами та супутньою дисліпідемією (рис.5.9-5.10).

Таким чином, покращення різного ступеня вираженості вдалось досягти у більшості хворих, зокрема досягнуто позитивного лікувального ефекту по відношенню до основних проявів ОА, таких як біль, обмеження рухомості та згідно даних УЗД – зменшення явищ синовіту.

У групі хворих на ОА та дисліпідемію спостерігалась краща переносимість лікування: а саме у 70% визначалася як «добра», у 30% хворих – «задовільна». 56,6% хворих ІІ-ої групи відмічали переносимість препарату як «добру», 36,7% – «задовільну», а 6,7% – «незадовільну», крім цього двоє пацієнтів другої групи відзначали скарги на диспепсію на другому тижні прийому, що зникла при додаванні до лікування блокаторів протонної помпи (омепразол по 20 мг, двічі на добу).

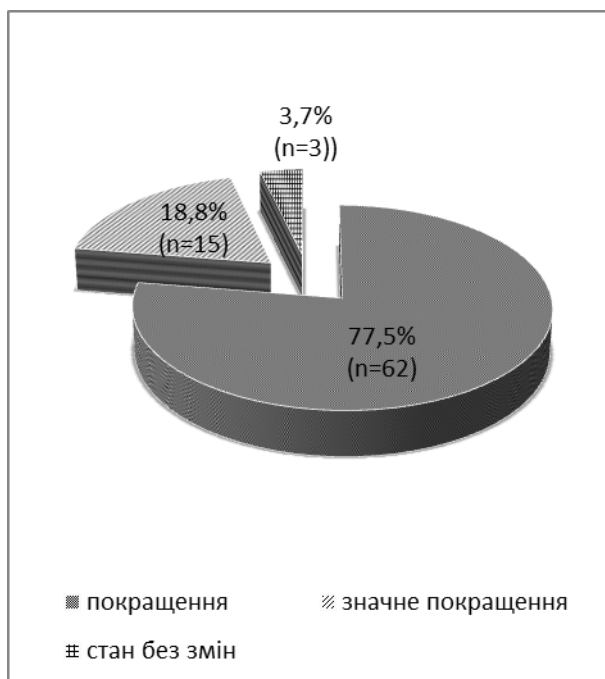


Рис. 5.9. Оцінка ефективності лікування у хворих на остеоартроз та дисліпідемію

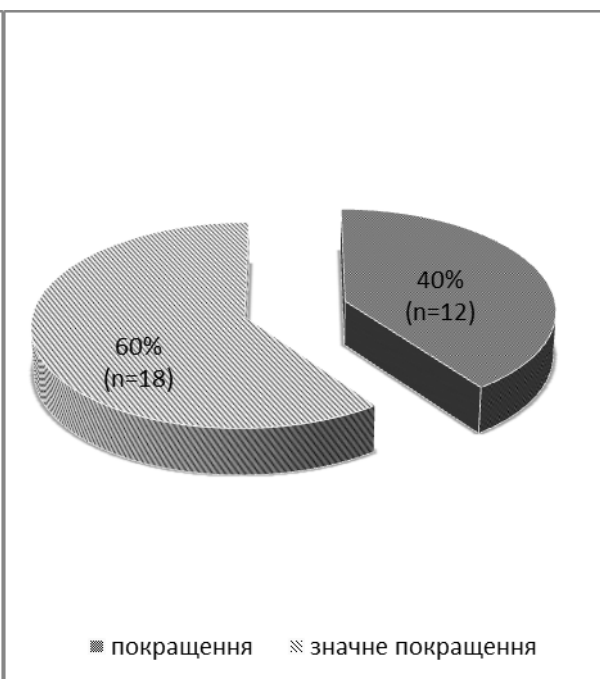


Рис. 5.10. Оцінка ефективності лікування у хворих на остеоартроз без дисліпідемії

Оцінка переносимості терапії при лікуванні хворих на ОА при наявності чи відсутності дисліпідемії наведено на рисунку 5.11-5.12.

Таким чином, у хворих на ОА часто виявляється дисліпідемія, що характеризується не тільки порушеннями у ліпідному обміні крові, але і асоціюється з більш несприятливим клінічним перебігом ОА. Патогенетично обґрунтоване застосування комплексної терапії, що полягає у призначенні гіполіпідемічної терапії у поєднанні із використанням фенофібрату та холестеринзнижуючої дієти дозволить зменшити не тільки ризик серцево-судинних подій у зв'язку із позитивним його впливом на ліпіди сироватки крові, цитокіни, але і забезпечить хорошу переносимість та достатню ефективність лікування, забезпечить більш сприятливий перебіг остеоартрозу та синовіту.

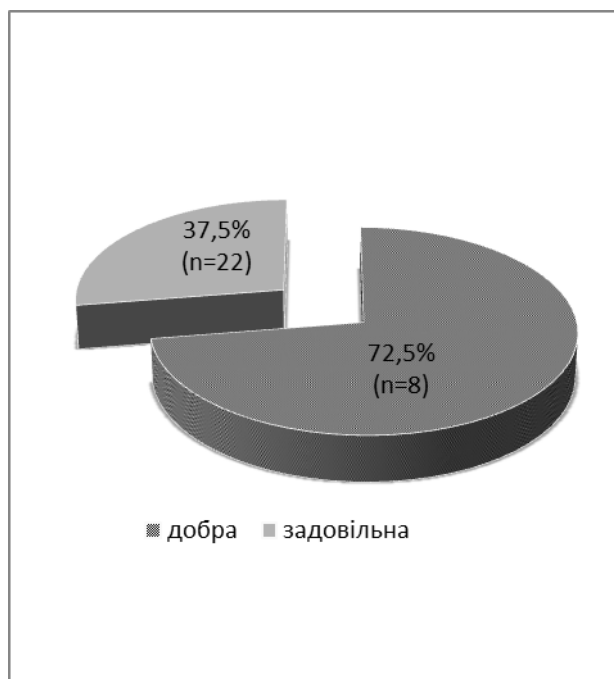


Рис. 5.11. Оцінка переносимості лікування у хворих на остеоартроз та дисліпідемію

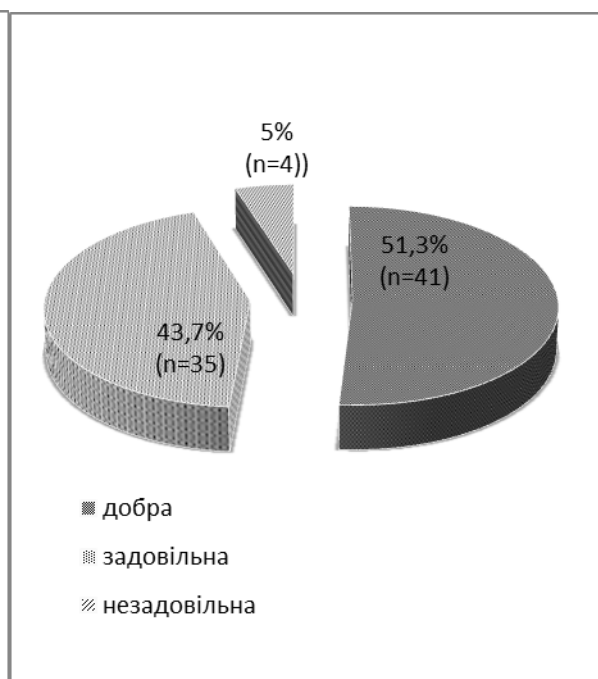


Рис. 5.12. Оцінка переносимості лікування у хворих на остеоартроз без дисліпідемії

РЕЗЮМЕ. Встановлено, що у хворих на остеоартроз, синовіт та дисліпідемію застосування засобу фіброєвої кислоти (фенофібрату, по 250 мг 1 раз добу) сприяло достовірному зниженню ЗХС на 12,62% ($5,47 \pm 0,31$, $p < 0,05$) на 14-16 день спостереження та на 16,29% ($5,24 \pm 0,43$, $p < 0,05$) через три місяці, ХС ЛПНЩ на 20,42% ($3,04 \pm 0,26$, $p < 0,05$) та на 31,15% ($2,63 \pm 0,37$, $p < 0,02$), тригліцеридів на 32,97% ($1,85 \pm 0,36$, $p < 0,05$) та на 35,51% ($1,78 \pm 0,37$, $p < 0,01$), ХС ЛПДНЩ на 17,59% ($0,89 \pm 0,05$, $p > 0,05$) та на 33,33% ($0,72 \pm 0,08$, $p < 0,01$), індексу атерогенності на 34,62% ($2,89 \pm 0,57$, $p < 0,05$) та на 37,56% ($2,76 \pm 0,54$, $p < 0,05$), відповідно. Встановлено, що застосування гіполіпідемічної терапії у вигляді фенофібрату у комплексі із дієтотерапією сприяє достовірним зниженням атерогенних фракцій ліпідів у максимальних своїх значеннях як в кінці курсу лікування так і через три місяці застосування, отримані результати свідчать про ефективність проведення гіполіпідемічної терапії.

Неодноразово доведено, що антиатерогенні засоби мають і ряд плейотропних властивостей: протизапальну дію, властивості вазодилатації,

антиоксидантні та антиагрегантні ефекти, що у проведеному дослідженні проявлялися достовірним змінам індексу M.Lequesne, що в процесі лікування зменшився на 19,3% ($8,83 \pm 1,26$, $p < 0,05$) та на 37,6% ($6,84 \pm 1,27$, $p < 0,01$) через три місяці. Інтенсивність болю в суглобах, що оцінена за шкалою ВАШ достовірно знизилася на 36,7% ($36,54 \pm 7,34$, $p < 0,05$) та на 51,9% ($27,71 \pm 6,23$, $p < 0,01$), разом з тим знизилися прояви больового, суглобового та запального індексів, значно підвищилися обсяги рухів у суглобах.

За даними УЗД встановлено, що з більш вищою достовірністю виявлено зменшення кількості випоту у верхньому завороті колінних суглобів: у групі контролю кількість випоту зменшилася на 18,5 мл ($p < 0,05$) через 14-16 днів лікування та через місяць на 28,8 мл ($p < 0,01$), в основній групі відмічено зменшення випоту на 27,5 мл ($p < 0,01$) та на 44,2 мл ($p < 0,001$), відповідно.

При лабораторній оцінці визначення ефективності фенофібрату – встановлено його позитивний вплив на рівні ШОЕ та СРП, змін ІЛ-6, та ФНП- α .

Отже, у хворих на ОА часто виявляється дисліпідемія, що характеризується не тільки порушеннями у ліпідному обміні крові, але і забезпечує більш несприятливий клінічний перебіг ОА. Патогенетично обґрунтоване застосування комплексної терапії, що полягає у призначенні гіполіпідемічної терапії у поєднанні із використанням фенофібрату та холестеринзнижуючої дієти дозволить зменшити не тільки ліпіди сироватки крові, цитокіни, але і забезпечить хорошу переносимість та достатню ефективність лікування, більш сприятливий перебіг захворювання.

Основні розділи даної глави викладені у таких працях:

1. Проценко Г.О. Застосування фібратів у хворих на остеоартрит із супутньою дисліпідемією / Г. О. Проценко, К. А. Іванова // Укр. ревм. журн. - 2013. – № 1 (51). – С. 56-60. *(Автором проведено обстеження хворих та аналіз отриманих результатів, підготовлено статтю до друку).*

2. Мітченко О.І. Актуальні питання лікування хворих на остеоартрит на фоні комбінованої дисліпідемії / О. І. Мітченко, Г. О. Проценко, К. А. Іванова, А. С. Козлюк // Укр. ревм. журн. – 2014. – № 2 (56). – С. 19–23. *(Автором проведено обстеження хворих, аналіз отриманих результатів).*

3. Проценко Г.О. Особливості лікування пацієнтів з остеоартритом на фоні дисліпідемії / Г. О. Проценко, К. А. Іванова, В. В. Качур, С. О. Коваленко, Н. С. Бойчук // Укр. ревм. журн. – 2013. – № 3 (53), Дод. № 1: Матеріали VI Нац. конгр. ревматологів України, (Київ, 19–21 листоп. 2013 р.) – С. 150–151. *(Автором проведено обстеження хворих та статистичний аналіз отриманих результатів).*

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Серед ревматичних захворювань остеоартроз (ОА) посідає перше місце у світі, а в країнах Європи – друге після ішемічної хвороби серця (ІХС) і цереброваскулярних захворювань і виявляється у 10-20% дорослих, а в похилому і старечому віці – у 70-80%, в Україні на дану патологію хворіє 3,5 млн. населення. Значна поширеність захворювання, рання інвалідизація на тлі зниження якості життя надає проблемі ОА особливої актуальності [12,33].

На сьогоднішній день спостерігається невпинний ріст захворюваності та смертності, як наслідок захворювань, патогенетично обумовлених розвитком атеросклерозу. Пов'язані з атеросклерозом і атеротромбозом проблеми є провідними причинами захворюваності і смертності у всьому світі. За даними ВООЗ 147 млн. чоловік в світі страждають від високого рівня холестерину в крові, а щорічно 17 млн. вмирають, через захворювання спричиненими підвищеним його рівнем. Дисліпідемію (ДЛП) розглядають в якості основного чинника розвитку атеросклерозу [10,13,14].

Протягом останнього десятиріччя проблемі дисліпідемії і пов'язаного з ним ожиріння присвячена велика кількість досліджень, що зумовлено розповсюдженістю та прогресуванням даних патологічних станів [4,8,23,26]. На тлі превентивних заходів у 65% населення Північної Америки, 40% жителів Великої Британії та 50% Німеччини спостерігається ожиріння чи надмірна маса тіла [11, 14, 31]. В 2008 році доля українців старше 45 років з надмірною масою тіла склала близько 82%, а осіб з ожирінням – 52% [16,11,32]. Висока розповсюдженість даних патологічних станів послужила вивченню особливостей клінічних та структурно-морфологічних змін уражень колінних суглобів у хворих на ОА і синовіт та супутньою ДЛП.

Обстежено 110 хворих на ОА та синовіт, віком загальної групи $55,8 \pm 8,3$ рр., переважала частка жінок 71,8% (n=79). Хворі були розподілені групи: у

першій групі (основній) обстежено 30 (27,3%) хворих на ОА синовіт та дисліпідемію, контрольну (II) групу становили 80 (72,7%) пацієнтів на ОА синовіт та відсутністю ознак порушення ліпідного спектру крові (табл. 2.1).

Поширеність пошкодження артритом колінних суглобів збільшується з кожним роком як серед чоловіків так і серед жінок віком 50-80 років, одними із основних факторів ризику ОА є вік, стать, спадковість, вродженні дисплазії сполучної тканин, у жінок, крім цього, гормональні порушення, проте причини виникнення даного захворювання на сьогоднішній день, до кінця не встановлені [12,19,27,28].

Визначальну роль травми та механічних пошкоджень колінних суглобів в етіології ОА вирізняють багато дослідників [16,18,27], проте вважати це як посттравматична хвороба, не завжди доцільно. Фактори ризику, ймовірно чинять додатковий вплив: наприклад ураження колінних суглобів частіше виявляються після меніскотомії, під час спортивних тренувань (баскетбол, футбол) відмічаємо тривале навантаження на них, важливим моментом є професійні особливості роботи (фермери, навантажувальники, малярі, шахтери, столяри та ін.) [9,12,19,29]. У проведеному дослідженні травми та механічним пошкодженням, як факторів ризику відведено 20% (n=16) пацієнтів на ОА, дещо рідше зустрічалася професійна шкідливість 13,75% (n=11).

В останні роки показано, що ожиріння є однією з основних причин розвитку остеоартрозу [160], доведено, що особи з надмірною масою тіла мають високий ризик ураження ОА колінних суглобів у порівнянні із пацієнтами із задовільною масою тіла [18,11,16]. Фахівці вже підраховали, що кожні зайві 5 кілограмів збільшує ризик розвитку остеоартрозу в півтора рази [4,15,23]. У хворих на ОА надлишкова маса тіла відмічалася у 53 пацієнтів, з них у 29 (у 96,6% із основної групи) спостерігалися ознаки дисліпідемії. Згідно з результатами епідеміологічного дослідження, проведеного в США, у жінок з надмірною масою тіла та ІМТ від 30-35 ризик ОА у 4 рази вищий у порівнянні із ІМТ до 25 [11,18,31,27]. Нами доведено, що надлишкова маса тіла в осіб жіночої статті мала міцний кореляційний зв'язок із тривалістю захворювання

($r=+0,7$, $p<0,05$), що свідчить про переважання частки саме жінок у захворюваності остеоартрозом.

За даними літератури відомо, що у чоловіків із надмірною масою тіла ризик захворювання на ОА підвищувався в 4,8 разів порівняно із чоловіками із нормальною масою тіла [11,27,28]. У нашому дослідженні встановлено, що надлишкова маса тіла у чоловіків мала значний ($r=+0,5$, $p<0,05$) кореляційний зв'язок із наявністю шкідливих звичок, а саме із палінням та вживанням надмірної кількості алкогольних напоїв. Вчені Лейденського університету проаналізували вплив алкоголю на ризик розвитку захворювання серед пацієнтів, враховуючи такі фактори ризику захворювання як вік, стать, ІМТ і куріння [2]. Було відмічено, що споживання алкогольних напоїв у помірних кількостях асоціювалося зі значно меншим ризиком розвитку остеоартрозу, ревматоїдного артриту, спондилоартропатії, псоріатичного і реактивного артриту, на відмінну від пацієнтів, які зловживали алкоголем, де було отримано протилежний ефект, а саме підвищену ймовірність розвитку ОА, а також прогресування клінічної симптоматики та підвищену кількість рецидивів патологічного процесу, з більш важчими своїми проявами захворювання на ґрунті поєднання із ДЛП [4,13,15].

ОА відносять до захворювань з високим рівнем коморбідності [107, 140], причому встановлено, що пацієнти з ОА мають значно вищий ризик розвитку супутньої патології, ніж пацієнти, які ним не страждають [121]. Як правило, у хворого ОА одночасно мають місце 5-6 захворювань. Британські дослідники [140], вивчивши в загальній практиці 11 375 пацієнтів у віці більше 50 років з клінічними проявами ОА у порівнянні із групою контролю (11780 пацієнтів, які не страждають ОА), встановили, що специфічний індекс наявності хвороб («Specific disease morbidity counts») був істотно вищим у хворих на ОА. У популяційному дослідженні встановлено зв'язок між кількістю супутніх захворювань, больовим синдромом та якістю життя у пацієнтів з ОА колінних суглобів [109].

Клінічні дослідження і дані численних публікацій свідчать про те, що ОА часто поєднується з артеріальною гіпертензією (більш ніж у 60% пацієнтів), ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю, ожирінням, діабетом (ЦД), захворюваннями легенів і шлунково-кишкового тракту [18, 31, 30]. При проведенні нашого дослідження відмічено, що найбільш частими супутніми патологіями у хворих на ОА є: АГ – 40,9% (n=45), НПЗП-гастропатії – 18,2% (n=20). Що стосується ожиріння, то, згідно отриманих даних, частка хворих на ОА та синовіт у поєднанні із надлишковою масою тіла становила 62,7% (n=69) (рис.3.3). Середні значення ІМТ становили у пацієнтів із ДЛП $34,72 \pm 3,83$, без ДЛП – $26,08 \pm 2,49$ ($p < 0,001$), з них передожиріння діагностовано у 26,4% (n=29), ожиріння першого ступеня у 16,25% (n=21), другого у 8,75% (n=17) і третього ступеню у 2,5% (n=18).

Привертає увагу часте поєднання ОА з серцево-судинною патологією, цей зв'язок може бути обумовлений як загальними патогенетичними механізмами, так і іншими зовнішніми чинниками [9,12,30]. У патогенезі ОА та ДЛП чималу роль відіграє неспецифічне запалення [11,15].

Перебіг захворювання у хворих на ОА у поєднанні із ДЛП має свої особливості, оскільки є теорія, що у пацієнтів із ОА більше ніж у 30% випадків відмічений атеросклероз [9,26,30]. Особливостями порушення ліпідного спектру крові у даному випадку є поєднання «традиційних» (підвищений рівень загального холестерину (ЗХС), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) із «нетрадиційними» (висока концентрація тригліцеридів (ТГ), модифікованих щільних частинок ХС ЛПНЩ, низький рівень ХС ЛПВЩ) маркерами високого ризику розвитку ІХС на тлі гуперінсулінемії [4,26]. По мірі збільшення «нетрадиційних» фактор-маркерів ризику ймовірність розвитку ІХС збільшується в 20 разів, а при комбінації трьох «традиційних» маркерів - тільки в 4,5 рази [1, 7]. В осіб літнього і старечого віку найчастіше поєднуються ОА із ДЛП, що зумовлює необхідність проведення наукових досліджень для вивчення складних взаємовідносин між різноманітними захворюваннями, які можуть

ускладнювати перебіг кожного зокрема та пошуку ефективних методів лікування [9,12,28,31].

Хоча, протягом тривалого часу ОА колінних суглобів асоціювався з ожирінням, головним чином – через механічне перевантаження, що напружує суглоби [72,146]. Є останні дослідження, які свідчать, що ОА є метаболічним захворюванням, а саме автори [143,161] вважають, що основною причиною прогресування ОА у поєднанні із ДЛП є зміни у метаболізмі жирів, інші вчені стверджують, що адипокіни є ключовими регуляторами патогенезу ОА [23], інші, що сироватковий холестерин є фактором ризику розвитку ОА [16]. Є думки, що основним фактором ризику розвитку ОА є жирова тканина знайдена в суглобі на ранніх стадіях ОА ще перед появою гістологічних змін, що підтверджує основне положення, яке доводить значний зв'язок між ОА і метаболізмом жирів [15]. Останні проведенні дослідження, що стосуються експресії генів виявляють порушення регуляції надходження і витрати холестерину, а також експресії генів, пов'язаних з метаболізмом жирів [23]. Жири та їх метаболізм, як відомо, задіяні в розвитку і прогресуванні іншого пов'язаного з віком захворювання – атеросклерозу [123,186]. Таким чином, існує думка, що остеоартрозний хондроцит «трансформується у пінисту клітину», що є основним фактором, який пов'язує порушення у ліпідному обміні і ОА, створює нові шляхи для додаткових терапевтичних втручань при ОА на основі використання попередніх знань про атеросклероз [30,32].

Встановлено, що рівень смертності хворих з ОА від ССЗ вище, ніж у людей без нього у різних вікових групах [30]. У популяційному дослідженні, проведеному Naara et al. у Фінляндії, ОА суглобів кистей у чоловіків був асоційований з підвищеною смертністю від ССЗ, але не у жінок (1983). Jacobsson і співавт. в тривалому популяційному дослідженні, проведеному на індіанському населенні Арізони (США), показали, що наявність двох і більше набряклих суглобів є предиктором серцево-судинної смертності, незалежно від інших факторів ризику (2001). Також було встановлено, що при ОА серцево-судинна летальність прямопропорційна ступеню рентгенологічних змін у

суглобах [11]. Monson і Hall в 1976 р. опубліковані дані з вивчення причин смертності у пацієнтів з ОА в США, авторами проаналізовані рівень і причини смерті у 617 пацієнтів з ОА в порівнянні з білою популяцією аналогічного віку і статі. Встановлено, що смертність пацієнтів з ОА в 40% випадків була обумовлена атеросклерозом судин серця (стандартизований рівень смертності склав 156) і захворюваннями шлунково-кишкового тракту (ШКТ) (6% випадків смертності). При цьому стандартизований рівень смертності від захворювань ШКТ у пацієнтів з ОА був в два рази вище, ніж у популяції. R. Lawrence і співавт., що вивчали рівні смертності у пацієнтів з рентгенологічними ознаками ОА колінних суглобів у порівнянні з людьми аналогічного статі і віку без ознак ОА.

Діагноз «ОА» раніше виставляли тільки на основі рентгенологічних змін у суглобах. Частка уражень колінних суглобів за наявності рентгенологічних змін ОА, за даними багатьох досліджень, становила 40-80% із підвищенням частоти клінічних симптомів [19]. В осіб віком більше 50 років, причому важкість процесу посилюється при наявності ознак дисліпідемій та коморбідних станів [1,4,11]. Згідно нашого дослідження встановлено, що у хворих без порушень у ліпідогамі спостерігали у 65% переважання ранніх стадій змін рентгенологічної картини колінних суглобів та проявлялися явищами незначного звуження суглобової щілини у 58,8% (n=52). В осіб із ДЛП у 63,3% (n=19) відмічали субхондральний остеосклероз, у 53,3% (n=16) значне звуження суглобової щілини, у 46,7% (n=14) множинні остеофіти, у 43,3% (n=13) хондроми із вапняними включеннями (табл.3.7.), що вважається пізніми рентгенологічними ознаками ОА колінних суглобів. Звертало увагу, що у хворих основної групи (ОА «+» ДЛП) переважало двобічне ураження (80%), проти контрольної групи хворих, де у 70% відмічали одностороннє ураження (рис.3.6.).

Дослідження проведене у Швеції продемонструвало, що серед осіб зі скаргами на біль у суглобах, ураження колінних суглобів діагностували у 30-43% жінок і 15-25% чоловіків, і що саме колінні суглоби найчастіше

уражаються у представників обох статей [33]. Обов'язковим критерієм включення у наше дослідження вважали ураження колінних суглобів у всіх обстежених хворих на ОА. У порівнянні із проведеними дослідженнями, поширеність ОА суглобів кистей в європейських популяціях становить близько 10% в осіб віком 40-49 років і 92% – у віці більше 70 років, нами встановлено ураження суглобів кистей лише у 7,3% пацієнтів на ОА. Значно частіше ($p > 0,05$) ОА відмічено колінних 100% ($n=110$) та міжхребцевих суглобів 22,7% ($n=25$) (табл.2.6). Рідше зустрічалися ураження гоміковоступневих 14,5% ($n=16$), плечових 11,8% ($n=13$), ліктьових 11% ($n=10$), кульшових 8,2% ($n=9$) суглобів, з однаковою частотою зустрічалися ураження дрібних суглобів кисті та стопи у 7,3% ($n=8$) (табл.2.6). Середня кількість болючих суглобів на момент первинного огляду становила $3,0 \pm 0,73$ в основній групі хворих, на відмінну від контрольної групи хворих на ОА без порушень ліпідного обміну, де відмічено вдвічі меншу кількість уражених суглобів – $1,6 \pm 0,13$.

З метою забезпечення гіполіпідемічного ефекту та оцінки ефективності лікувальних комплексів, щодо запобігання прогресування проявів дисліпідемії та попередження несприятливих її ускладнень в процесі лікування запропоновано застосування препарату фібрової кислоти – фенофібрату. Контроль призначеного лікування здійснювали тричі: на момент первинного звернення пацієнта, на 14-16 день лікування та через місяць його застосування. Проведення визначення фракцій ліпідів передбачало аналіз ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПДНЩ, КА), отримано наступні результати. На 14-16 день стаціонарного лікування відмічено достовірне зниження рівня ЗХС на 12,6% ($5,47 \pm 1,01$, $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ на 20,4% ($3,04 \pm 0,76$, $p < 0,05$), ТГ на 32,9% ($2,76 \pm 0,73$, $p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ на 17,6% ($0,89 \pm 0,05$, $p < 0,05$) (рис.5.1), індексу атерогенності на 34,6% ($2,89 \pm 1,17$, $p < 0,05$) у порівнянні із даними при поступленні до стаціонару. Через місяць застосування фенофібрату ЗХС продовжував знижуватися на 16,3% ($5,24 \pm 1,73$, $p < 0,05$) (рис.5.1), ХС ЛПНЩ на 31,2% ($2,63 \pm 0,47$, $p < 0,05$) (рис.5.2), ТГ на 35,5% ($1,78 \pm 0,87$, $p < 0,01$) (рис.4.4), ХС ЛПДНЩ та продовжував знижуватися надалі на 33,3% ($0,72 \pm 0,05$, $p < 0,05$)

(рис.5.5), ІА на 37,6% ($2,76 \pm 1,14$, $p < 0,05$) (рис.5.6) у порівнянні із результатами при первинному визначенні ліпідограми у хворих на ОА та ДЛП.

Застосування протягом місяця препарату фібрової кислоти – фенофібрату по 250 мг одноразово на добу у поєднанні із дієтотерапією сприяло достовірному зниженню атерогенних фракцій ліпідів у максимальних своїх значеннях як в кінці курсу лікування так і через місяць її застосування.

Зміни обміну ліпідів, за даними останніх років, є важливим компонентом системної запальної реакції, яка зумовлює захист організму, нейтралізацію і видалення патогенних збудників, ендотоксинів, медіаторів запалення [32]. Характер змін обміну ліпопротеїдів в умовах запалення суттєво відрізняється від тих, які спостерігаються при класичному перебігу дисліпідемій. Перш за все, паралельно з підвищенням рівня в крові медіаторів запалення (ШОЕ, СРП, ІЛ-6, ФНП- α) підвищується концентрація тригліцеридів, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, тоді як в більшості випадків між активністю системного запалення і вмістом ЗХС та ХС-ЛПНЩ немає залежності або вона має зворотний характер [4,7].

Неодноразово доведено, що антиатерогенні засоби мають і ряд плейотропних властивостей: протизапальна дія, вазодилатація, антиоксидантні та антиагрегантні ефекти [4,15,23,32], тому нами проведена спроба проаналізувати їх вплив на перебіг ОА, динаміку основних показників суглобового статусу, разом з тим оцінити ефективність лікування та переносимість препарату.

В основній групі хворих на ОА та ДЛП ($n=30$) відмічена позитивна динаміка клінічних проявів ОА при вживанні фенофібрату, що проявлялася достовірним зменшенням на 19,3-37,6% важкості гонартрозу оціненого за індексом M.Leguesne (табл.5.4) в процесі лікування. Комплексна терапія сприяла зниженню больового індексу на 0,76-0,33%, суглобового індексу на 0,45-0,99%, запального індексу на 0,47-1,13%, проте, на жаль не на усіх етапах оцінки клінічної картини перебігу ОА були отримані достовірні результати. Показник за шкалою ВАШ (рис.5.7) достовірно знизився на 36,7% ($36,5 \pm 7,3$,

$p < 0,05$) на 14-16 день, через місяць на 51,9% ($27,7 \pm 6,2$, $p < 0,01$). Крім цього відмічено чітку тенденцію до підвищення обсягу згинання в правому колінному суглобі (ПКС) на 1,43% ($125,2 \pm 3,2$), в лівому колінному суглобі (ЛКС) на 1,14% ($122,9 \pm 4,1$), в кінці курсу лікування на 1,49% ($127,1 \pm 2,3$) та 2,74% ($124,9 \pm 2,6$), відповідно (табл.5.7).

Провідними патогенетичними факторами при ОА є дегенерація та деструкція суглобового хряща, що розвивається внаслідок невідповідності між механічним навантаженням на суглобову поверхню хряща та його здатністю опиратися цьому навантаженню [12,28,31]. Зміна суглобового хряща може бути зумовлена як вродженими, так і набутими факторами, у тому числі впливами зовнішнього середовища [15,18]. Основними методами візуалізації деструктивних процесів у суглобі – є ультразвукове дослідження (УЗД). Важливим моментом в лікуванні артриту колінного суглоба є корекція інтраартикулярних порушень: нормалізація біосинтетичних процесів в хондроцитах, інгібування катаболічних процесів у хрящовій і кістковій тканинах, нормалізація секреції суглобової рідини, протекція при пошкодженні хряща, інгібування запального процесу [15,20,28,29]. Наявність протизапального та антиоксидантного ефекту застосування середника фібрової кислоти відмічено у зниженні проявів синовіту, де в основній групі із проявами ДЛП відмічено зменшення випоту на 27,5 мл (48,8%, $p < 0,05$) в кінці курсу стаціонарного лікування та на 44,2 мл (79,3%, $p < 0,01$) через місяць спостереження за хворими на ОА та синовіт.

Остеоартроз патологія з досить складним патогенезом, із участю різних медіаторів, що призводять до імунних порушень та розвитком запалення і деструкції хрящової тканини [12,18,33]. Найбільш значущі патоморфологічні зміни при ОА спостерігаються у хрящовому матриксі і характеризуються прогресуючою дегенерацією хряща, руйнуванням колагенових волокон II типу та протеогліканів [18]. Вказані зміни є наслідком підвищеного синтезу та вивільнення з хондроцитів колагенази, металопротеаз, що, в свою чергу, порушує метаболізм колагену та протеогліканів [9,15,29]. Оскільки

патогенетично все відбувається під контролем цитокінів, які вивільняються із синовіальної мембрани, процес набуває хронічного перебігу [1,7,32]. Саме реактивне запалення в суглобах (синовіт) пов'язане також з дисбалансом показників гострої відповіді запалення та прозапальних, протизапальних цитокінів [7,25].

Враховуючи, що ендогенне запалення, маркерами якого є ШОЕ та СРП і є важливою ланкою в патогенезі ОА та дисліпідемії [1,7,10,25], нами вивчений вплив фенофібрату на дані показники. В усіх хворих до лікування встановлене значне зростання вмісту гострофазових показників у сироватці крові. Аналіз отриманих результатів після комплексної терапії із застосуванням гіполіпідемічної дієти та застосування препарату фібрової кислоти та НПЗП у хворих на ОА та ДЛП на 14-16 день лікування виявив зменшення ШОЕ на 6,5 мм/год (38,5%, $p < 0,05$), рівень СРП на 3,21 г/л (31,3%, $p < 0,05$), через місяць лікування на 20,9% ($15,98 \pm 5,36$, $p < 0,05$), СРБ на 28,7% ($4,52 \pm 3,28$, $p < 0,05$) у порівнянні із даними при первинному визначенні.

На сьогоднішній день провідна роль у патогенезі ОА надається ІЛ-6, який переважно синтезується у жировій тканині у пацієнтів із ДЛП і також може продукуватися жировою тканиною надколінника і підколінника всередині суглоба [100,161]. Неодноразово встановлено взаємозв'язок змін у кістковій тканині із деградацією хряща, також зв'язок мікротравм субхондральної кістки з пошкодженням хряща [161]. Відмічено, що застосування фенофібрату сприяло достовірному зниженню рівня ІЛ-6 в процесі лікування на 19,4% ($9,95 \pm 2,36$, $p < 0,05$) та на 28,3% ($8,85 \pm 2,67$, $p < 0,05$) (табл.5.11), що підтверджує визначаючу роль наявності запального процесу в прогресуванні ОА у пацієнтів з синовітами та ДЛП.

Т. Saito та співавтори (2010) встановили центральну роль фактора, некрозу пухлин у патогенезі ОА, який накопичується внаслідок стресів, запалення, біомеханічного пошкодження, що призводить до гіпертрофії хондроцитів [164]. Підвищення ФНП- α приводить до збільшення протеаз, які зумовлюють деградацію хряща, в той час як дефіцит ФНП- α захищає хрящ від

деградації та утворення остеофітів. Вміст ФНП- α у крові хворих на остеоартроз перевищував показники норми на 12,9% ($10,34 \pm 2,75$) у групі хворих на ОА із синовітом та ДЛП, що трактуємо не лише як наслідок хронічного запалення, але і як результат деструкції хрящової тканини. Проведене лікування сприяло достовірному зниженню показника ФНП- α на 18,9% ($8,38 \pm 3,94$, $p < 0,05$) та на 30,9% ($7,15 \pm 2,36$, $p < 0,05$) (табл.5.11), звідки слідує, що наявність дисліпідемії призводить до акумуляції клітин запалення і особливо – макрофагів, які секретують прозапальні цитокіни, такі як – ІЛ-6, ФНП- α , що у свою чергу спонукає розвиток хронічного болю при ОА та асоціюється із підвищенням концентрації антизапальних і анальгетичних цитокінів.

У проведеній роботі та проаналізованих результатах багатьох досліджень [1,4,15,32, 23] є дані, що свідчать про гіполіпідемічну активність фібратів, які володіють протизапальною та антипроліферативною дією, демонструють здатність до покращення еластичних властивостей ендотелію судин, дозволяють покращити показники системного запалення та сприяють покращенню результатів клінічних проявів захворювання.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) відносяться до одних з найбільш поширених лікарських засобів, що застосовуються в клінічній практиці [9,10,12,15]. Історія клінічного застосування НПЗП має понад 100 років, а сучасний арсенал налічує близько 350 препаратів, і сьогодні вони посідають провідне місце в фармакотерапії багатьох ревматичних захворювань, а також широко застосовуються в лікуванні остеоартрозу – основної нозологічної форми дегенеративних захворювань суглобів та найбільш поширеного ревматичного захворювання [18,19,29]. НПЗП запобігають розвитку та знижують інтенсивність запалення, володіють прямою знеболювальною та антипіретичною дією. Широко НПЗП використовуються при різних локалізаціях ОА, виступають в якості невід'ємної складової комплексного лікування, є найбільш значущими симптомодифікуючими препаратами швидкої дії [12,15, 24].

Сучасна концепція механізму дії НПЗП полягає в тому, що анальгетичний і протизапальний ефекти препаратів цієї групи залежать від інгібіції ЦОГ-2, а розвиток побічних реакцій визначається пригніченням ЦОГ-1-ізоформ ЦОГ, що регулюють «прозапальні» і «цитопротективні» простагландини [34, 15, 12, 9]. Дана концепція послужила основою для розробки нового класу НПЗП, так званих селективних інгібіторів ЦОГ-2, що дозволяють дисоціювати поняття ефективності і безпеки при вибіркового пригніченні ЦОГ-2. Тобто, існує два ізоферменти циклооксигенази, які блокуються НПЗП: ЦОГ-2, відповідальний за продукцію простагландинів при запаленні, і ЦОГ-1, який контролює вироблення простагландинів, що підтримують цілісність слизової шлунково-кишкового тракту, нирковий кровообіг і функцію тромбоцитів [3, 20, 28]. Слідуючи з того, селективні інгібітори ЦОГ-2 викликають менше небажаних та побічних реакцій. Першими такими препаратами є мелоксикам і набуметон. Контрольовані дослідження, проведені у хворих на ОА та ревматоїдний артрит, показали, що дані препарати переносяться краще, ніж диклофенак, піроксикам, ібупрофен і напроксен, при цьому не поступаючись їм по ефективності [3, 24, 29, 158, 157]. Тому у нашому дослідженні із групи ЦОГ-2, а саме із групи, що характеризується вираженим протизапальним ефектом, некислотних похідних (алкалоїдів) був обраний набуметон. Порівняльна оцінка з метою визначення ефективності обраної схеми лікування проводилася із групою хворих, яким застосовувався диклофенак.

Обстежено та проліковано 80 хворих на остеоартроз та синовіт без порушення ліпідограми віком $54,46 \pm 4,67$ років, серед яких переважали жінки 85% ($n=68$), чоловіків було 15% ($n=12$). Хворі були поділені на дві групи: основна група складалася із 41 хворий, які отримували патогенетичне лікування та набуметон, який вживали по 500 мг двічі на добу після їди. Друга група – 30 пацієнтів на ОА із застосуванням диклофенаку по 250 мг двічі на добу. Тривалість спостереження становила 1 місяць, оцінка результатів лікування проводилася на 14-16 день застосування вище описаної терапії та через місяць спостереження за пацієнтом.

Показником ефективності лікування НПЗП хворих на ОА та синовіт був рівень болю, який оцінювався за шкалою ВАШ до та після курсу лікування, а також через місяць проведеного лікування. Загалом у досліджуваних групах рівень больового синдрому знизився у групі із застосуванням набуметону по 500 мг двічі на добу, на 11,1% ($8,5 \pm 2,34$, $p > 0,05$) проти 7% ($9,53 \pm 2,26$, $p > 0,05$) при вживанні диклофенаку на 14-16 день, через місяць альфункціональний індекс надалі зменшився в основній групі хворих на ОА 20,5% ($7,62 \pm 1,64$, $p < 0,05$) і практично, залишався на тому ж рівні у групі із застосуванням диклофенаку ($9,48 \pm 1,89$, $p > 0,05$) (табл.4.1.6). Відмічали не тільки зменшення больового синдрому оціненого за шкалою ВАШ, а й зниження запальних проявів. Подібні результати були отримані при визначенні больового, суглобового та запального індексів, інтенсивністю проявів ранкової скутості (рис.4.1.3), обсягу рухів згинання у суглобах (табл.4.1.7), проте достовірність показників частіше простежувалися при застосуванні набуметону згідно пропонованої схеми.

В останні роки велика увага надається ролі цитокінів в патогенезі дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів та їх динаміці змін при застосуванні НПЗП. До сьогоднішнього часу накопичений матеріал про регулюючий вплив цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) на функцію хондроцитів, остеобластів та остеобластів, що постійно приймають участь у ремоделюванні кісткової тканини [10, 25]. У процесі застосування НПЗП-набуметон відмічено достовірні зміни рівня ІЛ-6, де спостерігалось зниження на 29,3% ($9,04 \pm 2,78$, $p < 0,05$) через 14-16 днів та через місяць на 37,3% ($8,01 \pm 3,66$, $p < 0,05$), у контрольній групі хворих, які застосовували НПЗП-диклофенак зміни відбувалися менш інтенсивно на 14,3% ($11,01 \pm 2,52$, $p > 0,05$) та на 37,3% ($9,81 \pm 3,37$, $p < 0,05$), відповідно. При лікуванні набуметомом відмічено зниження ФНП- α на 14-16 день на 11,9% ($8,83 \pm 2,92$, $p > 0,05$) та на 23,5% ($7,67 \pm 3,92$, $p < 0,05$) через місяць, на відміну від групи із вживанням диклофенаку, де відмічено зниження лише на 8,9% ($9,03 \pm 2,45$, $p > 0,05$) та продовжувало перебувати на цьому ж рівні $9,06 \pm 2,83$ ($p > 0,05$).

Протизапальний ефект набуметону отриманий при аналізі даних УСГ колінних суглобів на 14-16 день у 5 (12,2%) пацієнтів, де двобічний процес перейшов в одnobічний, кількість випоту зменшилася на 49,4% ($24,48 \pm 7,32$, $p < 0,05$), через місяць двобічність процесу відмічена лише у 4,9% хворих, відсутність УЗ-змін у 39,1%, кількість випоту надалі знижувалася на 81,6% ($9,92 \pm 4,12$, $p < 0,01$) у порівнянні із початковими даними, що свідчить про достовірні та вдвічі вищі результати у порівнянні із групою із застосуванням диклофенаку (табл.4.1.11).

Загальна ефективність проведеної терапії, оцінка якості життя та переносимості лікування здійснювалася за допомогою опитувача EuroQol-5D, завдяки чому при застосуванні набуметону «покращення» відмічали 71,6%, «значне покращення» – 26,6%, «стан без змін» – 1,6%, що підтверджує ефективність даного препарату в лікуванні хворих ОА та синовіт колінних суглобів (рис.4.1.4). Переносимість терапії препарату 55,1% хворих відмічали як «добру», 41,6% як «задовільну», 3,3% як «незадовільну» (рис. 4.1.5). Побічна дія при застосуванні набуметону у хворих на ОА та синовіт не простежувалася. Отже, набуметон можна вважати препаратом вибору в лікуванні хворих на ОА та синовіт, з метою зменшення як запального компоненту захворювання так і для покращення якості життя даної категорії пацієнтів.

Тривалий час медикаментозне лікування остеоартрозу обмежувалося застосуванням знеболюючих та НПЗП. Проте, прийом НПЗП супроводжується рядом побічних ефектів, перше місце серед яких посідають дистрофічні й запальні зміни слизової оболонки травного каналу, що проявляється ерозіями і виразками шлунка та дванадцятипалої кишки [5,14,21,27]. Види ушкоджень слизової оболонки гастродуоденальної зони на фоні приймання НПЗП неоднакові й залежать від статі й віку пацієнтів, способу застосування і доз НПЗП, способу життя і шкідливих звичок, одночасного використання інших лікарських засобів, що потенціюють дію НПЗП на ШКТ [104, 130,147]. Інколи дані препарати викликають гострі ерозивно-виразкові ураження слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки шляхом зниження

гастроцитопротекції (зменшення синтезу простагландинів у клітинах слизової оболонки, посилення зворотної дифузії водневих іонів) і спричиняють загострення вже існуючої пептичної виразки [6,17,22]. Використання лікарських засобів інших груп, що впливають, можливо, на патогенез захворювання, залишалося обмеженим через відсутність переконливих доказів їх ефективності [6,14]. Розширення і поглиблення уявлень про природу остеоартрозу і тонких механізмів його розвитку, краще розуміння механізмів суглобового ураження та відновлення призвело до перегляду точки програми та оцінки патогенетичної значущості більшості ліків, що застосовуються сьогодні, і сприяло розробці нових ліків, здатних уповільнювати або зупиняти прогресування захворювання [14,21]. В Україні зареєстрований (Р/с МЗУ № 3108 від 14.10.2004) комплексний натуропатичний препарат інцена (Ріхард Біттнер АГ, Австрія), до основних фармакологічних її властивостей відносять протизапальну, анальгетичну, десенсибілізуючу та імуномодулюючу дії [58].

Застосування інцени у 20 хворих на остеоартроз та синовіт, які мали протипкази до застосування НПЗП сприяло зниженню індексу M.Leguesne важкості гонартрозу через місяць лікування на 12,38% ($10,47 \pm 1,08$, $p < 0,05$), що свідчить про перехід зі «значно вираженої» больової інтенсивності до «вираженої». Проте більш значущими були віддаленні результати застосування інцени, а саме через три місяці застосування, де зниження балів індексу Лекена спостерігали на 48,14% ($5,43 \pm 0,83$, $p < 0,05$) у порівнянні із даними під час другого візиту, а у порівнянні із даними при поступленні ($11,95 \pm 0,78$, $p < 0,05$) на 54,48% ($5,43 \pm 1,02$, $p < 0,05$), що, у свою чергу, свідчить про «середню» больову інтенсивність на час заключного визначення у хворих на ОА. Показник VAS знизився на 15,81% ($45,72 \pm 3,15$, $p > 0,05$) через місяць лікування, на 36,95% ($34,27 \pm 4,21$, $p < 0,05$) через 3 місяці лікування (рис. 4.2.4). Окремо відмічено зниження ранкової скутості на 18,32% ($21,56 \pm 8,62$, $p > 0,05$) через 1 місяць спостереження, на 52,18% ($12,62 \pm 5,99$, $p < 0,05$) при заключному обстеженні пацієнтів на ОА та синовіт, у порівнянні із даними до лікування ($26,39 \pm 6,29$) (рис.4.2.5). Встановлено, що кількість болючих суглобів

зменшилася на 21,41% ($3,34 \pm 0,92$, $p < 0,05$) та на 40,5% ($2,53 \pm 0,69$, $p < 0,05$), що підтверджує властивість препарату зменшення запального процесу та попередження розвитку набрякового синдрому уражених суглобів при ОА (рис. 4.2.6).

За допомогою системи EuroQol-5D проведено оцінку якості життя, де покращення результату індексу, при вживанні інцени, спостерігали на 31,56% ($3,88 \pm 0,62$, $p < 0,05$) через місяць та через 3 місяці на 44,97% ($3,12 \pm 0,14$, $p < 0,05$) відповідно, у порівнянні із даними до лікування ($5,67 \pm 0,43$). Переносимість інцени оцінювали як добру, задовільну, незадовільну, проте усі пацієнти даної групи переносимість препарату відмічали як «добру».

Враховуючи приведені результати інцена при застосуванні по 10 крапель 3 рази на добу протягом трьох місяців, безперервно – може розглядатися як новий ефективний середник для протизапальної та симптоматичної терапії ОА, яка дозволяє знизити загальну активність захворювання, підвищити якість життя пацієнтів, характеризується задовільною переносимістю у тому числі у пацієнтів із супутніми захворюваннями ШКТ та інших органів і у хворих, які мають протипокази до застосування НПЗП.

Одним із основних та важливих етапів нашого дослідження було отримання результатів, які одержані при застосуванні регресійного аналізу статистичної обробки пацієнтів на остеоартроз. Значний кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та кількістю уражених суглобів ($r = +0,67$, $p < 0,001$) у групі хворих на ОА синовіт з ДЛП та ($r = +0,5$, $p < 0,05$) у групі ОА синовіт без ДЛП. Наявний помірний кореляційний зв'язок між рівнем СРП та тривалістю захворювання ($r = +0,29$, $p < 0,05$) у хворих на ОА синовіт і супутньою дисліпідемією та ($r = +0,21$, $p < 0,05$) у групі відсутності порушень ліпідного спектру крові. В процесі статистичної обробки клінічних показників згідно критерія Пірсона встановлено «міцний» кореляційний зв'язок між ОА та порушенням ліпідного обміну ($r = +0,71$). Наявність дисліпідемії частіше зустрічається у жінок з ОА ($r = +0,7$). Встановлено зв'язок «середньої інтенсивності» між СРП та наявністю синовіту ($r = +0,37$); між середньою

давністю захворювання та кількістю уражених суглобів ($r=+0,43$), між ІМТ та наявністю гонартрозу ($r=+0,48$), що доводить, у свою чергу, більш несприятливий перебіг ОА у хворих через наявність вагової коморбідної патології, яка потребує додаткового лікування.

У пацієнтів на ОА синовіт та дисліпідемію встановлено помірний кореляційний зв'язок між рівнем ЗХС ($r=+0,23$, $p<0,05$) і між показником ХСЛПНЩ ($r=+0,42$, $p<0,05$) та ожирінням I ступеня (згідно ІМТ). Подібні результати, проте більш вищий рівня кореляційного зв'язку отримано між рівнем ЗХС ($r=+0,49$, $p<0,05$) і між ХСЛПНЩ ($r=+0,67$, $p<0,05$) та ожирінням II ступеня, у даному випадку кореляційний зв'язок трактувався як «помірний» та «значний». Окремо, встановлено наявність значного кореляційного зв'язку між рівнем тригліцеридів та ожирінням II ступеню ($r=+0,59$, $p<0,05$) (табл.3.6).

Підсумовуючи вище описане, встановлено, що консервативне лікування ОА колінних суглобів та синовіту слід проводити комплексно із врахуванням всіх факторів ризику, умов праці, спадковості, а також коморбідної патології, одночасно поєднуючи кілька методів впливу, у даному випадку. Лікувальний комплекс повинен підбиратися з врахуванням індивідуальних особливостей пацієнта і важкості патології, а саме у хворих на ОА повинен постійно здійснюватися контроль як інструментальних (УЗД та рентгенографія суглобів) так і лабораторних показників (ШОЕ, СРБ та цитокінів), з обов'язковим визначенням показників ліпідограми із подальшим застосування гіполіпідемічних середників (фенофібрат). Із базових препаратів лікування ОА рекомендовано застосовувати набуметон, ефективність якого є підтверджена у проведеному нами дослідженні. Важливим у дослідженні є виокремлення пацієнтів на ОА та синовіт із наявністю протипоказів до застосування НПЗП, наявністю НПЗП-гастропатії, що потребувало призначення препарату з протизапальною та імуномодулюючою дією – інцени.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить новий підхід до розв'язання задачі коморбідності остеоартрозу та дисліпідемії в ревматології, що передбачає покращення діагностики та лікування цих захворювань. На основі аналізу клінічного перебігу, результатів лабораторних та інструментальних методів дослідження обґрунтовано раціональні підходи до медикаментозного лікування хворих з наявністю коморбідності остеоартрозу та дисліпідемії.

1. Встановлено, що у хворих на ОА, який ускладнений синовітом та супутньою дисліпідемією виявляють ранні прояви суглобового синдрому, більш виражений перебіг запального процесу у порівнянні з пацієнтами без порушення ліпідного обміну, що підтверджується достовірно вищими рівнями СРП на 21,09 %, ШОЕ на 52,3 %, ІЛ-6 на 26,88 %, ФНП-α на 20,31 %.

2. Виявлено, що у групі хворих на ОА з синовітом та супутньою дисліпідемією показник важкості гонартрозу за індексом M.Lequesne на 17,63 % ($p < 0,05$) перевищує рівень у хворих на ОА з синовітом без дисліпідемії та достовірно на 26,94 % ($p < 0,05$) є вищим, ніж в групі пацієнтів з ОА та відсутністю синовіту і дисліпідемії.

3. При визначенні індексу важкості остеоартрозу встановлено, що сумарний показник WOMAC у хворих на ОА з синовітом і дисліпідемією перевищує рівень у хворих на ОА з синовітом без дисліпідемії на 15,05 % ($p > 0,02$), та на 23,11 % ($p < 0,02$) у хворих на ОА без синовіту та дисліпідемії, відповідно.

4. Доведено, що у хворих на ОА з наявністю синовіту та дисліпідемії застосування комбінованої терапії (гіполіпідемічна дієта, фізбрати, НПЗП) протягом трьох місяців сприяло оптимізації ліпідного профілю, достовірному зниженню ЗХС на 16,29 % ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ на 31,15 % ($p < 0,05$), тригліцеридів на 35,51 % ($p < 0,01$), ХС ЛПДНЩ на 33,33 % ($p > 0,05$), індексу атерогенності на 34,62 ($p < 0,05$) та супроводжувалося зменшенням інтенсивності болю у суглобах за шкалою ВАШ на 51,9 % ($p < 0,01$), зниженням

індексу M.Lequesne, на 37,6 % ($p<0,01$) зменшенням ШОЕ на 48,83 % ($p<0,05$), СРБ на 64,58 % ($p<0,01$), зниження ФНП- α на 30,85 % ($p<0,05$), кількості випоту на 62,22 %, ($p<0,01$).

5. У пацієнтів з ОА колінних суглобів та синовітом виявлено більшу клінічну ефективність протизапальної терапії набуметоном у порівнянні з диклофенаком, що підтверджується зменшенням тривалості ранкової скрутості на 34,45 % ($p<0,05$) проти 46,16 % ($p<0,02$), покращенням показників індексів M. Lequesne на 20,04 % ($p>0,05$) проти 11,29 % ($p<0,05$), ВАШ на 50,05 % ($p<0,001$) проти 39,19 % ($p<0,05$), достовірним зменшенням показників ШОЕ, СРП в обох групах та зменшенням кількості синовіальної рідини на 81,57 % ($p<0,001$) проти 59,9 % ($p<0,001$), за результатами УЗ-дослідження.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на ОА необхідно визначати показники ліпідного профілю, у зв'язку з тим, що дисліпідемія асоціюється з більш вираженим перебігом ОА.
2. У хворих на ОА та супутньою дисліпідемією з метою оптимізації лікування рекомендується до лікувального комплексу включати гіполіпідемічну терапію, зокрема – фенофібрат (по 250 мг одноразово на добу).
3. Хворим на ОА з синовітом колінних суглобів в якості протизапальної терапії, для зменшення проявів синовіту, рекомендується застосовувати набуметон (по 500 мг двічі на день протягом місяця).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Л.И. Перспективные направления терапии остеоартроза / Л.И. Алексеева, Е.М. Зайцева // Научно-практическая ревматология. -2014.- № 52(3). - С. 247–250.
2. Алексеенко Е.Ю. Изменение показателей липидов и цитокинов крови у больных первичным остеоартрозом на фоне лечения препаратом артра / Е.Ю. Алексеенко, А.В. Говоркин // Научно-практическая ревматология. - 2011. - № 3. - С. 37-40.
3. Алексеенко Е.Ю. Оценка маркеров воспаления и показателей оксидативного стресса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексеенко, А.В. Говорин // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 54-57.
4. Алексенко Е.Ю. Нарушение тромбоцитарного звена гемостаза и цитокинового баланса у больных остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / Е.Ю. Алексенко, А.В. Говорин, С.М. Цвингер // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.3, №92. – С. 305-308.
5. Аникин С.Г. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза / С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева // Современная ревматология. – 2012.- № 3. – С.1-5.
6. Артеменко Н.А. Клинические и лабораторные особенности различных форм остеоартроза / Н.А. Артеменко, М.О. Чвамания // Клиническая медицина. – 2009.-№2.- С. 45-50.
7. Бабушкина А.В. Современная наука — практике (дайджест публикаций ведущих зарубежных медицинских журналов) / А.В. Бабушкина // Український медичний часопис. — 2010. — № 6 (80). — С. 57—60.
8. Березняков И. Г. Остеоартроз, артериальная гипертензия и ожирение: проблема коморбидности / И. Г. Березняков, И. В. Корж // Міжнародний медичний журнал. - 2012. - Т. 18, № 4. - С. 78-81.

9. Боева И.А. Место сывороточных уровней С-реактивного белка и провоспалительных цитокинов в определении степени активности суставного синдрома при остеоартрозе / И.А. Боева // Украин. мед. альманах. – 2008. – Т.11, №4. – С. 19-22.
10. Болезни суставов : руководство для врачей / под. ред. В. И. Мазурова. — СПб.: СпецЛит, 2008. — 397 с.
11. Борткевич О.П. Остеоартроз коленных суставов: сравнительная рентгенологическая оценка локальных изменений в костной ткани / О.П. Борткевич // Укр. ревм. журн. – 2002.- № 2(8). – С. 39-43.
12. Букина И.Е. Возможности артросонографии для диагностики субклинического синовита у больных гонартрозом на ранних стадиях (предварительные данные) / И.Е. Букина, Э.С. Мач, И.Е. // Научно–практич. ревматология. - 2002.- № 2. - С. 10–13.
13. Бурдина Н. С. Эффективность лечения больных остеоартрозом с кардиоваскулярными расстройствами при метаболическом синдроме / Н.С. Бурдина // Вестник новых медицинских технологий. – 2012.- Т.ХІХ, № 2.- С. 247-249.
14. Васильева Л.В. Влияние метаболического синдрома на проявления остеоартроза / Л.В. Васильева, Д.И. Лахин // Клиническая геронтология. - 2010.- N 3.- С.37-39.
15. Васильева Л.В. Особенности течения остеоартроза у больных метаболическим синдромом под воздействием сиофора (метформина) / Л.В. Васильева, Д.И. Лахин // Прикладные информационные аспекты медицины. – 2011.- №1(14). - С. 45-51.
16. Верткин А.Л. Остеоартроз в практике врача- терапевта /А.Л. Верткин, Л.И. Алексеева, А.В. Наумов [и др.] // Український медичний часопис. -2009.- №2. - С. - 51-54.
17. Верткин А.Л. Эндотелиальная дисфункция и гиперактивность провоспалительных цитокинов у пациентов с остеоартрозом коленных суставов

на фоне сердечно-сосудистых заболеваний / А.Л. Верткин, А.В. Наумов, Н.Н. Владимирова, Д.М. Заиченко // *Consilium medicum*. - 2012. - N 9. - С. 98-102.

18. Вікторів А.П. Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? / А.П. Вікторів // *Український медичний часопис*. - 2003. - №1. - С.79-89.

19. Вікторів А.П. Подводные камни терапии нестероидными противовоспалительными препаратами / А.П. Вікторів // *Здоров'я України*. - 2009. - №3. - С.-67-68.

20. Вовченко А.Я. Путеводитель по ультразвуковому исследованию в травматологии и ортопедии. Суставы / А.Я. Вовченко; под ред. д-р мед. наук Я.Б. Куценка. - К.: ВБО «Украинский Доплеровский Клуб», 2011. - 152 с.

21. Демографія і стан здоров'я народу України та регіональні особливості: аналітично-статистичний посібник / [Т. С. Манойленко, А. Г. Кириченко, І. Л. Ревенько], під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. - Київ, 2012 р. - 211 с.

22. Демографія і стан здоров'я народу України: аналітично-статистичний посібник / [Т. С. Манойленко, І. Л. Ревенько, В. А. Гандзюк], під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. - Київ, 2010 р. - 143 с.

23. Доценко Е.А. Холестерин и липопротеиды низкой плотности как эндогенные иммуномодуляторы / Е.А. Доценко, Г.И. Юпатов, А.А. Чиркин // *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2001.-№3.- С. 6-15.

24. Заболотных И.И. Заболевания суставов. Санкт-Петербург: «СпецЛит», 2009.- 255 с.

25. Зар В.В. Морфологические структуры синовиальной жидкости в диагностике остеоартроза: состояние и перспективы / В.В. Зар, В.П. Волошин, С.Н. Шатохина [та ін.] // *Альманах клинической медицины*. - 2012.- № 27. - С. 57-62.

26. Казимирко В.К. Ревматология. Учебное пособие для врачей в вопросах и ответах / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко. - Донецк :«Заславский А.Ю.», 2009. - 626 с.

27. Кетлинский С.А. , Симбирский А.С. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирский. - СПб.: ФОЛИАНТ. 2008. - 550 с.
28. Клинические рекомендации. Ревматология / Под. ред. акад. РАМН Е.Л. Насонова. - М.: ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 326 с.
29. Клинические рекомендации. Ревматология / под. ред. Е.Л. Насонова. - М.: ГЭОТАР-Медия, 2008. - 288 с.
30. Ковалева О.Н. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / О.Н. Ковалева, Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащеулова, С.В. Демьянец. – Харьков, 2007. – 226 с.
31. Коваленко В. Вплив тривалого застосування деяких нестероїдних протизапальних препаратів на розвиток та загострення гастропатій у ревматологічних хворих /В. Коваленко, Л. Іваницька, Н. Шуба [та ін.] // Ліки України. - 2004. - № 1. - С. 87-88.
32. Коваленко В.М. Комбіноване лікування остеоартрозу. Методичні рекомендації / В.М. Коваленко, О.П. Борткевич, Г.А. Проценко [та ін.]. – К.: 2011. – 28 с.
33. Коваленко В.М. Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб / В.М. Коваленко, Н.М. Шуба. – К.: «Зовнішторгвидав України», 2004 – 156 с.
34. Коваленко В.М. Остеоартроз. Практична настанова / В. М. Коваленко, О.П. Борткевич. – [3-є вид.]. — К.: МОРИОН, 2010. – 608 с.
35. Коваленко В.М. Регіональні особливості рівня здоров'я народу України: Аналітично-статистичний посібник / В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. – К., 2011. – 165 с.
36. Коктыш И. В. Клинико-иммунологические маркеры деформирующего остеоартроза / И. В. Коктыш [и др.] // Иммунология. - 2007. - Т. 9, № 2-3. - С. 322-323.
37. Коломоець М.Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці / М.Ю. Коломоець, О.О. Вашеняк // Українській медичний часопис. - 2012. - №5(91). – С. 140-143.

38. Копылова Д.А. Клинико-патогенетические особенности остеоартроза, ассоциированного с ожирением / Д.А. Копылова, В.А. Остапенко // Научно-практическая ревматология. – 2011.- №3. – С. 28-31.
39. Котельников Г. П. Остеоартроз / Г. П. Котельников, Ю. В. Ларцев. — М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2009. — 208 с.
40. Леганова Н.М. Комбинированная терапия больных артериальной гипертензией в сочетании с остеоартрозом: влияние на гемодинамику / Н.М. Леганова, Г.И. Нечаева // Сиб. мед. журн.- 2011.-№1.- С. 98-100.
41. Леонтьева Ф. С. Використання принципів доказової медицини для лабораторної діагностики остеоартрозу / Ф.С.Леонтьева, В. О. Туляков // Медична хімія. — 2010. — Т. 12, № 2 (43). — С. 55–60.
42. Лизогуб В.Г. Ишемическая болезнь сердца / В.Г. Лизогуб, Н.В. Кузько. — К.: Здоров'я, 2007. — 432 с.
43. Маев И.В. Сравнительная оценка различных схем терапии НПВП-гастропатии / И.В. Маев, Е.С. Вьючнова, И.В. Стасева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2003. — № 3. — С. 73.
44. Мазуров В.И. Дифференциальная диагностика при остром суставном синдроме / В.И. Мазуров, А.М. Лиля, А.С. Повзун // Лекции. – 2012. – Т.4., № 3. – С.87-98.
45. Матвеева Е.Л. Особенности синовиальной среды суставов и субхондральной зоны кости при гонартрозе / Е.Л. Матвеева, Е.В. Осипова, А.Г. Гасанова, О.К. Чегуров // Травматология и ортопедии России. -2011. - № 4 (62). – С. 18-22.
46. Мендель О.И. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф / О.И. Мендель, А.В. Наумов, Л.И. Алексеева [и др.] // Укр. Ревматол. журн. - 2010. - № 3 (41). – С. 68-73.
47. Миронов С.П. Эхография патологии коленного сустава / С.П. Миронов, Н.А. Еськин, А.К. Орлецкий [и др.] // SonoAce-Ultrasound. – 2006. - № 14. – С. 78-89.

48. Митченко Е.И. Влияние терапии фенофибратом на липидный спектр плазмы и инсулинрезистентность у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа / Е.М. Митченко, В.Ю. Романов, Т.В. Беляева, И.В. Чулаевская // Серце і судини.- 2009. -№ 3. – С. 77-82.

49. Насонов Е.Л. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Клиническая медицина. - 2000. - № 3. - С. 4–10 (часть 1); № 4.- С. 4–9 (часть 2).

50. Насонов Е.Л. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Е.Л. Насонов, А.Е. Каратеев // Клиническая медицина. 2000. № 3. С. 4–10 (часть 1); № 4. С. 4–9 (часть 2).

51. Насонов Е.Л. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: терапевтические перспективы / Е.Л. Насонов // Рус. мед. журн. - 2002. - Т.10.- № 4. - С. 206–212.

52. Насонова В.А. Вольтарен (диклофенак натрия) в ревматологии в начале XXI века / В.А. Насонова // Рус. Мед. Журн. – 2004. – Т. 12. – N 6. – С. 1380–1385.

53. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности / В.А. Насонова // Укр. мед. часопис. – 2009. – №6(74). – С. 81-83.

54. Насонова В.А. Остеоартроз коленного сустава: причины развития, диагностика и профилактика /В.А. Насонова // Consilium medicum – 2003.- № 2 (5).- С. 87-92.

55. Наумов А.В. Остеоартрит у кардиологического больного: как это происходит / А.В. Наумов, О.Ю. Шевцова, А.Л. Верткин, Д.М. Заиченко //Кардиология: от науки к практике. – 2014.- №2(09). - С. 25-30.

56. Наумов А.В. Остеоартроз - стратегия решений: взгляд с высоты современных знаний / А.В. Наумов, М.М. Шамуилов // Consilium Medicum. – 2012. - №2. – С. 3-6.

57. Національний підручник з ревматології / [Шуба Н. М., Казимирко В. К., Борткевич О. П. та ін.]; під ред. В. М. Коваленка. — К.: Моріон, 2013. — 672 с.

58. Омельченко Л.И. Современные подходы к лечению артралгий у детей с гипермобильным синдромом / Л.И. Омельченко, Е.Н. Муквич, И.В. Дудка // Современная педиатрия. – 2014. - № 1(57). – С. 59-63.

59. Остеоартроз: генезис, діагностика, лікування / [Бур'янов О. А., Омельченко Т. М., Міхневич О. Е. та ін.]; під. ред. О. А. Бур'янова, Т. М. Омельченка. — К.: Ленвіт, 2009. — 208 с.

60. Проценко Г.О. Алгоритм діагностики та лікування хворих на остеоартроз / Г.О. Проценко // Укр. Ревм. Жур. – 2009. - №3. - С. 91-94.

61. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва.- М.:Медиа-сфера.- 2004. – 312 с.

62. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз: аналітично-статистичний посібник / [Т. С. Манойленко, І. Л. Ревенько, А. П. Дорогой, А. Г. Кириченко], під ред. В. М. Коваленка, В. М. Корнацького. — К, 2013 р. — 239 с.

63. Рогачова Т. А. Роль дислипидемии в течении эссенциальной гипертензии в сочетании с остеоартрозом / Т. А. Рогачова // Щорічні терапевтичні читання: від досліджень до реалій клінічної практики XXI століття : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 23–24 квітня 2015 р. / за ред. Г. Д. Фадєєнко [та ін.]. – Харків, 2015. – С. 244.

64. Сазонова Н.В. Иммунологические критерии оценки эффективности консервативного лечения больных с ранними стадиями остеоартроза крупных суставов / Н.В. Сазонова, М.В. Чепелева // Генний ортопедии. 2008.- № 3. – С. 27-31.

65. Светлова М.С. Диагностика и структурно-модифицирующая терапия остеоартроза коленного сустава / М.С. Светлова // Современная ревматология. – 2012. - №1. – С. 38-44.

66. Светлова МС. Патогенетическое лечение остеоартроза коленных суставов / М.С. Светлова // Современная ревматология. -2012. - № 3. – С. 44 — 49.

67. Свиницкий А.С. НПВП гастродуоденопатии у больных остеоартрозом: особенности диагностики, профилактики и лечения / А.С. Свиницкий // Научно-практическая ревматология .- 2002. - №3. - С. 26-31.

68. Свінціцький А.С. Гастродуоденальні ускладнення фармакотерапії нестероїдними протизапальними препаратами як актуальна проблема медицини / А.С. Свінціцький, Н.І. Хомченкова, А.І.Таран, О.Г. Пузанова // Сучасна гастроентерологія. - №1 (3). - 2001. - С.22-28.

69. Свінціцький А.С. Ревматичні хвороби та синдроми. Довідник / А.С. Свінціцький, О.Б. Яременко, О.Г. Пузанова, Н.І. Хомченко. – К.: Книга плюс, 2006. – 680 с.

70. Семизоров А.Н. Рентгенологическое и ультразвуковое исследование при заболеваниях суставов: Пособие для врачей / А.Н. Семизоров, С.В. Романов. - [3-е изд.]. – М.: Видар-М, 2008. – 216 с.

71. Смирнов А.В. Атлас рентгенологической диагностики первинного остеоартроза / А.В. Смирнов. – М.: ИМА-ПРЕСС, 2010. – 40 с.

72. Сміян С.І. Остеоартроз колінних суглобів: сучасний стан проблеми / С.І. Сміян // Ревматологія. — 2011. — № 3. — С. 12–15

73. Сміян С.І. Оцінка ефективності лікування остеоартрозу в пацієнтів із надмірною масою тіла та метаболічним синдромом / С.І. Сміян, С.Р. Гусак // Внутрішня медицина. – 2008. - № 4(10). – С. 49-53.

74. Соловьева И.В. Влияние снижения массы тела на клинические проявления остеоартроза коленных суставов / И.В. Соловьева., Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева, А.М. Мкртумян // Ожирение и метаболизм. – 2014.- № 4. – С. 41-47.

75. Сороцкая В.Н. Желудочно–кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В.Н. Сороцкая, А.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. - № 4. – С. 34–38.

76. Токсическое влияние нестероидных противовоспалительных средств на желудочно-кишечный тракт: реалии и перспективы (Краткое изложение

материалов симпозиумов) / Медицина світу, спец. випуск: гастроентерологія, 2000. - С.23-40.

77. Туровская Т.В. Место в комплексном лечении больных с остеоартрозом на фоне ишемической болезни сердца / Т.В. Туровская, О.Ю. Ткаченко, Л.И. Ткаченко [и др.] // Український медичний альманах. – 2010.- Т. 13. №5.- С. 237-239.

78. Филиппенко В. А. Лабораторные диагностические маркеры при оценке состояния больных остеоартрозом, требующих эндопротезирования крупных суставов / В. А. Филиппенко, Ф. С. Леонтьева, Д. В. Морозенко, И. В. Корж // Ортопедия, травматология и протезирование. - 2013. - Т.№ 2. - С.122-126.

79. Хаким А. Справочник по ревматологии / А. Хаким, Г. Клуни, И. Хак; пер. с англ. под. ред. проф. О.М. Лесняк. - М.: «ГЭОТАР-Медия», 2010. - 560 с.

80. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: Аналіт.-статист. Посібник / під. ред. В.М. Коваленко, В.М. Корнацького. – Київ, 2014. – 279 с.

81. Цветкова Е.С. // Ревматические болезни: Руководство для врачей / Е.С. Цветкова; под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. – М.: Медицина, 1997. – С. 385-396.

82. Чистик Т. Коморбидность при остеоартрозе: рациональные подходы к лечению/ Т. Чистик // Новости медицины и фармации. - 2012. - № 17 (430). – С. 16-18.

83. Шаповал О.Н. Нестероидные противовоспалительные средства: проблемы и перспективы применения в медицинской практике / О.Н. Шаповал // Провизор. – 2004. – №12. – С.6-10.

84. Шилкина Н.П. Ревматические заболевания и атеросклероз: Роль реологических и микроциркуляторных нарушений / Н.П. Шилкина // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2010. - № 2. - С. 23-29.

85. Шостак Н. Остеоартроз: клиника, диагностика, лечение/ Н. Шостак // Врач. – 2003. - №4. – С.17-21.

86. Шостак Н.А. Желудочно-кишечное кровотечение как осложнение гастропатий, связанных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов / Н.А. Шостак, А.А. Рябкова, В.С. Савельев, Л.Н. Малярова // Тер. архив.- 2003. - № 5.- С.70-74.

87. Якименко Е.А. Ожирение, остеоартроз и сопутствующие заболевания / Е.А. Якименко, Л.Н. Ефременкова // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2012. - № 2. - С. 51-54.

88. Abate M. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for treatment of osteoarthritis in the elderly / M. Abate, D. Pulcini, A. Di Iorio, et al. // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16. - N 6. – P.: 631-640.

89. Adams S.B. The role of metabolomics in osteoarthritis research / S.B. Adams, L.A. Setton, D.L. Nettles // J. Am. Acad. Orthop. Surg. – 2013. – Vol. 1. – P. 63-64.

90. Aktas E. Mechanically induced experimental knee osteoarthritis benefits from anti-inflammatory and immunomodulatory properties of simvastatin via inhibition of matrix metalloproteinase-3 / E. Aktas, E. Sener, P.U. Gocun // J. Orthop. Traumatol. – 2011. – Vol. 3(12). – P. 145-151.

91. Altman R. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip / R. Altman, G. Alarcow, D. Apperlouth [et al.] // Arthritis Rheum.—1991.—Vol. 34.—P. 505—514.

92. Altman R.D. New guidelines for topical NSAIDs in the osteoarthritis treatment paradigm / R.D. Altman // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 12 (26). – P. 2871-2876.

93. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M.C. Hochberg, R.D. Altman, K.T. April, et al. // Arthritis Care Res. - 2012. - Vol. 64. - P. 465-474.

94. Aspden R.M. Obesity punches above its weight in osteoarthritis / R.M. Aspden // Nat. Rev. Rheumatol. – 2011.- Vol. 1 (7). – P. 65–68.

95. Bailey C.J. Metformin / C.J. Bailey, R.C. Turner // N. Engl. J. Med. – 1996. Vol. 9 (334) – P. 574–579.
96. Balmaceda C.M. The impact of ethnicity and cardiovascular risk on the pharmacologic management of osteoarthritis: a US perspective / C.M. Balmaceda // Postgrad. Med. – 2015. – Vol. 1(127). – P. 51-56.
97. Baraf H.S. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials / H.S. Baraf, F.M. Gloth, H.R. Barthel, et al. // Drugs Aging. – 2011- Vol. 28. – N 1. – P. 27-40.
98. Belfort R. Fenofibrate reduces systemic inflammation markers independent of its effects on lipid and glucose metabolism in patients with the metabolic syndrome / R. Belford, R. Berria, J. Cornell, K. Cusi // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2010. – Vol. 2(95). – P. 829-836.
99. Benito M.J. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis / M.J. Benito, D.J. Veale, O. FitzGerald, W.B. van den Berg, B. Bresnihan // Ann. Rheum. Dis. – 2005. – Vol. 9 (64).- P. 1263-1267.
100. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) / F. Berenbaum // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol.21. – P. 16-21.
101. Berenbaum F. Osteoarthritis, inflammation and obesity / F. Berenbaum, F. Eymard, X. Houard // Curr. Opin. Rheumatol.- 2013 – Vol.25(1).-P. 8-114.
102. Berg G. MMP activity elevated in CAD patients / G.Berg // Arch. Med. Res. – 2009. – Vol. 40. – P. 48-53.
103. Blagojevic M. Risk factors for onset of osteoarthritis of the knee in older adults: a systematic review and meta-analysis // M. Blagojevic, C. Jinks, A. Jeffery, K.P. Jordan // Osteoarthritis Cartilage. – 2010. – Vol. 1(18). – P. 24-33.
104. Buttgereit F. Gastrointestinal toxic side effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2-specific inhibitors / F. Buttgereit, G. Burmester, L.S. Simon // Am. J. Med. – 2001. – Vol. 110. – P. 135–195.

105. Campbell D. Effect of *H. pylori* status on gastric ulcer healing in patients continuing nonsteroidal anti-Inflammatory therapy and receiving treatment with lansoprazole or ranitidine / D. Campbell, M. Haber, E. Sheldon et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 97. – P. 2208–2214.

106. Cao H. Role of peroxisome proliferator-activated receptor α in atherosclerosis / H. Cao, G. Wen, H. Li // Mol. Med. Rep. – 2014. – Vol. 5(9). – P. 1755-1760.

107. Caporali R. Commorbid conditions in the AMICA study patients; effects on the quality of life and drug prescriptions by general practitioners and specialists / R. Caporali, M.A. Cimmino, P. Sarzi-Puttini et al. // Semin. Arthritis Rheum. – Vol.35 (1 Suppl. 1). – P. 31-37.

108. Cemeroglu O. Hand and heart, hand in hand: is radiological hand osteoarthritis associated with atherosclerosis? / O. Cemeroglu, H.I. Aydın, Z.S. Yasar [et al.] // Int. J. Rheum. Dis. – 2014. – Vol. 3(17). – P. 299-303.

109. Cimmino M.A. Risk factors for osteoarthritis / M.A. Cimmino, M. Parodi // Semin Arthritis Rheum. – 2005. – Vol.34(6 Suppl 2). – P. 29-34.

110. Dahaghin S.M. Do metabolic factors add to the effect of overweight on hand osteoarthritis? The Rotterdam Study / S.M. Dahaghin, A. Dierma-zeinstra // Ann. Rheum. Dis.- 2007.-Vol.66.-P.916-920.

111. Daniels S.R. Lipid Screening and Cardiovascular Health in Childhood / S.R. Daniels, F.R. Greer and the Committee on Nutrition // Pediatrics. - 2008.- Vol. 122 (1).- P. 198–208.

112. Daskalopoulou S.S. Prevention and treatment of the metabolic syndrome / S.S. Daskalopoulou, Mikhailidis D.P., Elisaf M. // Angiology.-2004.-Vol. 6 (55).- P. 589-612.

113. Dawson J. Assessment of the Lequesne index of severity for osteoarthritis of the hip in an elderly population / J. Dawson, L. Linsell, H. Doll et al. // Osteoarthritis Cartilage. — 2005. — Vol. 13(10). — P. 854–860.

114. Ding C. Knee cartilage defects: association with early radiographic osteoarthritis, decreased cartilage volume, increased joint surface area and type II

collagen breakdown / C. Ding, P. Garnero, F. Cicuttini, F. Scott, H. Cooley, G. Jones // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2005. – Vol. 3 (13). – P. 198-205.

115. Doré D. A longitudinal study of the association between dietary factors, serum lipids, and bone marrow lesions of the knee / D. Doré, J. Hoog, G. Giles [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2012. – Vol. 1 (18). – P. 13.

116. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.

117. Fakhari A. Applications and emerging trends of hyaluronic acid in tissue engineering, as a dermal filler and in osteoarthritis treatment // A. Fakhari, C. Berkland // *Acta Biomater.* – 2013. – Vol. 9. – N 7. – P.:7081-7092.

118. Felson D.T. Osteoarthritis of the Knee / D.T. Felson // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – № 354. – P. 841-848.

119. Fleischmann R.M. Clinical efficacy and safety of nabumetone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis / R.M. Fleischmann // *J. Rheumatol. Suppl.* – 1992. – Vol. 36. – P. 32–40.

120. Franceschini G. Differential effects of fenofibrate and extended-release niacin on high-density lipoprotein particle size distribution and cholesterol efflux capacity in dyslipidemic patients / G. Franceschini, E. Favari, L. Calabresi [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2013. – Vol. 5(7). – P. 414-422.

121. Gabriel S.E. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases / S.E. Gabriel, K. Michaud // *Arthritis Res. Ther.* – 2009. – Vol. 3(11). – P. 229.

122. Gao F. Rare LPL gene variants attenuate triglyceride reduction and HDL cholesterol increase in response to fenofibric acid therapy in individuals with mixed dyslipidemia / F. Gao, C. Ballantyne, L. Ma [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2014. – Vol. 2 (234). – P. 249-253.

123. Gkretsi V. Lipid metabolism and osteoarthritis: lessons from atherosclerosis / V. Gkretsi, T. Simopoulou, A. Tsezou // *Prog. Lipid. Res.* – 2011. – Vol. 2 (50). – P. 133-140.

124. Glass N. Examining sex differences in knee pain: the multicenter osteoarthritis study / N. Glass, N.A. Segal, K.A. Sluka [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2014. – Vol. 8 (22). – P. 1100-1106.

125. Goldstain J.L. Healing of gastric ulcers with esomeprazole versus ranitidine in patients who continued to receive NSAID therapy: a randomized trial / J.L. Goldstain, J.F. Johanson, L.J. Suchower, K.A. Brown // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 12 (100). – P. 2650-2657.

126. Grant S. A comparison of the reproducibility and the sensitivity to change of Visual Analogue Scales, Borg Scales, and Likert Scales in normal subjects during submaximal exercise / S. Grant, T. Aitchison, E. Henderson, J. Christie, S. Zare, J. McMurray, and H. Dargie // *Chest*. – 1999.- Vol. 116. - P. 1208-1217.

127. Gusi N. The EQ-5D quality of life questionnaire. In: Preedy V, editor. *Handbook of disease burdens and quality of life measures* / N . Gusi, PR .Olivares, R. Rajendram. - London: Springer, 2010. - 88–99 p.

128. Haffner S.M. Excess androgenicity only partially explains the relationship between obesity and bone density in premenopausal women / S.M. Haffner, R.L. Bauer // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1992.- Vol. 11 (16). –P. 869-874.

129. Hattori K. Measurement of the mechanical condition of articular cartilage with an ultrasonic probe: quantitative evaluation using wavelet transformation / K. Hattori, K. Mori, T. Habata, Y. Takakura, K. Ikeuchi // *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)*. – 2003. – Vol. 6 (18). – P. 553-557.

130. Hawkey C.J. NSAID toxicity: where are we and how do we go forward? / C.J. Hawkey // *J. Rheumatol.* – 2002. – Vol. 4 (29). – P. 650-652.

131. Heinrich P.C. Interleukin-6 and the acute phase response / P.C. Heinrich, J.V. Castell, T. Andus // *Biochemical Journal*. - 1990. - Vol. 265. - P. 621 – 636.

132. Hill C.L. Recent diuretic use and the risk of recurrent gout attacks: the online case-crossover gout study / C.L. Hill, J. Niu, M. York et al. // *J. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 7 (33). – P. 1341-1345.

133. Hochberg M.C. Mortality in osteoarthritis / M.C.Hochberg // *Clin. Exp. Rheumat.* – 2008. – Vol. 26, Suppl. 51. – P. 120-124.

134. Hoeven T.A. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam Study / T.A. Hoeven, M. Kavousi, S. Clockaerts [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2013. – Vol. 5(72). – P. 646-651.

135. Hunt M.A. Relationships amongst osteoarthritis biomarkers, dynamic knee joint load, and exercise: results from a randomized controlled pilot study / M.A. Hunt, C.L. Pollock, V.B. Kraus [et al.] // *BMC Musculoskelet. Disord.* -2013. – Vol. 14. – P. 115.

136. Hussain S. Incidence of total knee and hip replacement for osteoarthritis in relation to the metabolic syndrome and its components: a prospective cohort study / S. Hussain, Y. Wang, F.M. Cicuttini [et al.] // *Semin Arthritis Rheum.* – 2014. – Vol. 4 (43). – P. 429-436.

137. Jinks C. Osteoarthritis as a public health problem: the impact of developing knee pain on physical function in adults living in the community: (KNEST 3) / C. Jinks, K. Jordan, P. Croft // *Rheumatology (Oxford)*. -2007.-Vol. 5 (46). – P. 877-881.

138. Jordan K.M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K.M. Jordan, N.K. Arden, M. Doherty et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol.12 (62). - P. 1145-1155.

139. Kabagambe E.K. TCF7L2 polymorphisms and inflammatory markers before and after treatment with fenofibrate / E.K. Kabagambe, S.P. Glasser, J.M. Ordovas [et al.] // *Diabetol. Metab. Syndr.* – 2009. – Vol. 1. – P. 16.

140. Kadam U.T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales / U.T. Kadam, K. Jordan, P.R. Croft // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 4 (63). – P. 408-414.

141. Kadam U.T. Statin use and clinical osteoarthritis in the general population: a longitudinal study / U.T. Kadam, M. Blagojevic, J. Belcher // *J. Gen. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 7(28). – P. 943-949.

142. Karateev A.E. Gastroduodenal safety of selective inhibitors of cyclooxygenase-2: practical validation / A.E. Karateev // *Ter. Arkh.* – 2005. – Vol. 5 (77). – P. 69-72.

143. Katz J.D. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome / J.D. Katz, S. Agrawal, M. Velasquez // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 5 (22). – P. 512–519.

144. Kellgren J.H. Radiological assessment of osteoarthritis / J.H. Kellgren, Lawrence // *Ann. Rheum. Dis.* – 1957.- Vol.16. – P. 494—501.

145. Kim K.W. Association between comorbid depression and osteoarthritis symptom severity in patients with knee osteoarthritis / K.W. Kim, J.W. Han, H.J. Cho [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2011. – Vol. 6(93). – P. 556-563.

146. Kloppenburg M. Hand osteoarthritis – a heterogeneous disorder / M. Kloppenburg, W.Y. Kwok // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 8. - P. 22–31.

147. Konturka S.J. Gastroenterologia i hepatologia kliniczna / S.J. Konturka // — Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, - 2006. - 852 p.

148. Krysiak R. Comparison of the effects of hypolipidemic treatment on monocyte proinflammatory cytokine release in men and women with type 2 diabetes and atherogenic dyslipidemia / R. Krysiak, A. Gdula-Dymek, B. Marek, B. Okopień // *Endokrynol. Pol.* – 2015. – Vol. 3 (66). – P. 224-230.

149. Leite A.A. Comorbidities in patients with osteoarthritis: frequency and impact on pain and physical function / A.A. Leite, Gesteira Costa A.J. Matheos de Lima B. A., Lopes Padilha A.V. // *Rev. Bras. Reumatol.*- 2011.- Vol.51. №2. P. 23-118.

150. Loeser R.F. Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide / R.F. Loeser // *Arthritis Rheum.*- 2006.- Vol.(5).- P. 1357-1360.

151. Makris U.E. Adverse effects of topical non-steroidal antiinflammatory drugs in older adults with osteoarthritis: a systematic literature review / U.E. Makris, M.J. Kohler, L. Fraenkel // *Jour. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 37. – N 6. – P.:1236-1243.

152. Masuko K. A metabolic aspect of osteoarthritis: lipid as a possible contributor to the pathogenesis of cartilage degradation / K/ Masuko, M. Murata, N. Suematsu, et al. // Clin. Exp. Rheumatol.- 2009. – Vol. 2 (27). – P. 347-353.

153. Min Y.J. Fenofibrate reduces C-reactive protein levels in hypertriglyceridemic patients with high risks for cardiovascular diseases / Y.J. Min, Y.H. Choi, C.W. Hyeon [et al.] // Korean Circ. J. – 2012. – Vol. 11(42). – P. 741-746.

154. Munter W. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis / W. de Munter, A.B. Blom, M.M. Helsen [et al.] // Arthritis. Res. Ther. – 2013. – Vol. 6 (15). –P. 178.

155. Nielen M.M. Cardiovascular disease prevalence in patients with inflammatory arthritis, diabetes mellitus and osteoarthritis: a cross-sectional study in primary care / M.M. Nielen, A.M. Sijl, M.J. Peters // BMC Musculoskelet. Disord. - 2012. – Vol. 21. – P. 150.

156. Papaloucas C.D. Cancellous bone changes in hip osteoarthritis: a short-term longitudinal study using fractal signature analysis / C.D. Papaloucas, R.J. Ward, C.J. Tonkin, C. Buckland-Wright // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. Vol. 11 (13). –P. 998-1003.

157. Paul S. The effects of aceclofenac and nabumetone in osteoarthritis / S. Paul, N. Das, S. Ghosh // JNMA J. Nepal Med. Assoc. – 2009. – Vol. 48(174). – P. 121-125.

158. Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials / K. Pavelka // Curr. Med. Res. Opin. - 2012. – Vol. 1 (28). – P. 163-178.

159. Pincus T. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis / T. Pincus, G. Koch, H. Lei et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 8 (63).- P. 931-939.

160. Pottie P. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted! / P. Pottie, N. Presle, B. Terlain // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 11 (65). – P. 1403-1405.
161. Richette P. Benefits of massive weight loss on symptoms, systemic inflammation and cartilage turnover in obese patients with knee osteoarthritis / P. Richette, C. Poitou, P. Garnero // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 139-144.
162. Rosemann T. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients / T. Rosemann, G. Laux, J. Szecsenyi // *J. Orth. Surg. Res.* – 2007. – Vol. 2. – P. 12.
163. Ryser L. A new look at the Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index using Rasch analysis / L. Ryser, B.D. Wright, A. Aeschlimann, S. Mariacher-Gehler, G. Stucki // *Arthritis Care Res.* – 1999.- Vol.12. – P. 331-335.
164. Saito T., Kawaguchi H. HIF-2 α as a possible therapeutic target of osteoarthritis / T. Saito, H. Kawaguchi // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 12(18). – P. 1552–1556.
165. Sattar N. Effects of tumor necrosis factor blockade on cardiovascular risk factors in psoriatic arthritis: a double-blind, placebo-controlled study / N. Sattar, P. Crompton, L. Cheryy // *Arthr. Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 831-839.
166. Saurav A. Fenofibric acid for hyperlipidemia / A. Saurav, M. Kaushik, S.M. Mohiuddin // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2012. – Vol. 5(13). – P. 717-722.
167. Scherer Y. Mechanisms of disease: atherosclerosis in autoimmune diseases / Y. Scherer, Y. Shoenfeld // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 2. – P. 99-106.
168. Schofield J.D. A review of paradoxical HDL-C responses to fenofibrate, illustrated by a case report / J.D. Schofield, Y. Liu, M.W. France [et al.] // *J. Clin. Lipidol.* – 2014. – Vol. 4(8). – P. 455-459.
169. Scorei R. A double-blind, placebo-controlled pilot study to evaluate the effect of calcium fructoborate on systemic inflammation and dyslipidemia markers for middle-aged people with primary osteoarthritis / R. Scorei, P. Mitrut, I. Petrisor, I. Scorei // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011. – Vol. 1-3 (144). – P. 253-263.

170. Seny D. Acute-phase serum amyloid a in osteoarthritis: regulatory mechanism and proinflammatory properties / D. Seny, G. Cobraiville, E. Charlier [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 6. – P. 8.

171. Sheng X. Effectiveness of statins on total cholesterol and cardiovascular disease and all-cause mortality in osteoarthritis and rheumatoid arthritis / X. Sheng, M.J. Murphy, T.M. Macdonald, L. Wei // J. Rheumatol. – 2012. – Vol. 1(39). – P. 32-40.

172. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey / D. Shin // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Vol. 9(99). – P. 3177-3183.

173. Shirinsky I.V. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study / I.V. Shirinsky, V.S. Shirinsky // Rheumatol. Int. – 2014. – Vol. 5(34). – P. 613-616.

174. Singh G. Celecoxib versus naproxen and diclofenac in osteoarthritis patients: SUCCESS-I Study / G. Singh, J. Fort, J. Goldstein et al. // Am. J. Med. – 2006. – Vol. 3 (119). – P. 255-266.

175. Stanos S.P. Osteoarthritis guidelines: a progressive role for topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs / S.P. Stanos // Jour. Multidiscip. Healthc. – 2013. – Vol. 6. – P. 133-137.

176. Světlík S. Nabumetone and 6-MNA Pharmacokinetics, Assessment of Intrasubject Variability and Gender Effect / S. Světlík, M. Stícha, O. Matoušková [et al.] // Am. J. Ther. – 2014. – P. 12.

177. Terkeltaub R. Apolipoprotein a-I at the interface of vascular inflammation and arthritis / R. Terkeltaub // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 3(34). – P. 474-476.

178. Uchida K. Increase of circulating CD11b(+) Gr1(+) cells and recruitment into the synovium in osteoarthritic mice with hyperlipidemia // K. Uchida, K. Naruse, M. Satoh [et al.] // Exp. Anim. – 2013. – Vol. 3(62). – P. 255-265.

179. Velasquez M.T. Osteoarthritis: another component of metabolic syndrome? / M.T. Velasquez, J.D. Katz // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* – 2010. – Vol. 4(8). – P. 295-305.
180. Wang P.S. Effects of noncardiovascular comorbidities on antihypertensive use in elderly hypertensives / P.S Wang, J. Avorn, M.A. Brookhart // *Hypertension.* – 2005. – Vol. 2 (46). – P. 273-279.
181. Wei W. Statins and fibrates do not affect development of spontaneous cartilage damage in STR/Ort mice / W. Wei, S. Clockaerts, Y.M. Bastiaansen-Jenniskens // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2014. – Vol. 2(22). – P. 293-301.
182. Whelton A. Minimizing cardiovascular complications during the treatment of osteoarthritis / A.Whelton, A.Gibofsky // *Am. J. Ther.* – 2011. – Vol. 18. – P. 466–476.
183. Wigler I. The effects of Zintona EC (a ginger extract) on symptomatic gonarthritis / I. Wigler, I. Grotto, D. Caspi, M. Yaron // *Osteoarthritis Cartilage.*—2003.—Vol. 11(11).—P. 783—789.
184. Wluka A.E. Tackling obesity in knee osteoarthritis / A.E. Wluka, C.B. Lombard, F.M. Cicuttini // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 4(9). – P. 225-235.
185. Yoshimura N. Accumulation of metabolic risk factors such as overweight, hypertension, dyslipidaemia, and impaired glucose tolerance raises the risk of occurrence and progression of knee osteoarthritis: a 3-year follow-up of the ROAD study / N. Yoshimura, S. Muraki, H. Oka [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2012. – Vol. 11(20). – P. 1217-1226.
186. Yusuf E. Metabolic factors in osteoarthritis: obese people do not walk on their hands / E. Yusuf // *Arthritis Research & Therapy.* -2012.- Vol. 14.- P. 123.
187. Zhang W. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis / W. Zhang, M. Doherty, G. Peat [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.*-2010. -Vol. 69 (3).- P. 483–489.
188. Zhuo Q. Metabolic syndrome meets osteoarthritis / Q. Zhuo, W. Yang, J. Chen, Y. Wang // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 12(8). – P. 729-737.