

ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

И.А. Стародубцева, Л.В. Васильева

ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;
Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

Контакты: Ирина Александровна Стародубцева starodubtsevairina1@gmail.com

В статье рассмотрены проблемы коморбидных заболеваний у больных ревматоидным артритом (РА). Два и более взаимосвязанных с РА состояний было диагностировано по результатам программы QUEST-RA, проводимой в 34 странах. Среди высоко распространенных заболеваний наряду с артериальной гипертензией, гиперлипидемией и остеопорозом был выявлен остеоартроз. Ввиду расширения диагностических возможностей в последние годы проблеме распознавания и лечения коморбидных заболеваний уделяется большое внимание, что нашло отражение в Проекте рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014; часть 1). Проанализированы понятие и основные характеристики вторичного остеоартроза при РА. Именно воспалительный процесс и факторы риска, ассоциированные с основным заболеванием, включая лечение, оказывают влияние на формирование вторичного остеоартроза и качество жизни больных в целом. Все это позволяет сделать вывод о тесно переплетающихся с основным заболеванием механизмах формирования вторичного остеоартроза, что инициирует повреждение хряща и его последующее ремоделирование. Приведен сравнительный анализ первичного и вторичного остеоартроза. Особое внимание уделено современным хрящевым биомаркерам, их значению в диагностике и роли в мониторинге эффективности лечения в клинических исследованиях. Представлен сравнительный анализ биомаркеров, определяемых в сыворотке крови и моче, по результатам комплексного анализа сообщества Национальных институтов здоровья. Особое внимание уделено олигомерному матриксному протеину хряща. По результатам исследований зарубежных авторов, отмечается взаимосвязь между уровнем олигомерного матриксного протеина хряща (COMP) в сыворотке крови и тяжестью заболевания, а также рентгенологическими изменениями в суставах. Приведены данные об эффективности применения гиалуроновой кислоты в лечении вторичного остеоартроза у больных РА.

Ключевые слова: вторичный остеоартроз, ревматоидный артрит, первичный остеоартроз, коморбидные заболевания, факторы риска, распространенность, хрящевые биомаркеры, качество жизни, дифференциальная диагностика, визуализирующая сустав

DOI: 10.17650/1818-8338-2015-1-24-29

SECONDARY OSTEOARTHRITIS IN RHEUMATOID ARTHRITIS

I.A. Starodubtseva, L.V. Vasilyeva

N.N. Burdenko Voronezh State Medical Academy, Ministry of Health of Russia;
10 Studencheskaya St., Voronezh, 394036, Russia

The paper considers the problems of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis (RA). Two or more RA-related conditions were diagnosed according to the results of the QUEST-RA program implemented in 34 countries. Osteoarthritis along with hypertension, hyperlipidemia, and osteoporosis was detected among the most commonly diseases. Owing to expanded diagnostic capabilities, the recognition and treatment of the comorbidities have recently received much attention, as embodied in the draft Association of Rheumatologists of Russia Guidelines for RA management (2014; Part 1). The concept and major characteristics of secondary osteoarthritis in RA are analyzed. It is precisely the inflammatory process and underlying disease-related risk factors, including treatment, that have impact on the development of secondary osteoarthritis and patients' quality of life as a whole. All this allows an inference about the mechanisms closely intertwined with the underlying disease for the development of secondary osteoarthritis, which initiates cartilage damage and further remodeling. Primary and secondary osteoarthritis was comparatively analyzed. Particular emphasis is placed on current cartilage biomarkers, their diagnostic value and role in monitoring the efficiency of treatment in clinical trials. The paper provides a comparative analysis of detectable serum and urine biomarkers according to the results of the complex analysis made by the National Institutes of Health. Particular attention is given to cartilage oligomeric matrix protein (COMP). Foreign authors' investigations suggest that there is a relationship between serum COMP levels and disease severity and joint X-ray changes. There is evidence for the efficacy of hyaluronic acid used in the treatment of secondary osteoarthritis in patients with RA.

Key words: secondary osteoarthritis, rheumatoid arthritis, primary osteoarthritis, comorbidities, risk factors, prevalence, cartilage biomarkers, quality of life, differential joint-imaging diagnosis

Введение

Одним из наиболее распространенных заболеваний, снижающих трудоспособность и вызывающих укорочение продолжительности жизни из-за высокой частоты развития коморбидных заболеваний, в том числе кардиоваскулярных и дегенеративных, является ревматоидный артрит (РА) [1–4].

РА поражает приблизительно 1 % населения [5] и характеризуется воспалением суставов, которое может привести к суставной деструкции и системным осложнениям [6].

Ревматоидный артрит и коморбидные заболевания

У больных РА довольно широко распространены не только коморбидные заболевания, но и их факторы риска. Наличие сопутствующей патологии у больных РА может значительно ухудшить их качество жизни. Коморбидные заболевания наиболее часто выявляются у пациентов с РА вследствие лечения основного заболевания, особенно при приеме глюкокортикоидов. Хроническое активное воспаление также является предрасполагающим фактором развития полиморбидности [7]. Интерес клиницистов к коморбидным заболеваниям при РА обусловлен их влиянием на течение и прогноз самого заболевания, выбор тактики лечения и качество жизни больных [7, 8].

При обследовании 9874 пациентов с РА из 34 стран мира оценивали распространенность 30 коморбидных заболеваний. В результате исследования у каждого больного РА в среднем диагностировали 2 коморбидных заболевания. Чаще всего встречались: артериальная гипертензия – у 30 % пациентов с РА, остеопороз (ОП) – у 17,6 %, остеоартроз (ОА) – у 15,5 %, гиперлипидемия – у 14,2 %, ожирение – у 14,1 %, хроническая боль в нижней части спины – у 13,4 % и заболевания щитовидной железы – у 10,4 %. Кроме того, менее чем у 10 % пациентов с РА выявили ишемическую болезнь сердца, сахарный диабет, язву желудка, бронхиальную астму [3]. Известно, что сопутствующие заболевания могут появиться до развития РА, в период обострения или ремиссии [8].

Среди осложнений у больных РА в клинической практике чаще всего можно встретить вторичный артроз, атеросклероз, системный ОП. Необходимо отметить и такие редко встречающиеся состояния, как остеонекроз, вторичный системный амилоидоз, туннельные синдромы (синдром карпального канала, синдромы сдавления локтевого и большеберцового нервов) [9].

Проблема коморбидных заболеваний у больных РА отражена и в Проекте рекомендаций по лечению РА Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» (2014; часть 1). Согласно п. 1 данных рекомендаций, наряду с достижением ремиссии заболевания снижение риска коморбидных состояний, ухудшающих качество жизни пациентов

и прогноз заболевания, является приоритетной целью фармакотерапии РА [10].

Первичный и вторичный остеоартроз – современные биомаркеры

ОА является одним из наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, особенно у лиц старшей возрастной группы [11, 12]. Согласно данным сравнительного анализа, среди болезней костно-мышечной системы данная нозология вносит самый большой вклад в общие показатели заболеваемости [13].

Этиологические факторы, ответственные за инициацию ОА, еще недостаточно уточнены, хотя в последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в понимании патофизиологии ОА [14].

Поставить диагноз ОА на ранней стадии представляется затруднительным, несмотря на достаточное количество инструментальных методов: ультразвуковое исследование суставов, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), так как у пациентов в этот период может отсутствовать болевой синдром, который является, как правило, основной причиной обращаемости к врачу [15].

Ввиду широкой распространенности ОА, как первичного, так и вторичного, большой интерес представляет изучение современных биомаркеров, имеющих не только диагностическую ценность, но и значимость в мониторинге эффективности лечения.

Согласно данным консолидированного проекта «Биомаркеры при остеоартрозе» Фонда Национальных институтов здоровья (Foundation for the National Institutions of Health, FNIH), биологические маркеры могут обеспечить быструю индикацию в соответствии с конкретным вмешательством и упростить открытие новых терапевтических агентов. Однако в настоящее время нет консенсуса в отношении процесса квалификации и валидации биомаркеров при ОА (например, биохимические маркеры и маркеры визуализации).

В проекте FNIH, посвященном изучению 12 биомаркеров при ОА в сыворотке крови и моче, проводили корреляционный анализ показателей с клиническими данными [16]. Кроме того, было установлено, что 1 и более изображений МРТ при оценке сужения суставной щели превосходят по чувствительности устаревшие биомаркеры прогрессирования заболевания. В таблице представлены наиболее изученные хрящевые и костные биомаркеры при ОА.

Некоторые авторы [17] приводят данные о существовании определенной связи между уровнем пропептида проколлагена II С и рентгенологической прогрессией ОА коленных суставов на ранней стадии заболевания, однако полученная корреляция ($r = 0,395$) вряд ли может считаться удовлетворительной.

Панель 12 ОА-связанных биомаркеров

Биомаркер	Процесс (предварительный)	Результаты, основанные на клинических исследованиях
CTX-2 ¹	Деградация коллагена II типа	Статистически значимо менялись в 3 фармакологических исследованиях, в которых встречались первичные клинические результаты
COMP ²	Дегенерация хряща	Не используются в настоящее время в фармакологических исследованиях
HA ²	Тяжесть остеофитоза, синовит	Статистически значимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
C1,2C ^{2/1}	Деградация коллагена I и II типов	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
C2C ^{2/1}	Деградация коллагена II типа	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
CRP ²	Деградация коллагена II типа	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
PIIANP ^{2/1}	Синтез коллагена II типа	Не используются в настоящее время в фармакологических исследованиях
NTX-1 ^{1/2}	Костная резорбция	Статистически значимо менялись в 1 фармакологическом исследовании (WOMAC), в котором встречались первичные клинические результаты
CTX-I ^{1/2}	Костная резорбция	Не используются в настоящее время в фармакологических исследованиях
CS846 ²	Синтез хрящевого агрекан/оборот	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты
MMP-3 ²	Вовлечение протеаз с деградацией суставной ткани	Статистически значимо менялись в 2 фармакологических исследованиях, в которых встречались первичные клинические результаты
COL-2-1NO ₂ ²	Деградация коллагена II типа	Статистически незначимо менялись в 1 фармакологическом исследовании, в котором встречались первичные клинические результаты, но краткосрочное изменение прогнозировало долгосрочное прогрессирование в 3 исследованиях

Примечание. ¹ – мочевого, ² – сывороточный; CTX-2 – C-концевой телопептид коллагена II типа; HA – гиалуроновая кислота; C2C, C1,2C – фрагмент коллагена I и II типов; CR-II – карбоксильный пропептид коллагена II типа; PIIANP – аминпропептид проколлагена II типа; NTX-I, CTX-I – коллаген I типа; CS846 – агрекан; MMP3 – матриксная металлопротеаза 3; COL-2-1NO₂ – маркер оксидативного стресса; WOMAC – Western Ontario and McMaster University.

Большинство исследователей выделяют олигомерный матриксный протеин хряща (COMP) как надежный биомаркер деградации хрящевой ткани.

В исследованиях С. Vingsto-Lundberg et al. [18] и L. Joosten et al. [19] показана высокая корреляция между сывороточным уровнем COMP и степенью тяжести артрита, в том числе его гистологическими проявлениями.

Во многих исследованиях, включая работу В. Mansson et al. [20], у больных РА и ОА была выявлена количественная связь между сывороточной концентрацией COMP и рентгенологическими изменениями суставов. Сывороточные концентрации при первом визите являются предикторами медленного или агрессивного течения заболевания [21].

ОА, согласно последним данным, следует рассматривать не как дегенеративный процесс, а скорее как аномальное ремоделирование тканей сустава,

определяемое провоспалительными медиаторами [22]. ОА характеризуется прежде всего потерей суставного хряща с вовлечением в патологический процесс субхондральной кости, связок, капсулы сустава и синовиальной оболочки, в которой развивается основной воспалительный процесс, приводящий к нарушению структуры хряща, образованию остеофитов, нарушению конгруэнтности суставных поверхностей [23–26].

ОА принято разделять на первичный (генуинный, идиопатический) и вторичный. Под первичным артрозом понимают такое развитие заболевания, когда изменения происходят на неизменном, здоровом суставе под влиянием функциональной перегрузки. Согласно Американской ассоциации здоровья, если медицинское состояние вызвано другой ситуацией, такой как болезнь или травма, данное состояние называют вторичным [27]. Вторичный артроз – это дегенеративное изменение суставов, уже подвергшихся

воздействию различных патогенетических факторов (воспаление, травма, метаболическое или эндокринное воздействие). В настоящее время, с появлением различных методов диагностики и совершенствованием методов обследования больного, все чаще при артрозах выявляются причины, переводящие заболевание в разряд вторичных [14, 28]. Однако, несмотря на пристальное внимание врачей к данной проблеме, истинная причина заболевания до настоящего времени остается невыясненной.

Воспалительный процесс достаточно часто приводит к повреждениям тканей сустава и последующему развитию вторичного артроза, что очень часто может являться результатом аутоиммунных заболеваний (например, РА), реже – инфекционного процесса (например, острого гнойного воспаления сустава, вызванного стафилококком или другой специфической инфекцией). Таким образом, если наступает дегенерация уже предварительно измененного хряща, такое состояние обозначается как вторичный ОА [24, 25]. Кроме того, вторичный ОА с большей вероятностью проявляется в более раннем возрасте, чем первичный, и может быть первоначальным ключом к разгадке наличия потенциально опасного системного заболевания [26].

Таким образом, в оценке патофизиологии вторичного ОА инициация повреждения хряща и его последующее ремоделирование определяются различными механизмами, тесно переплетающимися с патогенезом основного заболевания. В экспериментальных условиях повреждение суставного хряща не обязательно сопровождалось развитием ОА, что свидетельствует о необходимости особых условий для формирования заболевания [29, 30].

Первичный артроз является следствием нарушения метаболизма хряща и сопровождается расстройством функции протеогликанов. Вторичный артроз, как известно, развивается уже в первоначально видоизмененном суставе при нарушении конгруэнтности суставных поверхностей, что в дальнейшем вызывает перераспределение нагрузки на них с концентрацией давления на определенном участке [29, 30].

В последнее время границы между вторичным и первичным ОА стираются, так как при внешне неизменном хряще можно констатировать патологические деструктивные процессы в нем на клеточно-тканевом уровне; с другой стороны, при вторичном артрозе метаболические изменения хрящевой ткани развиваются очень рано на морфологически измененном хряще.

Выявление иммуноглобулинов и комплемента, фиксирующихся на поверхности суставного хряща у больных РА, позволяет предположить их роль в течении артроза. С общеклинических позиций вторичное развитие артроза на фоне РА является не только частым, но и в некотором роде компенсаторным про-

цессом, когда на фоне «минус»-рентгенологических симптомов РА (эпифизарный ОП, эрозивный процесс, кистовидная перестройка, лизис костной ткани и др.) появляются «плюс»-рентгенологические симптомы артроза (субхондральный остеосклероз, остеофиты и др.) [31].

Несмотря на достаточную распространенность вторичного ОА, в современной литературе очень немногих работ, посвященных анализу предрасполагающих факторов риска его развития, а также подходам к диагностике и лечению.

Исторические сведения

Вопросами, рассматривающими механизмы развития вторичного ОА, начали заниматься еще в 60-е годы прошлого столетия. С.А. Рейнберг выделял 2 основные группы: первично-костный ОА и первично-хрящевой ОА. Последний, в свою очередь, подразделялся на классический первичный, или генуинный первично-хрящевой обезображивающий ОА, когда заболевание без видимого внешнего повода развивается от еще не выясненной причины, и вторичный деформирующий ОА, представляющий собой конечный анатомический результат самых различных острых и хронических суставных процессов, при которых в большей или меньшей степени разрушаются хрящевые элементы и не наступает анкилоз [32]. Генуинному деформирующему ОА свойственны неминуемо прогрессирующее течение и неблагоприятный функциональный и анатомический прогноз. Вторичные формы ОА, в противовес, протекают более доброкачественно и не так настойчиво прогрессируют. Устранение основной причины заболевания может окончательно приостановить дальнейшее ухудшение. Дифференциальная диагностика между обеими формами ОА необходима в каждом отдельном случае. Первичная форма ОА может быть распознана лишь после тщательного клинического исключения всех вторичных форм заболевания. Поэтому одни только результаты рентгенологического исследования не должны быть переоценены. С учетом клинической картины окончательное заключение следует формулировать на основании совокупности всех данных [32].

Ввиду актуальности проблемы М. Milenkovic и М. Djordjevic в исследовании «Эффективность внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты в лечении вторичного гонартроза у больных ревматоидным артритом и пациентов с первичным остеоартрозом» (Институт ревматологии г. Белграда, Сербия) провели сравнительный анализ эффективности внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты у больных вторичным гонартрозом при РА и больных первичным ОА [33]. Результаты проведенных исследований через 6, 12 и 18 мес после терапии выявили более высокую клиническую эффективность инъекций в группе больных гонартрозом

при РА по сравнению с пациентами с первичным ОА. Таким образом, гиалуроновая кислота наиболее эффективна в лечении суставного синдрома у больных вторичным гонартрозом при РА, что способствует улучшению клинического течения основного заболевания [33].

Заключение

Анализируя современное состояние проблемы, следует признать, что в настоящее время отсутствуют

подходы к диагностике и лечению вторичного ОА у больных РА, нет стройной программы терапии с учетом современной стратегии в лечении. Большая часть рандомизированных клинических исследований до сих пор базируется на парадигме лечения одной болезни [34]. Все это определяет целесообразность дальнейших исследований, позволяющих выявлять на ранней стадии вторичный ОА у больных РА с учетом предрасполагающих факторов риска развития заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова Р.М., Иванова М.М., Каратеев Д.Е. Ревматоидный артрит на рубеже веков. В кн.: Избранные лекции по клинической ревматологии. Под ред. В.А. Насоновой, Н.В. Бунчука. М.: Медицина, 2001. С. 61–7. [Balabanova R.M., Ivanova M.M., Karateyev D.E. Rheumatoid arthritis at the turn of the century. In: Selected lectures on clinical rheumatology. V.A. Nasonova, N.V. Bunchuk (eds.). Moscow: Meditsina, 2001. Pp. 61–7. (In Russ.)].
2. Michaud K., Wolfe F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):885–906.
3. Grøn K.L., Ornbjerg L.M., Hetland M.L. et al. The association of fatigue, comorbidity burden, disease activity, disability and gross domestic product in patients with rheumatoid arthritis. Results from 34 countries participating in the Quest-RA program. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(6):869–77.
4. Dougados M., Soubrier M., Antunez A. et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014;73(1):62–8.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002;46(2):328–46.
6. Klareskog L., Catrina A.I., Paget S. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2009;373(9664):659–72.
7. Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция мультиморбидности в ревматологической практике. *Научно-практическая ревматология* 2014;(4):362–5. [Gordeyev A.V., Galushko E.A., Nasonov E.L. Multimorbidity concept in rheumatological practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2014;(4):362–5. (In Russ.)].
8. Панафидина Т.А., Кондратьева Л.В., Герасимова Е.В. и др. Коморбидность при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология* 2014;(3):283–9.
9. [Panafidina T.A., Kondratiyeva L.V., Gerasimova E.V. et al. Comorbidity with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2014;(3):283–9. (In Russ.)].
9. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Ревматология: Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290–331. [Nasonov E.L., Karateyev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. In: *Rheumatology: national guideline*. E.L. Nasonov, V.A. Nasonova (eds.). Moscow: GEOTAR-Media, 2008. Pp. 290–331. (In Russ.)].
10. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России»-2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология* 2014;(5):477–94. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateyev D.E. et al. Draft recommendations for treatment of rheumatoid arthritis of the All-Russian Public Association “Russian Association of Rheumatologists”, 2014 (Part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2014;(5):477–94. (In Russ.)].
11. Балабанова Р.М. Роль интерлейкина-1 при остеоартрозе и возможности его блокирования. *Современная ревматология* 2011;(1):58–63. [Balabanova R.M. The role of interleukin-1 with osteoarthritis and possibilities of its blocking. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology* 2011;(1):58–63. (In Russ.)].
12. Балабанова Р.М., Алексеева Л.И. Ингибция интерлейкина-1 – новый подход к лечению остеоартроза. *Медицинский совет* 2010;(7–8):40–1. [Balabanova R.M., Alexeyeva L.I. Interleukin-1 inhibition as a new approach to osteoarthritis treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council* 2010;(7–8):40–1. (In Russ.)].
13. Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б. и др. Структура ревмати-
- ческих заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практическая ревматология* 2009;(1):117. [Galushko E.A., Bolshakova T.Yu., Vinogradova I.B. et al. Structure of rheumatoid diseases among adult population of Russia in accordance with the results of the epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2009;(1):117. (In Russ.)].
14. Дроздов В.Н. Остеоартроз (остеоартрит). *Consilium medicum* 2004;(12):45–9. [Drozdov V.N. Osteoarthritis. *Consilium medicum* 2004;(12):45–9. (In Russ.)].
15. Алексеева Л.И. Современные представления о диагностике, лечении и профилактике остеоартроза. *Русский медицинский журнал* 2000;8(9):377–82. [Alexeyeva L.I. Modern ideas of diagnostics, treatment, and prevention of osteoarthritis. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal* 2000;8(9):377–82. (In Russ.)].
16. FNIH Osteoarthritis Biomarkers Consortium Project. Available at URL: http://oarsi.org/sites/default/files/fnih_oa_biomarkers_project_update.pdf.
17. Sugiyama S., Itokazu M., Suzuki Y., Shimizu K. Procollagen II C propeptide level in the synovial fluid as a predictor of radiographic progression in early knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(1):27–32.
18. Vingsbo-Lundberg C., Saxne T., Ollson H., Holmdahl R. Increased serum levels of cartilage oligomeric matrix protein in chronic erosive arthritis in rats. *Arthritis Rheum* 1998;41(3):544–50.
19. Joosten L.A., Helsen M.M., Saxne T. et al. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. *J Immunol* 1999;163(9):5049–55.
20. Månsson B., Carey D., Alini M. et al. Cartilage and bone metabolism in rheumatoid arthritis. Differences between rapid and slow progression of disease identified by serum

- markers of cartilage metabolism. *J Clin Invest* 1995;95(3):1071–7.
21. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012;64(6):1697–707.
22. Rogers J., Shepstone L., Dieppe P. Is osteoarthritis a systemic disorder? *Arthritis Rheum* 2004;50(2):452–7.
23. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1994;84(3):351–8.
24. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377(9783):2115–26.
25. Dequeker J., Luyten F.P. The history of osteoarthritis-osteoarthrosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67(1):5–10.
26. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum* 1986;29(8):1039–49.
27. Kinne S., Patrick D.L., Doyle D.L. Prevalence of secondary conditions among people with disabilities. *Am J Public Health* 2004;94(3):443–5.
28. Samson D.J., Grant M.D., Ratko T.A. et al. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2007;(157):1–157.
29. Meachim G. The effect of scarification on articular cartilage in the rabbit. *J Bone Joint Surg* 1963;45B(1):150–61.
30. Дубиков А.И. Остеоартроз: старая болезнь, новые подходы. Современная ревматология 2013;(2):82–8. [Dubikov A.I. Osteoarthritis: old disease, new approaches. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology* 2013;(2):82–8. (In Russ.)].
31. Бадюкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium Medicum* 2009;11(9):91–5. [Badokin V.V. Significance of inflammation in development and progress of osteoarthritis. *Consilium Medicum* 2009;11(9):91–5. (In Russ.)].
32. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. М.: Медицина, 1964. [Rheinberg S.A. X-ray diagnostics of bone and joint diseases. Moscow: Medicine, 1964. (In Russ.)].
33. Milenkovic M., Djordjevic M. Efficiency of the intraarticular application of hyaluronic acid in the treatment of secondary osteoarthritis of the knee in patients with rheumatoid arthritis and in patients with primary osteoarthritis (abstract). *Ann Rheum Dis* 2013;71 (Suppl 3):695.
34. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine. *Evid Based Med* 2010;15(6):165–6.