

© Д.И. Лахин, Л.В. Васильева, 2017  
УДК 615.036.8

Д.И. Лахин<sup>1,2</sup>, Л.В. Васильева<sup>1</sup>

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ РИЗЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СОСТАВЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,  
Россия, 394036, Воронеж, Студенческая ул., 10. E-mail: Dmitrylakhin@yandex.ru

<sup>2</sup>Липецкая областная клиническая больница,  
Россия, 398055, Липецк, ул. Московская б/а.

**Цель:** оценка влияния ризендроновой кислоты на клинико-лабораторную картину течения остеоартроза у больных с метаболическим синдромом. **Материал и методы:** в исследование включены 50 пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом, которые на фоне патогенетической терапии получали ризендроновую кислоту по 35 мг в неделю в течение года. У пациентов оценивали показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ, ФНО-α). Выраженность суставного синдрома интерпретировалась по шкале ВАШ в покое и при движении, индексам Lequesne и WOMAC изначально, а также спустя 3, 6 и 12 мес.. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали в поясничном отделе позвоночника путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. **Результаты:** среди больных, получавших ризендроновую кислоту, регистрировалось достоверное снижение показателей СРБ, СОЭ, ФНО-α, положительные изменения со стороны показателей суставного статуса — достоверное снижение выраженности боли в покое и при движении, снижение индексов Lequesne и WOMAC, тенденция к увеличению МПКТ, при снижении потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. **Выводы:** применение ризендроновой кислоты в составе комплексной терапии больных остеоартрозом с метаболическим синдромом позволяет достичь уменьшения интенсивности воспаления, выраженности болевого синдрома при снижении потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах.

**Ключевые слова:** остеоартроз, метаболический синдром, ризендроновая кислота.

D.I. Lakhin<sup>1,2</sup>, L.V. Vasilyeva<sup>1</sup>

## CLINICAL EFFICACY OF RIZENDRONATE ACID IN THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University n. a. N.N. Burdenko,  
10 Studencheskaya st., Voronezh 394036, Russia,

<sup>2</sup>Lipetsk Regional Clinical Hospital,  
6a Moskovskaya st., Lipetsk 398055, Russia.

**Objective:** to assess the impact rizendronate acid on clinical and laboratory flow pattern of osteoarthritis in patients with the metabolic syndrome. **Material and methods:** the study included 50 patients with osteoarthritis and metabolic syndrome, which on the background of pathogenetic therapy received rizendronate acid at 35 mg per week during the year. Patients were evaluated indicators of inflammatory activity (ESR, CRP, TNF-α). The severity of articular syndrome was interpreted on a scale in rest and during movement, Lequesne index and WOMAC initially and after 3, 6 and 12 months. Mineral bone density (BMD) was assessed at lumbar spine by carrying out dual energy x-ray absorptiometry. **Results:** among patients receiving rizendronate acid was recorded a significant decline in CRP, ESR, TNF-α, positive changes in the indicators of the articular status – a significant reduction in the severity of pain at rest and in motion, decrease in Lequesne and WOMAC indexes, the trend of increase in BMD, while reducing the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Conclusions:** the use of risendronate acid in the complex therapy of patients with osteoarthritis with metabolic syndrome allows to achieve the reduction of the intensity of inflammation, the severity of pain while reducing the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** osteoarthritis, metabolic syndrome, rizendronate acid.

## Введение

Термин «метаболический синдром» (МС), появившийся в 1988 г., прочно вошел в современную науку, что связано не только с широким распространением данной патологии в популяции взрослого населения, достигающей 25-30% [1], но и с патогенетическими механизмами, позволяющими обобщить компоненты МС, каждый из которых представляет собой независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений [2]. Таким образом, своевременная диагностика и лечение МС может оказать воздействие на течение кардиоваскулярных заболеваний и, возможно, предупредить развитие инфарктов и инсультов, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [3].

Остеоартроз (ОА), в свою очередь, представляет собой наиболее распространенную форму суставной патологии, затрагивающую не менее 20% населения земного шара [4]. Поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни больных, росту временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. В настоящее время известно, что в основе патогенеза ОА лежит преобладание катаболических процессов над анаболическими, при этом центральная роль при этом отводится ИЛ-1, ИЛ-6, фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), способствующим росту остеофицитов и дегенерации суставного хряща [5]. Однако на сегодняшний день получены данные о взаимосвязи ОА с метаболическими нарушениями [6]. Инсулинорезистентность, лежащая в основе МС, вызывает повышенное образование свободных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию. Известно, что повреждения, вызванные свободными радикалами, вносят существенный вклад в развитие как атеросклероза, так и заболеваний суставов [7].

Проблема поражения субхондральной кости при ОА, особенно первичности ее поражения, в настоящее время привлекает пристальное внимание. С одной стороны, деструктивные изменения хрящевой ткани приводят к существенным изменениям подлежащей субхондральной кости, провоцируя формирование микропереломов, трабекулярных микротрещин и вследствие нарушения нагрузки опосредуют склеротические процессы в ней и разрастание остеофицитов. С другой стороны, субхондральная кость представляет собой метаболически активную ткань, которая способна продуцировать значительное количество провоспалительных цитокинов, оказывающих негативное влияние на суставной хрящ [8]. Кроме того, есть данные, подтверждающие, что первичные изменения при ОА происходят именно в субхондральной кости [9]. Для лечения ОА широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие противовоспалительным и обезболивающим действием. Однако НПВП способны задерживать жидкость в организме, снижая эффективность гипотензивных препаратов, усугубляя течение артериальной гипертензии, являющейся одним из компонентов МС, а также способствуя сохранению избыточной массы тела, тем самым усугубляя течение МС. Поэтому применение иных препаратов, обладающих противовоспалительными эффектами, позволит снизить дозировку НПВП у таких больных. В этом отношении большой интерес представляют бисфосфонаты, особенно современные препараты 3 поколения (ибандронат, золендронат, ризендронат), способные оказывать влияние на процессы ремоделирования костной ткани и, возможно, снижать ин-

тенсивность болевого синдрома при ОА.

Цель исследования — оценить эффективность ризендроновой кислоты в отношении показателей суставного статуса у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом.

## Материалы и методы

В обследование включены 50 пациентов ОА с МС, находившихся под наблюдением ревматолога в Липецкой областной клинической больнице за период 2015-2016 гг. При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных Международной федерацией диабета в 2005 г. (IDF, 2005 г.). Наличие синовитов выявлялось клинически и подтверждалось инструментально (с помощью УЗИ-диагностики суставов). Оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем оценки интенсивности болевого синдрома в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм). Этот тест отражал общую выраженность суставной боли по оценке больного, с использованием 100-миллиметровой шкалы боли, где 0 означает отсутствие боли, а 100 — максимальную интенсивность боли [10]. При этом была оценена отдельно интенсивность болевого синдрома в покое и при движении. Индекс Lequesne включал оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Бальная оценка каждого вопроса суммировалась и составляла счет тяжести заболевания. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) определялся с помощью опросника для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), выраженности и длительности скованности (2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной деятельности (17 вопросов). При этом оценка проводилась по шкале ВАШ (в см), а затем все показатели суммировались [10].

Во время лечения пациенты обеих групп получали НПВП (нимесулид 100 мг х 2р, либо мелоксикам 15 мг/утром), при наличии синовитов внутрисуставно вводили лорноксикам 8 мг после пункции сустава. Внутрисуставное введение лорноксикама было утверждено этической комиссией. Также пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты и гипотензивные средства, причем не оказывающие негативного влияния на течение МС, — ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. При осмотре (спустя 3, 6 и 12 мес.) и наличии синовитов пациентам вводили 8 мг лорноксикама внутрисуставно после пункции сустава. Ризендроновая кислота (ризендрон) назначалась всем пациентам по 35 мг 1 раз в неделю на протяжении 12 мес. В исследование были включены пациенты с подтвержденным ОА II рентгенологической стадии (по I.Kellgren, I. Lawerens) с синовитами (поданным УЗИ-диагностики), а также с верифицированным МС. Не включались в исследование больные, имевшие противопоказания к назначению ризендроновой кислоты: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; гипокальциемия; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Все пациенты подписывали информированное согласие на включение в исследование, которое в дальнейшем прошло этическую экспертизу в Воронежском государственном медицинском университете имени Н.Н. Бурденко.

Среди пациентов оценивались показатели воспалительной активности: СОЭ (по Вестергрену), С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α. Интенсивность суставного синдрома оценивалась по шкале ВАШ в покое и при движении, индексам Lequesne и WOMAC изначально, а также спустя 3, 6 и 12 мес. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали в поясничном отделе позвоночника путем проведения двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) с помощью аппарата Stratos. При этом анализировали динамику Т-критерия. При значениях данного показателя от -1 до -2,5 SD у пациентов диагностировали остеопению, при снижении Т-критерия до -2,5 SD и ниже выявляли остеопороз.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и основной группах определяли по критерию t Стьюдента.

## Результаты

В исследование включены 29 женщин и 21 мужчина в возрасте 44-63 года (среднем  $53,2 \pm 1,64$  лет). Длительность течения ОА составила до 5 лет у 37,9% больных, 5-10 лет – у 62,1% пациентов. При рентгенологическом исследовании изменения II ст. (по I.Kellgren, I. Lawerens) были выявлены у всех 100% больных. Среди сопутствующей патологии отмечалась артериальная гипертензия (100%), ожирение (100%), ИБС (82%). У больных явлений остеопороза не отмечено было, однако остеопения регистрировалась у 7 пациентов (14%) (табл. 1).

На фоне применения ризендроновой кислоты среди больных за время наблюдения нежелательных побочных реакций препарата, потребовавших его отмены, не зарегистрировано было. При этом отмечено достоверное снижение значений СРБ на 65,2% ( $p < 0,001$ ) через 3 мес.; на 69,0% ( $p < 0,001$ ) через 6 мес.; на 72,3% ( $p < 0,001$ ) к концу исследования. В исследуемые сроки наблюдали снижение

Таблица 1

Исходная клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование  
Baseline clinical characteristics of the patients included in the study

СРБ (мг/л) <b>CRP (mg/l)</b>	$15,5 \pm 1,01$
СОЭ (мм/ч) <b>ESR (mm/h)</b>	$17,7 \pm 0,79$
ФНО-α (пг/мл) <b>TNF-α (pg/ml)</b>	$8,8 \pm 0,62$
ЧБС <b>NPJ</b>	$4,8 \pm 0,23$
ЧПС <b>NSJ</b>	$1,9 \pm 0,26$
ВАШ в покое (мм) <b>VASat rest (mm)</b>	$22,3 \pm 0,61$
ВАШ при движении (мм) <b>VAS at movement (mm)</b>	$57,4 \pm 0,73$
Индекс Lequesne (баллы) <b>IndexLequesne (score)</b>	$8,3 \pm 0,24$
Индекс WOMAC (мм) <b>IndexWOMAC (mm)</b>	$104,3 \pm 1,15$
Т-критерий измерения МПКТ (SD) <b>T-criterion of BMD measurement (SD)</b>	$0,83 \pm 0,24$
Потребность в НПВП (в пересчете на нимесулид) (мг/сут) <b>The need for NSAIDs (in terms of nimesulide) (mg/day)</b>	$194,2 \pm 2,93$

Таблица 2

Динамика показателей СРБ, СОЭ и ФНО-α у пациентов ОА с МС за 12 мес.  
Dynamics of indicators of CRP, ESR and TNF-α in patients with OA with MS for 12 months

	Первоначально <i>Initially</i>	Через 3 мес. <i>After 3 months</i>	Через 6 мес. <i>After 6 months</i>	Через 12 мес. <i>After 12 months</i>
СРБ (мг/л) <b>CRP (mg/l)</b>	$15,5 \pm 1,01$	$5,3 \pm 0,27^{***}$	$4,8 \pm 0,18^{***}$	$4,3 \pm 0,15^{***}$
СОЭ (мм/ч) <b>ESR (mm/h)</b>	$17,7 \pm 0,79$	$13,1 \pm 0,37^{***}$	$13,0 \pm 0,47^{***}$	$12,2 \pm 0,47^{***}$
ФНО-α (пг/мл) <b>TNF-α (pg/ml)</b>	$8,8 \pm 0,62$	$4,8 \pm 0,49^{***}$	$4,1 \pm 0,41^{***}$	$3,6 \pm 0,38^{***}$

Примечание / Note:  $^{***}p < 0,001$

значений СОЭ на 26,0% ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес.; на 26,6% ( $p < 0,001$ ) через 6 мес.; на 31,1% ( $p < 0,001$ ) через 12 мес. Значения ФНО- $\alpha$  также достоверно снизились с на 45,5% ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., на 53,4% ( $p < 0,001$ ) через 6 мес., на 59,1% ( $p < 0,001$ ) к концу исследования (табл. 2).

Число болезненных суставов (ЧБС) за время наблюдения достоверно не менялось, однако число припухших суставов (ЧПС) достоверно снизилось ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес. и в дальнейшем припухших суставов не регистрировалось. При этом интенсивность боли в покое по шкале ВАШ достоверно снизилась уже спустя 3 мес. и до конца исследования оставалась достоверно ниже первоначальных показателей ( $p < 0,001$ ). Аналогичная картина была характерна и для показателя выраженности боли по шкале ВАШ при движении. Индекс Lequesne был ниже первоначальных значений спустя 3, 6 и 12 месяцев ( $p < 0,001$ ). Аналогичная картина была присуща и индексу WOMAC (табл. 3).

Достоверных изменений МПКТ по результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника на фоне применения ризендроновой кислоты отмечено не было, однако отмечалась тенденция к росту данного показателя по Т-критерию с  $0,83 \pm 0,24$  SD до  $0,91 \pm 0,23$  SD к концу исследования, что составило 9,6%. При этом отмечалось достоверное снижение потребности в НПВП на протяжении всего исследования, в пересчете на нимесулид данный показатель достоверно снизился с  $194,2 \pm 2,93$  мг/сут. до  $145,8 \pm 3,11$  мг/сут. ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., составив  $85,8 \pm 3,23$  мг/сут. ( $p < 0,001$ ) через 3 мес. и  $48,6 \pm 3,35$  мг/сут. ( $p < 0,001$ ) спустя 12 мес., причем к концу исследования 42% больных смогли сократить потребность в НПВП в 2 раза, а 26% больных отказались от приема НПВП.

### Обсуждение

На сегодняшний день известно, что поражение субхондральной кости имеет существенное значение в генезе суставной боли из-за формирования микропереломов. Имеются данные, что бисфосфонаты способны модулировать хондрогенез. Кроме того, установлено, что сигнальные молекулы и Wnt- $\beta$ -катениновый сигнал оказывают воздействие на эндохондральное окостенение, в том числе на апоптоз хондроцитов и мутации определенных генов [11]. Так, в экс-

перименте было доказано, что использование алендроновой кислоты при ОА приводит к снижению уровня маркеров деградации коллагена, уменьшает при этом площадь и частоту образования остеофитов [12]. В 2-х рандомизированных клинических исследованиях, посвященных влиянию ризендроновой кислоты на структуру хряща у пациентов с ОА коленных суставов, подтверждено снижение уровня маркеров деградации хряща [13]. При этом доказаны противовоспалительные эффекты бисфосфонатов, в частности экспрессия провоспалительных цитокинов, в числе которых и ФНО- $\alpha$  [14]. В данном исследовании стандартная патогенетическая терапия ОА у больных МС была дополнена ризендроновой кислотой, при этом высокие значения ФНО- $\alpha$  при ОА, вероятно, ассоциированы с МС и способностью эндокринно продуцировать данный цитокин активными висцеральными адипоцитами в рамках МС. Структурно-модифицирующее воздействие препарата на субхондральную кость позволило достичь уменьшения боли и интенсивности воспаления. Полученные данные позволяют раскрыть значение субхондральной кости в этиологии болевого синдрома при ОА. При потере амортизационных способностей хряща в рамках ОА существенно увеличивается нагрузка на подлежащую костную структуру, а при наличии регионарного остеопороза, присущему ОА, болевой синдром приобретает стойкий характер. Однако структурная модификация кости с помощью бисфосфонатов, вероятно, приводит к уменьшению патологической нагрузки на кость и снижает воспаление. Кроме того, присоединение ризендроновой кислоты к стандартной терапии ОА в рамках данного исследования привело к уменьшению потребления НПВП среди пациентов, что представляет собой особый интерес в связи с наличием МС, так как длительный прием НПВП при МС способствует задержке жидкости в организме, увеличению веса и провоцирует поддержание высоких цифр АД, неконтролируемой артериальной гипертензии. Данное исследование имеет ограничения, так как не является сравнительным и рандомизированным, однако полученные данные представляют интерес в связи с привлечением дальнейшего внимания к проблеме лечения ОА в условиях коморбидности, и в частности с МС, дальнейших перспектив к дополнению стандартных схем терапии в пользу повышения эффективности и снижения возможного побочного воздействия на сопутствующую коморбидную патологию.

Таблица 3

Динамика показателей суставного статуса у пациентов ОА с МС за 12 мес.  
*Dynamics of indicators of the articular status in patients with OA with MS for 12 months*

	Первоначально <i>Initially</i>	Через 3 мес. <i>After 3 months</i>	Через 6 мес. <i>After 6 months</i>	Через 12 мес. <i>After 12 months</i>
ЧБС <i>NPJ</i>	$4,8 \pm 0,23$	$4,3 \pm 0,19$	$4,3 \pm 0,19$	$4,3 \pm 0,19$
ЧПС <i>NSJ</i>	$1,9 \pm 0,26$	$0,1 \pm 0,08^{***}$	-	-
ВАШ в покое (мм) <i>VAS at rest (mm)</i>	$22,3 \pm 0,61$	$12,0 \pm 0,28^{***}$	$10,2 \pm 0,25^{***}$	$9,4 \pm 0,30^{***}$
ВАШ при движении (мм) <i>VAS at movement (mm)</i>	$57,4 \pm 0,73$	$33,2 \pm 0,34^{***}$	$31,5 \pm 0,38^{***}$	$27,5 \pm 0,52^{***}$
Индекс Lequesne (баллы) <i>Index Lequesne (score)</i>	$8,3 \pm 0,24$	$7,1 \pm 0,25^{***}$	$6,8 \pm 0,21^{***}$	$6,4 \pm 0,24^{***}$
Индекс WOMAC (мм) <i>Index WOMAC (mm)</i>	$104,3 \pm 1,15$	$74,4 \pm 0,95^{***}$	$70,1 \pm 0,86^{***}$	$69,8 \pm 0,76^{***}$

Примечание / Note: \*\*\* $p < 0,001$



## Выводы

1. Применение ризендроновой кислоты у больных ОА с МС позволяет достичь достоверного снижения воспаления, оказывая влияние не только на показатели СРБ и СОЭ, но и на ФНО-α. Включение её в стандартную терапию позволяет достичь достоверно положительных изменений со стороны показателей суточного статуса, способствует увеличению МПКТ.

2. Использование ризендроновой кислоты при лечении больных ОА с МС приводит к снижению потребности в НПВП. Данные факты позволяют рекомендовать включение ризендроновой кислоты в комплексную терапию пациентов ОА с МС.

Финансирование: Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2000.
2. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis S.S., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // *Angiology*. – 2004. – V.55, N6. – P. 589-612. doi: 10.1177/00033197040550i601
3. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // *РМЖ*. – 2001. – №2. – С. 56-60.
4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтерра, 2003.
5. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
6. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2012. – Т19, №4. – С. 40-43.
7. Droge W. Free radical in the physiological control of cell function // *Physiological Reviews*. – 2002. – V.82. – P. 47-95. doi: 10.1152/physrev.00018.2001
8. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // *Научно-практическая ревматология*. – 2009. – №4. – С. 41-48.
9. Westacott C.I., Webb G.R., Warnock M.G., Sims J.V., Elson C.J. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone // *Arthritis & Rheumatology*. – 1997. – V.40, N7. – P. 1282-1291.
10. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями. – М.: «Ассоциация ревматологов России», 2007.
11. Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis // *Nature Clinical Practice Rheumatology*. – 2008. – V.4, N9. – P. 473-480. doi: 10.1038/ncprheum0881
12. Hayami T., Pickarski M., Wesolowski G.A., McLane J., Bone A., Destefano J. et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model // *Arthritis & Rheumatology*. – 2004. – V.50, N4. – P. 1193-1206. doi: 10.1002/art.20124
13. Bingham C.O., Buckland-Wright J.C., Garnero P., Cohen S.B., Dougados M., Adami S. et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study // *Arthritis & Rheumatology*. – 2006. – V.54(11). – P. 3494-3507. doi: 10.1002/art.22160
14. Papapoulos S.E., Schimmer R.S. Changes in bone remodeling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate // *Annals of the Rheumatic Disease*. – 2007. – V.66(7). – P. 853-858. doi: 10.1136/ard.2006.064931

## REFERENCES

1. Dedov I.I. Obesity. Metabolic syndrome. Diabetes type 2 diabetes. Moscow, 2000. (In Russ).
2. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis S.S., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome. *Angiology*. 2004;55(6):589-612. doi: 10.1177/00033197040550i601
3. Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinic, diagnosis, approaches to treatment. *Russian Medical Journal*. 2001;2:56-60. (In Russ).
4. *Rational pharmacotherapy of rheumatic diseases* / edited by V.A. Nasonov, E.L. Nasonov. Moscow: Litterra, 2003. (In Russ).
5. *Rheumatology: national manual* / edited by E.L. Nasonov, V.A. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. (In Russ).
6. Vasilyeva L.V., Lakhin D.I. Osteoarthritis and metabolic syndrome – a modern vision of the problem. *Journal of New Medical Technologies*. 2012;9(4):40-43. (In Russ).
7. Droge W. Free radical in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 2002;82:45-47. doi: 10.1152/physrev.00018.2001
8. Alekseeva L.I., Zaytseva E.M. Role of subchondral bone in osteoarthritis. *Rheumatology Science & Practice*. 2009;4:41-48. (In Russ).
9. Westacott C.I., Webb G.R., Warnock M.G., Sims J.V., Elson C.J. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone. *Arthritis & Rheumatology*. 1997;40(7):1282-1291.
10. *International indexes of activity assessment, functional status and quality of life in patients with rheumatic diseases*. Moscow: "Association of rheumatologists of Russia". 2007. (In Russ).
11. Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2008;4(9):473-480. doi: 10.1038/ncprheum0881
12. Hayami T., Pickarski M., Wesolowski G.A., McLane J., Bone A., Destefano J. et al. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis & Rheumatology*. 2004; 50(4): 1193-1206. doi: 10.1002/art.20124
13. Bingham C.O., Buckland-Wright J.C., Garnero P., Cohen S.B., Dougados M., Adami S. et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis & Rheumatology*. 2006;54(11):3494-3507. doi: 10.1002/art.22160
14. Papapoulos S.E., Schimmer R.S. Changes in bone remodeling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate. *Annals of the Rheumatic Disease*. 2007;66(7):853-858. doi: 10.1136/ard.2006.064931

Получена: 04.01.2017

Received: 04.01.2017