

УДК 616.728.3-06:616.748-007.234]-085.838  
DOI

©Т. Г. Бакалюк

ДВНЗ “Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського”

**КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНИХ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ПРОГРАМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРВИННИМ ГОНАРТРОЗОМ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ МІНЕРАЛЬНОЮ ЩІЛЬНОСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ**

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ КОМПЛЕКСНИХ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ПРОГРАМ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПЕРВИННИМ ГОНАРТРОЗОМ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ МІНЕРАЛЬНОЮ ЩІЛЬНОСТЮ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ – Проведено дослідження ефективності реабілітаційних програм у хворих на первинний гонартроз із явищами остеопенії та остеопорозу. Результати свідчать про доцільність застосування різних варіантів сірководневої бальнеотерапії в поєднанні з низькотемпературною пелоїдотерапією для оптимізації реабілітації в санаторних умовах пацієнтів з остеоартрозом і зниженою щільністю кісткової тканини.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ ПРОГРАММ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГОНАРТРОЗОМ СО СНИЖЕННОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ – Проведено исследование эффективности реабилитационных программ у больных первичным гонартрозом с явлениями остеопении и остеопороза. Результаты свидетельствуют о целесообразности применения различных вариантов сероводородной бальнеотерапии в сочетании с низкотемпературной пелоидотерапией для оптимизации реабилитации в санаторных условиях пациентов с остеоартрозом и пониженной плотностью костной ткани.

CLINICAL EFFICACY OF REHABILITATION PROGRAMS COMPLEX IN PATIENTS WITH PRIMARY GONARTHROSIS WITH DECREASING OF BONE MINERAL DENSITY – The study of the effectiveness of rehabilitation programs in primary gonarthrosis patients with symptoms of osteopenia and osteoporosis was conducted. The results indicate the feasibility of various options for hydrogen sulfide balneotherapy combined with low temperature peloidotherapy to optimize rehabilitation sanatorium under primary gonarthrosis patients with decreased of bone density.

**Ключові слова:** остеоартроз, остеопороз, пелоїдотерапія, сірководнева бальнеотерапія, цитокини.

**Ключевые слова:** остеоартроз, остеопороз, пелоидотерапия, сульфидная бальнеотерапия, цитокины.

**Key words:** osteoarthritis, osteoporosis, peloidotherapy, sulfide balneotherapy, cytokines.

**ВСТУП** Проблема остеоартрозу (ОА) в останні роки набула великого медико-соціального значення, це зумовлено поширеністю хвороби, швидким розвитком функціональних порушень суглобів, зростанням показників тимчасової та стійкої втрати працездатності та різким зниженням якості життя хворих [1]. Ця патологія виявляється у 10–12 % обстеженого населення Європи і США усіх вікових груп. ОА є дуже складним багатфакторним захворюванням, характеризується “низькоінтенсивним запаленням” у хрящі й синовіальній оболонці, що призводить до структурних змін і прогресуючої деградації хряща [2]. Найбільше навантаження на суспільство спостерігається у випадках поєднання остеоартрозу та остеопорозу, які суттєво погіршують якість життя людей. Остеопороз і ОА поєднують парадоксальні відношення, в яких як висока, так і низька щільності кісткової тканини можуть призвести до індукції і/або прогресування ОА [3]. Збільшилась кількість доказів, які демонструють, що кістка є ключовим фактором розвитку ОА. Клінічні дослідження [4] показали, що кісткові зміни можна було спостерігати на ранніх стадіях захворювання,

які випереджали пошкодження хряща. Крім того, є чіткі докази асоціації між субхондральною кісткою та ОА [5] і що на розвиток ОА впливає втрата мінеральної щільності кісткової тканини [6].

Результати досліджень [7] свідчать, що ОА супроводжується порушеннями стану кісткового метаболізму, які нагадують такі при остеопорозі [8]. Доведено взаємообтяжливий характер перебігу остеоартрозу та остеопорозу, оскільки стан кісткової маси скелета накладає відбиток на клінічні прояви та перебіг остеоартрозу [9]. Також було досліджено [10], що між кістковою та хрящовою тканинами існують спільні та залежні між собою механізми взаємодії, і тому оптимальне лікування ОА повинно бути спрямоване на ці два компоненти тканини. Дослідження *in vivo* [11] підтверджують існування особливого фенотипу – остеопоротичного ОА. Залежно від співвідношення між формуванням і резорбцією, ремоделювання субхондральної кісткової тканини може завершитися склеротичним або остеопоротичним фенотипом. Очевидно, що для пацієнтів з остеопоротичним ОА лікувальні заходи повинні бути спрямовані на кісткову тканину.

Враховуючи дані досліджень немає сумніву щодо перспективності комплексного лікування ОА з пошуком фізичних чинників, здатних впливати на основні механізми розвитку патологічного процесу – порушення кісткової та хрящової тканини.

Останнім часом популярність лікування природними факторами знову зростає. Це пов'язано і з його високою ефективністю, і з малим ризиком розвитку побічних ефектів. Природними методами лікування ОА залишаються на сьогодні сірководнева бальнеотерапія та пелоїдотерапія, які здійснюють регенерувальний вплив на змінені тканини суглобів, м'язову систему, периферичний кровотік та ін. Недивлячись на досягнуті успіхи в лікуванні, залишає актуальним вдосконалення методів реабілітації хворих на ОА з різними варіантами його перебігу.

Європейське товариство з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту (ESCEO) опублікувало алгоритм лікування остеоартриту колінних суглобів у 2014 році, який є практичним посібником для пріоритетності заходів [12]. Недивлячись на досягнуті успіхи в лікуванні, залишаються актуальними вдосконалення методів реабілітації хворих на ОА з різними варіантами його перебігу.

Традиційно на курортах пацієнтам із захворюванням суглобів застосовують сірководневі ванни температурою 36 °С та грязеві аплікації температурою 38–42 °С. Досвід лікування хворих на ОА на курортах із сірководневими водами свідчить про високу ефективність курсового прийому сірководневих ванн [13], однак досліджень про ефективність застосування сірководневих ванн та грязевих аплікацій у пацієнтів із ОА зниженою мінеральною щільністю кісткової тканини (МЩКТ) не знайдено. Пошук шляхів підвищення ефективності лікувальних комплексів на санаторно-курортному етапі реабілітації за наявності у пацієнта обох форм патології має не тільки наукове, але і практичне значення.

Метою роботи було на підставі клінічного дослідження дати патогенетичне обґрунтування застосування природних методів у лікуванні хворих на остеоартроз зі знижен-

ною щільністю кісткової тканини та з'ясувати ефективність застосування оптимізованих реабілітаційних програм.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** У дослідження включено 132 пацієнти з первинним гонартрозом (ПГА) зі зниженою щільністю кісткової тканини без синовіту віком від 45 до 77 років (у середньому  $(61,18 \pm 0,74)$  року) тривалістю захворювання від 2 до 26 років ( $(10,07 \pm 0,43)$  року), з них у 97 визначено остеопенію, у 35 – остеопороз. Показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у пацієнтів з первинним гонартрозом (ПГА) визначали за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра "Dual Energy X-Ray Absorptiometry – DXA" фірми "Lunar corp. (Madison, WI) - Lunar DPX-A". Рентгенологічну стадію ОА встановлювали за класифікацією J. N. Kellgren і J. S. Lawrence (I ст. – 48 хворих, II ст. – 80, III ст. – 4).

Методом рандомізації пацієнтів поділили на п'ять груп. Усі хворі приймали реабілітаційне лікування на бальнеологічному курорті з сірководневими водами. Лікувальні комплекси у всіх групах включали процедури згідно зі стандартами санаторно-курортного лікування при ОА (масаж, ЛФК, магнітолазерна терапія на суглоби) та відрізнялись застосуванням бальнеофакторів та пелоїдотерпії: перша група (26 осіб) отримувала базовий лікувальний комплекс із застосуванням сірководневих ванн концентрацією 80 мг/л тривалістю 15 хв при температурі води  $36-37^{\circ}\text{C}$  через день на курс 8 процедур; друга група (22 хворих) отримувала сірководневі ванни через день на курс 8 процедур та інгаляції сірководневою водою у день, вільний від прийому ванн, на курс 8 процедур; у третій групі (30 пацієнтів) у комплексі з сірководневими ваннами застосовували аплікації пелоїдів у вигляді гальванопелоїдотерапії на колінні суглоби температурою  $38-40^{\circ}\text{C}$  тривалістю 20 хв, на курс 8 процедур; у четвертій групі (34 пацієнти) у комплексі з сірководневими ваннами застосовували гальванопелоїдотерапію на колінні суглоби температурою  $18-20^{\circ}\text{C}$  тривалістю 20 хв, на курс 8 процедур; п'ята група (20 пацієнтів) на додаток до сірководневих ванн та інгаляцій сірководневою водою застосовувала гальванопелоїдотерапію на колінні суглоби температурою  $18-20^{\circ}\text{C}$  тривалістю 20 хв, на курс 8 процедур. Оскільки у пацієнтів з ОА колінних суглобів бувають хронічні синовіти, а теплові процедури можуть спричинити загострення запального процесу в синовіальній оболонці суглоба, тому для виключення явищ синовіту всім пацієнтам було проведено ультразвукове дослідження суглобів.

Для оцінки ступеня вираження больового синдрому в суглобах було використано візуальну аналогову шкалу (ВАШ), а для характеристики функціональних порушень

– анкету для визначення альгофункціонального індексу Lequesne та опитувальник Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC). Об'єм активних і пасивних рухів у суглобі оцінювали в градусах за допомогою кутоміра. В сироватці крові визначали показники мінерального обміну (вміст загального кальцію та неорганічного фосфору), маркери кісткоутворення (лужна фосфатаза, паратгормон), прозапальні цитокіни ІЛ-1 $\beta$ , ФНП- $\alpha$  та протизапальний цитокін ІЛ-10 (у пг/мл).

Статистичну обробку результатів проводили, використовуючи програму "Statistica – 10,0". Перевірку нормальності розподілу значень змінних у п'яти групах спостереження проводили з використанням критерію Колмогорова–Смирнова. Для оцінки значущості статистичних відмінностей між досліджуваними групами за відсутності нормального розподілу проводили порівняння груп за непараметричним ранговим критерієм Краскела–Уоліса з подальшим попарним тестуванням за критерієм Манна–Уїтні. Вірогідним вважалися відмінності при ступені ймовірності безпомилкового прогнозу ( $p$ ) 95 % ( $p < 0,05$ ).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Проаналізувавши дані клінічних та лабораторних досліджень у пацієнтів з ОА із зниженою МЩКТ після санаторно-курортної реабілітації у межах групи спостерігалась достовірно позитивна динаміка ( $p < 0,05$ ) більшості показників в першій, другій, четвертій та п'ятій групах дослідження (табл. 1, 2).

При порівнянні показників артрологічного статусу груп із застосуванням різних варіантів природних факторів (перша, друга, четверта, п'ята) з третьою групою, в якій у комплексі з сірководневими ваннами застосовували аплікації пелоїдів температурою  $38-40^{\circ}\text{C}$ , отримали такі результати (табл. 1): у першій, другій, четвертій, п'ятій групах спостерігалось достовірне ( $p < 0,05$ ) зменшення больового синдрому та підвищення функціональної активності пацієнтів за альгофункціональним індексом Lequesne та сумарним індексом WOMAC. При застосуванні в лікувальному комплексі аплікацій пелоїдотерапії температурою  $38-40^{\circ}\text{C}$  (третья група) не спостерігалось позитивної динаміки артрологічного статусу: збільшення больового синдрому було відмічено у 28 % пацієнтів досліджуваної групи, обмеження рухів у суглобах в 32 %, зниження повсякденної активності – у 44 %, у 22 % не було змін показників артрологічного статусу, поліпшення досліджуваних показників стану суглобів було відмічено лише у 18 % пацієнтів.

Об'єм рухів у суглобах у пацієнтів першої, другої груп збільшився на 9 %, в четвертій та п'ятій групах збільшився на 10 %, порівняно з групою, у якій застосовували

**Таблиця 1. Динаміка показників артрологічного статусу в пацієнтів з ПГА зі зниженою МЩКТ на санаторно-курортному етапі реабілітації**

Показник	Перша група (n=26)	Друга група (n=22)	Третя група (n=30)	Четверта група (n=34)	П'ята група (n=20)
Біль у суглобах за ВАШ, мм	56,00 $\pm$ 1,45	54,35 $\pm$ 0,66	53,73 $\pm$ 1,37	59,50 $\pm$ 1,06	59,35 $\pm$ 1,44
	34,16 $\pm$ 1,11 <sup>ab</sup>	38,72 $\pm$ 1,03 <sup>ab</sup>	50,00 $\pm$ 1,61	35,58 $\pm$ 0,95 <sup>ab</sup>	35,87 $\pm$ 1,27 <sup>ab</sup>
Індекс Lequesne, бали	7,73 $\pm$ 0,17	7,45 $\pm$ 0,19	7,76 $\pm$ 0,17	7,35 $\pm$ 0,09	7,45 $\pm$ 0,11
	4,96 $\pm$ 0,10 <sup>ab</sup>	4,50 $\pm$ 0,14 <sup>ab</sup>	6,20 $\pm$ 0,23	4,20 $\pm$ 0,12 <sup>abc</sup>	3,95 $\pm$ 0,13 <sup>abc</sup>
Сумарний індекс WOMAC, бали	55,13 $\pm$ 0,38	58,55 $\pm$ 0,42	57,03 $\pm$ 1,34	58,23 $\pm$ 0,92	57,70 $\pm$ 1,07
	39,34 $\pm$ 0,35 <sup>ab</sup>	37,15 $\pm$ 0,38 <sup>ab</sup>	52,40 $\pm$ 0,89	36,11 $\pm$ 0,87 <sup>abc</sup>	36,15 $\pm$ 1,11 <sup>abc</sup>
Об'єм рухів у суглобах, град.	109,38 $\pm$ 1,73	111,04 $\pm$ 1,71	109,52 $\pm$ 1,45	109,41 $\pm$ 1,50	111,35 $\pm$ 1,82
	119,69 $\pm$ 1,95 <sup>ab</sup>	119,54 $\pm$ 1,79 <sup>ab</sup>	112,73 $\pm$ 1,54	120,00 $\pm$ 1,42 <sup>ab</sup>	120,20 $\pm$ 1,95 <sup>ab</sup>

Примітки: 1) <sup>a</sup> – різниця показника статистично значуща ( $p < 0,05$ ) до і після лікування в межах групи;

2) <sup>b</sup> – різниця показника статистично значуща ( $p < 0,05$ ) після лікування порівняно з третьою групою;

3) <sup>c</sup> – різниця показника статистично значуща ( $p < 0,05$ ) після лікування порівняно з першою групою.

У чисельнику – показники до лікування, в знаменнику – після проведеного курсу лікування.

Таблиця 2. Динаміка лабораторних показників у обстежених пацієнтів з ПГА зі зниженою МЩКТ на санаторно-курортному етапі реабілітації

Показник	Перша група (n=26)	Друга група (n=22)	Третя група (n=30)	Четверта група (n=34)	П'ята група (n=20)
ШОЕ, мм	11,8±1,7	12,4±1,3	10,8±1,4	11,7±1,1	12,8±1,5
	10,3±1,1	9,4±0,7	10,6±1,2	9,6±0,9	9,2±0,7
СРБ, мг/л	8,7±0,04	9,2±0,10	8,4±0,08	9,2±0,10	8,9±0,06
	7,2±0,12	6,4±0,07	8,2±0,09	7,0±0,07	6,3±0,06
Кальцій, ммоль/л	2,11±0,03	2,08±0,03	2,09±0,03	2,09±0,02	2,09±0,03
	2,12±0,03	2,13±0,02	2,08±0,02	2,13±0,03	2,20±0,03
Фосфор, ммоль/л	0,90±0,02	1,01±0,03	0,91±0,02	0,92±0,02	0,95±0,02
	0,93±0,02	0,93±0,03	0,95±0,03	0,89±0,02	0,92±0,02
Лужна фосфатаза (норма до 117 Од/л)	116,63±5,23	110,63±4,85	112,32±4,18	111,43±3,62	123,76±5,14
	85,34±3,54 <sup>a</sup>	78,90±2,57 <sup>a</sup>	106,21±2,82	80,44±3,79 <sup>a</sup>	77,23±2,63 <sup>a</sup>
Паратгормон (норма 10,4–66,5 пг/мл)	82,72±2,20	80,06±5,07	80,65±2,24	76,73±3,76	78,61±5,81
	63,12±2,15 <sup>ab</sup>	64,23±1,90 <sup>ab</sup>	79,22±4,36	61,58±1,95 <sup>ab</sup>	61,34±2,59 <sup>ab</sup>
TNF-α, пг/мл	18,00±0,74	18,90±0,70	18,03±0,78	16,73±0,21	16,36±0,29
	14,72±0,60 <sup>ab</sup>	13,07±0,37 <sup>ab</sup>	17,41±0,73	14,69±0,44 <sup>ab</sup>	13,80±0,46 <sup>ab</sup>
IL-1β, пг/мл	33,15±1,23	32,60±1,68	32,66±1,23	36,94±0,95	35,78±1,04
	24,35±1,47 <sup>ab</sup>	18,81±0,82 <sup>abc</sup>	32,10±1,30	21,09±0,60 <sup>abc</sup>	20,76±0,79 <sup>abc</sup>
IL-10, пг/мл	16,72±0,36	14,71±0,57	16,50±0,41	15,92±0,19	15,88±0,27
	24,44±0,87 <sup>ab</sup>	20,65±0,54 <sup>ab</sup>	17,63±0,86	24,63±0,39 <sup>ab</sup>	24,60±0,57 <sup>ab</sup>

Примітки: 1) <sup>a</sup> – різниця показника статистично значуща (p<0,05) до і після лікування в межах групи;

2) <sup>b</sup> – різниця показника статистично значуща (p<0,05) після лікування порівняно з третьою групою;

3) <sup>c</sup> – різниця показника статистично значуща (p<0,05) після лікування порівняно з першою групою.

У чисельнику – показники до лікування, в знаменнику – після проведеного курсу лікування.

пелоїдотерапію температурою 38–40 °С. У хворих на ОА четвертої та п'ятої груп після застосування лікувального комплексу із включенням пелоїдотерапії низької температури спостерігали підвищення функціональної активності пацієнтів за рахунок достовірного (p<0,05) зниження функціонального індексу Lequesne та сумарного індексу WOMAC, порівняно з пацієнтами першої групи, які приймали лише сірководневі ванни.

При дослідженні лабораторних даних отримали такі результати (табл. 2): показники активності запального процесу (ШОЕ, СРБ) не мали змін після проведеного лікування, концентрація кальцію і фосфору в крові хворих у всіх групах практично не змінювалась, активність лужної фосфатази перевищувала значення контролю і лише в першій, другій, четвертій, п'ятій групах після лікування мала тенденцію до зниження. Оскільки лужна фосфатаза асоціюється із кістковим формуванням і є одним із найбільш ранніх маркерів діяльності остеобластів, зниження активності лужної фосфатази під впливом різних варіантів сірководневої бальнеотерапії та низькотемпературної пелоїдотерапії може свідчити про зміну активності процесів ремоделювання кістки. У пацієнтів третьої групи, які приймали аплікації пелоїдів при температурі 38–40 °С, активність лужної фосфатази достовірно не змінювалась.

З урахуванням того, що стан фосфорно-кальцієвого обміну, також як і кісткового ремоделювання контролюються складною гормональною системою, ми вивчали рівень паратгормону (ПТГ). Аналіз результатів показує, що рівень ПТГ в першій, другій, четвертій та п'ятій групах достовірно знижувався (p<0,05), що дозволяє припустити про сповільнення процесів резорбції кісткової тканини під впливом різних варіантів сірководневої бальнеотерапії та низькотемпературної пелоїдотерапії.

Прозапальні цитокіни IL-1β та TNF-α достовірно (p<0,05) знижувались під впливом лікувальних комплексів із включенням сірководневої бальнеотерапії та низькотемпературної пелоїдотерапії, у пацієнтів третьої

групи цієї тенденції не було відмічено. При порівнянні різних лікувальних комплексів із першою групою, в якій застосовувались лише сірководневі ванни, із лабораторних показників достовірно значущу різницю мали лише IL-1β в другій, четвертій та п'ятій групах, що може свідчити про вплив лікувальних комплексів із включенням інгаляцій сірководневою водою та низькотемпературної пелоїдотерапії на уповільнення прогресування деструкції суглобового хряща.

Водночас, спостерігалось достовірне підвищення рівня протизапального цитокіну IL-10 в першій, другій, четвертій та п'ятій групах, що свідчить про те, що включення в схему санаторно-курортного лікування для хворих на ОА з остеопенією або остеопорозом як сірководневої бальнеотерапії, так і аплікацій пелоїдів низької температури, як при окремому застосуванні, так і в комбінації, забезпечує виражений протизапальний ефект.

Отже, оптимізація реабілітаційних програм в санаторних умовах можлива шляхом поєднання сірководневих ванн, ультразвукових інгаляцій сірководневою водою на низькотемпературної пелоїдотерапії, оскільки саме в цих групах (друга, четверта, п'ята) були відмічені найбільше зменшення больового синдрому та збільшення функціональної активності пацієнтів, зменшення прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF-α) та збільшення протизапального цитокіну IL-10, тому така комбінація процедур повинна сприяти зменшенню кatabолічних процесів у тканинах суглоба, скороченню термінів лікування та збільшенню тривалості ремісії.

**ВИСНОВКИ 1.** У хворих на остеоартроз із зниженою МЩКТ лікувальний комплекс із включенням різних варіантів сірководневої бальнеотерапії та низькотемпературної пелоїдотерапії має протибольову дію, поліпшує функціональний стан суглобів, сприяє зменшенню активності резорбції кісткової тканини за рахунок зниження рівнів паратгормону та лужної фосфатази.

2. Під впливом лікувальних комплексів із включенням різних варіантів сірководневої бальнеотерапії та

низькотемпературної пелоїдотерапії знижується рівень прозапальних цитокінів (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) та підвищується рівень протизапального цитокіну IL-10, що свідчить про зниження активності запального процесу та уповільнення прогресування деструкції суглобового хряща.

3. Оскільки у патогенезі остеоартрозу та остеопорозу значне місце належить низькоінтенсивному системному запаленню, у тому числі продукції прозапальних цитокінів, оптимізація реабілітаційних програм за рахунок включення інгаляцій сірководневої води та пелоїдотерапії низької температури не буде активувати запальний процес, а визначення цитокінового профілю дозволить оцінити ефективність реабілітаційних комплексних програм.

4. Наші дослідження свідчать про високу ефективність застосування пелоїдів низьких температур у хворих на ОА із зниженою МЩКТ, їх хорошу переносимість хворими, особливо в старшому віці та з супутньою патологією серцево-судинної системи, що дозволяє рекомендувати застосування цього методу не тільки в санаторно-курортних умовах, але і на інших етапах реабілітації.

5. Не доцільно застосовувати в реабілітаційному комплексі у пацієнтів з ПГА із зниженою МЩКТ аплікації пелоїдів температурою 38–40 °С у зв'язку з низькою ефективністю лікування та можливими ускладненнями.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В. Н. Остеоартроз : практическое руководство / В. Н. Коваленко, О. П. Борткевич. – Киев : Морион, 2010. – 601 с.
2. Osteoarthritis in the XXIst century: risk factors and behaviours that influence disease onset and progression / G. Musumeci, F. C. Aiello, M. A. Szychlinska [et al.]. // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol.16(3). – P. 6093–6112.
3. Subchondral bone as a key target for osteoarthritis treatment / S. Castañeda, J. A. Roman-Blas, R. Largo, G. Herrero-Beaumont // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – Vol.1, № 83(3). – P. 315–323.
4. Funck-Brentano T. Subchondral bone and osteoarthritis / T. Funck-Brentano, M. Cohen-Solal // *Curr. Opin. – Rheumatol.* – 2015. – Vol. 27(4). – P. 420–426.
5. Geusens P. Osteoporosis and osteoarthritis: shared mechanisms and epidemiology / P. Geusens, J. P. van den Bergh // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 28(2). – P. 97–103.
6. Im G. I. The relationship between osteoarthritis and osteoporosis / G. I. Im, M. K. Kim // *J. Bone Miner. Metab.* – 2014. – Vol. 32(2). – P. 101–109.
7. Al-Jarallah K. F. Are 25(OH)D levels related to the severity of knee osteoarthritis and function? / K. F. Al-Jarallah // *Med. Princ. Pract.* – 2012. – Vol. 21(1). – P. 74–78.
8. Haroon M. The prevalence of vitamin D deficiency in consecutive new patients seen over a 6-month period in general rheumatology clinics / M. Haroon, U. Bond, N. Quillinan, M. J. Phelan // *Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 30, № 6. – P. 789–794.
9. Richette P. What is New on Osteoarthritis Front? / P. Richette, T. Funk-Brentano // *Eur. Musculoskeletal Rev.* – 2010. – Vol. 5(2). – P. 8–10.
10. Karsdal M. A. The coupling of bone and cartilage turnover in osteoarthritis: opportunities for bone antiresorptives and anabolics as potential treatments? / M. A. Karsdal // *Ann. Rheum Dis.* – 2014. – Vol.73(2). – P. 336–348.
11. Roman-Blas J. A. Targeting subchondral bone in osteoporotic osteoarthritis / J. A. Roman-Blas, G. Herrero-Beaumont. // *Arthritis Res. Ther.* – 2014. – Vol. 25, № 16(6). – P. 494.
12. Bruyère O. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting / O. Bruyère // *Semin. Arthritis Rheum.* – 2016. – Vol. 45(4 Suppl). – P. 3–11.
13. Ибадова Г. Д. Системные эффекты применения природных и преформированных физических факторов при восстановительном лечении больных остеоартрозом / Г. Д. Ибадова, К. В. Гордон, Х. Ю. Афашагов // *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* – 2009. – № 4–5. – С. 23–25.

Отримано 03.02.16