Министерство науки и высшего образования Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт клинической
и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского»

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СОВРЕМЕННОЙ РЕВМАТОЛОГИИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ РАБОТ

Выпуск тридцать шестой

**Москва
«ПЛАНЕТА»**

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

А437

Под редакцией

доктора медицинских наук, профессора *И.А. Зборовской*

Члены редакционной коллегии:

Б.В. Заводовский, доктор медицинских наук, профессор;

Е.Э. Мозговая, кандидат медицинских наук.

Члены редакционного совета:

А.В. Александров, доктор медицинских наук;

С.А. Бедина, кандидат медицинских наук;

Л.Е. Сивордова, кандидат медицинских наук;

А.С. Трофименко, кандидат медицинских наук.

Ответственный секретарь С.В. Попов

А437

Актуальные проблемы современной ревматологии: сб. науч. работ. Волгоград, 2019. Выпуск XXXVI / под редакцией д.м.н., профессора *И.А. Зборовской* – М.: Планета, 2019. – 192 с.

ISBN 978-5-907192-54-6

Настоящий сборник включает научные работы в области ревматологии, представленные ведущими клиническими, исследовательскими центрами, высшими учебными заведениями России. Рассматриваются вопросы этиологии, патогенеза, эпидемиологии, диагностики, лечения и реабилитации ревматических заболеваний.

Издание рассчитано на широкий круг научных работников, врачей, аспирантов и студентов старших курсов медицинских вузов.

ББК 57

УДК 616-002.77 (06)

На обложке представлена разновидность ограниченной склеродермии (линейная), которую изобразил на своем полотне «Портрет дерматолога и уролога Ганса Коха» (фрагмент, 1921. Кёльн, Музей Валлраф-Рихартц-Людвиг немецкий живописец О. Дикс.)

© Коллектив авторов, 2019

© Оформление, ООО «Планета», 2019

ISBN 978-5-907192-54-6

**НУЖЕН ЛИ НАМ ПРОРЫВ В БОРЬБЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ
И КАК ЕГО ОРГАНИЗОВАТЬ (ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБОСНОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЭФФЕКТОВ ТЕРАПИИ
ВНУТРИВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ КЛАССА
БИСФОСФОНАТОВ)**

Ханов А.Г.¹, Дятчина Л.И.², Бровкина С.С.²

¹ГБУ РО «ОКБ №2», г. Ростов-на-Дону, Россия;

²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия

Остеопороз (ОП), скрытый и манифестированный, широко встречается в клинической практике врачей массовых терапевтических и хирургических специальностей. Однако его диагностикой и лечением они не занимаются, переадресовывая таких больных ревматологу. Решить эту проблему ревматологи не могут из-за своей малочисленности и особенностей медицинской статистики, когда диагноз ОП «теряется» в основном диагнозе или «растворяется» в диагнозе травмы с переломом костей скелета. Массовому и активному лечению ОП препаратами для парентерального введения мешает низкая приверженность пациентов к лечению, страх повторения нежелательных эффектов при применении препарата, которые они перенесли ранее. С другой стороны, лечащие врачи, не имея достаточного опыта, опасаются указанных в инструкциях, «тяжелых» побочных реакций в виде остеонекроза челюсти, развития анурии и ОПН, нарушений ритма сердца. Представляем результаты анализа нашего опыта решения данной проблемы с фармакологическим обоснованием.

Ключевые слова: остеопороз, лечение остеопороза, профилактика осложнений внутривенной терапии бисфосфонатами

**DO WE NEED A BREAKTHROUGH IN OSTEOPOROSIS
AND HOW TO ORGANIZE IT (THE PHARMACOLOGICAL
JUSTIFICATION IN PREMEDICATION FOR INTRAVENOUS
BISPHOSPHONATES)**

KHANOV A.G.¹, Datchina L.I.², Brovkina, S.S.³

¹GBI RR " RCH №2", Rostov-on-don, Russia.

*²FSBU HE "Rostov state medical University" MOH Russia;
Rostov-on-don, Russia*

Osteoporosis hidden and manifested is widely found in the clinical practice of therapeutic and surgical specialties. But they are not engaged in osteoporosis diagnostics and treatment, redirecting such patients to the rheumatologist. To solve this problem, rheumatologists cannot, because of their small number and specification of medical statistics, when the diagnosis of osteoporosis "lost" in the main diagnosis or "dissolved" in the diagnosis of injury with a fracture of the bones of the skeleton. Mass and active treatment of osteoporosis with drugs for parenteral administration is hampered by low patient adherence to treatment, fear of repeating drug side effects, which they suffered earlier. On the other hand, doctors, not having enough experience in using this drug, fear application instruction with "severe" adverse reactions like osteonecrosis of the jaw, anuria and ARF, arrhythmia. We present the results of our experience with the pharmacological justification of the solution of this problem.

Keywords: osteoporosis, treatment of osteoporosis, prevention of complications of intravenous therapy with bisphosphonates.

Введение/цель

ОП, наряду с такими распространенными заболеваниями как ИМ, инсульт, онкологическая патология, сахарный диабет занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения [4].

Реальная распространенность ОП вряд ли когда-нибудь будет известна в связи с тем, что ОП, практически не имеет клинических проявлений, кроме болей в спине и проявляется уже своими осложнениями-переломами костей при малейшей травме [11]. Косвенным указанием на ОП является эпидемиология переломов с 2 пиками в зависимости от возраста. Ранний пик не связан с ОП. Вклад остеопоротических переломов во 2-ой пик значителен, особенно при переломах определенной локализации.

Построение эффективной системы борьбы с ОП должно строиться на достоверной статистике [9,10]. Но здесь, имеются организационные препоны. Диагноз ОП, даже при его установлении, часто «выпадает» в связи с отсутствием двойной кодировки диагноза. В клинической практике диагноз ОП указывается как сопутствующий и практически не вписывается в формулировку диагноза основного заболевания. В травматологической практике усилия врача направлены на лечение проявлений перелома, а не диагностику патологии костей терапевтического характера.

Таким образом, показатели статистики ОП отражают в основном диагностическую работу ревматологов, а ввиду их малочисленности, общие показатели заболеваемости ОП низкие. Кроме того, в статистику попадает в основном ОП с тяжелыми осложнениями, приводящими к инвалидиза-

ции пациента. По статистическим отчетам ОП регистрируется во всех субъектах РФ, но это закон «средних» цифр. Если рассмотреть отдельные территории, то в некоторых из них, число больных измеряется единицами или несколькими десятками.

Реальная клиническая практика лечения ОП несмотря на кажущуюся простоту и отсутствие urgentных состояний, далека от совершенства. Со стороны пациента необходимо добиваться приверженности к терапии. Нередко в реальной практике сложно добиться комплаенса приема медикаментов пациентом в рекомендованном врачом или производителем режиме. Очень часто встречается ситуация non-комплаенса, когда пациент не принял ни одной дозы назначенного ему медикамента. В основе этого лежит, низкая санитарная культура населения, увлечение БАДами и часто причины материального характера. Лекарственные средства для парентерального введения имеют серьезные побочные нефрологические, кардиологические и другие эффекты. Таблетированные препараты могут вызывать серьезные поражения пищевода.

В лечении ОП врач должен придерживаться 3-х основных принципов [3], основным из которых является патогенетический, направленный на нормализацию процессов ремоделирования и минерального обмена костной ткани.

Цель исследования:

1.Провести анализ статистики ОП в Ростовской области (РО) в федеральных показателях

2.Представить подходы и их фармакологическое обоснование медикаментозной профилактики развития побочных эффектов парентеральных БФ для выработки у пациента приверженности к лечению и проведению терапии ОП в полном объёме и достаточной продолжительности.

Статистика ОП в Ростовской области (РО) в федеральных показателях

По данным ФБГУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, на февраль 2019 г., официально имеются данные статистического сборника 2018 г за 2017 г. по заболеваемости взрослого населения РФ.[1,2] При анализе статистической ситуации и места ОП в здоровье населения РФ, необходимо соотносить количество зарегистрированных заболеваний и их ста-

тистические показатели в целом по территории, первичную и общую заболеваемость РЗ и долю ОП в них. Нами оценена ситуация в Южном федеральном округе (ЮФО) в целом и его регионах по отдельности и в сравнении с показателями по РО.

Так, в целом, по РФ в 2017 г. в сравнении с 2016 г., зарегистрировано снижение первичной заболеваемости населения всего, на 1,44%, по ЮФО показатели практически без изменений. Среди субъектов ЮФО, в РО, заболеваемость населения всего, самая высокая и превышает средний показатель на 21 %, а самый низкий в 2 раза.

Болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани (КМСиСТ) с впервые установленным диагнозом зарегистрировано по стране на 0,5% меньше за год наблюдения. Их доля в структуре заболеваемости всего составляет 5,1%. По ЮФО эти показатели +3,2% и 5,4%. По регионам ЮФО, лидирует РО, превышая средний показатель на 48,7% и самый низкий в 2,8 раза.

В РФ, в течение года, число больных ОП с впервые установленным диагнозом увеличилось на 3,8%. Доля ОП в общей заболеваемости в 2017 г составила 0,036%, среди болезней КМСиСТ 0,71%.

Динамика выявления заболеваний ОП впервые, по субъектам в 2017 г составляет:

Центральный ФО – снижение на 1,5%, ниже среднероссийского показателя на 11,5%.

Северо-Западный ФО -повышение на 6,2%, выше среднероссийского показателя на 27%.

ЮФО – повышение на 32,8%, ниже среднероссийского показателя на 30%.

Северо-Кавказский ФО- снижение на 6%, ниже среднероссийского на 41%.

Приволжский ФО – повышение на 5,3%, ниже среднероссийского на 29%.

Уральский ФО – повышение на 2,6%, выше среднероссийского на 8%.

Сибирский ФО – повышение на 0,3%, выше среднероссийского на 79,5%.

Дальневосточный ФО – повышение на 7,3%, ниже среднероссийского на 17,5%.

В Главном медицинском управлении Управления делами Президента РФ число больных ОП с впервые установленным диагнозом за год увеличилось с 387 до 467 чел. (+20,6%).

В сравнении с ЮФО, показатели ОП с впервые установленным диагнозом, в РО ниже средних по региону на 5%, в сравнении со среднероссийскими ниже на 33,5%. В сравнении с отдельными территориями ЮФО, показатель ОП в РО в 2 раза ниже, чем самый высокий показатель в Волгоградской области, но выше в 5,5 раза самого низкого в Республике Калмыкия, где зарегистрировано 5 пациентов.

Анализ заболеваемости ОП в стране, показывает большой «разброс» показателей, как в целом по стране, так и внутри регионов, что объясняется не состоянием здоровья населения, а организацией здравоохранения в регионе в целом и качеством работы ревматологической службы территории.

«Революционного» прорыва в выявлении ОП за 2017 г не произошло.

Анализ общей заболеваемости отражает ситуацию по ОП как с впервые установленным диагнозом, так и по обращениям пациентов, у которых диагноз ОП был установлен ранее, что позволяет оценить эффективность работы здравоохранения и планировать медицинские мероприятия на будущее.

Общая заболеваемость населения РФ за год увеличилась на 0,11%, по ЮФО на 1,1%, по РО на 3,2%. Доля болезней КМСиСТ в общей заболеваемости населения РФ 9,6%, по ЮФО 8,4%, по РО 9,8%. Общее количество пациентов с болезнями КМСиСТ за год по РФ практически не изменилось (снижение на 0,1%), в ЮФО увеличилось на 2,7%, в РО увеличилось на 6,5%.

В РФ в течение года общая заболеваемость ОП увеличилась на 1,3%. Доля ОП в 2017 г в общей заболеваемости составила 0,09%, а среди болезней КМСиСТ 0,94%.

Динамика выявления общей заболеваемости ОП по субъектам в 2017 г составляет:

Центральный ФО – снижение на 0,8%, выше среднероссийского показателя на 4,3%.

Северо-Западный ФО – повышение на 10,5%, выше среднероссийского показателя на 33,4%.

ЮФО – повышение на 10,0%, ниже среднероссийского показателя на 55,7%.

Северо-Кавказский ФО – снижение на 0,5%, ниже среднероссийского на 26,4%.

Приволжский ФО – снижение на 0,4%, ниже среднероссийского на 37,6%.

Уральский ФО – повышение на 4,8%, выше среднероссийского на 7,5%.

Сибирский ФО- снижение на 3,5%, выше среднероссийского на 63,7%.

Дальневосточный ФО – повышение на 3,7%, ниже среднероссийского на 2,8%.

В Главном медицинском управлении Управления делами Президента РФ общая заболеваемость ОП за год увеличилось с 3411 до 3659 чел. (+7,2%).

В ЮФО, показатели общей заболеваемости ОП в РО выше средних по региону на 9,7%, в сравнении со среднероссийскими ниже на 51,3%. В сравнении с отдельными территориями ЮФО, показатель общей заболеваемости ОП в РО в 1,4 раза ниже, чем самый высокий показатель в Волгоградской области, но выше в 7,7 раза самого низкого в Республике Калмыкия, где зарегистрировано 18 пациентов.

Теоретически, детализировать распространенность ОП возможно по статистике переломов, но уточнить количество остеопоротических переломов, как и переломов бедра и позвоночника, невозможно, в связи с тем, что эти данные входят в одну рубрику «Травмы и отравления». Существующая организация учета не позволяет указывать остеопоротическую природу переломов в связи с чем они проходят как переломы определенной локализации.

Материал и методы

Нами в течение 7 лет пролечено около 1000 пациентов с использованием различных парентеральных препаратов для лечения ОП. За этот период серьезных побочных эффектов не отмечено, В начале нашего клинического опыта по лечению ОП парентеральными бисфосфонатами (БФ), у больных часто отмечался гриппоподобный синдром, лихорадка, головная боль, тошнота, миалгии, боли в костях, артралгии, что вызывало у пациентов беспокойство, отрицательное отношение к препарату и лечению ОП в

целом. И хотя, эти явления были кратковременными (до 4 дней), они оставляли тяжелый след в сознании пациентов, которые считали, что «пострадали» от медицины. В связи с этим, нами эмпирически была подобрана универсальная схема профилактики побочных эффектов парентеральных БФ на основе их фармакокинетики.

Описание методики:

Глюкоза 5% 200,0 мл + Гепарин 5 тыс ЕД + Преднизолон 60 мг в/в кап +

Глюкоза 5% 400,0 мл + Рибоксин 2% 30,0 мл в/в кап +

Физ р-р 100,0 мл + Золендроновая кислота (ЗК) 5 мг в/в кап

Обоснование фармакологической коррекции нежелательных эффектов БФ

Перед назначением БФ необходима адекватная регидратация организма. С этой целью пациенту вводили 5% раствор глюкозы – 400,0 мл. Для фармакологической защиты почек, профилактики нарушений ритма сердца, вводили 2% раствор рибоксина внутривенно в разовой дозе 30,0 мл. Препарат относится к группе препаратов метаболического действия, оказывает антигипоксический эффект, способствует активизации обмена в условиях гипоксии при отсутствии АТФ, активизирует обмен пировиноградной кислоты, необходимой для обеспечения нормального процесса тканевого дыхания, синтезирует нуклеотиды, усиливает активность некоторых ферментов цикла Кребса. Проникая в клетки, оказывает положительное действие на процессы обмена в миокарде, в частности, увеличивает силу сокращений и способствует более полному расслаблению миокарда в диастоле, в результате чего возрастает ударный объем. Препарат обладает профилактическим антиаритмическим действием, что важно в свете имеющихся данных о возможном развитии фибрилляции предсердий. Снижает агрегацию тромбоцитов и активизирует регенерацию тканей (миокарда, слизистой оболочки ЖКТ). Дополнительно вводили 60 мг преднизолона в 200,0 мл 5% раствор глюкозы. Внутривенное введение преднизолона до введения БФ предотвращало или смягчало проявления острофазовых постдозовых реакций. Гепарин в дозе 5000 ЕД назначался в/в струйно или в составе капельницы с целью профилактики возможных тромбоэмболических осложнений и улучшения микроциркуляции. После каждого введения ЗК определяли клиренс креатинина.

Профилактика до и постинфузионная острофазовой реакции на в/в введение БФ витамином D

Инструкцией препарата рекомендуется однократный прием больших доз витамина D в определенных клинических ситуациях. Если уровень витамина D до начала лечения не известен, рекомендуется после в/в введения ЗК болюсный прием 50 000 МЕ D или данная доза может быть разделена на 10 дней.

Фармакоэкономика профилактической коррекции нежелательных эффектов терапии внутривенными препаратами класса БФ

«Серьезные» побочные эффекты внутривенных БФ встречаются не часто, но представляют медицинскую проблему отдельному пациенту и сопровождаются значительными затратами общественного здравоохранения. Информацию по экономическим затратам по лечению побочных эффектов получить в настоящее время невозможно по ряду причин: отсутствием проведения клинических исследований по данной проблеме: «слабой» работе Приказа МЗ и социального развития РФ от 26 августа 2010 г. N 757н «Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения»; невозможности «вычленить» затраты на лечение побочных эффектов из стоимости лечения случая стационарного и поликлинического обслуживания в связи с тем, что история болезни не переоформляется, а сроки лечения просто удлиняются.

Кроме того, не существует отдельного медицинского термина по профилактике или лечению побочных эффектов применения ЛС. Есть термины (премедикация, специальная терапия, сопроводительная, корригирующая терапия), но они не отражают сути и направленности лечебных мероприятий.

Наиболее значительными являются расходы на поздние стадии ХБП вследствие проводимой пациентам дорогостоящей заместительная почечная терапия (ЗПТ) [7].

На заключительном этапе анализа в соответствии с формулами можно рассчитать экономическое бремя ХБП на всю популяцию пациентов в РФ [8], которая выражается сотнями миллионов руб.

Расчетов по реальным затратам на лечение отдельного эпизода фибрилляции предсердий (ФП) не проводилось в связи с разнородностью клинических ситуаций, при которых регистрируется ФП [12]. Госпитализации по причине ФП составляют около 1/3 госпитализаций по поводу нарушений ритма сердца [5]. Суммарные расходы на лечение пациентов с ФП в РФ оценены в 102,92 млрд руб. в год [6].

Обсуждение /ОП и служба профилактики переломов

Лечение ОП глобальной целью преследует предотвращение тяжелых медико-социальных последствий переломов различных локализаций. Аксиомой является тезис о «каскаде» повторных переломов у остеопоротических больных. Имеется крупнейшая глобальная программа Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) “CAPTURE THE FRACTURE”, запущенная в 2012 г. В принципе любое ЛПУ может зарегистрироваться по интернету и стать участником программы. По мере наработки результатов, по системе оценки лучших служб, возможно присвоение ЛПУ Золотой, Бронзовой ил Бронзовой звезды. В нашей стране Российской Ассоциацией по остеопорозу в 2012 г запущен проект «ПРОМЕТЕЙ» – «Преупреждение повторных переломов у пациентов с остеопорозом». Существующей номенклатурой и штатным расписанием ЛПУ подобные структуры не предусмотрены. К данной структуре необходима так же «революция» в головах пациентов о масштабах «немой» эпидемии ОП.

Имея большой практический опыт решения вопросов ОП в масштабах РО на уровне областного ЛПУ, мы считаем, что решения этой проблемы в реалиях отечественной медицины возможно поэтапно. Примерный план действий излагаем в предложениях.

С полным текстом статьи можно ознакомиться по адресу: visualrheumatology.ru/прорыв.html

Предложения:

1. Популяризация результатов нашей работы в широкой клинической практике.
2. Двойное кодирование статистических талонов законченных случаев поликлинического обращения (СПО) и выбывшего из стационара с указанием основного заболевания и сопутствующего ОП.

3. Перенос акцента санпросвет работы с населения, на основные группы врачей, которые имеют частый контакт с пациентами, имеющими факторы риска ОП (эндокринологи, гинекологи, травматологи поликлиник) с проведением с ними обучения.

4. Решение юридических вопросов права диагностики и лечения ОП в свете обязательных клинических рекомендаций и приказов по контролю качества лечения.

5. При выборе тактики лечения, придерживаться использования инъекционных форм в лечении осложненных форм ОП, при наличии коморбидных заболеваний, при подготовке к ортопедическим операциям или у женщин детородного возраста с ОП при желании деторождения, на основе мнения экспертов.

*Проведение различных исследований в рамках требований доказательной медицины по данным тактическим вопросам маловероятно в связи с затратностью, отсутствием интереса у потенциальных спонсоров, малочисленностью ревматологических НИИ и необходимостью длительного наблюдения. Для определения выводов -рекомендаций, достаточно показаний по использованию препарата и имеющихся данных о различных исследованиях по безопасности ЛС и результатах его применения.

6. Практиковать безопасное и комфортное введение ЛС для выработки приверженности к лечению у пациента. Лечение ОП укрепит доверие пациента к врачу в связи с комплексным подходом к сохранению здоровья (особенно гинекологов, травматологов, эндокринологов).Врачу специалисту отойти от СПО или стационарного обслуживания, являющегося основой ОМС, к лечению не болезни, а больного.

7. Практиковать профилактическое лечение возможных осложнений у конкретного пациента с учетом возможных факторов коморбидности для проведения индивидуальной, персонифицированной терапии в противовес стандартных, обезличенных подходов.

8. Разработка для клинической практики в системе ОМС организационных основ перехода от лечения нежелательных и побочных явлений при лекарственной терапии к их профилактике.

9. Лечащим врачам, независимо от специальности, рекомендовать определение риска переломов по шкале FRAX и кардиологических рисков по

Шкале SCORE, 1 раз в год или при наступлении значимых клинических событий.

10. Разработка рекомендаций по лечению ОП у пациентов, находящихся на хроническом гемодиализе для лечения ОП при неотложных состояниях заболеваний скелета, например при обнаружении компрессионного перелома позвоночника и высоком риске перелома других позвонков по данным DXA, возможно с использованием в/венных бисфосфонатов.

10. Распространить новую парадигму в ревматологии- T2T (treat to target) на лечение ОП.

11. Для статистической поддержки терапии T2T в лечении ОП в годовых отчетах выделять переломы бедра и позвоночника в старшей (>50 лет) возрастной группе, данные которых приблизительно позволят судить о масштабах распространения ОП.

12. В связи с сосредоточением пациентов с осложненным течением ОП в травматологических отделениях больниц скорой помощи, обратиться к их администрации, с предложением в рамках консультации терапевта при поступлении пациента устанавливать клинический диагноз ОП на основании случая перелома. Дежурные терапевты отделений травматологии БСМП должны иметь подготовку, позволяющую им диагностировать ОП и инициировать терапию.

13. Рекомендовать врачам-гинекологам при лечении постменопаузного ОП использовать внутривенный препарат ибандроновой кислоты с доказанной клинической эффективностью, как удобный в клинической практике для врача и пациента с возможностью болюсного введения 1 раз в 3 мес., что одновременно позволит проводить динамическое наблюдение гинекологической патологии.

14. Обсуждение медицинской общественностью понятия «неотложная терапия остеопороза» в клинических случаях когда невозможно оперативное лечение обнаруженных переломов, имеются переломы позвоночника с одновременными высокими показателями потери МПКТ по данным DXA, патологические переломы позвоночника с неврологическими осложнениями, глюкокортикоидный ОП, при лечении системных заболеваниях с использованием высоких доз ГК, пациенты, находящиеся на программном гемодиализе при отрицательной динамике МПКТ в течение 6-12 мес и других ситуациях.

15. Обсуждение вопроса о возможности лечения отека костного мозга по данным КТ в/в БФ короткого действия, как предиктора ОП или обострения РЗ.

16. Выделение понятия «стоматологический» ОП с разработкой критериев диагностики, подходов к лечению для улучшения результатов протезирования зубов и других задач по санированию ротовой полости.

Список литературы

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть III // Статистический сборник 2017 год / Москва 2018. [Электронный ресурс] Материал опубликован 05 июля 2018 в 15:02. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>

2. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 году. Статистические материалы. Часть IV // Статистический сборник 2017 год / Москва 2018. [Электронный ресурс] Материал опубликован 05 июля 2018 в 15:02. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god>

3. Котельников Г.П. Остеопороз: руководство. / Булгакова С.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа.2010. – 512 с.: ил.

4. Остеопороз/под. ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-изд. перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа.2012. – 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»).

5. Бунятян Н.Д., Корсун Л.В., Воронкина М.В., Свириденко А.В. Фармакоэкономические аспекты проведения медикаментозной кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий в условиях стационара // Ремедиум. – 2014. – №12.

6. Колбин А.С., Татарский Б.А., Бисерова И.Н. [и др.] Социально-экономическое бремя мерцательной аритмии в Российской Федерации. //Клиническая фармакология и терапия, – 2010, – 4: 17–22

7. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т, Котенко О.Н. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации // Фармакоэкономика: теория и практика. – 2014. – Т.2, №4. – С.34-39

8. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т.// Фармакоэкономика: теория и практика. 2015. – Т. 3. – № 3. – С. 103-110.

9. Здоровье взрослого населения РО. Выпуск 4. Часть 6. Остеопороз с патологическим переломом <http://visualrheumatology.ru/zdorove-vzroslogo-naseleniya-ro-vyipusk-4-chast-6-osteoporoz-s-patologicheskim-perelomom.html>

10. Здоровье взрослого населения РО. Выпуск 4. Часть 5. Остеопороз <http://visualrheumatology.ru/zdorove-vzroslogo-naseleniya-ro-vyipusk-4-chast-5-osteoporoz.html>

11. Куликов А.И., Ханов А.Г. Эпидемиологические тенденции ревмопатологии в Ростовской области. <http://visualrheumatology.ru/epidemiologicheskie-tendentsii-revmopatologii-v-rostovskoy-oblasti-itogi-2014-goda.html>

12. Population prevalence, incidence and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew. Paisley study. Stewart JS, Hart CL, Hole DJ, McMurray V.Heart,- 2001,- 86: 516–521.