

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ревматология, травматология
и ортопедия №3-4, 2015



№

47

Эффективность
и кардиоваскулярная
безопасность
амтолметин гуацила
при анкилозирующем
спондилите

4

Влияние лефлуномида
на течение и исходы
ревматоидного
артрита

20

Мультиморбидность
и адалимумаб

34



umedp.ru

Свежие выпуски
и архив журнала

МНХО «Фаст Трак»

Российское общество хирургов (РОХ)

Российское общество эндоскопических хирургов (РОЭХ)

Ассоциация травматологов-ортопедов России (АТОР)

ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих МЗ РФ

Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» УД Президента РФ

- Ускоренное восстановление после хирургических вмешательств
- Оптимизация подготовки больных к операции
- Антибиотикопрофилактика и противомикробная терапия в периоперационном периоде
- Актуальные вопросы анестезиологического обеспечения в фаст-трак-хирургии
- Нутритивно-метаболическая поддержка на этапах хирургического лечения
- Профилактика и лечение тромботических осложнений у хирургических больных
- Эндовидеохирургия и роботизированная хирургия
- Мультиmodalное обезболивание в периоперационном периоде
- Технологии фаст-трак-хирургии в травматологии и ортопедии

II КОНФЕРЕНЦИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО НАУЧНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ОБЩЕСТВА «ФАСТ ТРАК»

МОСКВА, 27.04.2016

Москва, проспект Вернадского, 84, РАНХиГС при Президенте РФ

www.2016.fast-track.pro

Технический организатор выставки и конференции

ООО «Ивентариум»

+7 (926) 965-25-05

mail@eventarium.pro



Эффективная
фармакотерапия. 47/2015
Ревматология, травматология
и ортопедия. № 3—4

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

докт. мед. наук, проф. В.В. БАДОКИН

Редакционный совет направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

Л.И. АЛЕКСЕЕВА, Л.П. АНАНЬЕВА,

Р.М. БАЛАБАНОВА, Б.С. БЕЛОВ,

В.И. ВАСИЛЬЕВ, Л.Н. ДЕНИСОВ,

И.С. ДЫДЫКИНА, И.А. ЗБОРОВСКАЯ,

Н.В. ЗАГОРОДНИЙ, Е.Г. ЗОТКИН,

Д.Е. КАРАТЕЕВ, О.М. ЛЕСНЯК,

Н.В. ТОРОПЦОВА, Н.В. ЧИЧАСОВА,

Н.В. ЯРЫГИН

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор А. СИНИЧКИН

Руководитель направления

«Ревматология, травматология и ортопедия»

А. КОЧЕТКОВА (a.kochetkova@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер С. НОВИКОВ

Фотосъемка И. ЛУКЪЯНЕНКО

Отпечатано в типографии

ООО «Юнион Принт»

Тираж 8000 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

Редакция не несет ответственности

за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов

возможно только с письменного разрешения редакции

журнала. Мнение редакции может не совпадать

с мнением авторов

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

**Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)**

Содержание

Клинические исследования

И.З. ГАЙДУКОВА, А.П. РЕБРОВ, А.В. АПАРКИНА, Э.В. ХОНДКАРЯН
Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила
(Найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные
результаты исследования КОРОНА

4

Клиническая практика

М.А. СТРАХОВ, А.В. СКОРОГЛЯДОВ, Т.Г. ГАЕВ
Ранний остеоартрит у спортсменов: особенности комплексного лечения

12

Клиническая эффективность

В.В. БАДОКИН
Лефлуноמיד – модификатор течения и исходов ревматоидного артрита

20

Медицинский форум

Ревматоидный артрит у женщин: проблемы и решения

28

Мультиморбидная среда обитания: адалимумаб в лечении пациентов
с ревматическими и другими сопутствующими заболеваниями

34

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 47. Rheumatology,
Traumatology & Orthopaedics.
Issue 3–4

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for

Rheumatology, Traumatology & Orthopaedics

V.V. BADOKIN, MD, DMSci, Prof.

Editorial Council

L.I. ALEKSEYEVA, L.P. ANANYEVA,

R.M. BALABANOVA, B.S. BELOV,

N.V. CHICHASOVA, L.N. DENISOV,

I.S. DYDYKINA, D.Ye. KARATEYEV,

O.M. LESNYAK, N.V. TOROPTSOVA,

V.I. VASILYEV, N.V. YARYGIN,

N.V. ZAGORODNY, I.A. ZBOROVSKAYA,

Ye.G. ZOTKIN

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

A. KOCHETKOVA

a.kochetkova@medforum-agency.ru

Contents

Clinical Studies

- I.Z. GAYDUKOVA, A.P. REBROV, A.V. APARKINA, E.V. KHONDKARYAN
Efficacy and Cardiovascular Safety of Amtolmetin Guacil (Niselat)
in Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis: KORONA Interim Results 4

Clinical Practice

- M.A. STRAKHOV, A.V. SKOROGLYADOV, T.G. GAYEV
Early Osteoarthritis in Athletes: Features of a Combination Treatment 12

Clinical Efficacy

- V.V. BADOKIN
Leflunomide as an Agent Modifying Course and Outcome of Rheumatoid Arthritis 20

Medical Forum

- Rheumatoid Arthritis in Women: Problems and Solutions 28
Multi-Morbid Habitat: Adalimumab in Treatment of Patients with Rheumatic
and Other Co-Morbidities 34

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление конгресса** — создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Регистрация во время проведения конгресса — в холле первого этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация о конгрессе размещена на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ гинекология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ педиатрия (кардиология)
- ◆ педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы школы. По окончании школы выдается сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению «Организации», получают свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2016 года
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 руб. с учетом НДС

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ провизор
- ◆ стоматология

В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени.

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6-х курсов медицинских и фармацевтических вузов.

В студенческих работах допускается один соавтор-студент.

МОСКВА

www.chelovekilekarstvo.ru

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 5, офис 210. Тел./факс: +7 (499) 584 45 16





Эффективность и кардиоваскулярная безопасность амтолметин гуацила (Найзилата) у больных анкилозирующим спондилитом: промежуточные результаты исследования КОРОНА

И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, А.В. Апаркина, Э.В. Хондкрян

Адрес для переписки: Инна Зурабиевна Гайдукова, ubp1976@list.ru

Цель исследования: оценить эффективность и кардиоваскулярную безопасность амтолметин гуацила у больных анкилозирующим спондилитом (АС) с интенсивной болью в нижней части спины.

Материал и методы. В исследование включено 48 пациентов с диагностированным АС и болью в нижней части спины 4 см и более по визуальной аналоговой шкале. Средний возраст участников – $38,2 \pm 7,2$ года. Количество мужчин – 26 (54,16%). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от наличия или отсутствия в анамнезе артериальной гипертензии – 28 и 20 человек соответственно. В обеих группах терапия проводилась по схеме: амтолметин гуацил в дозе 1800 мг/сут в течение 14 дней, затем в дозе 600 мг/сут в течение 16 дней (дескалационная терапия). Эффективность лечения оценивалась по количеству пациентов, достигших на второй неделе снижения интенсивности боли на 2 балла и более по числовой рейтинговой шкале, кардиоваскулярная безопасность – по частоте случаев развития стенокардии, фатального/нефатального инфаркта миокарда или внезапной коронарной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения, фатального/нефатального инфаркта мозга. Тривжды зафиксированное повышение артериального давления на 20 мм рт. ст. и более относительно исходных значений считалось первичной конечной точкой.

Результаты. У 41 пациента на второй неделе зафиксировано снижение боли в нижней части спины. К четвертой неделе достигнутый результат сохранился. Кардиоваскулярные события зафиксированы не были, за исключением повышения/дестабилизации артериального давления ко второй неделе у 6 (12,5%) пациентов (у двух человек из первой группы и четырех из второй).

Выводы. Прием амтолметин гуацила в дозе 1800 мг/сут способствует уменьшению боли в спине у пациентов с АС. Последующее применение препарата в дозе 600 мг/сут позволяет сохранить клинический результат, достигнутый на более высоких дозах. Кардиоваскулярные события в течение 30 дней не зафиксированы, за исключением артериальной гипертензии. У части больных с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (повышенная масса тела, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, курение) прием высоких доз амтолметин гуацила привел к повышению/дестабилизации артериального давления ко второй неделе, что потребовало назначения/коррекции антигипертензивной терапии, но не отмены нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит, боль в нижней части спины, нестероидные противовоспалительные препараты, амтолметин гуацил, кардиоваскулярная безопасность



Введение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются препаратами первой линии для лечения анкилозирующего спондилита (АС) [1, 2]. В отличие от других заболеваний позвоночника и суставов, требующих назначения противовоспалительной терапии, при данном заболевании НПВП назначаются длительно, в постоянном режиме [3]. Подобранный подход обусловлен способностью НПВП замедлять рентгенографическое прогрессирование АС именно при длительном применении [4, 5]. В настоящее время обсуждается возможность назначения НПВП при АС даже в отсутствие боли и скованности.

Постоянный режим применения НПВП ассоциируется с развитием класс-специфических нежелательных явлений, среди которых наибольшего внимания заслуживают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта [6], сердечно-сосудистой системы [7, 8] и почек. Для уменьшения риска желудочно-кишечных осложнений в клинической практике до недавнего времени применяли либо неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2 с ингибиторами протонной помпы, либо селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 с ингибиторами протонной помпы или без них.

В 2013 г. в России зарегистрирован препарат из группы НПВП – амтолметин гуацил (Найзилат®, Dr. Reddy's Laboratories, LTD), обладающий гастропротективным эффектом, обусловленным активацией желудочной NO-синтетазы. Это позволило расширить возможности профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [9–12]. Однако эффективность амтолметин гуацила (АМГ) у пациентов с АС и его кардиоваскулярная безопасность не изучены [13]. В связи с этим целью настоящего исследования стала оценка эффективности и кардиоваскулярной безопасности АМГ

у больных АС с интенсивной болью в нижней части спины.

В статье представлены промежуточные результаты исследования КОРОНА (эффеКтивность и кардиОваскулярная безопасность применения амтОлметин гуацила у пациЕнтов с хронической болью в нижней части спины и контролируемой Артериальной гипертензией). Это открытое проспективное 12-недельное исследование. Регистрационный номер ЕГИСУ 115021010143 от 10.02.2015. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Материал и методы

В исследование включено 48 пациентов старше 18 лет, отвечавших модифицированным Нью-Йоркским критериям АС и подписавших информированное согласие на участие [14]. Критерий включения – боль в нижней части спины, оцениваемая по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 4 см и более. Допускалось наличие в анамнезе контролируемой артериальной гипертензии. Если пациент принимал глюкокортикостероиды, их доза (эквивалентная преднизолону) не должна была превышать 10 мг/сут и должна была быть стабильной в течение двух или более недель до начала исследования. В случае приема метотрексата, сульфасалазина, антигипертензивных препаратов их доза не должна была изменяться в течение четырех недель и более до начала исследования, анальгетиков – в течение недели.

Критерии исключения:

- боль в нижней части спины травматического характера или острая боль длительностью менее трех месяцев;
- участие в других клинических исследованиях менее чем за четыре недели или пять периодов полувыведения применявшегося препарата (по принципу «что больше») до начала исследования;

- внутривенное, внутримышечное или интра/периартикулярное применение глюкокортикостероидов за четыре недели и менее до обследования;
- язва пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки или кишечника или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда или мозга, преходящие нарушения мозгового кровообращения, сердечная недостаточность (функциональные классы III–IV NYHA);
- большие хирургические вмешательства (например, на грудной и брюшной полости) менее чем за 12 недель до скрининга;
- воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, язвенный колит) в период обострения;
- нарушение свертываемости крови;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек;
- подтвержденная гиперкалиемия;
- врожденный дефицит лактазы;
- непереносимость лактозы;
- глюкозно-галактозная мальабсорбция;
- дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы;
- любая активная вирусная, бактериальная или грибковая инфекция на момент обследования;
- интеркуррентные, клинически значимые инфекционные заболевания в анамнезе;
- инфекции, потребовавшие применения антибактериальной терапии менее чем за четыре недели до начала исследования;
- хронические инфекции, такие как вирусный гепатит В или С, ВИЧ-инфекция;
- первичный или вторичный иммунодефицит;
- прием антикоагулянтов, двух дезагрегантов;
- острые психические заболевания в анамнезе, которые могли повлиять на способность паци-

Ревматология



ента понимать требования исследования;

- фибромиалгия;
- алкогольная зависимость или употребление наркотических веществ в течение 12 месяцев, предшествовавших исследованию;
- вакцинация живыми вакцинами менее чем за 12 недель до начала исследования;
- гиперчувствительность к любому компоненту исследуемого препарата;
- снижение уровня гемоглобина < 85 г/л, числа нейтрофилов < 2000 /мкл, уровня тромбоцитов $< 125\ 000$ /мкл;
- уровень глюкозы крови натощак ≥ 7 ммоль/л, креатинина сыворотки крови > 140 мкмоль/л для женщин или 160 мкмоль/л для мужчин;
- повышение активности аспаратаминотрансферазы, или аланинаминотрансферазы, или щелочной фосфатазы, или гамма-глутамилтранспептидазы более чем в три раза относительно верхней границы нормы.

Указание на наличие бронхиальной астмы, хронической obstructивной болезни легких или гиперреактивности бронхов, полиноза, другой тяжелой неконтролируемой патологии желудочно-кишечного тракта, печени, мочевыделительной, дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной или эндокринной систем также стало критерием исключения из исследования.

Участники были разделены на две группы. Первая группа ($n=28$) – пациенты с артериальной гипертензией, контролируемой амлодипином, вторая ($n=20$) – пациенты без артериальной гипертензии.

Средний возраст участников – $38,2 \pm 7,2$ года, количество мужчин – 26 (54,16%), длительность заболевания – $10,2 \pm 5,5$ года. В первой группе средний возраст больных – $43,4 \pm 8,3$ года, количество мужчин – 17 (60,7%), длительность заболевания – $12,1 \pm 6,7$ года. Во второй группе средний возраст пациентов составил $37,8 \pm 8,8$ года, количество мужчин – 9 (45%), длительность заболевания – $8,8 \pm 7,2$ года.

Все участники получали АМГ в дозе 1800 мг/сут в течение 14 дней, в следующие 16 дней – в дозе 600 мг/сут (деэскалационная схема терапии). Первичной конечной точкой при оценке эффективности АМГ стало число пациентов, достигших уменьшения интенсивности боли в нижней части спины на 2 балла и более по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ) через две недели терапии, кардиоваскулярной безопасности – развитие стенокардии, фатальный/нефатальный инфаркт миокарда или внезапная коронарная смерть, острое нарушение мозгового кровообращения, фатальный/нефатальный инфаркт мозга в период исследования. Трижды зафиксированное повышение артериального давления (АД) на 20 мм рт. ст. и более относительно исходных значений считалось первичной конечной точкой. Вторичные конечные точки при оценке эффективности – улучшение оценки общей боли, ночной боли по ЧРШ на второй и четвертой неделе, кардиоваскулярной безопасности – интенсификация антигипертензивной терапии: увеличение дозы принимаемого ранее препарата или добавление других антигипертензивных препаратов.

Статистический анализ выполнен с применением пакетов прикладных программ Statistica SPSS17.

Результаты

По возрасту и полу пациентов обе группы были сопоставимы.

Исходно боль в нижней части спины по ВАШ в обеих группах оценена в $5,7 \pm 2,2$ см (см. рисунок), в первой и второй группах – в $6,2 \pm 1,8$ и $5,9 \pm 2,2$ см соответственно ($p > 0,05$).

Первичной конечной точкой (уменьшение боли на 2 балла и более) достиг 41 пациент: 16 больных из второй группы и 25 из первой. Через две недели боль в нижней части спины в двух группах снизилась в среднем до $3,2 \pm 1,1$ см, в первой и второй группах – до $3,4 \pm 0,9$ и $3,5 \pm 0,8$ см

NB

Фармакодинамика амтолметин гуацила

Амтолметин гуацил – НПВП, неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ). АМГ является предшественником толметина. Оказывает противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, десенсибилизирующее действие, обладает гастропротективным эффектом. Подавляет провоспалительные факторы, снижает агрегацию тромбоцитов, угнетает ЦОГ-1 и ЦОГ-2, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает образование простагландинов (ПГ) (в том числе в очаге воспаления), подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления. Уменьшает проницаемость капилляров, стабилизирует лизосомальные мембраны, тормозит синтез или инактивирует медиаторы воспаления (ПГ, гистамин, брадикинины, цитокины, факторы комплемента). Блокирует взаимодействие брадикинина с тканевыми рецепторами, восстанавливает нарушенную микроциркуляцию и снижает болевую чувствительность в очаге воспаления. Влияет на таламические центры болевой чувствительности, снижает концентрацию биогенных аминов, обладающих альгогенными свойствами, увеличивает порог болевой чувствительности рецепторного аппарата. Устраняет или уменьшает интенсивность болевого синдрома, уменьшает утреннюю скованность и отеки, увеличивает объем движений в пораженных суставах через четыре дня лечения



соответственно. Через четыре недели степень боли была оценена в $3,3 \pm 0,76$, $3,2 \pm 0,8$ и $3,2 \pm 0,65$ см соответственно. Все показатели второй и четвертой недели статистически значимо отличались от исходных ($p < 0,05$), различия между показателями второй и четвертой недели были недостоверными ($p > 0,05$).

За 30 дней исследования не было зафиксировано развития стенокардии, фатального/нефатального инфаркта миокарда, внезапной коронарной смерти, острого нарушения мозгового кровообращения, фатального/нефатального инфаркта мозга. Ко второй неделе терапии у 6 (12,5%) пациентов наблюдалась дестабилизация АД. Четверо из них не имели артериальной гипертензии в анамнезе. Всем пациентам выполнена коррекция/назначение гипотензивной терапии. Отмены АМГ не потребовалось. В дальнейшем коррекции/назначения антигипертензивной терапии также не потребовалось.

У пациентов с развившейся артериальной гипертензией отмечались повышенный индекс массы тела (ИМТ) – в среднем $28,1 \text{ кг/м}^2$, отягощенная наследственность по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, все пациенты с дестабилизацией АД курили. Участники, у которых не развились кардиоваскулярные осложнения, были моложе – $34,66 \pm 7,4$ против $44,3 \pm 8,8$ года, имели меньший ИМТ – $24,4 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,05$). Интересно, что повышение АД ощущал только один пациент с впервые диагностированной артериальной гипертензией, в отношении остальных повышение АД установлено в результате планового мониторинга.

Исходно систолическое АД в обеих группах составило $123 \pm 11,2$ мм рт. ст., через две недели – $124,5 \pm 12,1$ мм рт. ст., через четыре – $124,2$ мм рт. ст. Исходно в первой группе систолическое АД равнялось $127 \pm 11,2$ мм рт. ст., во второй – $123,1 \pm 6,7$ мм рт. ст. Через две недели в первой группе оно составило $126 \pm 12,1$ мм рт. ст., через

четыре – $125,2$ мм рт. ст. Этот показатель во второй группе был равен $123,6 \pm 9,1$ и $121 \pm 8,8$ мм рт. ст. соответственно.

Исходно диастолическое АД составило $77 \pm 7,2$ мм рт. ст., через две недели – $74,5 \pm 6,1$ мм рт. ст., через четыре – $71,2$ мм рт. ст.

Обсуждение результатов

НПВП высокоэффективны при лечении АС [15–17]. Необходимо отметить, что современные исследования показывают одинаковую эффективность всех существующих препаратов [18]. В этой связи продемонстрированная клиническая эффективность АМГ была ожидаемой и предсказуемой. Однако имеются исследования, доказывающие как большую эффективность высоких доз НПВП при АС, так и равную эффективность высоких и низких доз [19]. Ранее, на примере эторикоксиба, мы показали эффективность разных режимов дозирования НПВП у больных АС [20, 21]. В настоящем исследовании была применена другая схема лечения – деэскалационная. Результаты свидетельствуют, что после достижения клинического улучшения на высоких дозах препарата положительный результат можно поддерживать на более

низких дозах. Применение более низких доз потенциально может ассоциироваться с меньшим риском развития осложнений (для ряда НПВП ранее была показана дозозависимость осложнений, развивающихся со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы) и фармакоэкономической выгодой. Важно подчеркнуть, что поддерживающую терапию низкими дозами НПВП после интенсивной начальной терапии ранее вообще не применяли.

Другим аспектом работы стало изучение кардиоваскулярной безопасности АМГ, в том числе у пациентов с контролируемой артериальной гипертензией. Подобная постановка вопроса обусловлена тем, что каждая молекула НПВП обладает собственным профилем кардиоваскулярной безопасности, а каждое ревматическое заболевание характеризуется собственным кардиоваскулярным риском [22–24]. Известно, что эторикоксиб и диклофенак натрия обладают большим кардиоваскулярным риском, чем целекоксиб или напроксен, а у больных АС выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, чем у их здоровых ровесников [22].

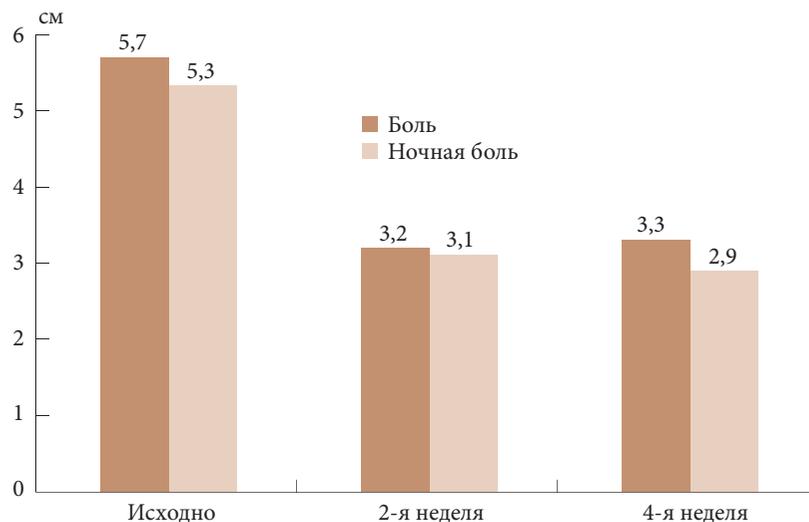


Рисунок. Динамика боли в нижней части спины по ВАШ у больных АС на фоне терапии АМГ



В течение двух недель приема высоких доз АМГ кардиоваскулярные события (инфаркты миокарда и мозга, внезапная сердечная смерть, развитие/прогрессирование сердечной недостаточности) у больных АС не зафиксированы. Вместе с тем у части пациентов (12,5%) имела место дестабилизация АД, потребовавшая коррекции лечения, но не отмены препарата. Тот факт, что пятеро пациентов из шести не ощутили повышения АД, может свидетельствовать о существовавшей у них гипертензии, выявленной в ходе мониторинга. Кроме того, хотя различия не достигли статистической значимости, дестабилизация АД чаще наблюдалась у пациентов без артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия впервые была диагностирована у больных АС с повышенным сердечно-сосудистым риском. Это пациенты старшего возраста, курящие и с отягощенной наследственностью по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Интересно, что после двухнедельной терапии АД оставалось стабильным у всех пациентов. С одной стороны, это может быть следствием уменьшения дозы препарата, с другой – свидетельством того, что первые две недели лечения НПВП являются самыми опасными для дестабилизации АД и пациенты нуждаются в более тщательном его мониторинге именно в этот период.

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- 1) АМГ в дозе 1800 мг/сут эффективно уменьшает боли в спине у пациентов с АС;
- 2) применение АМГ в дозе 600 мг/сут позволяет сохранить клинический результат, достигнутый при применении высоких доз;
- 3) кардиоваскулярные события на фоне приема АМГ в течение 30 суток не зафиксированы;
- 4) у части больных с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (повышенная масса тела, отягощенная

наследственность по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, курение) применение высоких доз АМГ приводит к повышению/дестабилизации АД, что требует назначения/коррекции антигипертензивной терапии, но не отмены НПВП.

Заключение

АМГ в краткосрочной перспективе является эффективным средством для снижения боли в нижней части спины у больных АС, в том числе при наличии контролируемой артериальной гипертензии. Пациентам с высоким кардиоваскулярным риском необходим мониторинг АД как минимум в первые две недели лечения и при применении высоких доз препарата. Средне- и долгосрочная клиническая эффективность и безопасность АМГ нуждаются в дальнейшем изучении, как и способность препарата влиять на метаболизм костной ткани и прогрессирование структурных изменений. ☉

Литература

1. Rohekar S., Chan J., Tse S.M. et al. 2014 Update of the Canadian Rheumatology Association/spondyloarthritis research consortium of Canada treatment recommendations for the management of spondyloarthritis. Part I: principles of the management of spondyloarthritis in Canada // J. Rheumatol. 2015. Vol. 42. № 4. P. 654–664.
2. Mandl P., Navarro-Compán V., Terslev L. et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 7. P. 1327–1339.
3. Poddubnyy D., Conrad K., Haibel H. et al. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 12. P. 2137–2143.
4. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Influence of NSAIDs intake on the radiographic spinal progression over two years in patients with early axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. Suppl. 3. P. 128.
5. Poddubnyy D., Haibel H., Listing J. et al. Rates and predictors of radiographic spinal progression over two years in patients with early axial spondyloarthritis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. Suppl. 3. P. 327.
6. Layton D., Sovereign P.C., Heerdink E.R. et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in the Netherlands // Drug Saf. 2008. Vol. 31. № 2. P. 143–158.
7. Ljungman C., Kahan T., Schiöler L. et al. 7b.02: The association between non-steroidal anti-inflammatory drugs and blood pressure control in hypertensive patients and the relation to gender // J. Hypertens. 2015. Vol. 33. Suppl. 1. P. e92.
8. Tsai W.C., Ou T.T., Yen J.H. et al. Long-term frequent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might protect patients with ankylosing spondylitis from cardiovascular diseases: a nationwide case-control study // PLoS One. 2015. Vol. 10. № 5. P. e0126347.
9. Jajić Z., Malaise M., Nekam K. et al. Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2005. Vol. 23. № 6. P. 809–818.
10. Coruzzi G., Coppelli G., Spaggiari S. et al. Gastroprotective effects of amtolmetin guacyl: a new non-steroidal anti-inflammatory drug that activates inducible gastric nitric oxide synthase // Dig. Liver Dis. 2002. Vol. 34. № 6. P. 403–410.
11. Riezzo G., Chiloiro M., Montanaro S. Protective effect of amtolmetin guacyl versus placebo diclofenac and misoprostol in healthy volunteers evaluated as gastric electrical activity in alcohol-induced stomach damage // Dig. Dis. Sci. 2001. Vol. 46. № 8. P. 1797–1804.
12. Lazzaroni M., Anderloni A., Bianchi Porro G. The effects on gastroduodenal mucosa of a new nonsteroidal anti-inflammatory drug, amtolmetin-guacyl, versus piroxicam in healthy volunteers: a short-term, double-blind, endoscopically con-

ПЕРВЫЙ НПВП С ДВОЙНЫМ МЕХАНИЗМОМ ЗАЩИТЫ ЖЕЛУДКА





- trolled study // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2001. Vol. 13. № 7. P. 833–839.
13. Anwar A., John Anwar I., Delafontaine P. Elevation of cardiovascular risk by non-steroidal anti-inflammatory drugs // Trends Cardiovasc. Med. 2015. pii: S1050-1738(15)00079-1.
 14. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria // Arthritis Rheum. 1984. Vol. 27. № 4. P. 361–368.
 15. Smolen J.S., Braun J., Dougados M. et al. Treating spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis, to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 1. P. 6–16.
 16. Sieper J., Lenaerts J., Wollenhaupt J. et al. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Pt. 1 // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 1. P. 101–107.
 17. Song I.H., Poddubnyy D.A., Rudwaleit M., Sieper J. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 58. № 4. P. 929–938.
 18. Braun J., van den Berg R., Baraliakos X. et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 6. P. 896–904.
 19. Van der Heijde D., Da Silva J.C., Dougados M. et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis // Ann. Rheum. Dis. 2006. Vol. 65. № 12. P. 1572–1577.
 20. Gaydukova I.Z., Rebrov A.P. Efficiency and safety of different etoricoxib regimens in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis // Ter. Arkh. 2015. Vol. 87. № 3. P. 77–82.
 21. Gaidukova I.E., Rebrov A.P., Nam I.F., Kirsanova N.V. Etoricoxib in the treatment of active sacroiliitis in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis // Ter. Arkh. 2014. Vol. 86. № 12. P. 42–47.
 22. Poddubnyy D.A., Rebrov A.P. Routine and new risk factors for cardiovascular diseases in patients with ankylosing spondylitis (Bechterev's disease) // Ter. Arkh. 2007. Vol. 79. № 5. P. 20–24.
 23. Rebrov A.P., Nikitina N.M. Risk factors of cardiovascular diseases in patients with rheumatoid arthritis // Klin. Med. (Mosk.). 2008. Vol. 86. № 2. P. 56–59.
 24. Rebrov A.P., Nikitina N.M., Gaidukova I.Z. Cardiovascular risk factors in psoriatic and rheumatoid arthritis // Ter. Arkh. 2011. Vol. 83. № 5. P. 20–24.

Efficacy and Cardiovascular Safety of Amtolmetin Guacil (Niselat) in Treatment of Patients with Ankylosing Spondylitis: KORONA Interim Results

I.Z. Gaydukova, A.P. Rebrov, A.V. Aparkina, E.V. Khondkaryan

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy

Contact person: Inna Zurabiyevna Gaydukova, ubp1976@list.ru

Objective: to evaluate efficacy and cardiovascular safety of amtolmetin guacil in patients with ankylosing spondylitis (AS) associated with intense low back pain.

Materials and Methods. In the study there were recruited 48 patients (26 males, 54.16%) with verified AS and low back pain (score ≥ 4 , according to the visual analogue scale). Average age of patients was 38.2 ± 7.2 years. Patients were divided into two groups depending on anamnestically present/absent arterial hypertension: 28 and 20 persons, respectively. Therapy of patients from both groups included amtolmetin guacil at dose of 1800 mg/day for 14 days, then – at lower dose of 600 mg/day for 16 days (de-escalation therapy). Therapeutic efficacy was assessed by quantifying number of patients, which by week 2 had decreased intensity of low back pain by score ≥ 2 (according to the visual analogue scale), cardiovascular safety – by incidence of developing angina pectoris, lethal/non-lethal myocardial infarction or sudden cardiac death, acute cerebrovascular accident, and lethal/non-lethal cerebral infarction. Primary endpoint was considered as a time point when arterial blood pressure elevated by ≥ 20 mm Hg compared to baseline values was registered three times.

Results. It was found that on week 2 41 patients were shown to have ameliorated low back pain. This effect was sustained by week 4. Cardiovascular events were not observed excepting increased/destabilized arterial hypertension observed by week 2 in 6 (12.5%) patients (two persons from group 1 and four persons from group 2).

Conclusions. Use of amtolmetin guacil at dose of 1800 mg/day substantially contributes to ameliorating back pain in patients with AS. Subsequent administration of the drug at dose of 600 mg/day allows to preserve clinical result obtained after using it at higher dose. No 30-day cardiovascular events were documented after therapy excepting arterial hypertension. Some patients with increased risk of cardiovascular diseases (overweight, family history of arterial hypertension and ischemic heart disease, smoking) receiving high doses of amtolmetin guacil were found to result in increase/destabilized arterial blood pressure by the end of the 2nd week, which required administration/correction of anti-hypertensive therapy, but not withdrawing NSAID.

Key words: ankylosing spondylitis, low back pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, amtolmetin guacil, cardiovascular safety

11-12 марта 2016

САМАРА, отель «Ренессанс»

IV МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА

МЕДИЦИНА И ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ И ЗА РУБЕЖОМ



Приглашаем к участию!

- МЕДИЦИНСКОЕ ОБОРУДОВАНИЕ И РАСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ
- ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ
- ЛЕЧЕНИЕ ЗА РУБЕЖОМ, ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ ТУРИЗМ
- САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ В РОССИИ

+7 (846) 270-94-50

optimaexpo@mail.ru

www.optimaexpo.ru



ВЫСТАВОЧНАЯ КОМПАНИЯ
ОПТИМА ЭКСПО



Ранний остеоартрит у спортсменов: особенности комплексного лечения

М.А. Страхов, А.В. Скороглядов, Т.Г. Гаев

Адрес для переписки: Максим Алексеевич Страхов, kt8@inbox.ru

В статье анализируются факторы, предрасполагающие к развитию остеоартрита у спортсменов, и коморбидные состояния, ухудшающие течение основного заболевания и усложняющие лечение пациентов молодого возраста. Рассмотрены особенности диагностики ранних форм остеоартрита и их лечения: нефармакологические и фармакологические методы терапии, показания для хирургических вмешательств. Обсуждаются вопросы терапии комбинированными препаратами, обладающими структурно- и симптом-модифицирующим эффектами. Даются рекомендации по назначению препаратов, содержащих хондроитина сульфат, глюкозамин, и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: спортивный травматизм, ранний остеоартрит, коморбидность, комплексное лечение, хондроитина сульфат, глюкозамин, ибупрофен

По данным Федерального научно-клинического центра спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства за четыре года (с 2010 по 2013 г.), частота обращений (всего в выборке 4958 обращений) спортсменов сборных команд России по поводу травм и заболеваний опорно-двигательного аппарата составила 72%, большая часть из них приходилась на спортивные травмы – 44%. В группе риска развития раннего остеоартрита прежде всего оказались атлеты. В связи с полученными результатами представлялось важным проанализировать особенности развития, диагностики и лечения остеоартрита у занимающихся спортом на основе данных литературы и собственного опыта.

Спортивный травматизм отличается от бытового. В структуре травматических повреждений спортивные травмы составляют 2–5%. Структура травмоопасных видов спорта обусловлена национальными особенностями. К наиболее травмоопасным в России относятся регби, хоккей, бокс, боевые виды искусств, футбол, конный спорт, баскетбол, гребной слалом. В результате стресса травмы на соревнованиях происходят в 3,45 раза чаще, чем на тренировках. В качестве основной их причины рассматривается несоблюдение тренировочного режима. Около 50% всех поврежденных приходится на нижние конечности, от 12 до 20% из которых – повреждение коленного сустава, около 15% – голеностопного [1].

В последнее время развитие заболеваний и лечение пациентов рассматриваются через призму коморбидности (сопутствующей патологии), зачастую значительно ухудшающей течение основного заболевания и определяющей сложность ведения пациентов.

В спорт (профессиональный или любительский) приходят разные люди. И у некоторых из них уже есть проблемы со здоровьем – дегенеративные или воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата или последствия ранее полученных травм. Это особая коморбидность, из-за которой многие заболевания развиваются быстрее, протекают тяжелее или сопровождаются атипичным течением. Примером может служить ранний остеоартрит у спортсменов.

Факторы, предрасполагающие к развитию остеоартрита, у занимающихся спортом отличаются от таковых у людей, ведущих малоподвижный образ жизни.

К наиболее часто встречающимся факторам относится гипермобильность суставов. В такие виды спорта, как художественная гимнастика, фигурное катание, специально отбирают детей с синдромом гипермобильности [2].

На риск развития остеоартрита влияет возраст, в котором началось занятие спортом. В детском и подростковом возрасте травмы вследствие высоких нагрузок приводят к повреждению опорно-двигательного аппарата в зонах роста. Именно поэтому у юных спортсменов наблюдается преобладание костной патологии над повреждениями мягких тканей [3].



В юношеском возрасте отмечается также наложение травм на проблемы развития соединительной ткани. Например, болезнь Осгуда – Шлаттера чаще встречается у мальчиков. Фактор полового диморфизма на фоне значительных физических нагрузок уходит на второй план. Как следствие, заболевание встречается в профессиональном спорте одинаково часто как среди мальчиков, так и среди девочек [4].

Иногда остеоартрит развивается в результате диспластических поражений опорно-двигательного аппарата. В таком случае этиология раннего остеоартрита у спортсменов должна рассматриваться как смешанная.

К предрасполагающим факторам относится хроническая травматизация, приводящая к асептическому воспалению с последующей деструкцией тканей [5].

В результате воздействия особых факторов у спортсменов развиваются нетипичные для популяции болезни напряжения и истощения: энтезопатия, тендинит, синовит, бурсит, фасциит, мио- и тендопатии, остеохондропатия, эпифизиолиз и стресс-перелом, женская спортивная триада, ранний остеоартрит [6].

У спортсменок в отличие от спортсменов повышенная травматизация и предрасположенность к развитию раннего остеоартрита обусловлены особенностями женского организма. Речь, в частности, идет о меньшем фронтальном угле между бедром и голенью, ширине межмышцелковой ямки, к которой прикрепляется крестообразная связка, силе мышц бедра и несогласованности работы мышц-антагонистов, гормональном профиле. Указанные особенности приводят к развитию дисплазии связочного аппарата [1, 7, 8].

Кроме того, имеет значение и психотип спортсмена – особенно при появлении признаков женской спортивной триады в детском возрасте, когда наблюдается связь с конкретным видом спорта, психологическая зависимость от тренера и родителей [1, 8].

Еще один фактор – мотивация. Направленность на спортивный результат, на реализацию в спорте способствует появлению сдвига периодов восстановления за счет ранних нагрузок при травмах и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Положительный момент такого сдвига – сокращение периода функциональной перестройки при восстановительном лечении в результате направленного роста сосудов на ранних этапах регенераторных процессов в тканях. Отрицательный – переход к чрезмерным нагрузкам не дожидаясь восстановления тканей поврежденной области [9].

В целях достижения наивысших результатов спортсмены принимают различные биологически активные добавки (БАД) и белковые субстанции, не всегда осознавая последствия такого приема. Так, атлет из Германской Демократической Республики Х. Кригер при подготовке к состязаниям употребляла стероиды и другие запрещенные препараты. По окончании спортивной карьеры спортсменка находилась в депрессии, так как наблюдала выраженные изменения в организме и не могла понять, кем она является – женщиной или мужчиной. В итоге Х. Кригер сделала операцию по смене пола [10].

На фоне допинговых скандалов профессиональные спортсмены очень осторожны при выборе субстанций, чего не наблюдается среди спортсменов-любителей. Важно отметить очень большую насыщенность рынка БАД, что стало возможным благодаря упрощенной их регистрации. И даже те БАД, которые широко используются в медицинском сообществе, часто не имеют достаточной доказательной базы в отношении их действия и отдаленных последствий применения [11].

Считается, что генетические нарушения и мутация коллагена 2-го типа, наследственные заболевания костей и суставов, врожденные дисплазии, расовая или этническая принадлежность также могут способствовать развитию остеоартрита.

Один из самых значимых факторов риска развития остеоартрита – избыточная масса тела. Так, у женщин с ожирением гонартроз развивается в четыре раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. При этом тазобедренные суставы подвержены меньшему риску поражений, чем коленные.

В спорте очень часто учитывается весовая категория, поэтому даже при критической массе тела и проблемах с суставами спортсмены продолжают выполнять физические нагрузки, что приводит к обострению заболевания [12, 13].

Дополнительные риски создают системные и перенесенные инфекционные заболевания суставов. Ревматоидный и псориатический артрит, артрит при клещевом энцефалите, гонорейный, сифилитический, туберкулезный артрит, перенесенная гнойная эмпиема сустава, кристаллические артриты – неблагоприятный фон для развития раннего остеоартрита. При этом в результате нагрузок степень прогрессирования поражения суставов повышается [12, 13].

Заболеваемость остеоартритом резко увеличивается с возрастом, достигая трети населения и более в пожилом и старческом возрасте. В молодом возрасте среди заболевших преобладают мужчины, в пожилом – женщины.

По данным литературы, остеоартрит у лиц молодого возраста встречается в 2% случаев. Подавляющее большинство таких пациентов – спортсмены [13]. В нашей практике диагноз «остеоартрит» был поставлен детям 11–14 лет (с учетом коморбидности). Постановка диагноза основывалась на наличии хотя бы одного симптома из каждой группы клинических симптомов: болевой синдром, нарушение биомеханики и рентгенологические признаки.

К проявлениям болевого синдрома относят механический характер боли, утреннюю скованность до 30 минут, наличие боли после отдыха и ночью, болезненные точки и плотные утолщения по краю суставной щели, ощущение напряженности в суставе, умерен-



ные признаки воспаления (синовита) [14].

Нарушение биомеханики определяют по ограничению объема движений, формированию контрактур, снижению функциональных возможностей сустава, крепитации, щелчку при движении в суставе, нестабильности, внешней деформации сустава или конечности [14]. Среди рентгенологических признаков остеоартрита выделяют сужение суставной щели, уплотнение и деформация суставных поверхностей, появление кистоподобных образований, формирование подвывихов, искривление оси конечности, наличие краевых костных разрастаний, субхондральный остеоосклероз, хондроматоз сустава, рентгенологические диспластический или посттравматический компоненты [15].

Установлено, что при лечении остеоартрита необходим комплексный подход. Для достижения максимального эффекта – сочетание нефармакологических, фармакологических и хирургических методов лечения [16].

В настоящее время значительная часть нефармакологических методов имеет хорошую доказательную базу и поэтому включена во многие международные рекомендации, в частности Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International – OARSI), Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism – EULAR), Американской академии хирургов-ортопедов (American Academy of Orthopaedic Surgeons – AAOS) [16]. Таковыми являются доступ к информации и обучение пациента образу жизни в условиях болезни, обучение навыкам ходьбы с разгрузкой больной конечности, лечебная гимнастика на укрепление мышц и поддержание амплитуды движений (упражнения на сопротивление, силовые упражнения), в том числе лечебная физкультура в бассейне (плавание, аквааэробика), снижение массы тела, использование разгрузочных приспособлений: трости/костыля (для ходьбы с односторонним по-

ражением) и ходунков (при двустороннем поражении), супинаторов и боковых клиновидных стелек для стабилизации конечности во время ходьбы, коленного бандажа, который позволит уменьшить выраженность биомеханических нарушений и болевого синдрома, при наличии вальгусной деформации [16].

Среди физиотерапевтических воздействий хорошей доказательной базой обладают тепловые физиопроцедуры, электроионостимуляция, иглорефлексотерапия, в случае множественных поражений суставов – бальнео- и спа-терапия (с использованием термальных ванн с минеральной водой) [16].

Необходимо отметить, что в отношении эффективности массажа, подводного и сухого вытяжения, лазерной терапии, холодовой терапии, применения местнораздражающих лекарственных препаратов, аппликаторного и зонального воздействия, иммобилизации повязками из полимерных бинтов, комплексного ортезирования, тейпирования и др. доказательная база отсутствует. Однако указанные методы могут быть целесообразны при раннем остеоартрите [14].

Спортсменам помимо перечисленных методов немедикаментозного воздействия рекомендуется изменить режим нагрузок, организационные решения, предпринять меры по предотвращению травмы.

Изменение режима нагрузок предполагает исключение спортсмена из соревновательного процесса и подготовки к нему, снятие физических нагрузок с области поражения, индивидуальную проработку поврежденной области с помощью гимнастики, направленной на разгрузку заинтересованного сегмента, усиление мышечного корсета и тонуса [17, 18].

Составляющие организационных решений – контроль над соблюдением сроков всех этапов восстановления, медицинские освидетельствование и экспертиза, совершенствование программ углубленного медицинского обследования, разработка единых алгоритмов лечения и реабилитации пациентов с одинаковыми проявле-

ниями заболевания, введение электронных паспортов или историй болезни, предотвращение перетренированности и обучение своевременному ее выявлению [17, 18].

Важнейшее значение имеют профилактические мероприятия, к которым относятся медицинская подготовка тренерского состава, врачебный контроль над тренировочным процессом, анализ причин заболеваемости и механизмов травмы, их тяжести и последствий, подготовка комплекса ответных действий программного характера по профилактике травматизма, анализ эффективности существующих программ профилактики [19].

Хорошим примером эффективности профилактического подхода к спортивному травматизму является программа «11+», предложенная Международной федерацией футбола. Ее реализация предусматривает выполнение комплекса упражнений различного уровня для разминки игроков под контролем тренерского и медицинского персонала. Полученные результаты свидетельствуют о снижении травматизма спортсменов во время тренировок на 37%, во время матчей на 29% [19].

Другая составляющая комплексного подхода в лечении раннего остеоартрита – использование фармакологических средств. Спортсмены могут использовать только разрешенные препараты [16].

В качестве анальгетика при легкой и умеренной боли рекомендуется парацетамол до 4 г в сутки. Парацетамол является центральным ненаркотическим анальгетиком и обладает слабым противовоспалительным эффектом. При этом он не вызывает побочных эффектов, характерных для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Однако установлено, что препарат может стать причиной нарушения работы печени, кровеносной системы и почек. Одномоментное эпидемиологическое исследование КОРОНА-2, проведенное в России, показало, что в нашей стране парацетамол назначают как первый анальгетик только 4% врачей, 96% предпочи-



тают НПВП. Парацетамол не профилактический препарат и может использоваться только при обострении остеоартрита [20].

Основой противовоспалительной терапии при остеоартрите традиционно считаются НПВП – селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 при риске развития осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. От назначения НПВП отказываются при сердечно-сосудистых рисках. Эффективность данной рекомендации – 93%.

При занятии спортом нельзя исключать сердечно-сосудистые риски – синдром внезапной смерти. Однако по сравнению с пациентами, имеющими коморбидный фон в пожилом возрасте, такие риски малы. Чтобы своевременно выявить возможные нарушения у атлетов и предотвратить подобные ситуации, существует система углубленных медицинских обследований (УМО).

Особенностью применения НПВП у спортсменов является назначение больших доз на максимально короткое время. Используется болюсный режим: чередование периода приема препарата и периода отдыха, во время которого пациент может увеличить нагрузку на поврежденный сегмент. Если усиление болевого синдрома при нагрузке не происходит, прием препарата прекращается. Если болевой синдром продолжается, пациент переходит к следующему курсу терапии. Благодаря такому подходу удается снизить количество употребляемых НПВП.

Данная группа препаратов не может использоваться в профилактических целях. НПВП назначаются только в случае обострения остеоартрита [14, 16, 20].

Согласно рекомендациям OARSI внутрисуставные инъекции пролонгированных глюкокортикостероидов могут быть назначены в отсутствие эффекта от проводимой терапии, то есть при наличии сильной боли в суставе [14, 16]. Необходимо отметить, что сильная боль не всегда является признаком обострения.

Локальное введение в сустав глюкокортикостероидов разрешено антидопинговым законодательством, но всегда сопряжено с системным ответом организма атлета и рекомендуется во внесоревновательный период. Внутрисуставное введение приводит к регрессу синовита и болевого синдрома, однако способствует перестройке обменных процессов в тканях и прогрессированию изменений в суставе в отдаленный период после лечения, особенно на фоне продолжающихся нагрузок. Считается также, что периартикулярное введение препаратов – одна из основных причин разрыва мышц и сухожилий. По мнению авторов, необходимо отказаться от использования глюкокортикостероидов в лечении раннего остеоартрита у спортсменов.

Предпочтения авторов связаны с внутрисуставными инъекциями связанного гиалуроната. Их эффективность, по данным OARSI за 2010 г., составляет 64%. Использование препаратов связанной гиалуроново́й кислоты способствует уменьшению болевого синдрома, снижению воспаления в суставе, восстановлению биологического равновесия и регенераторных процессов, улучшению биомеханики суставов. Гиалуроново́я кислота является основой для формирования основного компонента матрикса хряща – агрекана.

Введение гиалуронатов при раннем остеоартрите проводится внутрисуставно и периартикулярно с определенной периодичностью – в зависимости от рекомендаций по применению препарата [14, 16].

Однако AAOS в 2013 г., затем и OARSI в 2014 г. на основании обзора ряда последних исследований понизили рейтинг препаратов гиалуроново́й кислоты до негативного. Они высказали сдержанный подход к использованию препаратов этой группы.

В ряде публикаций был выявлен конфликт интересов исследователей. А многообразие препаратов и их форм на рынке привело к тому, что в исследованиях про-

водилась оценка различных препаратов гиалуроново́й кислоты. Единодушным является мнение о необходимости дальнейших исследований в этой области [16, 21]. Еще одна группа рекомендаций – использование наряду с другими хондропротекторами диацереина, экстрактов бобов сои и авокадо для реализации структурно-модифицирующих эффектов и назначение на период до шести месяцев глюкозамина и хондроитина сульфата для облегчения болевого синдрома [14, 16].

Глюкозамин является биологическим предшественником хондроитина сульфата и гиалуронатов. Таким образом, он стимулирует синтез гликозаминогликанов. Хондроитина сульфат также входит в структуру агрекана, являющегося основным элементом межклеточного матрикса хряща, и ингибирует интерлейкин 1 бета, который определяет патологический ангиогенез в синовии [14, 16, 22].

Морфологические исследования на лабораторных животных – крысах, кроликах и др. показали, что хрящ при терапии гиалуронатами, хондроитина сульфатом и глюкозаминном медленно, но восстанавливается. Для человека очень сложно подобрать способы верификации этого эффекта. В настоящее время морфометрия хряща проводится в основном с помощью методов визуализации – ультрасонографии, магнитно-резонансной томографии и др. Синтез одной молекулы агрекана занимает около суток. Поэтому контроль над процессом восстановления хряща затруднен. А прием хондромодифицирующих препаратов, как правило, продолжительный. Длительность лечения хондроитина сульфатом и глюкозаминном – шесть месяцев.

Наряду со структурно-модифицирующим действием у этих препаратов отмечается противовоспалительное действие, которое усиливается при их одновременном приеме [22].

Если у пациента ранний остеоартрит, нужна ли постоянная фармакологическая поддержка? Для профилактики заболевания НПВП



не рекомендуются. При этом препараты, обладающие одновременно структурно- и симптом-модифицирующим эффектами, для этой группы пациентов необходимы.

Современная структурно-модифицирующая терапия проводится комбинированными препаратами. Одновременный прием хондроитина сульфата и глюкозамина в три раза и более увеличивает синтез гликозаминогликанов (по сравнению с монотерапией препаратами). Комбинация глюкозамина и хондроитина сульфата лучше увеличивает синтез коллагена в связках. Доказательство синергизма хондроитина сульфата и глюкозамина в клинической практике приведено в исследовании GAIT. Это наиболее масштабное независимое исследование проведено в 16 ревматологических центрах США. Участники – 1583 пациента с гонартрозом стадий II–III по Kellgren – Lawrence, средний возраст – 58,6 года, 64% – женщины, 36% – мужчины, длительность заболевания – десять лет. Авторы сделали вывод, что комбинация глюкозамина (1500 мг/сут) и хондроитина (1200 мг/сут) наиболее эффективно уменьшает боль. Другая группа авторов показала, что только комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина достоверно замедляет сокращение суставной щели через два года наблюдения. Ни глюкозамин, ни хондроитина сульфат в отдельности не продемонстрировали структурно-модифицирующего эффекта. Во всех группах было достоверное уменьшение боли по сравнению с группой плацебо через год наблюдения [22, 23].

Поиск способов усиления противовоспалительных свойств препаратов привел к разработке еще одного поколения комбинированных препаратов, в которых хондроитина сульфат и глюкозамин комбинируют с НПВП. Чаще в таких комбинациях используют ибупрофен. Ибупрофен – единственный НПВП, разрешенный к применению у детей (это очень важно при занятиях спортом!).

Для адекватного обезболивающего эффекта при использовании ком-

бинации ибупрофена и глюкозамина доза первого может быть снижена в 2,4 раза. Объяснением такого синергизма может быть участие глюкозамина в феномене «метаболической инверсии» ибупрофена в сыворотке крови в более активную форму – дексibuпрофен [23]. Для реализации хондромодифицирующего эффекта комбинированного препарата хондроитина сульфата и глюкозамина используют следующую схему лечения: две капсулы в сутки в течение шести месяцев. При появлении признаков воспаления и болевого синдрома пациента переводят на комбинацию с ибупрофеном – две капсулы три раза в сутки от десяти до 20 дней [23, 24].

Вопрос о необходимости повторных курсов решается на основании результатов УМО – проводится один раз в полгода с рентгенологическим, ультрасонографическим исследованием или магнитно-резонансной томографией.

Перспективным направлением лечения раннего остеоартрита, но на сегодняшний день недостаточно изученным с позиций доказательной медицины и не имеющим полного консенсуса медицинского сообщества является использование ортобиологических препаратов. В частности, применение факторов роста: BMP-2 и BMP-7, обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP), тромбоцитарного фактора роста (PDGF); аутологических и аллогенных стволовых клеток и клеток-предшественников; матричных компонентов в хирургии опорно-двигательного аппарата и нейрохирургии: костных ауто-трансплантатов и аллотрансплантатов и заменителей костного трансплантата (трикальцийфосфата, сульфата трикальция и т.д.) [25].

В случае неэффективности нефармакологических и фармакологических методов лечения раннего остеоартрита необходимо рассмотреть вопрос об оперативном лечении. Показаниями к его проведению являются нарушение функции сустава в результате формирования нестабильности или деформации сегмента, блокады любой

локализации, рецидивирующий хронический воспалительный процесс, отсутствие эффекта от проводимой терапии [14, 16].

Активный образ жизни спортсменов может сопровождаться дополнительной травматизацией целевого сустава. В этом случае выбор метода лечения должен основываться на характере полученной травмы и может предполагать как оперативное пособие, так и консервативную поддержку пациента. При этом проведение мероприятий восстановительного характера необходимо.

Из вышесказанного можно сделать следующие выводы.

1. Ранний остеоартрит у спортсменов имеет особенности, обусловленные дополнительными факторами риска, нетипичной коморбидностью пациентов, молодым возрастом и их психологическими особенностями. Это необходимо учитывать при проведении комплексной терапии, которая предполагает использование нефармакологических, фармакологических и хирургических методов лечения.
2. Постановка диагноза «ранний остеоартрит» основывается на наличии двух клинических симптомов из каждой группы. Первая группа симптомов относится к болевому синдрому, вторая – к нарушениям биомеханики, третья – к рентгенологическим признакам заболевания. При этом учитывается коморбидный фон.
3. Лечение раннего остеоартрита у спортсменов строится на тех же принципах, что и в основной популяции, но имеет особенности, связанные с режимом тренировочных нагрузок, организационными и профилактическими назначениями и требованиями антидопинговых комитетов.
4. Профилактическая и лечебная фармакотерапия раннего остеоартрита в спорте основывается на использовании комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина с НПВП. Мониторинг состояния пациента (УМО) позволяет принять решение о необходимости повторных курсов лечения. ☉

ТЕРАФЛЕКС®



Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!

ТЕРАФЛЕКС® АДВАНС:

- уменьшение боли с первых дней применения¹
- одновременно обезболивающий и хондропротективный эффект³
- увеличение приверженности пациентов терапии²

ТЕРАФЛЕКС®:

- комбинация эффективных доз глюкозамина и хондроитина⁵
- замедление прогрессирования остеоартроза⁴
- уменьшение приема НПВС⁴

20 дней **2** капсулы 3 раза в сутки*
+
90 дней **1** капсула 2-3 раза в сутки**



Терафлекс® Адванс 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг
- ибупрофен – 200 мг



Терафлекс® 1 капсула содержит:

- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс® Адванс. Состав. В одной капсуле содержатся: глюкозамина сульфат – 250 мг, хондроитина сульфат натрия – 200 мг, ибупрофен – 100 мг. **Показания к применению:** остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающийся умеренным болевым синдромом. **Противопоказания:** гиперчувствительность к любому из ингредиентов, входящих в состав препарата. Гиперчувствительность к ацетилсалициловой кислоте или другим НПВП в анамнезе. Эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта (в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, болезнь Крона, язвенный колит). Полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух. Подтвержденная гиперкалиемия. Гемофилия и другие нарушения свертываемости крови (в том числе гипокоагуляция), геморрагические диатезы. Желудочно-кишечные кровотечения и внутричерепные кровоизлияния. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина – менее 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек. Тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени. Период после проведения аортокоронарного шунтирования. Беременность, период лактации. Детский возраст до 18 лет. **Побочное действие:** При применении препарата Терафлекс® Адванс возможны: тошнота, боль в животе, метеоризм, диарея, запор, аллергические реакции; эти реакции исчезают после отмены препарата. Следует учитывать возможность развития побочных реакций, связанных с присутствующим в препарате ибупрофеном. **Отпуск из аптек** – без рецепта. **Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс®. Состав.** В одной капсуле содержатся: глюкозамина гидрохлорид – 500 мг, хондроитина сульфат натрия – 400 мг. **Показания к применению:** дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I–III стадии, остеохондроз. **Противопоказания:** гиперчувствительность, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность, период лактации, возраст до 15 лет. С осторожностью: сахарный диабет, склонность к кровотечениям, бронхиальная астма. **Побочное действие:** Терафлекс® хорошо переносится пациентами. Возможны нарушения функции со стороны желудочно-кишечного тракта (боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор), головокружение, головная боль, боль в ногах и периферические отеки, сонливость, бессонница, тахикардия, аллергические реакции. **Отпуск из аптек** – без рецепта.

1. D.R. Mehlish, //Int J Clin Pract, January 2013, 67 (Suppl. 178), 3-8. 2. Зюнова Е.В. // Эффективная фармакотерапия 56/2014, С. 18–22. 3. Светлова М.С., И.В. Хейфец // ПМЖ, Т. 18, №24, 2010. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс. 5. M Hochberg et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis, Osteoarthritis and Cartilage 22 (2014) S7–S56.



Литература

1. www.sportmedicine.ru.
2. Беленький А.Г. Генерализованная гипермобильность суставов и другие соединительнотканые синдромы // Научно-практическая ревматология. 2001. № 4. С. 40–48.
3. Hootman J.M., Dick R., Agel J. Epidemiology of collegiate injuries for 15 sports: summary and recommendations for injury prevention initiatives // J. Athl. Train. 2007. Vol. 42. № 2. P. 311–319.
4. Yashar A., Loder R.T., Hensinger R.N. Determination of skeletal age in children with Osgood-Schlatter disease by using radiographs of the knee // J. Pediatr. Orthop. 1995. Vol. 15. № 3. P. 298–301.
5. Корж Н.А., Филиппенко В.А., Дедух Н.В. Остеоартроз – подходы к лечению // Вісник ортопедії, травматології та протезування. 2004. № 3. С. 75–79.
6. Заболевания и повреждения при занятиях спортом / под ред. А.Г. Дембо. М.: Медицина, 1991.
7. De Souza M.J., Nattiv A., Joy E. et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition consensus statement on treatment and return to play of the female athlete triad: 1st International Conference held in San Francisco, CA, May 2012, and 2nd International Conference held in Indianapolis, IN, May 2013 // Clin. J. Sport Med. 2014. Vol. 24. № 2. P. 96–119.
8. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L. et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad – Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) // Br. J. Sports Med. 2014. Vol. 48. № 7. P. 491–497.
9. Чукуров А.И. Физическая культура. Красноярск, 2008.
10. Richter E.A. Doping in der DDR: Nur die Medaillen zählten // Dtsch Arztebl. 2000. Vol. 97. № 30. P. A-2014.
11. Спортивная фармакология и диетология / под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной. Киев: Диалектика, 2008.
12. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина, 1988.
13. Brandt K.D., Dieppe P., Radin E. Etiopathogenesis of osteoarthritis // Med. Clin. North Am. 2009. Vol. 93. № 1. P. 1–24.
14. Остеоартрит: диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
15. Рейнберг С.А. Рентгенодиагностика заболеваний костей и суставов. Т. 1. М.: Медицина, 1958.
16. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 137–162.
17. Lane N.E., Michel B., Bjorkengren A. et al. The risk of osteoarthritis with running and aging: a 5-year longitudinal study // J. Rheumatol. 1993. Vol. 20. № 3. P. 461–468.
18. Gout. Gale Encyclopedia of Alternative Medicine, 2005 // www.encyclopedia.com/topic/gout.aspx.
19. f-marc.com/11plus/home/.
20. Карамеев А.Е., Понкова Т.В., Новикова Д.С. и др. Оценка риска желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов в популяции СНГ. Предварительные данные эпидемиологического исследования КОРОНА 2 // Научно-практическая ревматология. 2014. № 6. С. 52.
21. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Releases revised clinical practice guideline for osteoarthritis of the knee intra-articular hyaluronic acid no longer recommended, while recommended dosage of acetaminophen reduced // www.aaos.org/research/guidelines/GuidelineOAKnee.asp.
22. Centre for Reviews and Dissemination, Lee Y.H., Woo J.H. et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis (Structured abstract) / Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis // DARE. 2011. № 3. ID DARE12010001164.
23. Светлова М.С. Гонартроз ранних стадий: клинико-инструментальная, лабораторная характеристика и болезнь-модифицирующая терапия: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Ярославль, 2009.
24. Инструкция по медицинскому применению препарата Терафлекс Адванс.
25. Hsu W.K., Mishra A., Rodeo S.R. et al. Platelet-rich plasma in orthopaedic applications: evidence-based recommendations for treatment // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2013. Vol. 21. № 12. P. 739–748.

Early Osteoarthritis in Athletes: Features of a Combination Treatment

M.A. Strakhov, A.V. Skoroglyadov, T.G. Gayev

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Maksim Alekseyevich Strakhov, kt8@inbox.ru

Here we analyze factors predisposing to development of osteoarthritis in athletes and comorbidities exacerbating course of the main disease and complicating treatment of young patients. We discuss diagnostics features of early osteoarthritis and its treatment: non-pharmacological and pharmacological therapeutic methods, indications for surgical intervention. Issues of therapy by combined drugs possessing structure- and symptom-modifying effects are discussed in the paper. Recommendations regarding administration of the drugs containing chondroitin sulfate, glucosamine and non-steroidal anti-inflammatory drugs are outlined.

Key words: athletic injuries, early osteoarthritis, co-morbidity, combination treatment, chondroitin sulfate, glucosamine, ibuprofene



IX

Организаторы:

Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI)

При участии:

Национальной академии микологии
Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации

Международный форум дерматовенерологов и косметологов

«Перспективы дерматовенерологии и косметологии XXI века – приоритет эффективности и персонализированной медицины»

International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists

“Prospects of dermatovenereology and cosmetology of XXI century – Priority of effectiveness and personalized medicine”

www.2016.ifdc.pro

Москва, «Крокус Экспо»
16-18 марта 2016 года

В рамках форума пройдут:

- Весенняя сессия XXII междисциплинарного симпозиума «Новое в дерматовенерологии, косметологии, гинекологии, андрологии»
- Весенняя сессия Национальной академии микологии
- V Всероссийский конгресс по дерматоскопии и оптической диагностике кожи
- VII московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»
- VIII Российский герпес-форум

В программе форума:

- Фундаментальные исследования в дерматологии
- Эпидемиологические исследования и разработка системы надзора и новых методов лабораторной диагностики и профилактики в дерматовенерологии
- Организация специализированной медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология»: проблемы и пути решения
- Организационно-правовые вопросы
- Актуальные вопросы сифилидологии
- Болезни волос и кожи головы
- Психодерматология
- Лазеротерапия в дерматологии и косметологии
- Дерматоонкология
- Лимфомы и лимфопролиферативные заболевания
- Детская дерматология
- Клиническая лабораторная диагностика: прикладные аспекты в дерматовенерологии
- Комбинированные методы коррекции возрастных изменений кожи: возможные сочетания, авторские техники, показания, противопоказания, методика проведения
- Нежелательные явления и осложнения в косметологии, их профилактика и методы коррекции
- Инъекционные методы в косметологии
- Инновационные методы реабилитации в практике эстетической медицины
- Косметические средства интенсивного действия
- Кожные проявления соматической патологии
- Ревматология
- ВИЧ-ассоциированные заболевания в дерматовенерологии
- Подологические методы лечения инфекционных и неинфекционных болезней ногтей и кожи стоп

телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.2016.ifdc.pro



Лефлуномид – модификатор течения и исходов ревматоидного артрита

В.В. Бадюкин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадюкин, vbadokin@yandex.ru

Ревматоидный артрит (РА) – основная нозологическая форма воспалительных заболеваний суставов. Теоретическим обоснованием применения при РА болезнь-модифицирующих или базисных противовоспалительных препаратов являются результаты многочисленных исследований, свидетельствующие об иммунном воспалении как основе тканевых изменений. Необходимость их использования обусловлена и хроническим прогрессирующим течением заболевания. В статье рассмотрены вопросы эффективности и безопасности лефлуномида при РА.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, достижение ремиссии, базисные противовоспалительные препараты, лефлуномид

Ревматоидный артрит (РА) относится к самым частым аутоиммунным заболеваниям. Он является основной нозологической формой воспалительных заболеваний суставов. Этиология РА до сих пор не установлена. Для заболевания характерны прогрессирующая деструкция синовиальных суставов и дегенерация хрящей и костей, повреждение связок и сухожилий, системное воспалительное поражение внутренних органов. У больных РА снижаются функциональные возможности и качество жизни. Кроме того, заболевание становится причиной преждевременной смерти [1, 2]. Распространенность РА в разных регионах мира различна – от 0,5 до 2%. В два-три раза чаще им страдают женщины. Пик развития

приходится на возрастную категорию от 35 до 55 лет.

По данным эпидемиологического исследования, в России 0,6% больных РА [3].

Патогенез РА мультифакториальный, клинические проявления разнообразны. Необходимо отметить, что РА является идеальной моделью для изучения эволюции и исходов аутоиммунных заболеваний человека, а также для апробации основных групп лекарственных препаратов – от нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС) до иммуносупрессоров цитотоксического действия и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям за 2013 г. ос-

новная цель фармакотерапии РА – достижение ремиссии (или низкой активности) заболевания (степень рекомендаций А), а также снижение риска коморбидных заболеваний (степень рекомендаций С).

Основное место в лечении РА занимает медикаментозная терапия, включая НПВП, простые анальгетики, ГКС, синтетические базисные противовоспалительные препараты (БПВП) и средства таргетной терапии, в частности ГИБП (степень рекомендаций А).

Теоретическим обоснованием применения при РА болезнь-модифицирующих или базисных противовоспалительных препаратов являются результаты многочисленных исследований, свидетельствующие об иммунном воспалении как основе тканевых изменений. При РА отмечается синтез различных аутоантител, прежде всего ревматоидных факторов и антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Необходимость применения БПВП обусловлена и хроническим прогрессирующим течением РА.

К БПВП, которые применяют при РА, относятся цитостатические иммуносупрессоры (метотрексат, циклоспорин А и др.), лефлуномид, сульфасалазин, производные хинолина, препараты золота, микрофенолата мофетил, моноклональные антитела к цитокинам и их рецепторам, а также тофацитиниб и апремиласт. Такой широ-



кий спектр препаратов, обладающих патогенетическим действием, обусловлен необходимостью активного воздействия на различные звенья патогенеза.

Терапия заболевания должна проводиться всем пациентам и назначаться как можно раньше – в течение трех – шести месяцев с момента появления симптомов [4] (степень доказательности А).

Так, результаты многочисленных контролируемых исследований показали, что эффективность БПВП тем выше, чем раньше начато лечение.

Кроме того, терапия РА должна быть многолетней и непрерывной. Ее целесообразно продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии.

Выполнение этих рекомендаций по базовой противовоспалительной терапии позволяет снизить общую стоимость медицинского обслуживания пациентов с РА.

Среди БПВП достойное место занимает оригинальный лефлуноמיד (препарат Арава), специально созданный для лечения РА. Это единственный БПВП, внедренный в ревматологическую практику за последние 25 лет. Терапевтическое воздействие лефлуномида связано с его активным метаболитом А77 1726 – терифлуноמידом. Метаболит ингибирует митохондриальный фермент дегидрооротат дегидрогеназу, который играет важную роль в биосинтезе пиримидина *de novo*. Пиримидин необходим для синтеза РНК и ДНК в пролиферирующих клетках. При его дефиците происходит угнетение клеточного цикла.

Главной мишенью терифлуномида являются активированные Т-лимфоциты, однако он воздействует и на метаболизм макрофагов и моноцитов. Лефлуноמיד блокирует стимулирующее воздействие провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины 1 и 10, интерферон γ , на пролиферацию клон Т-лимфоцитов в завершающей фазе клеточного

цикла. В связи с этим препарат можно рассматривать в качестве иммуномодулирующего агента, не обладающего цитотоксическим эффектом.

Среди биологических эффектов лефлуномида при РА выделяют [5]:

- ✓ ингибицию пролиферации активированных Т-лимфоцитов;
- ✓ блокаду стимулирующего воздействия цитокинов на пролиферацию Т-лимфоцитов;
- ✓ ингибицию синтеза пиримидина;
- ✓ подавление активности дегидрооротат дегидрогеназы;
- ✓ воздействие на экспрессию HLA-DR-позитивных Т-лимфоцитов;
- ✓ модуляцию экспрессии провоспалительных цитокинов Т-клетками и нейтрофилами;
- ✓ торможение хемотаксиса нейтрофилов;
- ✓ супрессию синтеза иммуноглобулина В-лимфоцитами;
- ✓ блокаду экспрессии молекул клеточной адгезии;
- ✓ ингибицию активации ядерного фактора каппа-би;
- ✓ снижение синтеза матричных металлопротеиназ;
- ✓ снижение экспрессии кислородных радикалов;
- ✓ торможение синтеза р53 – регулятора негативного клеточного цикла.

Фармакокинетика лефлуномида имеет ряд особенностей. Она линейна, учитывая насыщающую и поддерживающую дозы. Суточная потребность в препарате не зависит от приема пищи, возраста и пола пациента. При одновременном применении лефлуномида и НПВП нежелательные явления препаратов не увеличиваются. При комбинации лефлуномида и метотрексата их фармакокинетика не изменяется, как и при комбинации с преднизолоном или циклоспорином.

Помимо РА лефлуноמיד применяется при псориатическом артрите, анкилозирующем спондилите, воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Шегрена, гранулематозе Вегенера, рассеянном склерозе, злокачественной миасте-

нии, нефропатии [6–8]. При псориатическом артрите эффективность лефлуномида была подтверждена PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) [8]. Так, к концу шестого месяца терапии PsARC в основной группе составил 58,9%, в контрольной – 29,7%. По окончании лечения число болезненных суставов в основной группе оказалось в три раза меньше, чем в контрольной, припухших – в 1,6 раза меньше.

Лефлуноמיד статистически достоверно превосходил плацебо по числу больных, достигших ответа на терапию по критериям ACR 20 (American College of Rheumatology). В основной группе таких больных было в 1,5 раза больше, чем в контрольной.

Эффективность лефлуномида в лечении РА продемонстрирована в трех исследованиях [9, 10]. В плацебоконтролируемое исследование US301 были включены 482 пациента с активным РА длительностью не менее шести месяцев. Участники получали лефлуноמיד 20 мг/день ($n = 182$), или метотрексат с возрастающей дозой от 7,5 до 15 мг/нед ($n = 182$), или плацебо ($n = 118$). Длительность терапии составила 52 недели. В исследовании MN301 (длительность – шесть месяцев) участвовали 358 пациентов с активным РА, получавшие или лефлуноמיד 20 мг/день ($n = 133$), или сульфасалазин 2,0 г/день ($n = 133$), или плацебо ($n = 92$). Плацебоконтролируемое исследование MN303 – продленная фаза исследования MN301. Цель – сравнить эффективность лефлуномида и сульфасалазина. Количество участников – 999. В него вошли больные активным РА, получавшие лефлуноמיד в дозе 20 мг/день ($n = 501$) либо метотрексат (с увеличением дозы от 7,5 до 15 мг/нед) ($n = 498$). Продолжительность лечения – 52 недели. Результаты исследований приведены в таблице.

Количество больных с улучшением РА по критериям ACR 20 на фоне терапии статистически достоверно было выше в группе лефлуномида, чем в группе плацебо: 52,2 против 26,3% и 54,6 против 28,6% в исследова-

Ревматология



Таблица. Сравнительные результаты клинических исследований лефлуномида

Исследуемая группа	Количество больных, ответивших на терапию по критериям ACR, %		
	ACR 20	ACR 50	ACR 70
<i>Плацебоконтролируемые исследования</i>			
US301 (12 месяцев): лефлуномид	52,2*	34,3*	20,2*
плацебо	26,3	7,6	4,2
метотрексат	45,6	22,8	9,4
MN301 (шесть месяцев): лефлуномид	54,6**	33,1**	10,0**
плацебо	28,6	14,3	2,2
сульфасалазин	56,8	30,3	7,6
<i>Плацебонеконтролируемое исследование</i>			
MN302 (12 месяцев): лефлуномид	51,1	31,1	9,9
метотрексат	65,2	43,8	16,4

* $p < 0,001$ (лефлуномид к плацебо).

** $p < 0,02$ (лефлуномид к плацебо).

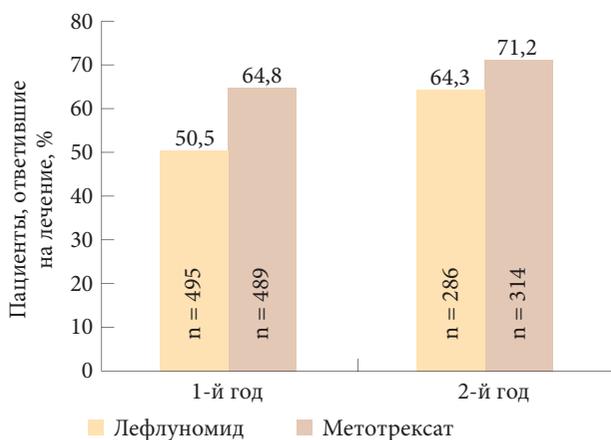


Рис. 1. Эффективность лефлуномида по сравнению с метотрексатом в течение двух лет терапии РА

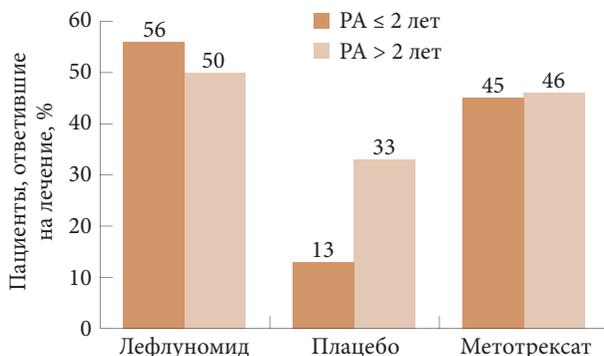


Рис. 2. Эффективность лефлуномида при раннем и позднем РА

ниях US301 и MN301 соответственно. По указанному показателю эффективность терапии была стабильной и составляла через шесть месяцев 41% случаев, через 12 месяцев – 49%. Более высокий ответ на терапию лефлуномидом зарегистрирован и по критериям ACR 50 и 70. Так, в исследовании US301 у больных, принимавших лефлуномид, ответ на терапию по ACR 50 зафиксирован в 34,3% случаев, по ACR 70 – 20,2% (против 7,6 и 4,2% случаев среди получавших плацебо).

Интересно, что статистически значимый эффект лефлуномида по критерию ACR 20 у участников исследования US301 отмечался уже через месяц терапии (38% случаев в группе лефлуномида и 20% случаев в группе плацебо). На третьем – шестом месяце он достигал максимума (50–55 и 26–30% соответственно) и практически не изменялся в течение следующих шести месяцев.

Был сделан вывод: достоверных различий в эффективности лечения как между лефлуномидом и метотрексатом, так и между лефлуномидом и сульфасалазином не выявлено. Необходимо отметить, что таковая не оценивалась в зависимости от длительности РА.

Н.В. Чичасова и Е.Л. Насонов ретроспективно, по данным контролируемых исследований, выделили группу больных РА. Длительность заболевания – до двух лет. Оказалось, что через шесть месяцев ответ на терапию по критериям ACR наблюдался у 45,5% больных, получавших лефлуномид, и у 38,8% больных, получавших сульфасалазин [4].

В другом исследовании через 12 месяцев от начала лечения ответ по критериям ACR 50 был зарегистрирован у 34,8% пациентов в группе лефлуномида и у 23,3% – в группе метотрексата. Был зафиксирован очень высокий процент ответа на лечение лефлуномидом – 94 [11].

В открытом исследовании, проведенном в Научно-исследовательском институте ревматологии, показано, что терапия лефлуномидом в качестве препара-

та первой линии у больных ранним РА (длительность менее шести месяцев) способствовала быстрому развитию клинического эффекта и достижению клинической ремиссии более чем у 40% больных. Последняя сохранялась у большинства пациентов при продолжении лечения [12].

В рандомизированном многоцентровом исследовании (999 больных активным РА) после года терапии ответ на терапию по критериям ACR 20 достоверно чаще регистрировался у больных, получавших метотрексат. Однако через два года различия по данному показателю между группой метотрексата и группой лефлуномида отсутствовали. При лечении лефлуномидом достоверное улучшение по указанным критериям было достигнуто быстрее и наблюдалось в среднем через 74 дня от начала терапии, а при лечении метотрексатом – только через 101 день.

По итогам двухлетнего наблюдения изменение основных клинических показателей воспалительной активности на фоне лечения метотрексатом и лефлуномидом существенно не различалась.

Динамика рентгенологических проявлений в обеих группах была аналогичной.

В то же время при оценке двухлетней терапии активного РА лефлуномидом, плацебо и метотрексатом установлено, что доля больных, ответивших на терапию по критериям ACR 20, при лечении лефлуномидом составила 79%, метотрексатом – 67% [13].

В другом исследовании по оценке эффективности двух основных БПВП, применяющихся при РА, показано, что метотрексат эффективнее лефлуномида (рис. 1) [10]. При сравнительной оценке терапии лефлуномидом и сульфасалазином установлено, что лефлуномид значительно превосходит сульфасалазин по таким параметрам, как функциональный индекс оценки здоровья HAQ (Health Assessment Questionnaire), общая оценка врачом и пациентом и число ответивших на терапию по критериям ACR.



Таким образом, лефлуномид снижает воспалительную активность как при раннем, так и позднем РА (рис. 2). Его эффект устойчив в течение длительного времени – минимум пять лет [14]. При этом не надо увеличивать суточную дозу препарата. Эффективность лефлуномида, как правило, не связана с исходной активностью заболевания, наличием ревматоидного фактора, стадией заболевания. Различия по критериям ACR 20 и 50 на первом и пятом годах терапии практически не наблюдаются. Однако больных, ответивших на терапию по критериям ACR 70 к концу пятого года, оказалось больше, чем в конце первого года лечения (рис. 3).

Таким образом, согласно результатам рандомизированных контролируемых исследований лефлуномид следует рассматривать как высокоэффективный препарат. В результате его применения положительная динамика отмечается более чем у 90% больных РА и гораздо раньше, чем при лечении метотрексатом или сульфасалазином [7]. Так, к концу первого месяца терапии такой ответ наблюдается у каждого третьего пациента, четвертого месяца – у двух третей пациентов. При этом к концу первого года приема лефлуномида клиническая ремиссия фиксируется у каждого третьего больного.

Эффективность лечения РА лефлуномидом в целом сопоставима с эффективностью лечения сульфасалазином и метотрексатом. Лефлуномид превосходит другие БПВП (метотрексат, сульфасалазин, плаквенил) в отношении влияния на качество жизни. Препарат может применяться в комбинации с метотрексатом и ГИБП.

Влияет ли лефлуномид на рентгенологическое прогрессирование РА?

По сравнению с плацебо лефлуномид существенно замедляет рентгенологическое прогрессирование, оцениваемое по приросту эрозий и сужению суставной щели [15]. Достоверных различий влияния лефлуномида

или метотрексата на рентгенологическое прогрессирование не получено, однако результаты длительной терапии показали преимущество лефлуномида над сульфасалазином.

Анализ рентгенологического прогрессирования, оцениваемого по методу Шарпа, показал замедление прироста эрозий и сужения суставной щели у больных РА за 12 и 36 месяцев лечения лефлуномидом, а также обратимость костной эрозии [7].

Оценка рентгенологического прогрессирования РА в долгосрочном исследовании у 128 больных, получавших лефлуномид более двух лет, проведена D. van der Heijde и соавт. [5]. Средняя длительность заболевания составляла 5,1 года, лечения – 4,3 года. К началу терапии у 12% больных эрозии зафиксированы не были, у 72% – наблюдался медленный тип рентгенологического прогрессирования РА, у 16% – быстрый. По окончании терапии прогрессирование РА остановлено у 33% больных, что свидетельствовало о положительном влиянии лефлуномида на структурные изменения опорно-двигательного аппарата и супрессию заболевания (рис. 4).

Комбинированная терапия лефлуномидом и метотрексатом, лефлуномидом и инфликсимабом очень эффективна, хорошо переносится и может быть рекомендована пациентам, не ответившим на монотерапию БПВП, или при быстром прогрессировании костной деструкции (рис. 5).

Мониторинг больных при комбинированной терапии должен быть тщательным, так как возможно увеличение частоты побочных реакций. При использовании комбинации лефлуномида и ингибиторов ФНО-α не рекомендуются насыщенные дозы лефлуномида (100 мг/сут в течение трех дней), а также одновременное назначение лефлуномида и ингибитора ФНО-α. При риске развития побочных эффектов или назначении лефлуномида на фоне терапии ингибиторами ФНО-α начальная доза должна со-

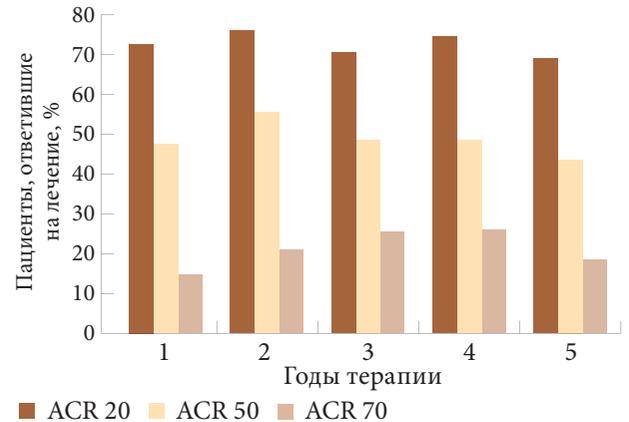


Рис. 3. Пятилетняя эффективность лефлуномида по критериям ACR (исследования MN301 и MN302)

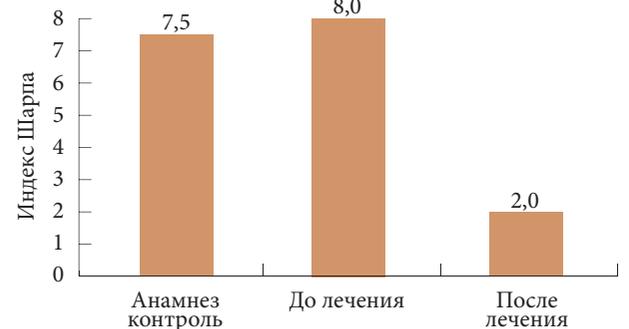


Рис. 4. Рентгенологическое прогрессирование РА на фоне терапии лефлуномидом

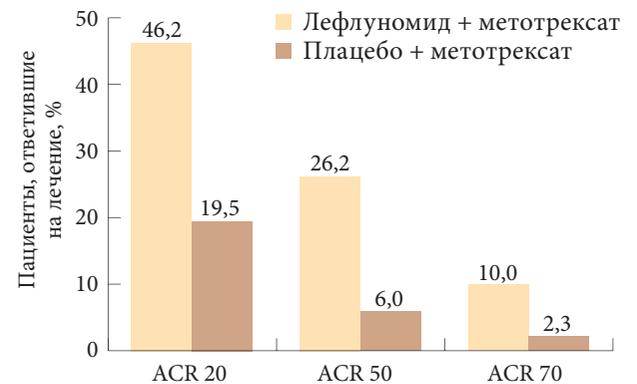


Рис. 5. Эффективность комбинированной терапии активного РА по критериям ACR

ставлять 10 мг/сут и увеличиваться до 20 мг/сут в течение двух-трех месяцев [5].

Установлено, что сочетание ритуксимаба и лефлуномида достоверно более эффективно в отношении развития хорошего ответа на лечение по критериям EULAR (European League Against Rheumatism), чем его сочетание



с метотрексатом и монотерапия лефлуномидом [16].

Важной составляющей анализа БПВП является оценка их переносимости и безопасности. Переносимость лефлуномида характеризуется как удовлетворительная. По данным исследования TOPAS, на фоне его приема чаще всего наблюдаются такие нежелательные явления, как диарея (13%), гриппоподобный синдром (12,5%), повышение уровня аланинаминотрансферазы (12,5%), головная боль (11,5%), тошнота (9,4%), кожная сыпь (7,3%), повышенная утомляемость/сонливость (6,3%) [17]. В редких случаях отмечались боль в конечностях, мышечная слабость, алопеция легкой степени, фоточувствительность, незначительное повышение артериального давления, транзиторная лейкопения.

Наиболее серьезное осложнение терапии лефлуномидом – повышение печеночных аминотрансфераз и в первую очередь аланинаминотрансферазы. Гиперферментемия чаще всего характеризовалась незначительным увеличением значений аминотрансфераз. Однако у некоторых больных они превышали нормальные значения в три раза и более. Необходимо отметить, что у всех больных нормализация печеночных аминотрансфераз происходила без дополнительных лечебных мероприятий.

Данные о переносимости лефлуномида обобщены в материалах международной конференции «Practical Management of Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Leflunomide» (2004 г.) [18]. По мнению экспертов, практически все нежелательные реакции развиваются в первые три месяца лечения. В дальнейшем при использовании той же самой дозы препарата, как правило, не возобновляются.

Диарея у большинства больных разрешается самостоятельно. Полагают, что она является результатом воздействия лефлуномида на клеточный цикл эпителия желудочно-кишечного тракта.

Алопеция – характерный признак интоксикации лефлуномидом – выражена слабо или умеренно и имеет преходящий характер.

Как и при назначении других БПВП, нарушение функции печени развивается в первые три-четыре месяца терапии. Учитывая гепатотоксичность лефлуномида, рекомендуется определять печеночные энзимы каждые две недели в первые шесть месяцев терапии, далее – один раз в два месяца.

При появлении кожных реакций, таких как сыпь или зуд, следует уменьшить суточную дозу препарата или временно отменить его.

Синдром Стивенса – Джонсона (некротический эпидермолиз) встречается крайне редко.

Поскольку при использовании лефлуномида возможно развитие артериальной гипертензии, необходимо проводить мониторинг артериального давления, особенно у больных с гипертонической болезнью. Из гематологических цитопений первоочередное значение имеет нейтропения. При развитии умеренной или выраженной нейтропении лечение лефлуномидом прекращают. Многие среднетяжелые и тяжелые нежелательные реакции являются дозозависимыми. Их можно избежать, своевременно скорректировав суточную дозу. В частности, не всегда следует назначать насыщающую дозу препарата, поскольку это мало отражается на скорости развития терапевтического эффекта. В ряде случаев допустимо снижение суточной дозы лефлуномида до 10 мг/сут на протяжении длительного периода.

При развитии выраженных нежелательных реакций необходимо проводить дезинтоксикационную терапию. Наиболее эффективен холестирамин – по 8 г дважды в день. Следует отметить, что спектр нежелательных явлений при многолетнем применении лефлуномида имеет тенденцию к снижению.

Преимущество лефлуномида перед метотрексатом – лучшая переносимость. Так, при применении метотрексата побочные эффекты наблюдаются чаще, носят более се-

рьезный характер и могут привести к летальному исходу. К таковым относятся оральные синдром, мукозит, эпилепсия, гематологические девиации, определяющие цитотоксическую болезнь (по интерпретации А.И. Воробьева), токсические явления со стороны центральной нервной системы, остеопатия, аллергические проявления и эндокринные расстройства, а также токсический гепатит, фиброз и цирроз печени.

Таким образом, лефлуномид при РА обладает высокой эффективностью, сравнимой с другими БПВП. При этом заболевании он применяется в качестве монотерапии или в комбинации с другими базисными препаратами, например с метотрексатом или сульфасалазином, а также с биологическими препаратами. Лефлуномид характеризуется не только симптом-модифицирующим, но и структурно-модифицирующим действием. Его целесообразно назначать как на поздних, так и на ранних стадиях РА. Особенностью лефлуномида является устойчивый терапевтический эффект в случае длительного применения (месяцы и годы).

В национальном руководстве по ревматологии за 2008 г. отмечено, что по эффективности лефлуномид не уступает метотрексату и превосходит метотрексат и сульфасалазин по влиянию на качество жизни и скорости развития лечебного ответа. Согласно рекомендациям ACR, принятым в 2008 г., начинать лечение РА следует с монотерапии метотрексатом или лефлуномидом, независимо от продолжительности, степени активности и наличия признаков неблагоприятного прогноза, в то время как алгоритм лечения РА, разработанный EULAR, рекомендует начинать терапию с монотерапии метотрексатом независимо от продолжительности и воспалительной активности и только при его непереносимости в качестве первого БПВП следует использовать лефлуномид [19, 20]. Лефлуномид эффективен в комбинации с метотрексатом и сульфасалазином при недостаточном эффекте монотерапии БПВП,

sanofi aventis

Главное — здоровье



Свобода движения
в Ваших руках

 **Арава**[®]
лефлуномид

Препарат первого выбора
базисной терапии
ревматоидного артрита*

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22;
тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11; www.sanofi.ru

С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

*Kenneth G. Saag et al American College of Rheumatology 2008
Recommendations for the Use of Nonbiologic and Biologic Disease
Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis.
Arthritis Care & Research, 2008; 59:6, p. 762-784.



а также с ГИБП. Подчеркивается, что основным показанием к применению лефлуномида являются недостаточная эффективность, плохая переносимость или наличие противопоказаний для назна-

чения метотрексата, в том числе на ранних стадиях РА. Пациентам с ранним РА, имеющим факторы риска неблагоприятного прогноза, высокую активность заболевания и резистентным к монотерапии ме-

тотрексатом, целесообразно назначение комбинированной терапии метотрексатом с другими БПВП – сульфасалазином и гидроксихлорохином и в первую очередь с лефлуномидом. ☺

Литература

1. Насонов Е.Л. Ревматоидный артрит как общемедицинская проблема // Терапевтический архив. 2004. № 5. С. 5–7.
2. Harris E.D.Jr. Rheumatoid arthritis. Pathophysiology and implications for therapy // N. Engl. J. Med. 1990. Vol. 322. № 18. P. 1277–1289.
3. Ревматология. Клинические рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
4. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е.Л. Насонова. М.: ИМА-пресс, 2013.
5. Арава. Монография. Aventis Pharma.
6. Lee S.S., Park Y.W., Park J.J. et al. Combination treatment with leflunomide and methotrexate for patients with active rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol. 2009. Vol. 38. № 1. P. 11–14.
7. Чичасова Н.В., Насонов Е.Л. Лефлуномид в лечении ревматических заболеваний. М.: МегаПро, 2010.
8. Бадюкин В.В. Эффективность и переносимость лефлуномида (Арава) в терапии псориатического артрита // Современная ревматология. 2013. № 4. С. 92–96.
9. Smolen J.S., Kalden J.R., Scott D.L. et al. Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial. European Leflunomide Study Group // Lancet. 1999. Vol. 353. № 9149. P. 259–266.
10. Emery P., Breedveld F.C., Lemmel E.M. et al. A comparison of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). 2000. Vol. 39. № 6. P. 655–665.
11. Чичасова Н.В., Бродецкая К.А., Иголкина Е.В. и др. Опыт длительного применения лефлуномида (препарат Арава) у больных активным ревматоидным артритом // Русский медицинский журнал. 2005. № 13. С. 518–524.
12. Карамеев Д.Е. Лефлуномид в современной патогенетической терапии раннего ревматоидного артрита // Русский медицинский журнал. 2007. № 26. С. 2042–2046.
13. Cohen S., Cannon G.W., Schiff M. et al. Two-year, blinded, randomized, controlled trial of treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with methotrexate. Utilization of Leflunomide in the Treatment of Rheumatoid Arthritis Trial Investigator Group // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. № 9. P. 1984–1992.
14. Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sorensen H. et al. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year followup study // Arthritis Rheum. 2003. Vol. 48. № 6. P. 1513–1520.
15. Larsen A., Kvien T.K., Schattenkirchner M. et al. Slowing of disease progression in rheumatoid arthritis patients during long-term treatment with leflunomide or sulfasalazine // Scand. J. Rheum. 2001. Vol. 30. № 3. P. 135–142.
16. Gabay C., Chatzidionysiou K., Nasonov E. et al. Effectiveness of different DMARD c0-therapies in rituximab-treated rheumatoid arthritis (RA) patients – results of one-year follow up study from the CERRERA collaboration // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. Suppl. 3. P. 68.
17. Scarpa R., Manguso F., Orient A. et al. Leflunomide in psoriatic polyarthritis. An italian pilot study // Arthritis Rheum. 2001. Vol. 44. Suppl. 9. P. S92.
18. Van Riel P.L., Smolen J.S., Emery P. et al. Leflunomide: a manageable safety profile // J. Rheumatol. 2004. Vol. 71. Suppl. P. 21–24.
19. Saag K.G., Teng G.G., Patkar N.M. et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2008. Vol. 59. № 6. P. 762–784.
20. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W. et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 4. P. 631–637.

Leflunomide as an Agent Modifying Course and Outcome of Rheumatoid Arthritis

V.V. Badokin

Russian Medical Academy for Postgraduate Education

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

Rheumatoid arthritis (RA) is the main nosological entity of joint inflammatory diseases. The results of numerous studies evidencing about immune inflammation underlying tissue changes served as a theoretical justification for using RA-modifying or anti-inflammatory drugs. A need for applying them was due to chronic progressive course of the disease as well. Here we consider issues regarding efficacy and safety of leflunomide during RA.

Key words: rheumatoid arthritis, remission establishment, basic anti-inflammatory drugs, leflunomide



Ежегодный Международный Форум Питание и здоровье

Health & Nutrition

15–16 февраля 2016 года

ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И ФАРМАЦЕВТИКИ

Председатель организационного комитета

Б.С.Каганов

председатель Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, президент Федерации педиатров стран СНГ, профессор, член-корреспондент РАН

Соорганизаторы Форума

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское маркетинговое агентство (Россия)

Научная программа

- Активное долголетие и современные технологии антистарения
- Метаболические маркеры старения организма
- Ожирение и метаболический синдром
- Сахарный диабет и избыточный вес
- Инсульт, инфаркт, хроническая сердечная недостаточность и питание
- Роль микроэлементов в формировании сердечно-сосудистой патологии
- Остеопороз и ожирение
- Диетотерапия при хронических заболеваниях печени
- Вопросы энтерального и парентерального питания
- Пищевая аллергия
- Репродуктивное здоровье и питание женщин
- Реабилитационные программы в практике диетолога
- Диетотерапия детей раннего возраста
- Питание здорового и больного ребенка
- Культура питания
- Нейробиологические основы нарушений пищевого поведения
- Функциональные продукты и здоровье человека

- Витамины и БАД к пище
- Здоровый образ жизни и здоровое питание
- Инновационные пищевые продукты

Тезисы

Тезисы, поданные в оргкомитет, публикуются **бесплатно**.

Тезисы должны быть присланы **не позднее 30 декабря 2015 г.** на сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте).

Выставка

Выставка **Health & Nutrition** собирает на своей площадке производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- вода и напитки
- товары для здоровья и др.

ВХОД НА ФОРУМ И ВЫСТАВКУ СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос

Участники Форума, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов Форума (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская и популярная литература и др.).

Регистрационный взнос для физических лиц, оплаченный **до 1 февраля 2016 г.**, составляет 1500 руб., **с 1 по 12 февраля 2016 г.** и в дни работы Форума – 2500 руб.

Члены НОД, оплатившие членский взнос за 2015 г., освобождаются от уплаты регистрационного взноса

Информацию о вступлении в НОД можно получить на сайте www.congress-pitanie.ru либо в секретариате НОД по адресу: nodinform@gmail.com

On-line оплата с помощью банковской карты
на сайте Форума www.congress-pitanie.ru

Дополнительная информация

Сафронова Анна Николаевна (участие в научной программе Форума), e-mail: congress@nadm.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие коммерческих компаний в выставке и научной программе Форума),

тел.: +7 (495) 517-7055, тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: mtv@nadm.ru

Карпинская Елена Александровна (регистрационный взнос и тезисы), тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (размещение в гостинице), тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru



Ревматоидный артрит у женщин: проблемы и решения

Ревматоидный артрит – системное заболевание соединительной ткани с преимущественным поражением мелких суставов по типу эрозивно-деструктивного полиартрита неясной этиологии со сложным аутоиммунным патогенезом, которое чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Причиной развития и особенностям течения ревматоидного артрита у женщин, тактике и современным методам его лечения (в частности, применению адалимумаба) был посвящен мастер-класс «Женщины и ревматоидный артрит», организованный при поддержке компании «Эббви» (Казань, 28 мая 2015 г.). Выступающие отметили важность ранней диагностики заболевания, грамотного консультирования пациенток и комплексного мультидисциплинарного подхода, включающего социальную и психологическую реабилитацию больных. Мероприятие завершилось показом документального фильма о жизни женщин, страдающих ревматоидным артритом.



Профессор
А.В. Гордеев

Ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Андрей Викторович

Ревматоидный артрит и женщина. Вместе по жизни

ГОРДЕЕВ посвятил свое выступление причинам развития ревматоидного артрита у женщин и методам его лечения. Он отметил, что женщина является особым пациентом для врача-ревматолога. Она проходит через такие сложные периоды, как фертильный, перименопаузальный (пременопауза, менопауза, постменопауза), зрелость/старость. Известно, что активация факторов, способствующих развитию ревматоидного артрита, происходит в период перестройки физиологических функций организма. Свой вклад в повышение риска развития заболевания вносят

и общечеловеческие факторы: гиподинамия, пожилой возраст, метаболический синдром, ожирение, диабет, мультиморбидность, курение, стресс и др.

В разных странах распространенность ревматоидного артрита среди женщин различна, однако прослеживается четкая тенденция – женщины страдают этим заболеванием в два – пять раз чаще мужчин¹.

Определенную роль в развитии ревматоидного артрита играют нарушения эндокринной системы и изменения гормонального фона. Так, повышенная концентрация эстрогенов активирует

¹ Tobón G.J., Youinou P, Saraux A. The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis // J. Autoimmun. 2010. Vol. 35. № 1. P. 10–14.



Мастер-класс «Женщины и ревматоидный артрит»

пролиферацию синовиальных клеток, включая макрофаги и фибробласты. На сегодняшний день установлено, что у женщин²:

- 1) повышен процесс образования антител;
- 2) усилен клеточноопосредованный ответ на иммунизацию;
- 3) увеличено количество CD4+Т-клеток, а следовательно:
 - ✓ изменено соотношение иммунокомпетентных клеток CD4+/CD8+;
 - ✓ более высокий уровень иммуноглобулина М;
- 4) повышен синтез интерферона γ , интерлейкинов (ИЛ) 1 и 10, фактора некроза опухоли α (ФНО- α) (бифазная регуляция);
- 5) разбалансирован Th1/Th2-зависимый синтез цитокинов вследствие высокой концентрации кортикостероидных гормонов (кортикостерона, кортизола);
- 6) нарушены созревание и миграция В-клеток.

Тем не менее вопросов, связанных с гендерными различиями иммунной системы, остается по-прежнему много.

Многочисленные исследования показали, что ранняя менопауза – независимый предиктор развития ревматоидного артрита, в частности серонегативного. У пациенток с ревматоидным артритом и ранней менопаузой высок риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Раннее менархе, наоборот, снижает риск развития ревматоидного артрита³.

Несмотря на высокую распространенность среди женщин и выраженность клинических проявлений, ревматоидный артрит у них выявляется позже, чем у мужчин⁴.

Результаты норвежского исследования, в котором сравнивали выявляемость и выраженность ревматоидного артрита у женщин и мужчин, показали, что женщины заболели раньше и имели не только более продолжительное, но исходно более тяжелое течение. При одинаковой терапии к концу наблюдения (через 15 лет) у женщин степень улучшения состояния была достоверно выше, уменьшилась активность воспалительного процесса, выраженность симптомов заболевания. Таким образом, женщины активнее отвечали на терапевтические мероприятия, чем мужчины⁵.

В другом исследовании с участием 6004 больных ревматоидным артритом, среди которых подавляющее большинство были женщины (79%), у последних также зафиксировано более выраженное проявление симптомов заболевания, таких как отечность околосуставных тканей, боль, эрозии. Однако после антиревматической терапии ремиссии у женщин наблюдались реже, чем у мужчин⁶.

Последнее время активно изучается влияние образа жизни (вредные привычки, гормональная контрацепция, диеты и др.) жен-

щины на риск развития ревматоидного артрита. Доказано, что потребление алкоголя (период наблюдения – 20 лет) уменьшает его прогрессирование, что связано с подавлением процесса воспаления и, как следствие, уменьшением выраженности клинических проявлений заболевания. Однако любая польза алкоголя несоизмерима с негативными последствиями его потребления^{7,8}.

Существует зависимость между курением и развитием ревматоидного артрита. Курение определяет тяжесть заболевания, скорость прогрессирования структурных изменений, наличие и выраженность экстраартикулярных проявлений.

В некоторых источниках указывается также на связь между инфицированием мочеполового тракта *Proteus mirabilis*, перекрестной реакцией с собственными антигенами и курением в развитии ревматоидного артрита⁹.

В патогенезе заболевания большое значение отводится и метаболическим нарушениям. Согласно результатам исследований частота метаболического синдрома, инсулинорезистентности не различается между пациентками с артритом и пациентками контрольной группы, однако длительность суставного синдрома определяет наличие метаболического синдрома. В то же время при метаболическом синдроме наблюдается повышение показателей ак-

² Lleo A., Battezzati P.M., Selmi C. et al. Is autoimmunity a matter of sex? // Autoimmun Rev. 2008. Vol. 7. № 8. P. 626–630.

³ Pikwer M., Bergström U., Nilsson J.A. et al. Early menopause is an independent predictor of rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 3. P. 378–381.

⁴ Ahlmén M., Svensson B., Albertsson K. et al. Influence of gender on assessments of disease activity and function in early rheumatoid arthritis in relation to radiographic joint damage // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 1. P. 230–233.

⁵ Austad C., Kvien T.K., Olsen I.C., Uhlig T. Health status has improved more in women than in men with rheumatoid arthritis from 1994 to 2009: results from the Oslo rheumatoid arthritis register // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 1. P. 148–155.

⁶ Sokka T., Toloza S., Cutolo M. et al. Women, men, and rheumatoid arthritis: analyses of disease activity, disease characteristics, and treatments in the QUEST-RA study // Arthritis Res. Ther. 2009. Vol. 11. № 1. R7.

⁷ Seitz H.K., Maurer B. The relationship between alcohol metabolism, estrogen levels, and breast cancer risk // Alcohol. Res. Health. 2007. Vol. 30. № 1. P. 42–43.

⁸ Jonsson I.M., Verdrehg M., Brisslert M. et al. Ethanol prevents development of destructive arthritis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. № 1. P. 258–263.

⁹ Rashid T., Ebringer A. Rheumatoid arthritis in smokers could be linked to Proteus urinary tract infections // Med. Hypotheses. 2008. Vol. 70. № 5. P. 975–980.



Мастер-класс «Женщины и ревматоидный артрит»

тивности заболевания и уровня мочевой кислоты.

Необходимо отметить, что частота встречаемости метаболического синдрома среди пациенток с ревматоидным артритом, получавших метотрексат, ниже, чем в контроле¹⁰.

Использование глюкокортикостероидов и плаквенила способствует повышению чувствительности к инсулину и снижению активности артрита, в том числе у пациенток с метаболическим синдромом.

Доказано, что риск развития ревматоидного артрита у пациенток с избыточной массой тела существенно выше, чем у пациенток с нормальной массой тела, поскольку ожирение – это основа воспаления. Так, у пациенток с индексом массы тела более 30 кг/м², не страдавших хроническими за-

болеваниями, зафиксированы высокие концентрации маркеров воспаления уже на предклинической стадии. Уровень лейкоцитов увеличен на 15%, С-реактивного белка – на 60%, амилоида А – на 36%, ИЛ-6 – на 46%, ФНО-α – на 28%, скорость оседания эритроцитов – на 20%^{11–13}.

Ожирение повышает риск развития ревматоидного артрита у женщин на 40–70%, при этом указанный риск достигает максимума в возрасте 18–55 лет¹⁴. Имеет значение и длительность ожирения.

При ожирении повышается активность и тяжесть заболевания, снижается эффективность терапии, увеличивается индекс мультиморбидности¹⁵.

Изучалось также влияние беременности на течение ревматоидного артрита. На ее фоне ремиссия

отмечалась у 70% пациенток, негативных по ревматоидному фактору и АЦЦП (антитела к циклическому цитруллиновому пептиду), и 39% пациенток, позитивных по АЦЦП. При этом серонегативный артрит больные переносят легче, чем серопозитивный¹⁶.

Профессор А.В. Гордеев отметил, что в настоящее время основой биологической терапии являются антагонисты ФНО-α. Применение препаратов этой группы снижает содержание эстрогенов в синовии.

В настоящее время накоплен большой опыт применения адалимумаба для лечения ревматоидного артрита. Препарат снижает активность заболевания, замедляет/останавливает деструкцию суставов, восстанавливает качество жизни пациентов, обладает доказанным профилем безопасности.



Р.Г. Мухина

Влияние ревматоидного артрита на жизнь женщины и общества

Руководитель Центра ревматологии и остеопороза ГАУЗ «Городская клиническая больница № 7» г. Казани, врач-ревматолог высшей квалификационной категории, заслуженный врач Республики Татарстан Равия Гаязовна МУХИНА в начале выступления привела статистические данные по ревматоидному артриту в России и Республике Татарстан.

Так, в России заболевания костно-мышечной системы являются третьей ведущей причиной стойкой нетрудоспособности после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. При этом распространенность заболеваний костно-мышечной системы в России является одним из самых быстро растущих показателей среди всех классов болезней. По данным российских и за-

¹⁰ Bilecik N.A., Tuna S., Samancı N. et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and effective factors // Int. J. Clin. Exp. Med. 2014. Vol. 7. № 8. P. 2258–2265.

¹¹ Panagiotakos D.B., Pitsavos C., Yannakoulia M. et al. The implication of obesity and central fat on markers of chronic inflammation: The ATTICA study // Atherosclerosis. 2005. Vol. 183. № 2. P. 308–315.

¹² Deane K.D., O'Donnell C.I., Hueber W. et al. The number of elevated cytokines and chemokines in preclinical seropositive rheumatoid arthritis predicts time to diagnosis in an age-dependent manner // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 11. P. 3161–3172.

¹³ Kokkonen H., Söderström I., Rocklöv J. et al. Up-regulation of cytokines and chemokines predates the onset of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. 2010. Vol. 62. № 2. P. 383–391.

¹⁴ Lu B., Hiraki L.T., Sparks J.A. et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study // Ann. Rheum. Dis. 2014. Vol. 73. № 11. P. 1914–1922.

¹⁵ Giles J.T., van der Heijde D.M., Bathon J.M. Association of circulating adiponectin levels with progression of radiographic joint destruction in rheumatoid arthritis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 9. P. 1562–1568.

¹⁶ De Man Y.A., Bakker-Jonges L.E., Goorbergh C.M. et al. Women with rheumatoid arthritis negative for anti-cyclic citrullinated peptide and rheumatoid factor are more likely to improve during pregnancy, whereas in autoantibody-positive women autoantibody levels are not influenced by pregnancy // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 2. P. 420–423.



Мастер-класс «Женщины и ревматоидный артрит»

рубежных эпидемиологических исследований, в России ревматоидным артритом страдает до 1% населения, то есть 1 420 000 человек, для Казани расчетная цифра составляет 11 000–12 000 человек с преобладанием женщин.

номить внутрисистемные средства, например за счет снижения потребности в хирургических вмешательствах¹⁷.

Докладчик подчеркнула, что ревматоидный артрит и сопутствующие ему болевые ощущения нега-

и Канада), показало, что из-за ревматоидного артрита 40% одиноких женщин не могли найти партнера, 22% разведенных женщин пришли к выводу, что заболевание сыграло значительную роль в их желании расстаться с партнером. 71% постоянно работающих женщин отметили снижение работоспособности и продуктивности деятельности, 17% – перешли на график с частичной занятостью. 98% пациенток чувствуют изолированность от общества¹⁸.

Сохранение статуса, роли и места таких больных в современном обществе – основная задача ревматологов. Именно поэтому помимо медикаментозной терапии необходима психологическая и социальная реабилитация пациенток. В этом врачам помогают школы больных ревматоидным артритом. Проект по работе с пациентами в Татарстане будет реализовываться совместно с Государственным Советом.

В завершение выступления Р.Г. Мухина привела клинические примеры того, как благодаря поддержке и вниманию близких, квалифицированной помощи врачей, психологов пациентки с ревматоидным артритом остаются социально востребованными, создают семьи, рожают детей, делают карьеру.

На ежегодном конгрессе Европейской антиревматической лиги были представлены данные о том, что 72% пациенток с ревматоидным артритом ежедневно испытывают хроническую распространенную боль, причем 75% из них получают обезболивающие препараты

С ревматоидным артритом связаны снижение продолжительности жизни больных, ранняя инвалидизация, стресс, пожизненный прием базисной терапии, необходимость проведения хирургических вмешательств, ортопедической коррекции.

Специалисты Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики» провели оценку социально-экономического ущерба от заболеваний костно-мышечной системы. В центре внимания было два вопроса: каковы расходы государства, обусловленные ревматоидным артритом, и какова возможная выгода от ранней диагностики и лечения заболевания. Расчеты продемонстрировали, что социально-экономическое бремя составляет 8009,9 млн руб. При этом внедрение технологий ранней диагностики и лечения приведет к макроэкономической выгоде, в три – четыре раза превышающей фактически сложившиеся расходы на лечение. Кроме того, в отдаленной перспективе, через девять лет, дополнительные вложения в систему здравоохранения позволят эконо-

тивно влияют на эмоциональное состояние и все стороны жизни женщины.

На ежегодном конгрессе Европейской антиревматической лиги (2010) были представлены данные о том, что 72% пациенток с ревматоидным артритом ежедневно испытывают хроническую распространенную боль, причем 75% из них получают обезболивающие препараты. Эпидемиологическое исследование, проведенное с участием 27 459 пациенток в возрасте от 25 до 65 лет из семи стран (Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, США

Заключение

Ранняя диагностика и лечение ревматоидного артрита с применением новых эффективных лекарственных препаратов позволяют улучшить не только прогноз заболевания, но и качество жизни пациенток. Так, использование антагонистов ФНО-α, в том числе на ранней стадии, способствует значительному умень-

шению симптомов заболевания, улучшению функциональных возможностей пациенток, замедлению прогрессирования суставной деструкции. А поддержка и внимание близких помогают им оставаться социально востребованными и жить без каких-либо ограничений: создавать семьи, рожать детей, воспитывать внуков. ☺

¹⁷ Потанич Е.Г., Попович Л.Д. Социально-экономическая эффективность государственных инвестиций в медицинские технологии (на примере лечения отдельных заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани). М.: Издательский дом Высшей школы экономики, 2013.

¹⁸ www.paininfo.ru/press/3510.html.

ревматология

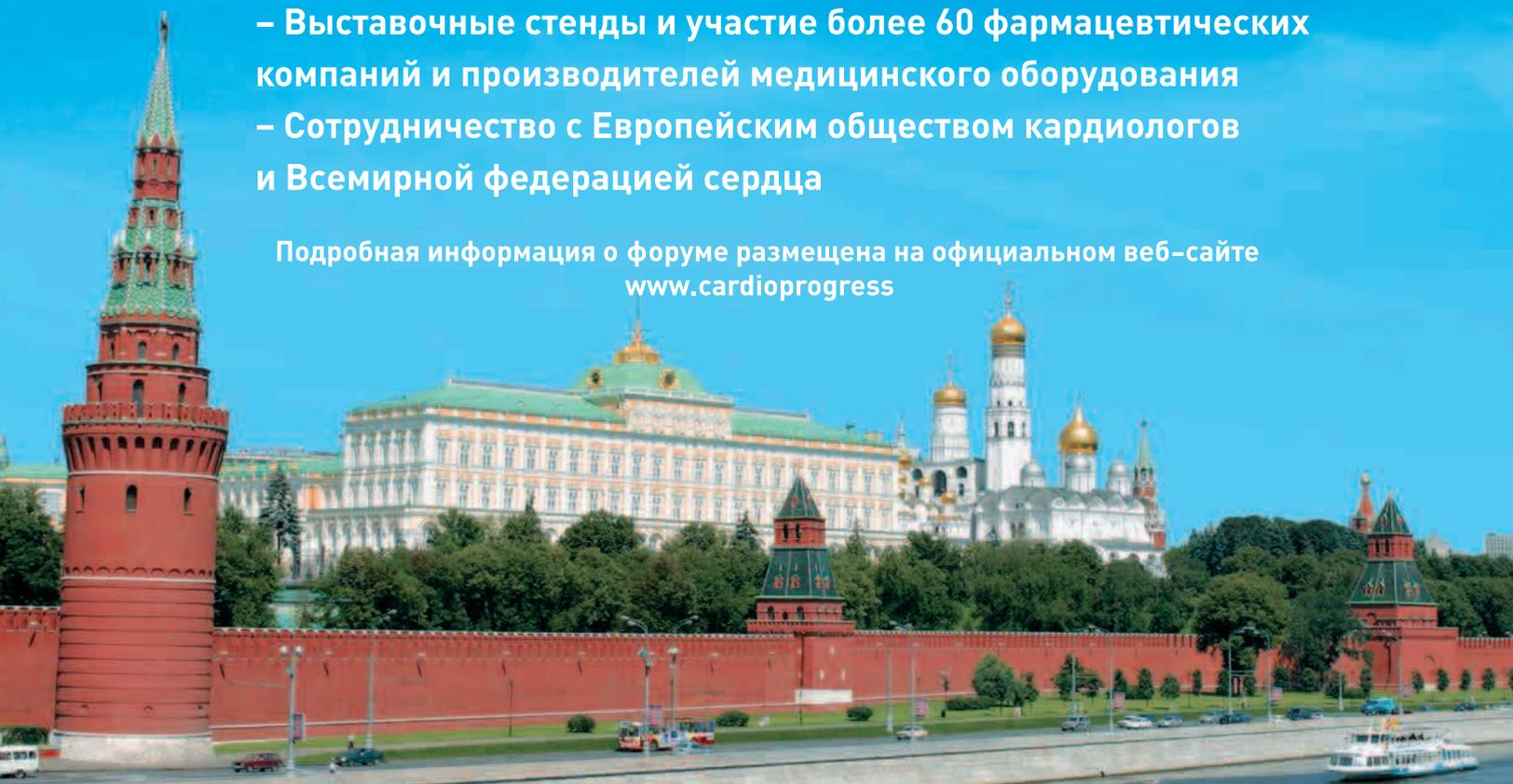
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.
г. Москва

- Участие – около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте
www.cardioprogress





Мультиморбидная среда обитания: адалимумаб в лечении пациентов с ревматическими и другими сопутствующими заболеваниями



В последнее время концепция мультиморбидности вызывает все больший интерес медицинского сообщества. Именно поэтому ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой, д.м.н., профессор Андрей Викторович ГОРДЕЕВ в своем выступлении на семинаре, организованном в рамках XV юбилейной Северо-Западной научно-практической конференции «Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний» (Санкт-Петербург, 18 сентября 2015 г.), сделал акцент на возможностях адалимумаба в лечении пациентов с ревматическими и другими сопутствующими заболеваниями.

В настоящее время становится очевидным, что необходимо лечить не ревматоидный артрит (РА), а пациента с РА. Для реализации этой задачи специалисты ведут работу в двух направлениях. Первое – разработка новых препаратов и схем терапии для достижения длительной ремиссии заболевания. Так, благодаря генной инженерии был создан препарат адалимумаб. Второе направление – улучшение качества жизни больного, которое зависит не только от достижения ремиссии РА, но и от наличия и течения сопутствующих заболеваний. Каждое следую-

щее сопутствующее заболевание ухудшает качество жизни пациентов в геометрической прогрессии, несмотря на ремиссию РА (рис. 1)¹.

Так, у больных при наличии только РА в состоянии ремиссии индекс MD-HAQ (Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire – многомерный опросник оценки здоровья) равен 0,27 балла, а при сочетании РА с четырьмя и более сопутствующими заболеваниями индекс составляет уже 0,78 балла. При этом наибольший риск связан с состояниями, определяющими организ-

менный дисметаболизм. К ним относятся хроническая болезнь почек, гепатопатии, ожирение, инсулинорезистентность, гиперурикемия, анемия, атеросклероз, поражение легких, инфекции, депрессия и возраст. Поскольку наличие мультиморбидности, или пула приобретенных хронических состояний, типично для больных РА, использование адалимумаба предполагает его внедрение в мультиморбидную среду организма. В этой связи очень важным представляется вопрос взаимодействия лекарства и организма.

¹ Iannaccone C.K., Lee Y.C., Cui J. et al. Using genetic and clinical data to understand response to disease-modifying anti-rheumatic drug therapy: data from the Brigham and Women's Hospital Rheumatoid Arthritis Sequential Study // Rheumatology (Oxford). 2011. Vol. 50. № 1. P. 40–46.



«Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний»

С практической точки зрения большое значение имеют данные об эффективности и безопасности лечения адалимумабом пациентов пожилого возраста. Установлена сопоставимая эффективность и переносимость терапии адалимумабом как у пожилых пациентов (> 65 лет), так и у молодых (< 65 лет)². Анализ результатов четырех двойных слепых рандомизированных контролируемых и пяти открытых исследований также позволил сделать вывод о том, что адалимумаб одинаково безопасен у пациентов разного возраста³.

Однако у пациентов старше 65 лет применять препарат следует с осторожностью, поскольку в данной возрастной группе частота возникновения серьезных инфекций оказалась выше, чем у пациентов моложе 65 лет. Профессор А.В. Гордеев еще раз подчеркнул, что различий в эффективности терапии в группах не выявлено и корректировки дозы препарата не требовалось⁴.

Не менее важным представляется влияние адалимумаба на метаболизм глюкозы. Известно, что фактор некроза опухоли (ФНО) способен ингибировать аутофосфорилирование инсулиновых рецепторов, индуцировать развитие инсулинорезистентности, угнетать экспрессию белкового переносчика глюкозы, стимулировать липолиз, увеличивая содержание жирных кислот. В исследовании, посвященном оценке влияния анти-ФНО-терапии на метаболизм глюкозы у больных анкилозирующим спондилоар-

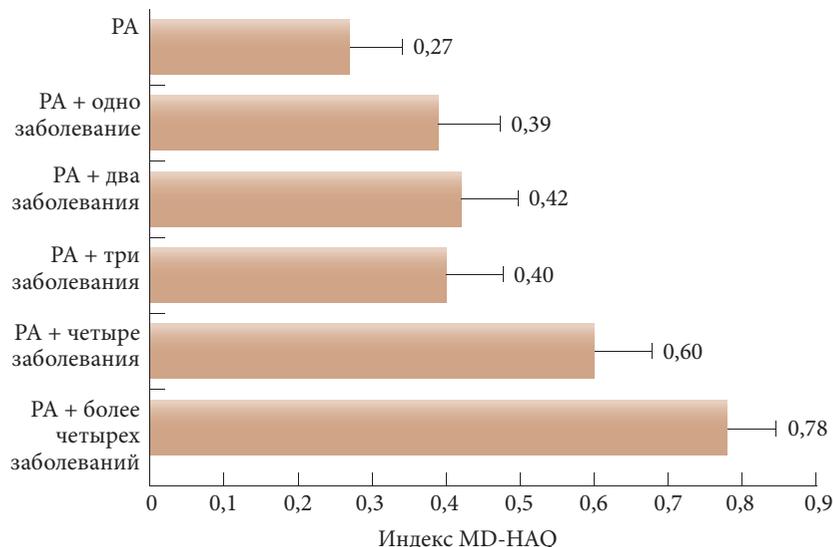


Рис. 1. Качество жизни пациентов с РА (в период ремиссии) при отсутствии или наличии сопутствующих заболеваний

тритом (АС), псориатическим артритом (ПсА) и ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА), показано, что адалимумаб эффективно снижает воспаление, не воздействуя при этом на метаболизм глюкозы (рис. 2)⁵. Другое исследование было посвящено влиянию адалимумаба на инсулинорезистентность, бета-клетки поджелудочной железы и активацию инсулина у больных РА (по сравнению с абатацептом)⁶. На фоне приема адалимумаба у пациентов с высокими показателями инсулинорезистентности статистически более значимо, чем на фоне приема абатацепта, снижались инсулинорезистентность, уровень глюкозы и инсулина в крови, улучшалась функция бета-клеток поджелудочной железы. Продemonстрировано также, что анти-ФНО-терапия

тормозит образование рецептора инсулина I Ser312.

Доказан эффект ингибиторов ФНО-α в отношении липидного профиля. Так, на фоне терапии увеличилось содержание общего холестерина и липопротеинов высокой плотности, при этом не изменились атерогенный индекс и уровень липопротеинов низкой плотности. Кроме того, ингибиторы ФНО-α способствовали аккумуляции жира (подкожного и висцерального). Предполагают, что препараты данной группы способны снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний благодаря противовоспалительному действию.

Наличие собственного антиатерогенного эффекта отличает адалимумаб от других ингибиторов ФНО-α. Адалимумаб ингибирует аккумуляцию хо-

² Genevay S., Finckh A., Ciurea A. et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study // Arthritis Rheum. 2007. Vol. 57. № 4. P. 679–685.

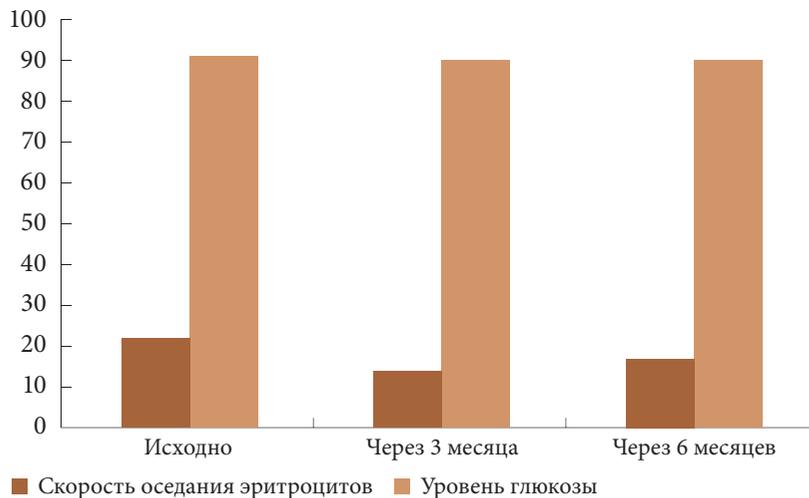
³ Ornetti P., Chevillotte H., Zerrak A., Maillefert J.F. Anti-tumour necrosis factor-alpha therapy for rheumatoid and other inflammatory arthropathies: update on safety in older patients // Drugs Aging. 2006. Vol. 23. № 11. P. 855–860.

⁴ Инструкция по применению препарата Хумира // www.vidal.ru.

⁵ Da Silva B.S., Bonfá E., de Moraes J.C. et al. Effects of anti-TNF therapy on glucose metabolism in patients with ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis or juvenile idiopathic arthritis // Biologicals. 2010. Vol. 38. № 5. P. 567–569.

⁶ Stgakis I., Bertsias G., Karvounaris S. et al. Anti-tumor necrosis factor therapy improves insulin resistance, beta cell function and insulin signaling in active rheumatoid arthritis patients with high insulin resistance // Arthritis Res. Ther. 2012. Vol. 14. № 3. P. R141.

ревматология



■ Скорость оседания эритроцитов ■ Уровень глюкозы

Рис. 2. Влияние анти-ФНО-терапии на метаболизм глюкозы у больных АС, ПсА и ЮИА

лестерина и блокирует мембранный ФНО- α , когда имеет место воспалительный процесс в виде активного РА или нестабильность атеросклеротических бляшек⁷.

Роль ФНО- α в патогенезе неалкогольного жирового гепатита определяется его способностью влиять на инсулинорезистентность, воспаление и апоптоз. Экспрессия ФНО- α коррелирует с фиброзом печени. Доказан положительный эффект адалимумаба на неалкогольный фиброз печени (рис. 3)⁸.

Результаты исследования по оценке терапии ингибиторами ФНО- α больных АС показали отсутствие гепатотоксичности на фоне терапии адалимумабом. Так, несмотря на большую продолжительность те-

рапии (12 месяцев), показатели аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы не превышали нормальных значений⁹.

Считается, что применение ингибиторов ФНО- α может приводить к развитию таких осложнений, как гранулематозные (туберкулез, гистоплазмоз, криптококкоз) и бактериальные инфекции, неинфекционные гранулематозные заболевания, легочные узлы, интерстициальные/фиброзные поражения, аутоиммунные заболевания легких. Ингибиторы ФНО- α , действительно, чаще и прогностически менее благоприятно влияют на легкие, чем синтетические базисные противовоспалительные препараты. Однако результаты канадского исследования продемонстрировали, что

частота смертей среди больных РА с предшествующим интерстициальным поражением легких в группе ингибиторов ФНО- α составила 2,8%, в группе болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов – 1,9%¹⁰. Указанные различия не были статистически значимыми.

В гораздо меньшей степени неблагоприятное воздействие на легкие оказывает адалимумаб. По данным исследования BIOGEAS (1990–2010 гг.), адалимумаб в 10 раз реже приводит к интерстициальному поражению легких, чем этанерцепт и инфликсимаб¹¹. Безопасность и клиническая эффективность адалимумаба изучались на модели развития бронхиальной астмы у животных. В патогенезе заболевания важная роль принадлежит ФНО- α : от констрикции гладкой мускулатуры до эозинофилии. При бронхиальной астме наблюдаются перибронхиальное периваскулярное воспаление, утолщенные и воспаленные альвеолы. На фоне лечения адалимумабом у животных с индуцированной бронхиальной астмой данные проявления отсутствовали. Адалимумаб достоверно уменьшал гипертрофию и отек перибронхиальной гладкой мускулатуры, клеточную инфильтрацию, легочный счет ($p = 0,003$)¹². Оценивалось влияние адалимумаба и на риск развития различных видов рака, а также его рецидивов. Был сделан вывод: заболеваемость разными видами рака на фоне те-

⁷ Ronda N., Greco D., Adorni M.P. et al. Newly identified antiatherosclerotic activity of methotrexate and adalimumab: complementary effects on lipoprotein function and macrophage cholesterol metabolism // *Arthritis Rheumatol.* 2015. Vol. 67. № 5. P. 1155–1164.

⁸ Schramm C., Schneider A., Marx A., Lohse A.W. Adalimumab could suppress the activity of non alcoholic steatohepatitis (NASH) // *Z. Gastroenterol.* 2008. Vol. 46. № 12. P. 1369–1371.

⁹ Capkin E., Karkucak M., Cosar A.M. et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF inhibitors does not have adverse effect on results of liver function tests: a longitudinal study // *Int. J. Rheum. Dis.* 2015. Vol. 18. № 5. P. 548–552.

¹⁰ Dixon W.G., Hyrich K.L., Watson K.D. et al. Influence of anti-TNF therapy on mortality in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // *Ann. Rheum. Dis.* 2010. Vol. 69. № 6. P. 1086–1091.

¹¹ Perez-Alvarez R., Perez-de-Lis M., Diaz-Lagares C. et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases // *Semin. Arthritis Rheum.* 2011. Vol. 41. № 2. P. 256–264.

¹² Catal F., Mete E., Tayman C. et al. A human monoclonal anti-TNF alpha antibody (adalimumab) reduces airway inflammation and ameliorates lung histology in a murine model of acute asthma // *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2015. Vol. 43. № 1. P. 14–18.

ревматология



«Междисциплинарный подход к диагностике и лечению ревматических заболеваний»

рапии адалимумабом не отличается от таковой в популяции, за исключением частоты лимфом. Частота развития лимфом была выше у пациентов с РА, получавших адалимумаб, однако не превышала таковую у пациентов с РА, не получавших ингибиторы ФНО. Время возникновения первой опухоли не зависело от ревматологического заболевания и было стабильно за весь период наблюдения¹³⁻¹⁵.

Были отмечены и некоторые особенности – небольшое, но значимое увеличение риска развития немеланомного рака кожи у пациентов с РА, псориазом и болезнью Крона. Риск рецидива «старой» опухоли был статистически не значим. Именно поэтому больные, перенесшие радикальную операцию и химиотерапию, могут принимать препарат, не опасаясь риска рецидива¹⁶.

Накопленный за 1997–2010 гг. клинический материал (более 23 458 пациентов) свидетельствует о низкой частоте (менее 0,1 случая на 100 пациенто-лет) развития серьезных оппортунистических инфекций на фоне терапии адалимумабом.

Так, кандидозный эзофагит зафиксирован в трех случаях. На кандидозный сепсис, аспергиллез, кокцидиоидомикоз, цитомегаловирусную инфекцию, нокардиоз, опоясывающий лишай приходится по два случая¹⁷. Грибковая ин-

фекция при приеме адалимумаба развивалась реже, чем при приеме этанерцепта и инфликсимаба.

В ряде работ продемонстрирована возможность применения адалимумаба у больных с предтерминальной и терминальной стадиями хронической почечной недостаточности¹⁸.

Исследований применения адалимумаба у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) не проводилось. Однако при клинических испытаниях другого ингибитора ФНО наблюдалось повышение количества нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, включая развитие и прогрессирование ХСН. Случаи прогрессирования ХСН описывались также у пациентов, принимавших адалимумаб. Именно поэтому пациентам с сердечной недостаточностью следует с осторожностью назначать адалимумаб и регулярно проводить мониторинг их состояния⁴. Получены данные о применении препарата пациентами со вторичным амилоидозом и фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), резистентными к традиционной терапии. У 40% пациентов с ФСГС на фоне 16-месячной терапии адалимумабом сохранялась неизменной скорость клубочковой фильтрации и в два раза уменьшилась протеинурия¹⁹. Анализ литературы показывает, что лечение адалимумабом сни-

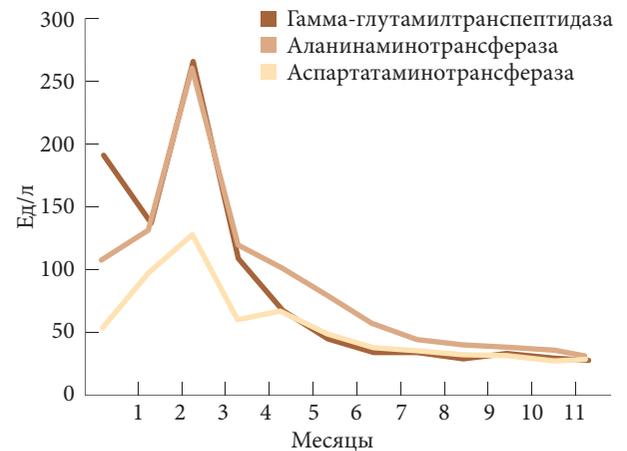


Рис. 3. Нормализация печеночного цитолиза на фоне терапии адалимумабом

жает уровень депрессии и улучшает качество жизни больных²⁰. Так, через 12 недель у пациентов с ПсА в группе адалимумаба выраженность депрессии по шкале Зунга снизилась практически на 6 баллов, в группе плацебо – примерно на 2 балла (p = 0,001). Резюмируя вышесказанное, можно сделать вывод, что мультиморбидность для адалимумаба действительно является средней обитания. Обширная доказательная база подтверждает не только высокую эффективность препарата, но и благоприятный профиль безопасности у больных с различными ревматическими заболеваниями, обремененных большим спектром сопутствующих состояний. ☺

¹³ Burmester G.R., Mease P., Dijkmans B.A. et al. Adalimumab safety and mortality rates from global clinical trials of six immune-mediated inflammatory diseases // Ann. Rheum. Dis. 2009. Vol. 68. № 12. P. 1863–1869.

¹⁴ Mariette X., Matucci-Cerinic M., Pavelka K. et al. Malignancies associated with tumour necrosis factor inhibitors in registries and prospective observational studies: a systematic review and meta-analysis // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 11. P. 1895–1904.

¹⁵ Mercer L.K., Green A.C., Galloway J.B. et al. The influence of anti-TNF therapy upon incidence of keratinocyte skin cancer in patients with rheumatoid arthritis: longitudinal results from the British Society for Rheumatology Biologics Register // Ann. Rheum. Dis. 2012. Vol. 71. № 6. P. 869–874.

¹⁶ Strangfeld A., Hiese F., Rau R. et al. Risk of incident or recurrent malignancies among patients with rheumatoid arthritis exposed to biologic therapy in the German biologics register RABBIT // Arthritis Res. Ther. 2010. Vol. 12. № 1. P. R5.

¹⁷ Tsiodras S., Samonis G., Boumpas D.T., Kontoyiannis D.P. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy // Mayo Clin. Proc. 2008. Vol. 83. № 2. P. 181–194.

¹⁸ Kobak S. Efficacy and safety of adalimumab in a patient with ankylosing spondylitis on peritoneal dialysis // Rheumatol. Int. 2012. Vol. 32. № 6. P. 1785–1787.

¹⁹ Joy M.S., Gipson D.S., Powell L. et al. Phase 1 trial of adalimumab in Focal Segmental Glomerulosclerosis (FSGS): II. Report of the FONT (Novel Therapies for Resistant FSGS) study group // Am. J. Kidney Dis. 2010. Vol. 55. № 1. P. 50–60.

²⁰ Zung W.W. A Self-rating depression scale // Arch. Gen. Psychiatry. 1965. Vol. 12. P. 63–70.



SAM
SYMPOSIUM

Аннотация
**XV МЕЖДУНАРОДНЫЙ
СИМПОЗИУМ
ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЕ**

SAM
EXPO

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ
ВЫСТАВКА

www.sam-expo.ru
www.cosmopress.ru

20–22 ЯНВАРЯ 2016 ГОДА • МОСКВА, ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ НА КРАСНОЙ ПРЕСНЕ

В ПРОГРАММЕ:

КОординатор научной программы -

Ирина Жукова,
к.м.н., главный редактор
журнала «Эстетическая
медицина»



**КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ
И ANTI-AGE МЕДИЦИНЕ**

**ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС
ПО ТЕМАТИЧЕСКОМУ
УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ**



**СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА,
МАСТЕР-КЛАССЫ,
САТЕЛЛИТНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

**СИМПОЗИУМ ПО ЭСТЕТИЧЕСКОЙ
МЕДИЦИНЕ**

**ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЙ ФОРУМ
«ИСКУССТВО ПЛАСТИЧЕСКОЙ
ХИРУРГИИ»**



Профессиональный форум «Искусство пластической хирургии» проводится совместно с Департаментом здравоохранения города Москвы (главный внештатный специалист Департамента здравоохранения Москвы по пластической хирургии Мантурова Н.Е., доктор медицинских наук).

**АССАМБЛЕЯ ВЛАДЕЛЬЦЕВ
И РУКОВОДИТЕЛЕЙ МЕДИЦИНСКИХ
КЛИНИК И ЦЕНТРОВ КРАСОТЫ
BEAUTY TOP MEETING**



ГРОУПА ЖЕТЕТОВ:

Ольга Емельяненко
emel@cosmopress.ru
+7 (495) 228-70-71/72/73/74

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ:

8-800-200-8500

УЧАСТИЕ В ВЫСТАВКЕ:

Юлия Венедиктова
sam-expo@cosmopress.ru
www.cosmopress.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ



**Эстетическая
Медицина**



ИНСТИТУТ КРАСОТЫ

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ СПОНСОР



Premierpharm

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ПАРТНЕР



PHITOGEN

ЗОЛОТОЙ СПОНСОР



PMG

СЕРЕБРЯНЫЙ СПОНСОР



20
Москва

ИНФОРМАЦИОННЫЕ СПОНСОРЫ



ОБЛИК
esthetic guide



ИнфоПластика



space health.ru



Департамент
ЗДОРОВЬЕ



КОСМЕТИКА
& МЕДИЦИНА



КУРОРТНЫЕ
КОМПАНИИ



**ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ПЛАН
КОНФЕРЕНЦИЙ И ВЫСТАВОК НА 2016 ГОД
СПбОО «ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ»**

ДАТА	МЕРОПРИЯТИЕ	МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ
19-20 ФЕВРАЛЯ	IV Международный конгресс и школа для врачей «КАРДИОТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ»	Санкт-Петербург, «Corinthia St. Petersburg» (Невский пр., 57)
26-27 ФЕВРАЛЯ	ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КУРС WFNS и научно-практическая конференция «СПОРТ И НЕЙРОТРАВМА»	Сочи, Конгресс-центр «Pullman & Mercure Сочи Центр» (ул. Орджоникидзе, 11а)
13-15 АПРЕЛЯ	XV Юбилейная Всероссийская научно-практическая конференция «ПОЛЕНОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн by Radisson Прибалтийская» (ул. Кораблестроителей, 14)
30 АПРЕЛЯ - 8 МАЯ	Образовательный тур российских специалистов на 17-й конгресс Европейского общества артроскопистов (ESSKA)	Барселона, Испания
3-8 МАЯ	Образовательный тур российских специалистов на ортопедическую ярмарку OTWorld	Лейпциг, Германия
17-19 МАЯ	Международная конференция «МЕДИЦИНСКИЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ АВАРИИ НА ЧЕРНОБЫЛЬСКОЙ АЭС: ПРОГНОЗ И ФАКТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ СПУСТЯ 30 ЛЕТ»	г. Обнинск
18-20 МАЯ	IV Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн by Radisson Пулковская», (пл. Победы, 1)
27 МАЯ	Ежегодная научно-практическая конференция «ИНТЕГРАЦИЯ И ЭВОЛЮЦИЯ В ПСИХОТЕРАПИИ»	Санкт-Петербург, отель «Введенский» (Большой пр. П.С., 37)
30-31 МАЯ	Международная научно-практическая конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ»	Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Аэропорт» (Стартовая ул., 6а)
2-3 ИЮНЯ	Международная конференция «БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2016»	Санкт-Петербург, отель «Краун Плаза Аэропорт» (Стартовая ул., 6а)
9-10 ИЮНЯ	БАЛТИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ДЕТСКОЙ НЕВРОЛОГИИ	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн by Radisson Пулковская» (пл. Победы, 1)
30 ИЮНЯ - 1 ИЮЛЯ	V Международная конференция «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПОСЛЕ ТРАВМЫ МОЗГА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»	Нижний Новгород, отель «Ока» (пр. Гагарина, 27)
14-17 СЕНТЯБРЯ	Конгресс с международным участием «ДНИ РЕВМАТОЛОГИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ – 2016»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн by Radisson Пулковская» (пл. Победы, 1)
29-30 СЕНТЯБРЯ	XVIII Всероссийская научно-практическая конференция неврологов с международным участием «ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн by Radisson Пулковская» (пл. Победы, 1)
13-14 ОКТАБРЯ	Всероссийский ежегодный конгресс «ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ: ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА»	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн by Radisson Пулковская» (пл. Победы, 1)
27-29 ОКТАБРЯ	X Юбилейные «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ЧТЕНИЯ» Конференция дерматовенерологов и косметологов, специализированная выставка	Санкт-Петербург, отель «Парк Инн by Radisson Пулковская» (пл. Победы, 1)
7-9 НОЯБРЯ	ЮБИЛЕЙНЫЙ КОНГРЕСС РОССИЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ РАДИОЛОГОВ к 100-летию основания РАР	Москва, здание правительства Москвы (Новый Арбат, 36/9)



СПбОО «Человек и его здоровье»

+7 (812) 380 3155; 380 3156

@ welcome@congress-ph.ru

www.congress-ph.ru



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «АйСиЭс»

+7 (812) 380 3153; 380 3154

@ welcome@congress-ph.ru

www.ics.spb.ru

