

doi: 10.21518/1561-5936-2020-4-5-6-42-52

Обновленные рекомендации Американского колледжа ревматологии по ведению пациентов с остеоартрозом

О.А. Шавловская¹, А.В. Наумов^{2, 3}

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

³Российский геронтологический научно-клинический центр Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

В комплексной терапии остеоартроза (ОА) применяются как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского Общества по Клиническим и Экономическим Аспектам Остеопороза и Остеоартрита (ESCEO). Согласно рекомендациям Американского Колледжа (ACR) 2019 года, предложены новые подходы к терапии ОА. Оценен каждый из методов лечения – немедикаментозный (изменение физической активности, коррекция массы тела, кинезиотейпирование, ношение ортезов, акупунктура) и медикаментозный (нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хондропротекторы). Активно обсуждается назначение хондропротекторов (ХП) – препаратов замедленного типа действия (SYSADOA). К хондропротекторам относятся препараты хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Сторонники назначения ХС и ГС опираются на многочисленные клинические исследования, подтверждающие клиническую эффективность и безопасность ХП. Проведено рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности ГС Сустагард Артро для пациентов с ОА коленного сустава парентерально (400 мг через день в течение 6 недель), открытое рандомизированное многоцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности Хондрогарда при различных способах введения у больных с гонартрозом. Преимущества отмечены в группе комбинированного лечения (в/с введение + последующее в/м введение). При любом способе введения препарат быстро и эффективно уменьшал боль и скованность, улучшал функциональное состояние суставов и при высоком профиле безопасности. Отмечалось снижение потребности в применении НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит, рекомендации, GRADE, болевой синдром, SYSADOA, хондропротекторы, хондроитина сульфат, Хондрогард, глюкозамина сульфат, Сустагард Артро

Updated recommendations of the American College of rheumatology for the management of patients with osteoarthritis

O.A. Shavlovskaya¹, A.V. Naumov^{2,3}

¹First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University)

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³Russian Clinical and Research Center of Gerontology N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

In the complex therapy of osteoarthritis (OA), both medicinal and non-medicinal methods are used. In Russia, they are guided by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). According to the recommendations of the American College of Rheumatology American College (ACR) in 2019, new approaches to OA therapy are proposed. Each of the methods of treatment, non-drug (changes in physical activity, body weight correction, kinesiotopeing, wearing orthoses, acupuncture) and medication (non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), chondroprotectors), was evaluated. The appointment of chondroprotectors (CP) – SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis (SYSADOA) is being actively discussed. To chondroprotectors are preparations of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS). Proponents of CS and GS prescribing rely on numerous clinical studies that confirm the clinical efficacy and safety of CP. A randomized blind multicenter placebo-controlled clinical trial was conducted to study the efficacy and safety of Sustagard Arthro for patients with parenteral knee OA (400 mg every other day for 6 weeks). An open randomized multicenter study to evaluate the effectiveness and safety of Chondrogard in various administration methods in patients with knee OA. The advantages were noted in the group of combined treatment (intravenous administration + subsequent intravenous administration). With any method of administration, the drug quickly and effectively reduced pain and stiffness, improved the functional state of the joints and with a high safety profile. There was a decrease in the need for NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis, recommendations, GRADE, pain syndrome, SYSADOA, chondroprotectors, chondroitin sulfate, Chondrogard, glucosamine sulfate, Sustagard Arthro

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартроз (ОА) (кодируется в МКБ-10 как M15-M19 – «Артрозы») является наиболее распространенной формой поражения суставов, затрагивающей около 302 млн людей во всем мире [1–5], он является одной из ведущих причин инвалидности среди пожилых людей [6]. Чаще всего поражаются суставы кисти, коленный сустав и тазобедренный сустав. ОА – это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы. Изменения, происходящие первоначально на молекулярном уровне, приводят к анатомическим и физиологическим нарушениям (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т.д.) и клинической манифестации заболевания в виде боли и потери или снижению функций сустава [7]. Поскольку ОА охватывает десятилетия жизни пациентов, в комплексной терапии будут применяться как медикаментозные, так и немедикаментозные методы. В нашей стране в основном ориентируются на клинические рекомендации Европейского Общества по Клиническим и Экономическим Аспектам Остеопороза и Остеоартрита (*European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; ESCEO*). Если учесть, что сначала в электронном виде в апреле 2019 г., а затем и в печатном – в декабре 2019 г. – появился обновленный Европейский Алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава [8], было бы интересно сравнить подходы к терапии ОА в разных странах. Для сравнения были взяты новые рекомендации Американского Колледжа Ревматологии (*American College of Rheumatology; ACR*), вышедшие в 2012 г. и обновившиеся только в 2019 г. [9].

КАКОВ НОВЫЙ ПОДХОД В ОБНОВЛЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ?

Методология GRADE – Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) строится на объективной оценке качества доказательной базы и подразумевает голосование экспертов на основе доказательных данных. Разделение рекомендаций проводится на основе консенсуса экспертов, голосующих за тот или иной вид лечения. Участники голосования (13 экспертов) выбраны из числа специалистов в области ревматологии, ортопедической хирургии, первичной медицинской помощи, спортивной медицины, физиотерапии и фармакологии, обеспечивая широкое международное представительство Обществу по изучению остеоартрита – OARSI (*Osteoarthritis Research Society International*). Эти специалисты выбраны как из академической среды, так и из частной практики на основании их разнообразных знаний и опыта в ведении пациентов с ОА.

В рабочую группу по обновлению рекомендаций вошли пять подгрупп: 1) административно-координационная, 2) аналитическая, отвечавшая за сбор и анализ литературы, 3) экспертная, определявшая клиническую значимость тех или иных данных, 4) пациентская, 5) междисциплинарная, куда, помимо ревматологов, вошли терапевты, физические терапевты, специалисты по трудотерапии. Итоговый документ опирается на исследования, опубликованные в научных журналах и электронных базах данных не позже 1 августа 2018 г.

Проанализировав всю имеющуюся на сегодня доказательную базу по самым различным подходам к терапии ОА, американские ревматологи разделили все подходы на пять категорий: «настоятельно рекомендуемые», «условно рекомендуемые», «настоятельно не рекомендуемые», «условно не рекомендуемые» и «недостаточно данных». В группу «настоятельно рекомендуемые»

отнесены лекарства и методики, в пользу которых имеются доказательства высокого и среднего качества, «условно рекомендуемые» – низкого или очень низкого качества, но тем не менее с данными в пользу того или иного подхода, решение в данном случае остается за врачом, который в зависимости от конкретной ситуации может прибегнуть к таким подходам или нет. «Настоятельно не рекомендуемые» методики или лекарства считались в том случае, если существовали доказательства высокого или среднего качества против их применения, например, когда их побочные негативные эффекты перевешивали потенциальную пользу. «Условно не рекомендуемые», соответственно, фигурировали в исследованиях низкого или очень низкого качества с результатами не в пользу тех или иных подходов; здесь также врачу придется применять индивидуальный подход. В группе «недостаточно данных» попали методики и лекарства, об эффективности которых невозможно судить по имеющимся на сегодня результатам исследований, – их либо мало, либо они слишком противоречивы. Полностью доказательная база описана в приложениях к упомянутым рекомендациям.

«НАСТОЯТЕЛЬНО И УСЛОВНО РЕКОМЕНДУЕМЫЕ»

Подходы к терапии

1. Физическая активность

Основой немедикаментозного лечения названы самые различные виды **физической активности**, а также **контроль массы тела** и ее снижение в случае высокого **индекса массы тела** (ИМТ) (на уровне ожирения). В этом и американские, и рекомендации ESCEO полностью совпадают. Понятно, для ОА кисти масса тела не играет критически важной роли, так же как и использование трости. Для остальных ОА существуют убедительные доказательства эффективности таких подходов.

2. Кинезиотерапия

Подход к прочим перечисленным в данной таблице методикам

ТАБЛИЦА 1. Немедикаментозные методы: физические и психологические		
КИСТЬ	КОЛЕНО	БЕДРО
Физические упражнения		
Программы по самоконтролю		
	Снижение массы тела	
	Тайчи (Тайцзицюань)	
	Трость	
Жесткие ортезы	Жесткий коленный бандаж	
Тепло или холод на область сустава		
Когнитивно-поведенческая терапия		
Акупунктура		
Кинезиотейпы		
	Вестибулярные тренировки	
Мягкие ортезы	Мягкий коленный бандаж	
Аппликации парафина	Йога	
	Радиочастотная абляция	
Настоятельно рекомендуемые		Условно рекомендуемые

со стороны ESCEO формулируется следующим образом: если они позволяют уменьшить выраженность болевого синдрома и улучшить качество жизни того или иного пациента, то они оправданны. При этом коленные бандажи признаются более эффективными, чем клиновидные стельки, однако более конкретных формулировок по той же акупунктуре или йоге нет. Как и по практике **кинезиотейпирования**. Американские ревматологи подчеркивают, что при применении кинезиотейпов невозможно проведение ни простого, ни двойного слепого исследований, что существенно ограничивает качество доказательств. Кроме того, существует большое разнообразие выпускаемых промышленностью специализированных вариантов кинезиотейпов. Тем не менее позитивные результаты в данном конкретном случае перевешивают негативные, поэтому кинезиотейпы рекомендуются условно, то есть на усмотрение лечащего врача.

3. Другие нелекарственные методы воздействия

То же касается **ортезов** при ОА кисти: американские специалисты констатируют недостаток данных по выбору конкретных моделей этих изделий, поэтому итоговое решение должно вырабатываться совместно лечащим врачом и пациентом.

По **акупунктуре** даны следующие объяснения: она все еще остается предметом ожесточенных споров. В исследованиях, хотя они и многочисленны, наблюдаются проблемы достоверности, ложных контролей, размера выборки, размера эффекта и предыдущих ожиданий. Изменчивость результатов **рандомизированных клинических исследований** (РКИ) и метаанализов, вероятно, отчасти обусловлена различиями в типах контролей и интенсивности используемых контрольных вмешательств. Кроме того, преимущества иглоукалывания обусловлены большим контекстуальным эффектом и небольшими различиями в результатах между «истинным» и «фиктивным» иглоукалыванием. Последний имеет ту же величину, что и эффект полной дозы парацетамола по сравнению с плацебо. Хотя реальную величину эффекта трудно определить, риск причинения вреда незначителен, именно поэтому в итоге была дана условная рекомендация для акупунктуры. ESCEO в обновленном алгоритме эту методику не упоминает вообще.

4. Медикаментозная терапия

В плане медикаментозного лечения американские и европейские специалисты проявляют единодушие, за исключением внутрисуставного введения кортикостероидов. ESCEO даже в случае коленного сустава считает их условно рекомендуемыми,

ТАБЛИЦА 2. Медикаментозная терапия		
КИСТЬ	КОЛЕНО	БЕДРО
Пероральные НПВС		
Топические НПВС	Топические НПВС	
Внутрисуставные кортикостероиды	Внутрисуставные кортикостероиды (для тазобедренного сустава – под контролем УЗИ)	
Парацетамол		
Трамадол		
Дулоксетин		
Хондроитин и/или глюкозамин	Топический капсаицин	
Настоятельно рекомендуемые		Условно рекомендуемые

ACR и для ОА коленного, и для ОА тазобедренного считает их достаточно эффективными, чтобы рекомендовать настоятельно. Еще одно отличие: ACR рекомендует начинать с топических **нестероидных противовоспалительных препаратов** (НПВП) как препаратов с меньшими системными побочными эффектами, и именно такую терапию считает предпочтительной: сначала топические, затем – при неэффективности – пероральные НПВП. И только при ОА тазобедренного сустава сразу рекомендуются пероральные НПВП, что связано с глубиной залегания структур, задействованных в патогенезе ОА.

В европейских рекомендациях не упоминается топический капсаицин («перцовые пластыри»), американские специалисты не рекомендуют его при ОА кисти из-за высокого риска занесения действующего вещества в глаза, а также при ОА тазобедренного сустава – по тем же соображениям, что и топические НПВП. Однако при ОА коленного сустава он может иметь «некий эффект», точный размер которого достоверно определить невозможно из-за слишком широких доверительных интервалов в доступной литературе по теме. Поэтому применение перцового пластыря оставлено на усмотрение врача.

Дулоксетин и ESCEO, и ACR рекомендуют в качестве альтернативы слабым опиоидам, особенно у пациентов с нейропатической болью. Американские эксперты подчеркивают, что, несмотря на то, что различные средства центрального действия (например, прегабалин, габапентин, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина и трициклические антидепрессанты) использовались при лечении нейропатической боли, только дулоксетин имеет достаточные доказательства, на которых можно основывать хотя бы условные рекомендации для использования его у пациентов с ОА.

НЕОДНОЗНАЧНОЕ ОТНОШЕНИЕ К НЕКОТОРЫМ ВИДАМ ТЕРАПИИ

По **глюкозамину и/или хондроитину** ACR констатирует расхождения в эффективности, о которых сообщалось в исследованиях, финансируемых промышленностью, а не государством, что не может не вызвать серьезной обеспокоенности по поводу предвзятости публикаций. Кроме того, отсутствует четкое биологическое понимание того, как эффективность будет варьировать в зависимости от типа исследуемой соли глюкозамина – глюкозамина сульфата (ГС) или хондроитина – хондроитина сульфата (ХС). Данные, которые, как считается, имеют самый низкий риск систематической ошибки, не показывают каких-либо важных преимуществ по сравнению с плацебо.

Однако в 2019 г. рекомендация в отношении ГС со стороны ACR изменилась с «условно не рекомендуемой» на «условно рекомендуемую» по причине того, что глюкозамин/хондроитин остается одним из наиболее часто используемых пищевых добавок в США, и клиницисты должны знать, что многие пациенты считают его эффективным, мало того, они сообщают, что разные формулы глюкозамина и/или хондроитина связаны с разной степенью эффективности, то есть не исключено, что имеет место выраженная индивидуальная чувствительность, которую необходимо учитывать.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ОСОБЕННОСТИ СОСТАВА ПРЕПАРАТОВ ХС [10]

Известно, что ХС и ГС обладают противовоспалительными свойствами, которые объясняются подавлением провоспалительных цитокинов. Патогенетическое обоснование использования ХС и ГС при ОА заключается в подавлении каскада асептического воспаления вследствие ингибирования ядерного фактора транскрипции κB , в том числе экспрессии матричных металлопротеиназ, ИЛ-1 β и ИЛ-8, циклооксигеназы-2, ФНО- α . Кроме того, ХС и ГС

способны снижать активацию свободных радикалов, которые участвуют в разрушение хряща и коллагена. Способность данных молекул снижать активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулировать синтез глюкозаминогликанов и увеличивать продукцию синовиальной жидкости, можно рассматривать как репаративный эффект при ОА. Данные эффекты способствуют замедлению прогрессирования дегенеративных процессов и способствуют восстановлению структуры хрящевой ткани [11].

«Минимальное» преимущество или «отсутствие эффекта» ХС может быть обусловлено, по крайней мере частично, тем фактом, что не во все исследования были включены препараты, содержащие фармацевтический ХС. В нескольких опубликованных рандомизированных двойных слепых клинических исследованиях в течение последних 25 лет использовался фармацевтический ХС, в результате была показана эффективность и безопасность препарата у пациентов с ОА.

Недавно опубликован метаанализ исследований, в которых суммарно участвовали 3791 человек в возрасте от 58,2 до 67,3 лет с ОА коленных и/или тазобедренных суставов, где 1886 получали пероральный ХС (основная группа) в суточной дозе от 800 мг и более, 1905 получали плацебо (группа контроля). Большинство пациентов принимали фармацевтический ХС в течение от 13 до 104 недель. Часть пациентов дополнительно принимали НПВП по требованию. Одним из главных выводов метаанализа стало то, что влияние ХС на боль и функциональное состояние неодинаково в зависимости от бренда. Значительное влияние на уменьшение боли было продемонстрировано в исследованиях, проведенных с фармацевтическим ХС (SMD – 0,25; 95% ДИ: – 0,34, – 0,16), в отличие от ХС других производителей (ES: – 0,08; 95% ДИ: – 0,19, 0,02) [12]. Это объясняет позицию ESCEO назначать только запатентованные препараты ГС

и ХС для достижения клинического эффекта у пациентов с ОА [13, 14].

ХС продемонстрировал высокий профиль безопасности. Однако для обеспечения необходимого профиля безопасности очень важно использовать препараты фармацевтического класса, поскольку ХС экстрагируется из тканей животных, любые изменения его физико-химических свойств могут отразиться на профиле безопасности препарата. Также возможно, что некоторые препараты могут содержать другие гликозаминогликаны, белки, небольшие органические молекулы, вирусы, прионы и растворители. Препараты ХС могут быть получены из различных тканей животных, в связи с чем получаемые препараты будут иметь различную структуру. В процессе производства может быть использовано множество методов экстракции и очистки, которые оказывают влияние на состав итогового продукта и степень его очистки. В итоге полученные препараты будут различаться по оказываемым биологическим эффектам, клинической эффективности и профилю безопасности. Таким образом, качество препаратов ХС должно строго регулироваться и быть стандартизированным.

В настоящее время в России применяется препарат Хондрогад[®] раствор для в/м и внутрисуставного (в/с) введения, содержащий фармацевтическую субстанцию хондроитина сульфат натрия.

В 2017 г. под эгидой НИИР им. В.А. Насоновой было проведено открытое рандомизированное многоцентровое (11 центров в Российской Федерации, с участием 102 больных) исследование, в котором оценивали эффективность и безопасность Хондрогада у пациентов с ОА коленных суставов при различных способах введения (данные размещены на сайте <https://grls.rosminzdrav.ru>). Преимущества отмечены в группе комбинированного лечения (в/с введение + последующее в/м введение). Однако при любом способе введения препарат быстро

и эффективно уменьшал боль и скованность, улучшал функциональное состояние суставов и при высоком профиле безопасности. Кроме того, отмечено снижение потребности в применении НПВП [15].

В другом исследовании интермиттирующая схема парентерального введения ХС (Хондрогад) и микрокристаллического ГС (Сустагард Артро) позволила добиться эффективного обезболивания у 91,4% пациентов, в то время как терапия НПВП – лишь у 62,9%. В течение 6 недель лечения интенсивность боли в суставах под влиянием терапии ХС и ГС уменьшилась на 62%, в спине – на 69%, качество жизни улучшилось на 39%, не отмечено существенных нежелательных явлений, в том числе изменений биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек. Выявлена тенденция к снижению уровня СРБ [16]. Назначение ХП совместно с индивидуально подобранной физической нагрузкой в отдельных случаях позволяют добиться лучших терапевтических результатов, чем монотерапия НПВП, о чем свидетельствуют результаты отдельных исследований, проведенных под эгидой НИИР в РНИМУ им. Н.И. Пирогова, МГМСУ им. А. И. Евдокимова и ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого.

Размер терапевтического эффекта для микрокристаллического ГС при боли по результатам анализа плацебо-контролируемых исследований – умеренный (0,27), но он больше, чем у парацетамола (0,14; 95% ДИ 0,05–0,22) [17] и сопоставим с НПВП при коротком назначении пероральных форм (размер эффекта 0,29; 95% ДИ 0,22–0,35) [18]. Анальгетический эффект лечения микрокристаллического ГС проявляется в течение от 3 месяцев до 3 лет без развития нежелательных эффектов терапии, аналогичной таковой у плацебо [19–21].

В одном из недавних анализов было выявлено отсутствие риска острых сердечно-сосудистых событий при длительном приеме ГС [22], что демонстрирует большую

безопасность ГС в сравнении с НПВП. В нашей стране микрокристаллический ГС представлен в препарате Сустагард Артро, с которым проведено рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности для пациентов с ОА коленного сустава в параллельных группах. Показатели боли по ВАШ, характеристики опросника Мак-Гилла и шкалы WOMAC к концу исследования были достоверно ниже в группе, где использовался исследуемый препарат Сустагард[®] Артро, по сравнению с плацебо (протокол регистрационного клинического исследования №КИ/0113-1).

Оценка эффективности Сустагард Артро была исследована у 52 пациентов с ОА. Пациенты основной группы получали НПВП, физиотерапию и парентеральную форму препарата Сустагард Артро по 400 мг через день в течение 6 недель. Пациенты контрольной группы были рандомизированы по полу, возрасту, длительности заболевания и им назначались НПВП и методы физиотерапевтического лечения. Пациенты основной группы продемонстрировали преимущества в нивелировании боли и улучшении функциональных способностей суставов в сравнении с группой контроля [23]. Потенциальная токсичность этих препаратов низкая, что также свидетельствует, скорее, в пользу их применения, нежели наоборот, хотя у некоторых пациентов, подвергшихся воздействию препарата, могут наблюдаться повышения уровня глюкозы в сыворотке крови.

О БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ГС У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ИНСУЛИНУ [24]

Инсулинорезистентность, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа (СД2) стимулируют развитие хронического воспаления и затрудняют реабилитацию пациентов с любой коморбидной патологией. В частности, СД2 нарушает

метаболизм хряща, приводя к ОА. Для лечения артропатогенных последствий СД2 используются НПВП, препараты на основе ГС и ХС. Проведен компьютерный анализ текстов 21777 публикаций. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ГС может безопасно использоваться для лечения ОА у пациентов с СД2. Противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов О-ацетилглюкозаминирования указывают на возможность профилактики осложнений СД2. Авторами аналитической статьи сделан вывод, что ГС не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности.

ESCEO также дает условную рекомендацию, подчеркивая, что ни глюкозамин, ни хондроитин не должны использоваться в первой линии, так как не существует убедительных доказательств их эффективности, и оставляет решение за лечащим врачом за одним-единственным исключением, когда речь идет о фармацевтическом **рецептурном кристаллическом глюкозамине сульфате** (pCGS), тогда действительно ESCEO рекомендует его при ОА колена, ссылаясь на доказательства высокой биодоступности, а также на неоднократно продемонстрированную клиническую эффективность в отличие от других солей и разновидностей глюкозамина [25].

«НАСТОЯТЕЛЬНО И УСЛОВНО НЕРЕКОМЕНДУЕМЫЕ»

Мнение специалистов

В рекомендациях ESCEO вообще не оцениваются другие эффекты различных медикаментозных и немедикаментозных методов лечения, так что сравнить американский и европейский подходы не представляется возможным, однако в 2014 г., в предыдущей версии алгоритма ESCEO [26], **чрескожная электрическая стимуляция** (Transcutaneous electrical nerve stimulation; TENS) упоминалась в качестве возможного вспомогательного лечения, а в обновлении

ТАБЛИЦА 3. Немедикаментозные методы: физические и психологические

КИСТЬ	КОЛЕНО	БЕДРО
	Чрескожная электрическая стимуляция	
Ионофорез	Мануальная терапия	
	Массаж	
	Ортопедическая обувь	
	Гелевые стельки и вкладыши	
	Импульсная вибротерапия	

Настоятельно не рекомендуемые	Условно не рекомендуемые
-------------------------------	--------------------------

2019 г. ее уже нет. И в рекомендациях ACR это единственная немедикаментозная методика с рекомендацией «не применять». Объяснение следующее: все исследования по TENS были низкого качества с небольшим размером и переменным контролем, что затрудняло сравнение между результатами, полученными разными группами. Исследования также напрямую показали отсутствие пользы для ОА коленного сустава.

По **ионофорезу** эксперты ACR не смогли найти вообще ни одного РКИ для ОА в любом из человеческих

суставов, как и по **импульсной вибротерапии**.

Интересная ситуация по **массажу**. Исследования, посвященные изучению этой методики, страдали от высокого риска предвзятости, включали небольшое количество пациентов и не продемонстрировали пользы для специфических для ОА исходов. Однако пациенты, участвовавшие в рабочей группе ACR, отметили, что некоторые исследования показали положительные результаты и минимальный риск и твердо убеждены, что массажная терапия полезна для лечения симптомов.

ТАБЛИЦА 4. Медикаментозная терапия

КИСТЬ	КОЛЕНО	БЕДРО
Бисфосфонаты		
Гидроксихлорохин		
Метотрексат		
Ингибиторы фактора некроза опухоли		
Антагонисты рецепторов интерлейкина-1		
	Плазма, обогащенная тромбоцитами	
	Инъекции стволовых клеток	
Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты		Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты
	Внутрисуставное введение ботулотоксина	
	Пролотерапия	
Колхицин		
Опиоиды (кроме трамадола)		
Рыбий жир		
Витамин D		

Настоятельно не рекомендуемые	Условно не рекомендуемые
-------------------------------	--------------------------

Но на основании имеющихся данных, касающихся конкретно ОА, все-таки была дана условная рекомендация против использования массажа для уменьшения симптомов ОА, хотя эксперты не исключили, что массаж может иметь и некие другие преимущества, которые может учитывать лечащий врач, подбирая индивидуальное лечение. Примерно такая же ситуация **с мануальной терапией**.

Модификации **ортопедической обуви** могут быть направлены на изменения биомеханики нижних конечностей и походки, признают специалисты ACR. Хотя подбор оптимальной обуви действительно может иметь большое значение для людей с ОА коленного и/или тазобедренного сустава, доступные исследования не позволяют утверждать, что это должна быть именно ортопедическая, а не просто правильно подобранная обувь. Это касается также специальных ортопедических стелек, гелевых вкладышей и т.п.

Критические моменты

Расхождение в рекомендациях ACR и ESCEO касаются в первую очередь внутрисуставных инъекций **гиалуроновой кислоты**. ESCEO указывает, что такое применение гиалуроновой кислоты может стать хорошей альтернативой НПВП как минимум при ОА коленного сустава, особенно у пожилых пациентов. При этом ESCEO подчеркивает, что эффективность доказана в многочисленных РКИ, метаанализах и клинической практике [27–29]. Эксперты ACR подчеркивают, что в предыдущих систематических обзорах действительно сообщалось о явных преимуществах инъекций гиалуроновой кислоты при ОА. Эти обзоры, однако, не приняли во внимание риск систематической ошибки отдельных первичных исследований. Проведенный ACR обзор показал, что польза была ограничена исследованиями с более высоким риском предвзятости: при ограничении испытаний с низким риском предвзятости метаанализ продемонстрировал, что величина эффекта инъекций гиалуроновой кислоты

по сравнению с инъекциями физиологического раствора приближается к нулю [30].

В остальном позиции американских и европейских экспертов совпадают: не следует применять **метотрексат, колхицин, бисфосфонаты и гидроксихлорохин** из-за высокого риска побочных эффектов при крайне сомнительной эффективности в случае ОА. То же касается таких методик, как внутрисуставное **введение стволовых клеток или плазмы, обогащенной тромбоцитами**. Также не рекомендуется, хотя и менее настоятельно, провоцирование воспалительных реакций за счет введения в связки раздражающих веществ (**пролотерапия**), внутрисуставное введение **ботулотоксина**, пероральный прием **рыбьего жира и витамина D**.

По поводу новых препаратов, таких как **ингибиторы фактора некроза опухоли и антагонисты рецептора интерлейкина-1**, ACR занимает осторожную позицию. Да, они были изучены в исследованиях с использованием подкожных и внутрисуставных путей введения, но эффективность не была продемонстрирована, в том числе при эрозивном ОА. Поэтому, учитывая их известные риски токсичности, настоятельно не рекомендуется их использование при любых видах ОА. Также следует отметить, считают специалисты ACR, что первоначальные наблюдения, посвященные использованию **антагонистов фактора роста нервов (анти-NGF)**, показывают, что могут иметь место значительные анальгетические преимущества, но все еще не решен вопрос безопасности. У небольшой группы пациентов, получавших эти препараты, произошло слишком быстрое разрушение суставов, что привело к ранней их замене. В результате **Управление Food and Drug Administration (FDA)** временно прекратило клинические испытания анти-NGF, но с тех пор испытания возобновились с продолжающимся сбором долгосрочных данных об эффективности и безопасности.

Поскольку ни один из этих препаратов не был одобрен для использования FDA, а более долгосрочные данные не были доступны во время обзора литературы, ACR не может дать рекомендации относительно использования анти-NGF-терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ

На очередном конгрессе ESCEO были обновлены прежние рекомендации на основании доказательной «Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций» (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE*) и новых систематических обзоров и метаанализов. Лечение больных ОА должно проводиться с использованием комбинации нефармакологических и фармакологических методов. Обновленный алгоритм лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины предлагает комплексный подход к лечению заболевания. Еще раз с помощью системы доказательств GRADE обосновывает необходимость назначения базисной терапии симптоматическими препаратами медленного типа действия для ОА (*Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis; SYSADOA*) уже на первом этапе лечения, с пошаговым назначением лекарственных препаратов, что, безусловно, будет полезным для практикующих врачей [31].

Проанализированы современные алгоритмы лечения ОА, предложенные Европейской антиревматической лигой (*European League Against Rheumatism; EULAR*), Международным обществом по изучению остеоартрита (*Osteoarthritis Research Society International; OARSI*), ACR и ESCEO. Согласно современным рекомендациям, лечение больных должно включать нефармакологические и фармакологические методы. Эксперты ESCEO обращают внимание на то, что в настоящее время немедикаментозные вмешательства при ОА недостаточно внедрены в практическое здравоохранение.

Базисная терапия ОА рассматривает не только вопросы эффективности и безопасности применения парацетамола, НПВП, но также и внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты и глюкокортикостероидов, а также вопросы обезболивания при выраженном болевом синдроме. По мнению экспертов, в качестве первого шага всем пациентам с ОА необходимо на длительный срок назначать высококачественный ХС и/или кристаллический ГС [32].

Если нет воспаления в суставах, целесообразны внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты (ГНК). При сопоставлении эффективности глюкокортикоидов (ГК) и ГНК отмечено, что ГК позволяют получить эффект в более короткие сроки, но инъекции ГНК обеспечивают гораздо более продолжительное улучшение (до 6–12 мес.) [33]. Накоплена достаточно большая доказательная база эффективности и безопасности применения внутримышечных инъекционных форм ХС и ГС как в монотерапии, так и в комбинации ХС + ГС. Более чем у 90% пациентов наблюдается эффективное обезболивание (снижение боли на 50% и более от исходного уровня). Эффект от применения пероральных комбинированных препаратов ХС + ГС наступает отсрочено, через 3–6 мес. [34]. К применению рекомендуются исключительно фармацевтические препараты ХС и ГС, изготовленные на очищенных стандартизированных фармацевтических формах

КОММЕНТАРИИ АВТОРОВ СТАТЬИ

Обсуждаемые рекомендации, несомненно, являются квинтэссенцией накопленных международных исследований и консенсусным мнением мировых лидеров проблемы. Однако особенности современной системы здравоохранения РФ требуют поиска оптимальных стратегий терапии, адаптированных к реалиям отечественной службы медицинской помощи. Противоречивость представленных рекомендаций, скорее, свидетельствует о практических

трудностях лечения ОА, в особенности генерализованных форм и ОА тазобедренного сустава. Поиск надежных и эффективных методик – дело будущих исследований и разработок.

В настоящее время стоит констатировать необходимость комплексных методов лечения, поскольку монотерапия одним препаратом и/или немедикаментозным методом не демонстрирует существенных преимуществ и значимых клинических успехов терапии. Стоит шире использовать многокомпонентные программы немедикаментозных методов, а при назначении лекарственных средств следить за соотношением «польза – риск».

В отношении ХС и микрокристаллического ГС следует заметить, что ни одни рекомендации не исключают их использования в реальной клинической практике. Главной особенностью в принятии решения о назначении последних должны стать качество фармацевтической субстанции и накопленный локальный опыт их использования. Примером субстанций ХС и ГС надлежащего качества являются микрокристаллические субстанции, концентрированные до 99% действующего вещества («Биоиберики, С.А.У., Испания»): ХС в составе препарата Хондрогард; ГС в составе препарата Сустагард Артро («Сотекс»).

ВЫВОДЫ

В целом рекомендации ACR 2019 г. по лечению ОА основаны на наилучших доступных доказательствах пользы, безопасности и переносимости физических, образовательных, поведенческих, психосоциальных, психических и фармакологических вмешательств. А также на основе консенсусного суждения клинических экспертов, совпадающего по большинству пунктов и с позицией ESCEO, на которую ориентируются и в нашей стране. Используемый как ACR, так и ESCEO подход GRADE предоставляет всеобъемлющую, четкую и прозрачную методологию

для разработки рекомендаций по ведению пациентов ОА. Выбор любого индивидуального или группового метода может варьировать в зависимости от течения заболевания или от предпочтений самого пациента, оптимальный состав терапии достигается путем совместного принятия решений как врачом, так и пациентом.

Эффективных и безопасных модифицирующих заболевание методик и лекарств для ОА пока что найти не удалось, хотя множество клинических исследований (КИ) находятся в фазах II и III, что может означать либо изменение, либо дополнение информации в данных рекомендациях. Важные направления исследований включают в себя получения более полного понимания оптимальных типов упражнений и модификаций, которые следует использовать в зависимости от локализации и тяжести заболевания, изучение интенсивности упражнений, которая была бы оптимальной для данного человека, подбор оптимальной обуви для пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, проведение строгих РКИ для вариантов физической модальности в ОА для рук, оценку более широкого спектра результатов, включая оценку оптимального использования пероральных, топических и инъекционных лекарств по отдельности и в сочетании для лучшего понимания роли интегративной медицины, включая массаж, фитопрепараты, а также новые ЛС с потенциально отличными механизмами действия для профилактики и лечения ОА различной локализации.

Таким образом, обновленный алгоритм лечения больных ОА на основании принципов доказательной медицины предлагает комплексный подход к лечению ОА с помощью системы доказательств GRADE, обосновывает необходимость назначения базисной терапии препаратами SYSADOA уже на первом этапе лечения, с пошаговым назначением лекарственных препаратов, что, безусловно, будет полезным для практикующих врачей [31]. Обновленные

рекомендации OARSI и ESCEO по терапии ОА еще раз подтвердили, что лечение должно включать комбинацию нефармакологических

и фармакологических методов [32]. В качестве первого этапа фармакотерапии рабочая группа ESCEO обосновывает необходимость

длительного назначения базисной терапии препаратами SYSADOA [31–35].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cisternas M.G., Murphy L., Sacks J.J., Solomon D.H., Pasta D.J., Helmick C.G. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):574–580. doi: 10.1002/acr.22721.
- Forget P. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–1658. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
- Murphy L., Schwartz T.A., Helmick C.G., Renner J.B., Tudor G., Koch G. et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2008;59(9):1207–1213. doi: 10.1002/art.24021.
- Murphy L.B., Helmick C.G., Schwartz T.A., Renner J.B., Tudor G., Koch G.G. et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(11):1372–1379. doi: 10.1016/j.joca.2010.08.005.
- Qin J., Barbour K.E., Murphy L.B., Nelson A.E., Schwartz T.A., Helmick C.G. et al. Lifetime risk of symptomatic hand osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1204–1212. doi: 10.1002/art.40097.
- Nuesch E., Dieppe P., Reichenbach S., Williams S., Iff S., Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*. 2011;342(2):1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
- Хитров Н.А. Остеоартроз. *Медицинский совет*. 2011;(11–12):132–139. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18751359&>.
- Bruyere O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C. et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149–162. doi: 10.1002/acr.24131.
- Martel-Pelletier J., Farran A., Montell E. et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277–4289. doi: 10.3390/molecules20034277.
- Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *International Journal of Rheumatology*. 2011;2011:969012. doi:10.1155/2011/969012.
- Honvo G., Bruyère O., Geerinck A., Veronese N., Reginster J.-Y. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w.
- Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4):S3–11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
- Bruyère O., Cooper C., Al-Daghri N.M., Dennison E.M., Rizzoli R., Reginster J.Y. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(2):111–117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1.
- Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г. и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутри суставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2018;12(2):44–49. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49.
- Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *РМЖ*. 2018;4(II):47–54. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulyaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralynogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/.
- Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartil*. 2010;18(4):476–499. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.011.
- Bjorndal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11(2):125–138. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013.
- Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007;56(2):555–567. doi: 10.1002/art.22371.
- Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251–256. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
- Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113–2123. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113.
- Pontes C., Marsal J.R., Elorza J.M., Aragón M., Prieto-Alhambra D., Morros R. Analgesic use and risk for acute coronary events in patients with osteoarthritis: a population-based, nested case-control study. *Clinical Therapeutics*. 2018;40(2): 270–283. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.011.
- Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В. Эффективность лечения глюкозамин сульфатом (Сустагард Артро) больных остеоартритом в поликлинических условиях. *Фарматека*. 2016;(13):21–25. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27182436>.
- Громова О.А., Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Рудаков К.В. О безопасности применения глюкозамина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):75–83. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190309.

25. Bruyere O., Cooper C., Al-Daghri N.M., Dennison E.M. et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2017;30(2):111-117. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1.
26. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
27. Maheu E., Rannou F., Reginster J.Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):28-33. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.008.
28. Cooper C., Rannou F., Richette P., Bruyere O., Al-Daghri N. et al., Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(9):1287-1296. doi: 10.1002/acr.23204.
29. Pelletier J.P., Raynaud J.P., Abram F., Dorais M., Delorme P., Martel-Pelletier J. Exploring determinants predicting response to intra-articular hyaluronic acid treatment in symptomatic knee osteoarthritis: 9-year follow-up data from the Osteoarthritis Initiative. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):40. doi: 10.1186/s13075-018-1538-7.
30. Rutjes A.W., Jüni P., da Costa B.R., Trelle S., Nuesch E., Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(3):180-191. doi: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473.
31. Алексеева Л.И. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ.* 2019;(4):2-6. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=38502084>.
32. Лиля А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;11(II):48-52. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy/
33. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
34. Шавловская О.А., Романов И.Д., Артеменко А.Р. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;11(1):6-12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/bolevoiy_sindrom/Lechenie_nespecificheskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciy_inyekcionnyh_form_hondroprotektorov/.
35. Наумов А.В., Ховасова Н.О., Мороз В.И., Ткачева О.Н., Шавловская О.А. Клиническое значение и возможности терапии остеоартрита у пациентов со старческой астенией. *Терапевтический архив.* 2019;91(12):42-48. doi: 10.26442/0040366.0.2019.12.000487.



**МЕДИЦИНСКИЙ
СОВЕТ**

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

 www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА
С УДОБНЫМ ПОИском
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ
К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

Тел.: 8 495 780 3425
khitrov@remedium.ru