

Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов)

Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н.,
Филатова Е.С., Нестеренко В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) — популярная в России инъекционная форма медленно действующего симптоматического средства (МДСС) для лечения остеоартрита (ОА). До настоящего времени в нашей стране не проводились масштабные исследования ГПК в реальной клинической практике.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность ГПК при лечении ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Проведено многоцентровое наблюдательное неинтервенционное исследование, в котором оценивалась эффективность ГПК (препарат Румалон®, курс внутримышечных инъекций 3 раза в неделю, всего 25 инъекций). Исследуемую группу составили 2955 пациентов (возраст $61,4 \pm 11,8$ года, женщины — 75,4%) с ОА коленного сустава (КС), тазобедренного сустава (ТБС) и генерализованным ОА (ГОА) с преобладающей неэффективностью пероральных МДСС, умеренной/выраженной болью и необходимостью регулярного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). 414 (14%) больных получали комбинацию ГПК и дилацеина 100 мг/сут. Оценивались динамика боли при движении, боли в покое, функциональных нарушений (по числовой рейтинговой шкале 0–10), а также потребность в приеме НПВП через 12 нед после начала курса ГПК.

Результаты и обсуждение. 98,5% больных закончили курс лечения ГПК. На фоне терапии снизилась интенсивность боли в покое с 4 [3; 5] до 1 [0; 2], боли при движении — с 6 [5; 7] до 2 [1; 3], выраженность функциональных нарушений с 5 [4; 6] до 1 [0; 3]. Число пациентов с хорошим ответом на терапию (уменьшение выраженности симптома $\geq 50\%$) в отношении боли в покое составило 55,6%, боли при движении — 53,5%, нарушения функции — 50,8%. Прекратили прием НПВП 68,1% больных. Комбинация ГПК и дилацеина была более эффективна, чем монотерапия ГПК: число больных с уменьшением боли при движении $\geq 50\%$ составило 62,8 и 54,3% соответственно ($p < 0,001$). Переносимость ГПК была хорошей. На фоне лечения у 0,3% больных отмечались кожные аллергические реакции, у 0,37% — умеренная боль в области инъекций, у 8% — неблагоприятные реакции (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта и у 6% — НР со стороны сердечно-сосудистой системы (вероятно, связанные с приемом НПВП). Серьезных НР, угрожавших жизни и потребовавших госпитализации, не выявлено.

Заключение. ГПК позволяет успешно контролировать основные симптомы ОА КС, ОА ТБС и ГОА, уменьшая боль, функциональные нарушения и потребность в НПВП. Комбинация ГПК и дилацеина более эффективна, чем монотерапия ГПК. Терапия ГПК хорошо переносится и очень редко вызывает НР.

Ключевые слова: остеоартрит; гликозаминогликан-пептидный комплекс; дилацеин; нестероидные противовоспалительные препараты; реальная клиническая практика; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). Современная ревматология. 2020;14(2):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83

Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction)

**Alekseeva L.I., Karateev A.E., Pogozheva E. Yu., Amirdzanova V.N.,
Filatova E.S., Nesterenko V.A.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) is a popular injectable extended-release symptomatic agent (ERSA) in Russia for the treatment of osteoarthritis (OA). To date, no large-scale studies of GPC used in real clinical practice have been conducted in our country.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of GPC in the treatment of OA in real clinical practice.

Patients and methods. A multicenter observational non-interventional study was performed to evaluate the efficacy of GPC (Rumalon®, a cycle of intramuscular injections thrice weekly; a total of 25 injections). A study group consisted of 2,955 patients (75.4% female) aged 61.4±11.8 years) with knee and hip OA, and generalized OA (GOA) with the previous inefficacy of oral ERSAs, moderate/severe pain, and the need for regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). 414 (14%) patients received a GPC and diacerein combination 100 mg/day. The investigators assessed the dynamics of pain during movement and at rest, functional disorders (on a numeric rating scale (NRS) of 0–10), as well as the need for NSAIDs at 12 weeks after starting the GPC cycle.

Results and discussion. 98.5% of the patients completed their GPC treatment cycle. The therapy decreased the intensity of pain at rest from 4 [3; 5] to 1 [0; 2] and during movement from 6 [5; 7] to 2 [1; 3] and reduced the severity of functional disorders from 5 [4; 6] to 1 [0; 3]. The number of patients with a good response to therapy (a ≥50% decrease in symptom severity) for pain at rest and during movement was 55.6 and 53.5%, respectively; and for functional disorders was 50.8%. 68.1% of patients stopped taking NSAIDs. The GPC and diacerein combination was more effective than GPC monotherapy: the number of patients with a ≥50% decrease in movement pain was 62.8 and 54.3%, respectively ($p < 0.001$). GPC was well tolerated. During treatment, there were skin allergic reactions (0.3%), moderate injection-site pain (0.37%), and adverse reactions (ARs) related to the gastrointestinal tract (8%) and cardiovascular system (6%) (which were likely to be caused by NSAIDs). There were no serious ARs that were life-threatening and required hospitalization.

Conclusion. GPC allows successful control of the main symptoms of knee and hip OA and GOA, by reducing pain, and those of functional disorders, and the need for NSAIDs. The GPC and diacerein combination is more effective than GPC monotherapy. GPC therapy is well tolerated and very rarely causes ARs.

Keywords: osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex; diacerein; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; real clinical practice; efficacy; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Alekseeva LI, Karateev AE, Pogozeva EYu, et al. Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: A follow-up study of pain relief and local symptom reduction). *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):76–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83

Остеоартрит (ОА) — самое распространенное заболевание суставов, причина страданий и потери трудоспособности сотен миллионов людей [1, 2]. Это заболевание отмечается примерно у каждого 10-го жителя Земли, однако среди лиц старше 60 лет распространенность клинически выраженного ОА значительно выше и достигает 30% [3]. Согласно результатам глобального исследования бремени болезней в 2017 г., ОА занимает 11-е место среди всех нозологических форм, вызывающих инвалидизацию [4]. По данным недавно опубликованного исследования британских эпидемиологов, заболеваемость ОА составляет 6,8 на 1000 человек в год (95% доверительный интервал, ДИ 6,7–6,9), а его общая распространенность — 10,7% (95% ДИ 10,7–10,8%) [3]. С.О. Schmidt и соавт. [5], изучавшие частоту и причины хронической скелетно-мышечной боли в популяции Германии (опрос и обследование 101 779 жителей 20–75 лет), выявили клинически выраженный ОА в 20,6% случаев. По данным российского эпидемиологического исследования, частота ОА в нашей стране составляет около 13% [6].

ОА характеризуется хронической болью, прогрессирующим нарушением функции суставов, усугубляет течение коморбидных заболеваний, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы (ССС) [1, 2, 7]. По данным серии популяционных исследований, пациенты с ОА имеют более высокий риск угрожающих жизни кардиоваскулярных катастроф (инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти) по сравнению с общей популяцией [8–10]. Причинами этого являются негативная реакция макроорганизма на хроническую боль, метаболические и психоэмоциональные нарушения, гиподинамия и хроническое низкоинтенсивное (low-grade) воспаление, сопровождающиеся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, факторов роста и хемокинов [1, 7, 11].

Разработка новых и оптимизация уже существующих подходов к лечению ОА является весьма актуальной медицинской и социальной задачей [1, 2]. Среди методов фармакотерапии при этом заболевании ведущую позицию занимает применение так называемых медленно действующих симптоматических средств (МДСС), эффект которых носит многоплановый характер и связан с подавлением хронического суставного воспаления, опосредованного механическим стрессом, снижением выработки цитокинов, медиаторов воспаления и факторов роста, уменьшением активности матриксных металлопротеиназ, стимуляцией синтеза эндогенных гликозаминогликанов и др. Пероральные МДСС (дицерин, хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои) рассматриваются сегодня как средства первой линии в комплексной терапии ОА [1, 12–14].

Разработана парентеральная форма МДСС, предназначенная для внутримышечных (в/м) инъекций, что, по мнению ряда экспертов, позволяет увеличить биодоступность действующего вещества, ускорить развитие эффекта и повысить приверженность пациентов лечению [15–18].

Одной из наиболее широко используемых в нашей стране инъекционных форм МДСС является гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК, Румалон®). После долгого перерыва этот препарат вновь вошел в российскую медицинскую практику, но уже в новом качестве. В настоящее время получены данные об успешном использовании ГПК при лечении ОА коленного сустава (КС) и хронической неспецифической боли в спине (НБС) [19]. Однако результаты этих исследований носят ограниченный характер и не позволяют в полной мере судить об эффективности и безопасности ГПК при широком использовании в повседневной клинической работе.

Для изучения данного вопроса проведено наблюдательное многоцентровое исследование использования терапии ГПК в реальной клинической практике.

Цель настоящей работы – изучение эффективности и безопасности ГПК у пациентов с ОА в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при лечении остеоартрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов) представляет собой простое наблюдательное неинтервенционное исследование, в котором проводился ретроспективный анализ результатов применения ГПК у больных ОА. Исследуемую группу составили 2955 больных ОА, соответствовавших *критериям включения*: возраст ≥ 18 лет; достоверный диагноз ОА КС или ОА тазобедренных суставов (ТБС) либо генерализованного ОА (ГОА) на основании критериев, рекомендованных Ассоциацией ревматологов России (критерии American College of Rheumatology, ACR). Под ГОА подразумевался ОА с поражением не менее трех групп суставов (КС, ТБС, суставы кистей); умеренная или выраженная боль на момент осмотра (≥ 4 балла по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10, где 0 – отсутствие симптома, 10 – симптом выражен настолько сильно, насколько можно себе представить); необходимость в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП); неэффективность предшествующей терапии пероральными МДСС (сохранение или появление умеренной/выраженной боли на фоне приема этих препаратов на протяжении не менее 2 мес или после окончания такой терапии, проводившейся не более чем за 1–2 мес до включения в исследование); наличие показаний для лечения ГПК (по мнению лечащего врача и в соответствии с инструкцией фирмы-производителя).

Критерии исключения: непереносимость компонентов ГПК; наличие выраженного синовита, требующего локального введения глюкокортикоидов (ГК); тяжелая функциональная недостаточность и/или коморбидная патология, препятствующая проведению курса лечения ГПК и повторным визитам для оценки его результатов.

Клиническая характеристика обследованных представлена в табл. 1. Преобладали женщины среднего и пожилого возраста, преимущественно с ОА КС, с длительностью болезни около 6 лет, со II рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence. Большая часть пациентов имела коморбидные заболевания, прежде всего со стороны ССС:

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОА (n=2955)
Table 1. Clinical characteristics of OA patients (n=2955)

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	75,4/24,6
Возраст, годы, $M \pm \sigma$ Число лиц ≥ 65 лет, %	61,4 \pm 11,8 40,8
ИМТ, кг/м ² , $M \pm \sigma$ ИМТ ≥ 30 , %	28,1 \pm 5,6 29,2
Курение, %	19,5
Диагноз, %: ОА КС ОА ТБС ГОА ОА других локализаций (кистей, стоп, локтевых, плечевых суставов)	52,8 18,2 24,6 4,4
Длительность болезни, годы, Me [25-й; 75-й перцентили] Длительность болезни > 5 лет, %	6,0 [3,0; 10,0] 67,1
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, %: I II III IV	12,1 60,5 23,8 3,6
Выраженность по ЧРШ, Me [25-й; 75-й перцентили]: боль при движении боль в покое нарушение функции	6 [5; 7] 4 [3; 5] 5 [4; 6]
Синовит коленного сустава, %	40,0
Болезненность пораженных суставов при пальпации и/или пассивных движениях, %	85,7
Признаки энтезита коленного сустава, %	41,5
Коморбидные заболевания и состояния, %: язвенный анамнез АГ ИБС инфаркт миокарда ишемический инсульт хроническая болезнь почек СД	9,9 56,3 22,5 3,2 2,2 6,6 20,3

56,3% – артериальную гипертензию (АГ), 22,5% – ишемическую болезнь сердца (ИБС), 20,3% – сахарный диабет (СД) 2-го типа, 6,6% – хроническую болезнь почек, 5,4% перенесли кардиоваскулярные катастрофы. Диагноз коморбидных заболеваний устанавливали на основании анамнеза и опроса больных, не подтверждая специальным обследованием, поэтому столь высокая частота серьезных заболеваний (прежде всего, ИБС и СД) может быть связана с гипердиагностикой.

Все пациенты получали стандартный курс лечения ГПК в соответствии с инструкцией фирмы-производителя: препарат Румалон® в/м 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день, затем по 1 мл 3 раза в неделю (всего 25 инъекций). Поскольку исследование носило наблюдательный неинтервенционный характер, врачи могли использовать по показаниям другие терапевтические подходы, в частности физиотерапевтические методы, внутрисуставное (в/с) введение ГК, назначение пероральных МДСС, в частности был рекомендован диацереин (Диафлекс®).

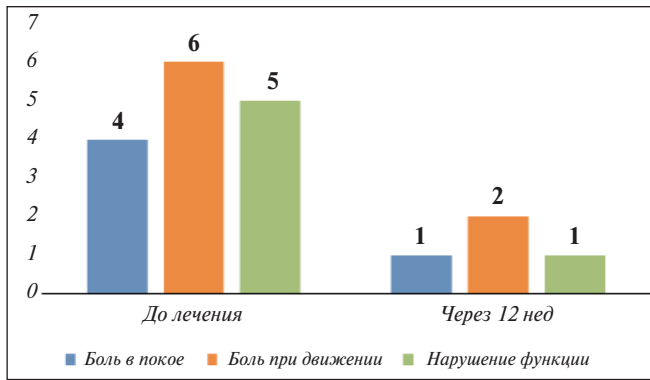


Рис. 1. Динамика боли и нарушения функции (ЧРШ 0–10) на фоне лечения ГПК (n=2955; 12 нед)

Fig. 1. The dynamics of pain and functional disorders (NRS scores of 0–10) during GPC treatment (n=2955; 12 weeks)

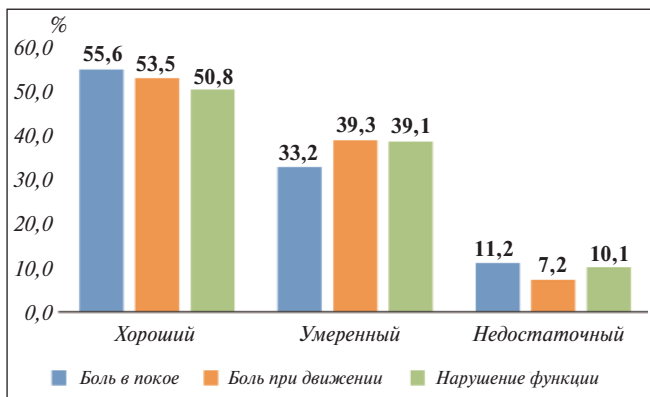


Рис. 2. Число пациентов с хорошим (>=50%), умеренным (20–50%) и недостаточным (<20%) ответом на терапию

Fig. 2. The number of patients with good (>=50%), moderate (20–50%), and insufficient (<20%) responses to therapy

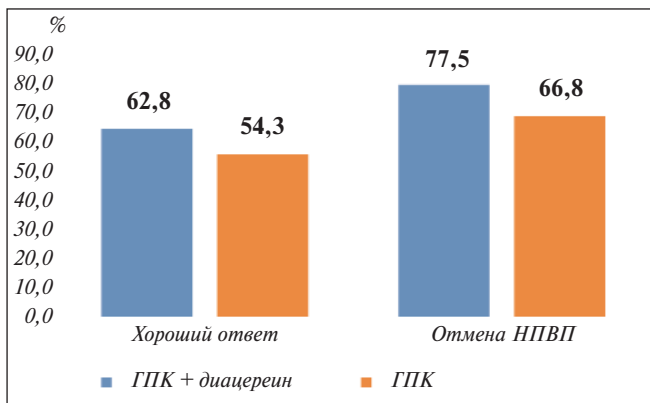


Рис. 3. Сравнение эффективности комбинации ГПК + диацереин (n=414) и монотерапии ГПК (n=2541)

Fig. 3. Comparison of the efficacy of GPC + diacerein combination (n=414) and GPC monotherapy (n=2541)

Эффективность лечения оценивали через 3 мес после первого визита (через 4 нед после завершения курса в/м инъекций ГПК): по динамике выраженности боли при движении и в покое, а также нарушения функции (по ЧРШ 0–10); по снижению частоты локальных симптомов: боли при пальпации, боли при пассивных движениях в суставах,

синовита (для коленного сустава – припухлость, положительный симптом баллотирования надколенника), энтезопатии (локальная болезненность в области прикрепления коллатеральных связок КС, в препателлярной области, в области гусиной лапки, в области *trochanter major*); по снижению потребности в НПВП.

Дополнительно определяли число пациентов с различным ответом на лечение в отношении боли в покое, при движении и нарушения функции: хороший ответ – улучшение $\geq 50\%$, умеренный – улучшение 20–50% и плохой – улучшение $< 20\%$. Также оценивали факторы, которые влияли на эффективность терапии ГПК.

Для оценки безопасности ГПК учитывали все неблагоприятные реакции (НР), возникшие в период лечения и последующего наблюдения (3 мес).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и анонимную обработку личной информации. Полученные данные заносили в специальную исследовательскую карту, которая заполнялась по результатам каждого законченного случая с использованием сведений, отмеченных врачом в амбулаторной карте/истории болезни. Информация из исследовательских карт стала основой для формирования единой компьютерной базы данных и проведения дальнейшего статистического анализа.

Для математической обработки данных применяли программу SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры – в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, при сравнении качественных параметров – точный тест Фишера. Оценка влияния различных факторов на возможность достижения хорошего ответа на терапию проводилась путем определения отношения шансов (ОШ) и статистической значимости различий с помощью точного теста Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Полный курс лечения ГПК закончили 98,5% пациентов (n=2911). Лечение было прервано из-за возникших аллергических реакций у 9 (0,3%) больных, еще 35 (1,2%) пациентов вышли из-под наблюдения или отказались от продолжения лечебного курса по немедицинским причинам. Помимо ГПК и НПВП, 14,0% больных принимали диацереин по 100 мг/сут, 3,3% – миорелаксанты, 15,0% получали физиотерапию. Из-за сохраняющегося или возникшего синовита КС 2,8% пациентов было выполнено в/с введение ГК.

На фоне терапии у большинства пациентов отмечалось выраженное улучшение. Так, через 12 нед лечения интенсивность боли в покое снизилась с 4 [3; 5] до 1 [0; 2], или на 74,1 \pm 28,1%, интенсивности боли при движении – с 6 [5; 7] до 2 [1; 3], или на 64,5 \pm 24,6%, функциональная недостаточность – с 5 [4; 6] до 1 [0; 3], или на 67,6 \pm 28,9% (рис. 1). Более половины пациентов имели хороший ответ на терапию – уменьшение интенсивности боли в покое, боли при движении и функциональных нарушений $\geq 50\%$ от исходного уровня (рис. 2). Через 12 нед число больных с синовитом КС снизилось с 40,0 до 2,7% ($p < 0,001$), с болезненностью при пальпации или пассивных движениях в пораженных суставах – с 85,7 до 8,8% ($p < 0,001$), с признака-

ми энтезита – с 41,5 до 4,5% ($p < 0,001$). Существенное улучшение, которое наблюдалось у большинства пациентов, привело к значительному снижению потребности в НПВП: через 12 нед 68,1% больных прекратили прием этих препаратов.

Комбинированное лечение ГПК и диацереином оказалось более эффективным, чем монотерапия ГПК (рис. 3). Вероятность хорошего ответа (уменьшение боли при движении $\geq 50\%$) при использовании комбинации этих препаратов была значительно выше: ОШ – 1,418 (95% ДИ 1,145–1,757), $p < 0,001$.

Применение физиотерапевтических методов и лечебной физкультуры (точный характер использованных методик не уточнялся) не влияло на результаты лечения.

Эффективность лечения не различалась у больных ОА КС и ОА ТБС – хороший ответ на терапию ($\geq 50\%$ уменьшение боли при движении) зафиксирован у 58,5 и 57,5% пациентов соответственно ($p = 0,723$), однако при ГОА результат лечения был хуже – хороший ответ получен лишь в 48,8% случаев ($p < 0,001$ по сравнению с ОА КС и $p = 0,002$ по сравнению с ОА ТБС). Аналогично снижение потребности в НПВП статистически значимо не различалось при ОА КС и ОА ТБС – 71,8 и 67,9% пациентов ($p = 0,059$), но было меньше при ГОА – 61,1% ($p < 0,001$ по сравнению с ОА КС и $p = 0,029$ по сравнению с ОА ТБС).

Переносимость терапии была хорошей. Как отмечено выше, у 9 больных развилась кожная аллергическая реакция, что стало причиной прекращения терапии ГПК. Однако мы не можем точно сказать, с чем было связано развитие аллергических реакций, поскольку все пациенты с этими НР, помимо ГПК, получали НПВП. У 11 (0,37%) пациентов наблюдалась умеренно выраженная боль в месте в/м инъекции ГПК, однако это не стало причиной прерывания лечебного курса. У 8,0% пациентов возникли НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – диспепсия, изжога, запор или диарея, у 6,0% – НР со стороны ССС (преимущественно АГ). Эти НР скорее были связаны с использованием НПВП. НР со стороны ЖКТ, в зависимости от их характера, были купированы с помощью ингибиторов протонной помпы, прокинетики или противодиарейных средств, НР со стороны ССС – назначением или коррекцией антигипертензивной терапии. Серьезных НР, угрожающих жизни пациентов и потребовавших госпитализации, не отмечено.

Мы проанализировали влияние ряда факторов, таких как пол, возраст ≥ 65 лет, избыточная масса тела (индекс массы тела, ИМТ ≥ 30 кг/м²), III–IV рентгенологическая стадия ОА по Kellgren–Lawrence, длительность болезни более 5 лет, а также наличие СД 2-го типа, на результаты применения ГПК у больных ОА. Для этого мы оценили связь частоты хорошего ответа на лечение ($\geq 50\%$ уменьшения боли при движении) при наличии и отсутствии этих факторов с показателем ОШ (табл. 2). Было установлено, что возраст ≥ 65 лет и избыточная масса тела ассоциировались с менее значимым ответом на терапию ГПК. Другие факторы не влияли на результат лечения.

Таблица 2. Факторы, влиявшие на результаты лечения (достижение $\geq 50\%$ уменьшения боли при движении) у пациентов с ОА
Table 2. Factors influencing treatment results (achieving a $\geq 50\%$ reduction in pain during movement) in OA patients

Фактор	ОШ (95% ДИ)	p
Женский пол	1,024 (0,865–1,212)	0,797
Возраст ≥ 65 лет	0,851 (0,735–0,987)	0,035
ИМТ ≥ 30 кг/м ²	0,835 (0,712–0,979)	0,028
Рентгенологическая стадия III–IV по Kellgren–Lawrence	0,920 (0,778–1,089)	0,345
Длительность ОА > 5 лет	1,039 (0,891–1,213)	0,636
СД 2-го типа	0,910 (0,760–1,090)	0,311

Обсуждение. Согласно полученным данным, ГПК оказался эффективным при ОА любой локализации: ОА КС, ОА ТБС и ГОА. Подавляющее большинство пациентов имели хороший или умеренный ответ на лечение, причем интенсивность боли в суставах (как при движении, так и в покое), а также выраженность функциональных нарушений снизились в среднем более чем на 60% по сравнению с исходным уровнем. Благоприятный эффект терапии подтверждает и уменьшение локальных симптомов (синовита КС, локальной болезненности, признаков энтезита), а также существенное снижение потребности в НПВП. Важно отметить, что в в/с инъекциях ГК (которые могут рассматриваться как своеобразный маркер неэффективности терапии) нуждались лишь 2,8% пациентов.

Конечно, данные открытых наблюдательных исследований, к числу которых относится ГЛАДИОЛУС, следует рассматривать с определенными ограничениями. Клинические испытания, основанные на открытом дизайне, обычно демонстрируют лучшие результаты, чем работы, спланированные с соблюдением положений доказательной медицины, – двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) [20–22]. В то же время имеется достаточно обширная доказательная база эффективности ГПК при ОА, которая подтверждает наши результаты. Недавно мы провели обзор международных и российских исследований, в которых оценивались эффект и безопасность этого лекарственного средства [19]. Так, имеется пять РКИ длительностью от 12 мес до 16 лет ($n = 836$), в которых сравнивалось действие ГПК и плацебо в отношении боли, функции и общего состояния здоровья у больных ОА КС и ОА ТБС [23–27]. В трех из этих работ было показано статистически достоверное преимущество ГПК по влиянию на основные симптомы ОА. В нашей стране было проведено четыре открытых клинических исследования эффективности ГПК при ОА КС и ТБС продолжительностью от 3 мес до 3 лет ($n = 353$), в которых также показано благоприятное симптоматическое действие ГПК [28–31].

Важным результатом нашей работы можно считать подтверждение хорошей переносимости ГПК в реальной клинической практике. При использовании этого препарата было отмечено всего 0,3% случаев аллергических реакций, причем точно установить их связь с применением ГПК (учитывая прием других лекарственных средств) не представляется возможным. При этом локальная НР – умеренно выраженная боль в области инъекции – была отмечена

лишь у 0,37% пациентов. Следует учесть, что за время исследования ГЛАДИОЛУС 2911 пациентов, закончивших полный курс терапии ГПК, суммарно получили 72 775 в/м инъекций.

Хорошая локальная переносимость является принципиальным достоинством ГПК. По данным производителя препарата, к 1989 г. ГПК ежегодно использовали до 1 млн пациентов в мире. Частота НР, в основном локальных, не превышала 3–4 случаев на 100 тыс. пациентов в год. Серьезные осложнения не отмечались даже на фоне многолетнего повторного применения курсов ГПК [32]. Например, V. Rejholec и M. Kralova [26] при наблюдении в течение 16 лет когорты из 112 больных ОА ТБС, регулярно получавших ГПК, не зафиксировали ни одного осложнения, которое можно было бы связать с инъекциями этого препарата. Интересно, что каждый пациент в этом исследовании в среднем получил 700 в/м инъекций, а общее число инъекций в основной группе составило около 80 тыс. Авторы указали, что за все время не наблюдали ни одного случая прерывания лечения Румалоном из-за непереносимости (субъективной или объективной) [26].

В 5-летнем РКИ, проведенном K. Pavelka и соавт. [27], в котором принимало участие 394 пациента, частота НР при использовании ГПК была ниже, чем при назначении плацебо (в/м инъекции физиологического раствора). При этом суммарное число в/м инъекций ГПК в группе активной терапии составило около 27 тыс. Общее число местных НР при использовании ГПК было равно 8, плацебо – 10; болезненность в области инъекции отмечена в 5 и 19 случаях соответственно, т. е. почти в 4 раза чаще при применении плацебо.

В нашем исследовании тоже редко наблюдались системные НР со стороны ЖКТ (8%) и ССС (6%). Этот факт представляется особенно важным, учитывая, что большинство пациентов имели коморбидные заболевания и исходно принимали НПВП. По-видимому, благоприятное действие на переносимость терапии оказало значительное снижение потребности в НПВП, прием которых является основной причиной развития серьезных лекарственных НР при ОА [33].

Полученные нами данные показали, что комбинированная терапия (в/м инъекции ГПК + пероральный прием диацереина) существенно улучшает результаты лечения: в этой группе число больных с уменьшением боли при движении $\geq 50\%$ составило 62,8%. Это может объясняться тем, что ГПК и диацереин имеют различные механизмы действия и способны взаимно потенцировать клинический эффект [34–37]. Представляется, что данное обстоятельство может

быть полезно для оптимизации тактики лечения ОА. Но, без сомнений, требуются специальные клинические исследования для подтверждения целесообразности совместного применения ГПК и диацереина.

Результаты применения ГПК не различались у больных ОА КС и ОА ТБС, но были менее успешными при ГОА. Это может быть связано с более тяжелым течением данной формы ОА, которая характеризуется поражением суставов различных групп, выраженной энтезопатией, множественными источниками болевых ощущений и быстрыми темпами прогрессирования структурных изменений [38–40].

Проведенный анализ продемонстрировал, что пожилой возраст и избыточная масса тела ассоциируются с меньшей эффективностью терапии ГПК. Негативное влияние пожилого возраста может быть вызвано тем, что пациенты старшей возрастной группы дольше страдают ОА и имеют более выраженные структурные изменения пораженных суставов. В то же время с возрастом отчетливо замедляются репаративные процессы и нарушается регуляция локального воспаления, ассоциированного с механическим стрессом. Суммарное влияние этих факторов способно снизить эффективность терапии ОА [41, 42]. Хорошо известна также негативная роль избыточной массы тела в развитии и прогрессировании ОА. Здесь имеют значение и повышение механической нагрузки на пораженные суставы, и метаболические нарушения, связанные с гиперпродукцией адипокинов и системной воспалительной активностью. Вероятно, общее воздействие данных патологических механизмов может поддерживать обострение ОА и уменьшать действенность терапевтических мероприятий [43, 44].

Заключение. Таким образом, применение ГПК позволяет успешно контролировать основные клинические проявления ОА различной локализации. ГПК отличается хорошей переносимостью в реальной клинической практике, в том числе у больных с серьезными коморбидными заболеваниями. Использование ГПК существенно снижает потребность в НПВП, а значит, уменьшает риск развития угрожающих НР со стороны ЖКТ, ССС и почек, характерных для этих препаратов. Комбинация ГПК и диацереина может быть более эффективна, чем монотерапия ГПК, что позволяет рассматривать сочетанное использование этих препаратов как способ повышения эффективности лечения при более тяжелом, прогрессирующем течении ОА. Необходимы новые, хорошо организованные клинические исследования для уточнения терапевтического потенциала ГПК (в том числе в комбинации с диацереином) в комплексной терапии ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *Русский медицинский журнал.* 2019;(11):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international recommendations. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2019;(11):48-52. (In Russ.).]
2. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Med Clin North Am.* 2020 Mar;104(2):293-311. doi: 10.1016/j.mcna.2019.10.007. Epub 2019 Dec 18.
3. Swain S, Sarmanova A, Mallen C, et al. Trends in incidence and prevalence of osteoarthritis in the United Kingdom: findings from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Osteoarthritis Cartilage.* 2020 Mar 14. pii: S1063-4584(20)30918-3. doi: 10.1016/j.joca.2020.03.004. [Epub ahead of print]
4. James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet.* 2018 Nov 10;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Epub 2018 Nov 8.
5. Schmidt CO, Günther KP, Goronzy J, et al. Frequencies of musculoskeletal symp-

- toms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020 Apr;63(4):415-25. doi: 10.1007/s00103-020-03110-1
6. Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;(1):32-9. (In Russ.)].
7. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):3-6. Epub 2019 Oct 14.
8. Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018 Dec 1;47(6):1821-9. doi: 10.1093/ije/dyy187
9. Liu Q, Niu J, Li H, et al. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Walking Disability, NSAIDs Use and All-cause Mortality: Population-based Wuchuan Osteoarthritis Study. *Sci Rep*. 2017 Jun 12; 7(1):3309. doi: 10.1038/s41598-017-03110-3
10. Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014 Mar 7;9(3):e91286. doi: 10.1371/journal.pone.0091286. eCollection 2014.
11. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm*. 2020 Mar 3;2020:8293921. doi: 10.1155/2020/8293921. eCollection 2020.
12. Ghouri A, Conaghan PG. Prospects for Therapies in Osteoarthritis. *Calcif Tissue Int*. 2020 Feb 13. doi: 10.1007/s00223-020-00672-9. [Epub ahead of print]
13. Bruyere O, Honvo G, Veronesi N, 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 Apr 30. pii: S0049-0172(19)30043-5. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
14. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashaevorova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
15. Насонова ВА. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2001;(3):157-62. [Nasonova VA. Diagnosis and treatment of elderly patients suffering from manifest osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;(3):157-62. (In Russ.)].
16. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Зайцева ЕМ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогад у пациентов с остеоартрозом. Фарматека. 2013;(7):58-62. [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the effectiveness, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Farmateka*. 2013;(7):58-62. (In Russ.)].
17. Имаметдинова ГР, Чичасова НВ. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. Русский медицинский журнал. 2016;(22):1481-8. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Chondroitin sulfate in diseases of the musculoskeletal system: effectiveness and safety from the standpoint of evidence-based medicine. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2016;(22):1481-8. (In Russ.)].
18. Шостак НА, Правдюк НГ, Клименко АА и др. Остеоартрит и ассоциированная патология — клинико-патогенетические взаимосвязи. Русский медицинский журнал. 2019;(11):44-7. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimenko AA, et al. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic relationships. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2019;(11):44-7. (In Russ.)].
19. Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2020; 58(1):91-6. [Karateev AE. Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):91-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2020-91-96
20. Jaillon P. Controlled randomized clinical trials. *Bull Acad Natl Med*. 2007 Apr-May; 191(4-5):739-56; discussion 756-8.
21. Nahin RL, Boineau R, Khalsa PS, et al. Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. *Mayo Clin Proc*. 2016 Sep;91(9):1292-306. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.06.007
22. Garattini S, Bertele V. Benefits, benefits, once more benefits... with no risk? Stop overlooking the harms of medicines. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018 Mar;74(3):373-5. doi: 10.1007/s00228-017-2378-0. Epub 2017 Nov 27.
23. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand J Rheumatol*. 1987;16(1):6-11. doi: 10.3109/03009747009165349
24. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin*. 1987;10(9):625-33. doi: 10.1185/03007998709112416
25. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE, et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin*. 1989;11(6):366-73. doi: 10.1185/03007998909110137
26. Rejholec V, Kralova M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. *Akt Rheumatol*. 1984;(9):139-48. doi: 10.1055/s-2008-1048133
27. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulfuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Sep; 8(5):335-42. doi: 10.1053/joca.1999.0307
28. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. Терапевтический архив. 1997;(5):64-6. [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Use of Rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997;(5):64-6. (In Russ.)].
29. Алексеева ЛИ, Бельская ГН, Каракулова ЮВ и др. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. Manage Pain. 2018;(2):3-7. [Alekseeva LI, Bel'skaya GN, Karakulova YuV, et al. Possibilities of pathogenetic treatment of chronic back pain. *Manage Pain*. 2018;(2):3-7. (In Russ.)].
30. Наумов АВ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Ховасова НО. Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС). Лечащий врач. 2018;(7):2-7. [Naumov AV, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Khovasova NO. Efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of exacerbations of chronic pain in osteoarthritis of the knee joints in comorbid patients (results of the observational DARTS program). *Lechashchii vrach*. 2018;(7):2-7. (In Russ.)].
31. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Лиля АМ и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита): дополненные данные. Consilium Medicum. 2018;20(9):51-7. [Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, et al. Therapeutic potential of the injectable form

- of glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis based on the results of the PRIMULA study (the use of Rumalon with Initially Low Success in the Treatment of osteoarthritis): updated data. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51-7. (In Russ.).
32. Schacht E, Roetz R. Answer: Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet*. 1989 Apr 29; 1(8644):963.
33. Cooper C, Chapurlat R, Al-Daghri N, et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):15-24. doi: 10.1007/s40266-019-00660-1
34. Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies. *J Rheumatol*. 2000 Feb;27(2):448-54.
35. Dean D, Muniz O, Rodriguez I, et al. Amelioration of lapine osteoarthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon). *Arthritis Rheum*. 1991 Mar;34(3):304-13.
36. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenecker H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Rep*. 2017 Jul 1;11:154-60. doi: 10.1016/j.bbrep.2017.06.006. eCollection 2017 Sep.
37. Da Silva MD, Cidral-Filho FJ, Winkelmann-Duarte EC, et al. Diacerein reduces joint damage, pain behavior and inhibits transient receptor potential vanilloid 1, matrix metalloproteinase and glial cells in rat spinal cord. *Int J Rheum Dis*. 2017 Oct; 20(10):1337-49. doi: 10.1111/1756-185X.12741. Epub 2015 Oct 20.
38. Nelson AE, Smith MW, Golightly YM, Jordan JM. «Generalized osteoarthritis»: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):713-20. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.12.007. Epub 2013 Dec 31.
39. Cooke TD. Pathogenetic mechanisms in polyarticular osteoarthritis. *Clin Rheum Dis*. 1985 Aug;11(2):203-38.
40. McGonagle D, Tan AL, Grainger AJ, Benjamin M. Heberden's nodes and what Heberden could not see: the pivotal role of ligaments in the pathogenesis of early nodal osteoarthritis and beyond. *Rheumatology* (Oxford). 2008 Sep;47(9):1278-85. doi: 10.1093/rheumatology/ken093. Epub 2008 Apr 4.
41. Nawai A, Leveille SG, Shmerling RH, et al. Pain severity and pharmacologic pain management among community-living older adults: the MOBILIZE Boston study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Dec;29(6):1139-47. doi: 10.1007/s40520-016-0700-9. Epub 2017 Feb 21.
42. Larsson C, Hansson EE, Sundquist K, Jakobsson U. Chronic pain in older adults: prevalence, incidence, and risk factors. *Scand J Rheumatol*. 2017 Jul;46(4):317-25. doi: 10.1080/03009742.2016.1218543. Epub 2016 Nov 25.
43. Courties A, Gualillo O, Berenbaum F, Sellam J. Metabolic stress-induced joint inflammation and osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov;23(11):1955-65. doi: 10.1016/j.joca.2015.05.016. Epub 2015 May 30.
44. Belluzzi E, El Hadi H, Granzotto M, et al. Systemic and Local Adipose Tissue in Knee Osteoarthritis. *J Cell Physiol*. 2017 Aug; 232(8):1971-1978. doi: 10.1002/jcp.25716. Epub 2017 Mar 3.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.03.2020/22.04.2020/25.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией Rompharm Company. Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Rompharm Company. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>

Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>

Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>

Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>

Благодарности.

Авторы выражают благодарность всем участникам исследования:

Тимушев А.А.	Ярославль, МЦ «Альфа»
Кушнерчук В.Н.	Ярославль, Ярославская областная клиническая больница, поликлиника
Машенко Л.В.	Ярославль, Областная поликлиника
Белова Е.В.	Ярославль, Клиническая больница № 8, поликлиника № 1
Абу Дан М.Ф.	Липецк, ГУЗ «Липецкая городская поликлиника №2»
Денисов И.Е.	Липецк, ГУЗ «Липецкая городская поликлиника №7»
Кияева О.А.	Липецк, ГУЗ «Липецкая городская поликлиника №1»
Киркова О.А.	Рязань, МСЧ МВД России по Рязанской области
Иешкина С.С.	Рязань, Поликлиника Рязанского областного клинического кардиологического диспансера
Борисенко А.С.	Рязань, Поликлиника №12
Комарова Н.А.	Тамбов, ГКБ им. Архиепископа Луки
Петрухин А.Н.	Котовск, ЦРБ
Пузанова Ю.Ю.	Тамбов, Поликлиника №6
Сизов М.Н.	Кохма, ОБУЗ ИО «Кохомская городская больница», поликлиника
Клетиков В.А.	Иваново, Поликлиника №2
Горев А.А.	Иваново, Поликлиника №2
Калинкина И.В.	Владимир, Поликлиника №5
Галышева Ю.А.	Иркутск, Поликлиника №9
Рачинская З.В.	Иркутск, Поликлиника РЖД
Осипок Н.В.	Иркутск, Поликлиника РЖД
Коржавина Л.А.	Омск, Кардиодиспансер
Коншу Н.В.	Омск, БУЗОО «Областная клиническая больница»
Погонченкова Д.А.	Томск, Поликлиника №3
Мозгалина О.В.	Томск, Консультативно-диагностический центр №1
Романов Т.А.	Томск, Тимирязевская ЦРБ
Истранен И.А.	Новосибирск, Городской центр клинической иммунологии, Городская клиническая поликлиника №1
Насонова О.Л.	Новосибирск, ГБУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №20»
Прозоров А.С.	Новосибирск, Госпиталь №3
Шемет В.Д.	Новосибирск, Городская поликлиника №29
Ховякова О.В.	Новосибирск, Городская поликлиника №21
Шитова Т.Т.	Красноярск, Межрайонная больница №2
Давиденко А.А.	Красноярск, Городская поликлиника №7
Борголова А.Н.	Улан-Уде, Городская поликлиника №21
Чукаев С.А.	Барнаул, Поликлиника РЖД
Кузнецова Н.В.	Барнаул, Городская поликлиника №11
Бубликов Д.С.	Барнаул, Городская поликлиника №1
Четверня Л.В.	Новокузнецк, Консультативно-диагностическая поликлиника ГКБ №1
Волкова О.В.	Уфа, Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн
Юшков И.Н.	Уфа, ГКБ №13
Хисамутдинова Э.А.	Уфа, Республиканский клинический госпиталь ветеранов войн
Ирназарова Г.А.	Уфа, ГБУЗ РБ «Поликлиника №32»
Мазлина Н.А.	Пермь, ГБУЗ ПК «Городская клиническая поликлиника №5», поликлиника №1
Миرونчева А.И.	Оренбург, ГКБ №1
Миронова Н.В.	Оренбург, ГКБ №5
Бобрикова Д.А.	Тюмень, ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1»
Шайсултанова Г.В.	Сургут, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №4»
Мутаева А.Т.	Сургут, БУ ХМАО-Югры «Сургутская городская клиническая поликлиника №3»
Иванова А.Н.	Санкт-Петербург, Пб ГБУЗ «Городская поликлиника №109», поликлиническое отделение №123
Бабенкова Л.Н.	Ломоносов, Городская поликлиника №122
Татьянченко А.Н.	Калининград, Поликлиника РЖД
Салимова М.М.	Санкт-Петербург, ГУЗ «Городская поликлиника №96»
Иванченко О.Л.	Архангельск, поликлиника Водников
Окере Э.У.	Архангельск, ГБУЗ ОА «Архангельская городская клиническая больница №4»
Новожилова И.А.	Вологда, БУЗ ВО «Вологодская поликлиника ГП№1»
Ширнин И.И.	Санкт-Петербург, Николаевская больница
Эрдынеева М.Э.	Санкт-Петербург, ГБУЗ «Городская поликлиника №21»

Кузовлев А.В.	Санкт-Петербург, ГБУЗ «Городская поликлиника №21»
Остроухова Н.В.	Санкт-Петербург, ГБУЗ «Городская поликлиника №107», поликлиническое отделение №103
Качалова И.Ю.	Токсово, ГБУЗ ЛО «Токсовская межрайонная больница»
Базевич Я.Л.	Брянск, Брянская областная клиническая больница»
Каманин В.Н.	Брянск, Брянская областная клиническая больница»
Пронина Г.Е.	Брянск, Брянская областная клиническая больница»
Колмагорова Н.Н.	Калуга, ГБУЗ КО «Калужская городская клиническая больница №5»
Хрей Л.Я.	Калуга, ГБУЗ КО «Калужская городская клиническая больница №4»
Гафоров М.Г.	Калуга, ГБУЗ КО «Городская поликлиника»
Лебедева Е.В.	Воронеж, городская поликлиника №3
Мухина Н.А.	Воронеж, Воронежский Областной клинический консультативно-диагностический центр
Чернышова Н.Ю.	Воронеж Городская поликлиника №20
Широкая М.А.	Белгород, ПК ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
Тома А.В.	Белгород, МЦ «Женское здоровье»
Матвейченко Е.Л.	Белгород, Городская поликлиника №4
Афанасьева М.А.	Москва, КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне
Беленький Д.А.	Москва, городская поликлиника №144
Кривенко Е.В.	Московская область, п. Томилово, Поликлиника №2
Громова Н.С.	Москва, Городская поликлиника №195, филиал 2
Мусаев М.М.	Москва, Городская поликлиника №102, филиал 3
Макмедов Т.А.	Москва, Городская поликлиника №8, филиал 2
Шабаловская Т.А.	Москва, Поликлиника МИД
Клименко И.С.	Московская область, Одинцово, МЦ «МедЛюкс»
Сельяхова С.Ю.	Москва, Городская поликлиника №6, филиал 2
Надопта И.Н.	Москва, Городская поликлиника №6, филиал 4
Селезнёва Н.Г.	Москва, Городская поликлиника №166
Горобец Г.В.	Москва, Городская поликлиника №2
Амстиславская Н.В.	Москва, Городская поликлиника №66
Скопинцева А.П.	Москва, клиника «Будь здоров» на Сретенке
Камбарова А.Д.	Москва, Консультационно-диагностический центр ГКБ №15
Чайка Е.Ю.	Москва, КДЦ «МЕДСИ» на Красной Пресне
Никитина В.В.	Москва, КДЦ «МЕДСИ» на Пречистенке
Белова Н.Ю.	Москва, ФГБУ «9 лечебно-диагностический центр» МО РФ
Сниткина Н.А.	Москва, Городская поликлиника №6, филиал 2
Мардашин А.З.	Казань, Городской ревматологический центр ГБ №7
Марданов М.Н.	Казань, Поликлиника ГБ №11
Абдулхаков А.А.	Казань, МЦ «Фортуна-Мед»
Латыпова Г.Р.	Казань, МЦ «АРТУС»
Муллагалиева Э.Т.	Казань, филиал Городской поликлиники №20
Телешева Э.А.	Набережные Челны, Поликлиника №7
Давлетшин И.И.	Набережные Челны, Поликлиника №9
Горбунова И.В.	Нижний Новгород, Поликлиника Городской больницы №37
Польдина О.В.	Нижний Новгород, Ревматологический центр
Щербинина Е.В.	Нижний Новгород, Приволжский окружной медицинский центр, Клиническая больница №1
Тукмачева А.А.	Ижевск, Поликлиника Республиканского клинико-диагностического центра
Багаудинова З.Р.	Ижевск, Поликлиника Республиканского клинико-диагностического центра
Новикова О.М.	Ижевск, Поликлиника МСЧ №5
Хохрина Т.П.	Киров, МЦ «Лайт»
Логинова С.Л.	Вятские Поляны, Поликлиника ЦРБ
Архипова А.В.	Чебоксары, Республиканская клиническая больница
Егоров А.Ю.	Чебоксары, Центральная городская больница
Синцева К.С.	Пенза, КДЦ им. Бурденко
Шагалина Е.И.	Пенза, КДЦ им. Бурденко
Чебыкина О.В.	Самара, Городская поликлиника №10
Шафиева И.А.	Самара, Клиники Самарского государственного медицинского университета
Чепенко А.В.	Самара, Городская поликлиника №1

Дмитриева В.С.	Ульяновск, Городская поликлиника №6
Бубнов В.И.	Ульяновск, МЦ «Панацея»
Арушанян А.К.	Саратов, Городская поликлиника №15
Христианов Я.Д.	Саратов, МЦ «Сова», травмпункт
Бардышева Л.А.	Армавир, Городская поликлиника №1
Дзамишвили Т.З.	Краснодар, Городская поликлиника №3
Кучерявая Т.Ю.	Краснодар, Городская поликлиника №5
Яковлева Е.В.	Краснодар, Краевая клиническая больница №1
Аджиева Т.С.	Ставрополь, Городская поликлиника №3
Айбазов Р.Д.	Ставрополь, Городская поликлиника №1
Ежов С.Н.	Минеральные Воды, Поликлиника №1
Межидов Р.Ш.	Ростов-на-Дону, Городская больница №1 им. Семашко (ЦГБ)
Устинов И.О.	Ростов-на-Дону, Городская поликлиника №8
Соколов В.В.	Усть-Лабинск, МЦ «Дукина»
Шендригин И.Н.	Ставрополь, Ставропольская краевая клиническая больница
Радченко М.А.	Ставрополь, Ставропольская краевая клиническая больница
Коноков А.В.	Ессентуки, Городская поликлиника №1
Родикова В.В.	ст. Незлобная, ГБУЗ «Незлобненская районная больница»
Захарова Н.Н.	Новороссийск, КМЦ
Чвамания М.О.	Ростов-на-Дону, Консультативно-диагностический центр
Сюрик Е.В.	Азов, Центральная городская больница
Коломытцева С.А.	Волгоград, Медицинский клинический центр ФМБА России
Семенова Э.Н.	Волгоград, Городская поликлиника №24
Абжалилов Ф.М.	Астрахань, ОАО «Новая Поликлиника – Астрахань»
Насыров Э.М.	Астрахань, Диагностический центр Александрo-Мариинской областной клинической больницы
Отмуратова Ф.Г.	Симферополь, Городская поликлиника №4
Жарова О.Б.	Новоуральск, ФГБУЗ ЦМСЧ №31 ФМБА России
Мамаев В.В.	Екатеринбург, МАУ Центральная городская больница № 20, поликлиническое отделение №3
Лодейщикова О.М.	Полевской, ГАУЗ СО «Полевская центральная городская больница», поликлиника №1
Бетина О.П.	Екатеринбург, МАУ «Городская клиническая больница №14», поликлиника
Андреева В.Л.	Екатеринбург, МАУ «Городская клиническая больница №14», поликлиника
Топчурев Т.Ж.	Екатеринбург, МАУ «Центральная городская клиническая больница №23», поликлиника