

Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике

Каратеев А.Е.¹, Барышева Ю.В.², Белоконь Я.В.³, Большакова Т.Ю.⁴, Грабовецкая Ю.Ю.⁵, Долженкова Е.А.⁶, Елисеева Л.Н.⁷, Ершова О.Б.⁸, Зонова Е.В.⁹, Чернова И.Ю.⁹, Исаканова А.О.¹⁰, Кирпикова М.Н.¹¹, Комаров В.Т.¹², Крюкова Е.В.¹³, Куликов А.И.¹⁴, Лахин Д.И.¹⁵, Левашева Л.А.¹⁶, Маснева Л.В.¹⁷, Меньшикова Л.В.¹⁸, Мишина Ю.В.¹⁹, Норина С.В.²⁰, Пашковский Ю.Н.²¹, Петров А.В.²², Русанов А.Г.²³, Сарапулова А.В.²⁴, Сводцева К.А.³, Семагина О.В.²⁵, Судакова А.Н.²⁶, Ткаченко С.Н.²⁷, Топорков М.М.²⁸, Тутельян С.К.²⁹, Фадиенко Г.Р.³⁰, Филоненко О.С.³¹, Фомина О.П.³², Чернов А.С.^{33, 34}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль; ³ГУЗ Тульской области «Тульская областная клиническая больница», Клинико-диагностический центр, Тула; ⁴КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск; ⁵ГБУЗ «Областная клиническая больница Калининградской области», Калининград; ⁶ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», Рязань; ⁷ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; ⁸БМУ «Курская областная клиническая больница» Комитета здравоохранения Курской области, Курск; ⁹ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина г. Новосибирск», Новосибирск; ¹⁰МАУЗ «Городская клиническая больница №1», Челябинск; ¹¹Лечебно-диагностический центр «АртраМед», Иваново; ¹²ГБУЗ «Пензенская областная клиническая больница им. Н.Н. Бурденко», Пенза; ¹³БУЗ Вологодской области «Вологодская областная клиническая больница», Вологда; ¹⁴ГБУ «Областная клиническая больница» №2, Ростовна-Дону; ¹⁵ГУЗ «Липецкая областная клиническая больница», Липецк; ¹⁶КГАУЗ «Владивостокская клиническая больница №2», Владивосток; ¹⁷ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа», Белгород; ¹⁸Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск; ¹⁹БУЗ Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ²⁰КГБУЗ «Городская клиническая поликлиника №3», Хабаровск; ²¹ГБУЗ Владимирской области «Городская больница №6 г. Владимира», Владимир; ²²Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь; ²³ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница №9», Саратов; ²⁴ООО Медицинский центр «Ангио Лайн», Екатеринбург; ²⁵ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина», Самара; ²⁶БУЗ Омской области «Клинический кардиологический диспансер», Омск; ²⁷ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», консультативно-диагностическое отделение, Москва; ²⁸ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург; ²⁹Научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов; ³⁰ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», Тюмень; ³¹ГБУ Рязанской области «Городская клиническая больница №5», Рязань; ³²ГАУЗ Амурской области «Амурская областная клиническая больница», Благовещенск; ³³ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград; ³⁴ГУЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 25», Волгоград

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 150062, Ярославль, ул. Яковлевская, 7;

³Россия, 300035, Тула, ул. Ф. Энгельса, 58; ⁴Россия, 660123, Красноярск, ул. Инструментальная, 12;

- ⁵Россия, 236016, Калининград, Клиническая, 74, корп. 1; ⁶Россия, 390039, Рязань, ул. Интернациональная, 3а; ⁷Россия, 350063, Краснодар, ул. им. М. Седина, 4; ⁸Россия, 305007, Курск, ул. Сумская, 45а; ⁹Россия, 630003, Новосибирск, Владимирский спуск, 2а; ¹⁰Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 16, корп. 2; ¹¹Россия, 153037, Иваново ул. Батурина, 27; ¹²Россия, 440026, Пенза, ул. Лермонтова, 28; ¹³Россия, 160002, Вологда, Лечебная ул., 17; ¹⁴Россия, 344023, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, 33; ¹⁵Россия, 398055, Липецк, ул. Московская, 6А; ¹⁶Россия, 690105, Владивосток, ул. Русская, 57; ¹⁷Россия, 308007, Белгород, ул. Некрасова, 8/9; ¹⁸Россия, 664049, Иркутск, м/р Юбилейный, 100; ¹⁹Россия, 394066, Воронеж, Московский проспект, 151; ²⁰Россия, 680000, Хабаровск, ул. Дикопольцева, 34; ²¹Россия, 600901, Владимир, Институтский гор., 18; ²²Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7; ²³Россия, 410031, Саратов, ул. Большая Горная, 43Б; ²⁴Россия, 620142, Екатеринбург, ул. Чайковского, 56; ²⁵Россия, 443095, Самара ул. Ташкентская, 159; ²⁶Россия, 644024, Омск, ул. Лермонтова 41; ²⁷Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, 3, корп. 16; ²⁸Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²⁹Россия, 410002, Саратов, ул. Чернышевского, 148; ³⁰Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, 55; ³¹Россия, 390042, Рязань, ул. Медицинская, 9; ³²Россия, 675028, Благовещенск, ул. Воронкова, 26; ³³Россия, 400131, Волгоград, площадь Павших Борцов, 1; ³⁴Россия, 400138, Волгоград, ул. им. Землячки, 74

Комбинация хондроитина и глюкозамина широко применяется в клинической практике как симптоматическое и структурно-модифицирующее средство для лечения остеоартрита (ОА). Появление новых препаратов на основе данной комбинации существенно расширяет возможности терапии ОА.

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности комплекса для поддержания здоровья суставов Артрофлекс®, представляющего собой комбинацию хондроитина сульфата 400 мг и глюкозамина сульфата 500 мг (ХС + ГС), у пациентов с ОА коленного и/или тазобедренного суставов.

Пациенты и методы. В ходе наблюдательной открытой исследовательской программы были оценены результаты применения комплекса ХС + ГС у 644 больных ОА (средний возраст 58,0±14,6 года, 74,7% женщины), испытывающих умеренную/выраженную боль и нуждающихся в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Комплекс ХС + ГС назначали в дозе 2 капсулы в сутки сроком на 3 мес. Оценивали динамику боли при движении (по вербальной шкале боли 0–10), общего состояния здоровья (ОСЗ, по визуальной аналоговой шкале 0–10), индекса Лекена, потребность в приеме НПВП, удовлетворенность больных лечением и переносимостью терапии.

Результаты и обсуждение. Через 3 мес применения выраженность боли снизилась на 49,2±16,8%, оценка ОСЗ – на 45,6±18,1%, индекс Лекена – с 9,0 [6,0; 13,0] до 5,0 [3,0; 9,0], необходимость в приеме НПВП осталась менее чем у половины больных (45,2%). Удовлетворены или полностью удовлетворены результатами лечения были 82,2% больных, хорошую переносимость терапии отметили 89,6%. Нежелательные явления (по-видимому, связанные с приемом НПВП) зафиксированы в 2,2% случаев. Серьезных осложнений, потребовавших прерывания лечения ХС + ГС или госпитализации, не выявлено.

Заключение. Согласно полученным данным, комплекс для поддержания здоровья суставов Артрофлекс® – эффективное средство для контроля симптомов ОА, обладающее хорошим уровнем безопасности.

Ключевые слова: остеоартрит; комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата; эффективность; безопасность; нестероидные противовоспалительные препараты.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Барышева ЮВ, Белоконов ЯВ и др. Оценка эффективности и безопасности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите коленного и тазобедренного суставов в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2020;14(4):82–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90

Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice

Karateev A.E.¹, Barysheva Yu.V.², Belokon Ya.V.³, Bolshakova T.Yu.⁴, Grabovetskaya Yu.Yu.⁵, Dolzhenkova E.A.⁶, Eliseeva L.N.⁷, Ershova O.B.⁸, Zonova E.V.⁹, Chernova I.Yu.⁹, Isakanova A.O.¹⁰, Kirpikova M.N.¹¹, Komarov V.T.¹², Kryukova E.V.¹³, Kulikov A.I.¹⁴, Lakhin D.I.¹⁵, Levasheva L.A.¹⁶, Masneva L.V.¹⁷, Menshikova L.V.¹⁸, Mishina Yu.V.¹⁹, Norina S.V.²⁰, Pashkovsky Yu.N.²¹, Petrov A.V.²², Rusanov A.G.²³, Sarapulova A.V.²⁴, Svodtseva K.A.³, Semagina O.V.²⁵, Sudakova A.N.²⁶, Tkachenko S.N.²⁷, Toporkov M.M.²⁸, Tutelyan S.K.²⁹, Fadienko G.R.³⁰, Filonenko O.S.³¹, Fomina O.P.³², Chernov A.S.^{33,34}

- ¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Regional Clinical Hospital, Yaroslavl; ³Clinical Diagnostic Center, Tula Regional Clinical Hospital, Tula; ⁴I.S. Berzon Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Hospital Twenty, Krasnoyarsk; ⁵Regional Clinical Hospital of the Kaliningrad Region, Kaliningrad; ⁶Regional Clinical Hospital, Ryazan; ⁷Kuban State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnodar; ⁸Kursk Regional Clinical Hospital, Health Committee of the Kursk Region, Kursk; ⁹Novosibirsk RZhD-Meditsina Clinical Hospital, Novosibirsk; ¹⁰City Clinical Hospital One, Chelyabinsk; ¹¹ArtraMed Diagnostic and Treatment Center, Ivanovo; ¹²N.N. Burdenko Penza Regional Clinical Hospital, Penza; ¹³Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda; ¹⁴Regional Clinical Hospital Two, Rostov-on-Don; ¹⁵Lipetsk Regional Clinical Hospital, Lipetsk; ¹⁶Vladivostok Clinical Hospital Two, Vladivostok; ¹⁷Saint Joasaph Belgorod Regional Clinical Hospital, Belgorod; ¹⁸Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Irkutsk; ¹⁹Voronezh Regional Clinical Hospital One, Voronezh; ²⁰City Clinical Polyclinic Three, Khabarovsk; ²¹Vladimir City Hospital Six, Vladimir; ²²S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol; ²³Saratov City Clinical Hospital Nine, Saratov; ²⁴OOO «Angio Line» Medical Center, Yekaterinburg; ²⁵V.D. Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara; ²⁶Clinical Cardiology Dispensary, Omsk; ²⁷Consultative and Diagnostic Department, City Clinical Hospital Fifty-Two, Moscow Healthcare Department, Moscow; ²⁸S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg; ²⁹Research Institute of Traumatology and Orthopedics, V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov; ³⁰Regional Clinical Hospital One, Tyumen; ³¹City Clinical Hospital Five, Ryazan; ³²Amur Regional Clinical Hospital, Blagoveshchensk; ³³Volgograd State Medical University, Ministry of Health of Russia, Volgograd; ³⁴City Clinical Emergency Hospital Twenty-Five, Volgograd
- ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²7, Yakovlevskaya St., Yaroslavl 150062, Russia; ³58, F. Engels St., Tula 300035, Russia; ⁴12, Instrumentalnaya St., Krasnoyarsk 660123, Russia; ⁵74 Klinicheskaya St., Build. 1, Kaliningrad 236016, Russia; ⁶3a, Internatsionalnaya St., Ryazan 390039, Russia; ⁷4, M. Sedin St., Krasnodar 350063, Russia; ⁸45a, Sumsкая St., Kursk 305007, Russia; ⁹2a, Vladimirsky Spusk, Novosibirsk 630003, Russia; ¹⁰16, Vorovsky St., Build. 2, Chelyabinsk 454092, Russia; ¹¹27, Baturin St., Ivanovo 153037, Russia; ¹²28, Lermontov St., Penza 440026, Russia; ¹³17, Lechebnaya St., Vologda 160002, Russia; ¹⁴33, First Cavalry Army St., Rostov-on-Don 344023, Russia; ¹⁵6A, Moskovskaya St., Lipetsk 398055, Russia; ¹⁶57, Russkaya St., Vladivostok 690105, Russia; ¹⁷8/9, Nekrasov St., Belgorod 308007, Russia; ¹⁸100, Yubileinyi Microdistrict, Irkutsk 664049, Russia; ¹⁹151, Moskovsky Prospect, Voronezh 394066, Russia; ²⁰34, Dikopoltsev St., Khabarovsk 680000, Russia; ²¹18, Institutskiy Small Town St., Vladimir 600901, Russia; ²²5/7, Lenin Boulevard, Simferopol 295051, Russia; ²³43B, Bolshaya Gornaya St., Saratov 410031, Russia; ²⁴56, Tchaikovsky St., Yekaterinburg 620142, Russia; ²⁵159, Tashkentskaya St., Samara 443095, Russia; ²⁶41, Lermontov St., Omsk 644024, Russia; ²⁷3, Pekhotnaya St., Build. 16, Moscow 123182, Russia; ²⁸6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044, Russia; ²⁹148, Chernyshevsky St., Saratov 410002, Russia; ³⁰55, Kotovsky St., Tyumen 625023, Russia; ³¹9, Meditsinskaya St., Ryazan 390042, Russia; ³²26, Voronkov St., Blagoveshchensk 675028, Russia; ³³1, Pavshikh Bortsov St, Volgograd 400131, Russia; ³⁴74, Zemlyachka St., Volgograd 400138, Russia

A combination of chondroitin and glucosamine is widely used in clinical practice as both a symptomatic and structure-modifying agent for the treatment of osteoarthritis (OA). The emergence of new drugs based on this combination substantially expands treatment options for OA therapy.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Artroflex® that is a combination of chondroitin sulfate 400 mg and glucosamine sulfate 500 mg (CS + GS) to support joint health in patients with knee and/or hip OA.

Patients and methods. When implementing an open observational research program, the results of using the CS + GS complex were assessed in 644 OA patients (74.7% women) (mean age, 58.0±14.6 years) who experienced moderate/severe pain and required to continuously take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The CS + GS complex was prescribed in a dose of 2 capsules per day for 3 months. The investigators estimated changes in pain on movement by a 0 to 10 verbal pain scale, general health (GH) by a 0–10 visual analogue scale), the Lequesne index, the need for NSAIDs, and patient satisfaction with treatment and its tolerance.

Results and discussion. After 3-month therapy, there were decreases in pain intensity by 49.2±16.8%, GH scores by 45.6±18.1%, the Lequesne index from 9.0 [6.0; 13.0] to 5.0 [3.0; 9.0]; less than half (45.2%) of the patients still needed for NSAIDs. 82.2% of patients were satisfied or completely satisfied with treatment results; 89.6% reported good treatment tolerance.

Adverse events (apparently associated with NSAID use) were recorded in 2.2% of cases. There were no serious complications that required CS + GS treatment discontinuation or hospitalization.

Conclusion. *The findings have indicated that Artroflex® used to support joint health is an effective agent that controls OA symptoms and has a good safety level.*

Keywords: *osteoarthritis; a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate; efficacy; safety; non-steroidal anti-inflammatory drugs.*

Contact: *Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru*

For reference: *Karateev AE, Barysheva YuV, Belokon YaV, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for knee and hip osteoarthritis in real clinical practice. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2020;14(4):82–90. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-4-82-90*

Остеоартрит (ОА) привлекает все большее внимание практикующих врачей, представителей медицинской науки и организаторов здравоохранения. Это самое распространенное прогрессирующее заболевание суставов, которое является одной из главных причин формирования синдрома хронической боли, ухудшения качества жизни и потери трудоспособности в современной популяции [1–3]. По данным Минздрава России, в 2016 г. в стране зарегистрировано 4,3 млн больных ОА [4], однако, как свидетельствуют результаты популяционных исследований, этот показатель значительно выше – около 13% населения, или примерно 18 млн [5]. ОА вызывает страдания и инвалидизацию, а связанные с поражением скелетно-мышечной системы ограничения двигательной активности, активация симпатико-адреналовой системы, депрессия и тревожность, метаболические нарушения приводят к прогрессированию коморбидной патологии сердечно-сосудистой системы (ССС), существенно повышая риск кардиоваскулярных катастроф и преждевременной гибели пациентов [1]. Так, R.J. Cleveland и соавт. [6] в недавно опубликованном методическом обзоре показали, что клинически выраженный ОА коленного сустава ассоциируется с повышением риска летального исхода в 1,6 раза по сравнению с общей популяцией.

До настоящего времени не разработана общепризнанная концепция лечения ОА, которая позволила бы эффективно контролировать симптомы и замедлять прогрессирование болезни. Поэтому совершенствование уже существующих и создание новых методов лечения ОА – весьма актуальная задача [1–3].

Очевидно, что при лечении ОА принципиальное значение имеет комплексный подход, основанный на совместном применении лекарственных средств, немедикаментозных методов лечения, медицинской и социальной реабилитации. Такая стратегия четко обозначена современными рекомендациями, разработанными Ассоциацией ревматологов России, Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) и Европейским обществом по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [7–10]. Одним из главных компонентов лечения ОА, по мнению многих российских и зарубежных экспертов, следует считать длительный прием симптоматических лекарственных средств замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) – «хондропротекторов», способных подавлять катаболическое воспаление, ускорять пролиферацию и дифференцировку клеток хряща и суб-

хондральной кости, а также повышать метаболическую активность хондроцитов и остеоцитов. SYSADOA сочетают в себе обезболивающее и структурно-модифицирующее действие, при этом их важным преимуществом по сравнению с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и локальными инъекциями глюкокортикоидов (ГК) являются хорошая переносимость и возможность применения у больных с серьезными коморбидными заболеваниями [1, 7, 10, 11].

В российской медицинской практике наиболее широко используются SYSADOA на основе комбинации глюкозамина и хондроитина [12]. Обе эти субстанции представляют собой компоненты протеогликанов – макромолекул, составляющих основу межклеточного матрикса суставного хряща и синовиальной жидкости, определяющих их гидрофильность, вязкоэластические свойства и устойчивость к механическому стрессу. Хотя механизм фармакологического действия глюкозамина и хондроитина до конца не выяснен, предполагают, что он связан со стимуляцией синтеза эндогенных протеогликанов, подавлением активности металлопротеиназ, связыванием toll-подобных рецепторов (в частности, TLR4) и молекул адгезии (ICAM), играющих ключевую роль в развитии воспалительной реакции [13–15].

В настоящее время имеется серьезная доказательная база, основанная на серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), подтверждающая хороший клинический потенциал комбинации глюкозамина и хондроитина [16–18]. Эффективность и безопасность этого лекарственного средства обусловили появление на фармакологическом рынке нескольких продуктов с различным сочетанием и биохимическими вариантами глюкозамина и хондроитина. Одним из них является Артрофлекс® – комплекс хондроитина сульфата 400 мг и глюкозамина сульфата 500 мг (ХС + ГС). Для оценки клинического ответа и переносимости данного препарата была проведена многоцентровая проспективная наблюдательная программа, в которой приняли участие 35 исследователей из 30 городов Российской Федерации.

Целью исследования являлось определение эффективности и безопасности применения комплекса ХС + ГС при ОА коленных (КС) и/или тазобедренных (ТБС) суставов.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 644 больных (74,7% женщин и 25,3% мужчин, средний возраст 58,0±14,6 года), соответствовавших критериям включения.

Критерии включения: возраст 40–75 лет; наличие диагноза ОА КС и/или ТБС по критериям ACR 1986 и 1991 гг.; рентгенологическая стадия ОА I–III по Kellgren–Lawrence; наличие умеренной или выраженной боли в суставах, свя-

занной с ОА (≥ 4 пунктов по вербальной шкале боли, ВШБ 0–10, где 0 – отсутствие боли, а 10 – максимально выраженная боль); необходимость в регулярном приеме НПВП в предшествующие 3 мес; наличие показаний для назначения комплекса ХС + ГС, по мнению лечащего врача; согласие пациента на использование комплекса ХС + ГС в соответствии с инструкцией на протяжении не менее 3 мес; информированное согласие пациента на участие в проспективной наблюдательной программе по изучению эффективности и безопасности комплекса ХС + ГС.

Критерии исключения: прием любых SYSADOA для лечения ОА менее чем за 3 мес до включения в настоящее исследование; использование ГК менее чем за 2 мес до включения в настоящее исследование; внутрисуставные введения препаратов гиалуроновой кислоты менее чем за 6 нед до включения в настоящее исследование; наличие аллергических реакций в анамнезе на препараты ХС или ГС; тяжелая функциональная недостаточность или коморбидные заболевания, препятствующие регулярным визитам пациентов для планового обследования.

Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице. Преобладали женщины среднего и пожилого возраста с ОА КС, рентгенологической стадией II, испытывающие выраженную боль и нуждающиеся в частом использовании НПВП.

Всем пациентам был рекомендован прием Артрофлекс® по 1 капсуле 2 раза в день в течение 3 мес. Пациенты могли продолжать прием тех НПВП, которые они применяли до начала исследования в режиме «по требованию» (при сохранении умеренной/сильной боли). Использование других SYSADOA и локальных инъекций ГК не разрешалось. Состояние больных оценивали во время визитов к врачу через 1 и 3 мес после начала терапии.

Критериями эффективности терапии являлись: динамика боли при движении (оценка по ВШБ 0–10); динамика общего состояния здоровья (ОСЗ, оценка по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 0–10); динамика алгофункционального индекса Лекена; изменение потребности в приеме НПВП; оценка удовлетворенности пациента результатами проводимой терапии (совершенно не удовлетворен, не удовлетворен, частично удовлетворен, удовлетворен, полностью удовлетворен); оценка удовлетворенности пациента степенью безопасности терапии (совершенно не удовлетворен, не удовлетворен, частично удовлетворен, удовлетворен, полностью удовлетворен). Для определения безопасности терапии комплексом ХС + ГС оценивались все нежелательные явления (НЯ), которые возникали в течение 3-месячного лечебного курса.

Полученные данные вносили в специальную анонимную исследовательскую карту. На основании результатов исследования была создана единая электронная база данных. Для статистического анализа использовали программу

Клиническая характеристика пациентов Clinical characteristics of patients

Параметр	Значение
Женщины/мужчины, %	74,7/25,3
Средний возраст, годы (M \pm σ)	58,0 \pm 14,6
Локализация ОА, %:	
КС	68,2
ТБС	21,4
КС + ТБС	10,4
Рентгенологическая стадия ОА (Kellgren–Lawrence), %:	
I	13,0
II	67,0
III	20,0
Частота приема НПВП за последние 3 мес:	
>3 раз в неделю	68,0
3 раза в неделю	22,5
≤ 3 –5 раз в месяц	9,5
Выраженность боли при ходьбе, ВШБ 0–10, M \pm σ	5,9 \pm 1,4
Оценка общего состояния здоровья, ВАШ 0–10, M \pm σ	5,7 \pm 1,2
Индекс Лекена, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [6,0; 13,0]

Stat&docs. Количественные показатели представлены в виде M \pm σ , 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 применяли тест Фридмана и критерий Уилкоксона с использованием поправки Бонферрони. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все пациенты завершили полный курс наблюдения, не было эпизодов выбывания из программы вследствие неэффективности или непереносимости комплекса Артрофлекс®.

На фоне применения комплекса ХС + ГС у подавляющего большинства пациентов отмечались существенное уменьшение боли и улучшение общего самочувствия. Так, ко 2-му визиту (через 1 мес) уровень боли и оценка ОСЗ улучшились в среднем на 20,3 \pm 7,4 и 24,6 \pm 8,3%, через 3 мес – на 49,2 \pm 16,8 и 45,6 \pm 18,1% (во всех случаях различие с исходным уровнем было статистически значимым; $p < 0,001$; рис. 1).

Хорошее влияние комплекса ХС + ГС на состояние пациентов, в том числе на функциональный статус, демонстрирует отчетливая положительная динамика индекса Лекена. Если исходно его значение соответствовало выраженной тяжести ОА, то через 3 мес – лишь умеренной (через 1 и 3 мес различие с исходным уровнем было статистически значимым; $p < 0,001$; рис. 2).

Улучшение состояния больных привело к существенно уменьшению потребности в НПВП. Если исходно все участники исследования были вынуждены использовать эти препараты, то через 3 мес терапии комплексом Артрофлекс® более половины из них уже не нуждались в дополнительных анальгетических средствах (рис. 3).

К концу периода наблюдения подавляющее большинство пациентов дали высокую оценку как эффективности, так и переносимости комплекса ХС + ГС, отметив, что они полностью удовлетворены или удовлетворены результатами лечения (рис. 4).

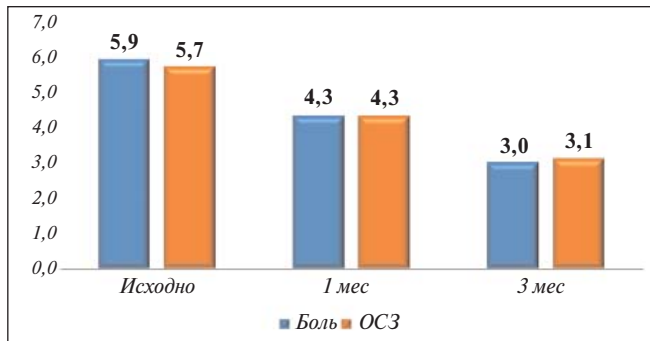


Рис. 1. Динамика выраженности боли при движении (по ВШБ) и оценка ОСЗ (по ВАШ) на фоне терапии комплексом ХС + ГС ($p < 0,001$), баллы

Fig. 1. Changes in the intensity of pain on movement (according to VPS) and a GH estimate (according to the VAS) during therapy with the CS + GS complex ($p < 0.001$), scores (VPS – verbal pain scale; VAS – visual analogue scale)

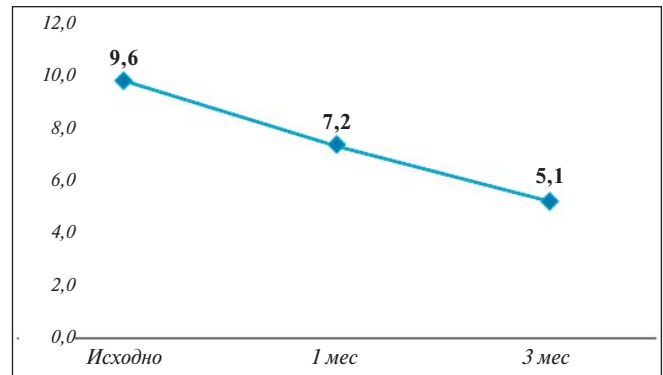


Рис. 2. Динамика индекса Лекена на фоне терапии комплексом ХС + ГС (средние значения, М; $p < 0,001$)

Fig. 2. Changes in Lequesne index during therapy with the CS + GS complex (mean values; M; $p < 0.001$)

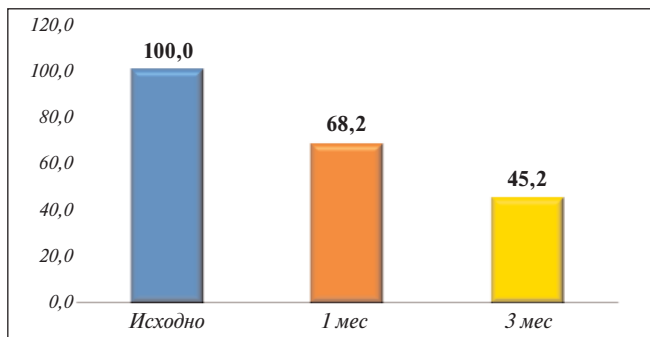


Рис. 3. Снижение потребности в приеме НПВП на фоне терапии комплексом ХС + ГС, %

Fig. 3. Reducing the need for NSAIDs during therapy with the CS + GS complex, %

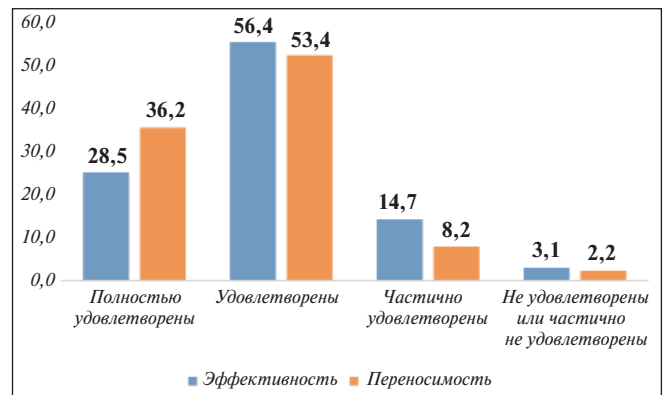


Рис. 4. Удовлетворенность пациентов эффективностью и переносимостью терапии комплексом ХС + ГС (через 3 мес), %

Fig. 4. Patient satisfaction with the efficiency and tolerability of therapy with the CS + GS complex (after 3 months), %

В ходе исследования не отмечено серьезных НЯ, потребовавших прерывания терапии. Лишь у 14 пациентов, которые сообщили, что не удовлетворены переносимостью терапии, зафиксированы умеренно выраженные НЯ: 10 эпизодов боли в эпигастрии и диспепсии, 4 случая артериальной гипертензии. Все эти пациенты принимали НПВП, поэтому НЯ, по-видимому, были связаны с использованием данных препаратов. НЯ были купированы путем назначения ингибиторов протонной помпы, антацидов, коррекции антигипертензивной терапии.

Обсуждение. Согласно полученным данным, комплекс ХС + ГС представляет собой действенное средство для контроля основных симптомов ОА, обладающее хорошим профилем безопасности. Через 3 мес терапии у большинства пациентов отмечались существенное (почти в 2 раза) уменьшение интенсивности суставной боли и улучшение общего самочувствия, значительная положительная динамика индекса Лекена, которая отражает, помимо уменьшения боли и скованности, выраженное ослабление функциональных нарушений. Четким подтверждением хорошего результата терапии комплексом ХС + ГС стало уменьшение потребности в приеме НПВП – через 3 мес от них смогли отказаться 54,8% больных. Также важно отметить, что подавляющее большинство пациентов к концу наблюдения сообщили,

что довольны (полностью удовлетворены или удовлетворены) как эффективностью, так и переносимостью лечения.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные об эффективности комбинации хондроитина и глюкозамина при ОА, полученные ранее другими авторами [16–18]. Так, доказательством симптоматического действия данной комбинации стало известное исследование GAIT, в котором 1538 больных ОА в течение 6 мес получали хондроитин и глюкозамин в качестве монотерапии или в сочетании, а также целекоксиб и плацебо. При анализе результатов исследования зафиксировано, что у больных, исходно имевших выраженную боль, сочетанное использование хондроитина и глюкозамина обеспечило наилучший результат. Так, уменьшение боли на 20% отмечено у 79,2% больных, получавших комбинацию хондроитина и глюкозамина; у 65,7% больных, которым назначали только глюкозамин; у 61,4% использовавших только хондроитин; у 69,4% принимавших целекоксиб и у 54,3% – плацебо. Статистически значимое различие между активной терапией и плацебо установлено лишь для комбинации хондроитина и глюкозамина ($p = 0,02$) [19].

Эффективность комбинации глюкозамина и хондроитина также была подтверждена в ходе 6-месячного РКИ MOVES, участниками которого стали 606 пациентов из Франции, Германии, Польши и Испании. Активным контро-

лем для комбинированного SYSADOA служил целекоксиб в дозе 200 мг/сут. В конце периода наблюдения динамика индекса WOMAC у получавших SYSADOA и НПВП, не различалась: так, WOMAC боль снизился на фоне приема этих препаратов на 50%, WOMAC скованность — на 46,9 и 49,2%, WOMAC функция — на 45,5 и 46,4% [20]. Таким образом, комбинация глюкозамина и хондроитина не уступала по обезболивающему и противовоспалительному потенциалу НПВП.

Большой интерес вызывает РКИ, в котором в течение 2 лет оценивали влияние хондроитина, глюкозамина, их комбинации и плацебо на прогрессирование ОА КС (n=605) [21]. Хотя симптоматическое действие сочетанного приема хондроитина и глюкозамина не отличалось от эффекта плацебо, тем не менее, эта комбинация по сравнению с контролем статистически значимо замедляла сужение суставной щели (p=0,046). Ни хондроитин, ни глюкозамин по отдельности не демонстрировали такого эффекта.

Данные о терапевтическом потенциале комбинации хондроитина и глюкозамина были суммированы X. Zhu и соавт. [22] в метаанализе 61 РКИ, в которых оценивалась эффективность этих препаратов в качестве монотерапии или в сочетании по сравнению с целекоксибом и парацетамолом. Так, динамика боли (по стандартизированному отличию средних значений, ВАШ 10 см) была наибольшей при использовании целекоксиба: -0,80 (95% доверительный интервал, ДИ от -0,95 до -0,63) и комбинации хондроитина и глюкозамина: -0,58 (95% ДИ от -0,98 до -0,18). Этот показатель составил для монотерапии глюкозамином -0,33 (95% ДИ от -0,60 до -0,10), хондроитином -0,53 (95% ДИ от -0,83 до -0,28), парацетамолом -0,35 (95% ДИ от -0,65 до -0,05).

В нашей стране была проведена длительная серия работ, в которых доказывалась целесообразность применения SYSADOA на основе комбинации хондроитина и глюкозамина при ОА [23–28]. Многие российские эксперты отмечают, что совместное использование этих препаратов при ОА обеспечивает хорошее симптоматическое и структурно-модифицирующее действие. Кроме того, особое значение придается снижению потребности в НПВП, учитывая, что они могут вызывать серьезные НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и ССС, представляющие серьезную угрозу для пожилых пациентов с ОА, обычно имеющих множественные коморбидные заболевания. При этом необходимо отметить один из главных результатов настоящего исследования — подтверждение низкой частоты НЯ при использовании комбинации ХС + ГС. Представляется, что удовлетворенность подавляющего большинства пациентов переносимостью лечения во многом определяется возможностью сократить дозу или вовсе отказаться от приема НПВП. Как было указано выше, низкая частота лекарственных осложнений, характерная для SYSADOA, является их важнейшим достоинством [15, 22].

Заключение. Конечно, интерпретация данных настоящего исследования имеет определенные ограничения, связанные с его открытым наблюдательным характером и отсутствием контрольной группы. Тем не менее однозначно положительные результаты исследования позволяют сделать вывод о целесообразности применения комплекса Артрофлекс® в реальной клинической практике как эффективного и безопасного средства для лечения ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 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, Kashevarova 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
- Grässel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *F1000Res*. 2020 May 4;9:F1000 Faculty Rev-325. doi: 10.12688/f1000research.22115.1. eCollection 2020.
- Driban JB, Harkey MS, Barbe MF, et al. Risk factors and the natural history of accelerated knee osteoarthritis: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020 May 29; 21(1):332. doi: 10.1186/s12891-020-03367-2.
- Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):15-21. [Balabanova RM, Dubinina TV, Demina AB, Krichevskaya OA. Incidence of diseases of the musculoskeletal system in the Russian Federation for 2015–2016. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. (In Russ.)].
- Галушко ЕА, Насонов ЕЛ. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-9. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2018;46(1):32-9. (In Russ.)].
- Cleveland RJ, Nelson AE, Callahan LF. Knee and hip osteoarthritis as predictors of premature death: a review of the evidence. *Clin Exp Rheumatol*. 2019 Sep-Oct;37 Suppl 120(5):24-30. Epub 2019 Oct 14.
- Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.]
- Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Jul 3. pii: S1063-4584(19)31116-1. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Feb;72(2):220-33. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
- Bruyere O, Honvo G, Veronese 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 Dec;49(3): 337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
- Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, 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*. 2018 Feb;30(2):111-17. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. Epub 2017 Nov 24.
- Алексеева ЛИ. Препараты замедленного действия в лечении остеоартроза. Остеопороз и остеопатии. 2012;(1):29-32. [Alekseeva LI. Delayed-action drugs in the treatment of osteoarthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2012;(1):29-32. (In Russ.)].
- Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sul-

- fate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
14. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
15. Чичасова НВ. Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе. Современная ревматология. 2010;4(4):59-64. [Chichasova NV. Clinical rationale for the use of various teraflex formulations in osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4):59-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-639
16. DiNubile N. Glucosamine and Chondroitin Sulfate: What Has Been Learned Since the Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial. *Orthopedics*. 2018 Jul 1;41(4):200-07. doi: 10.3928/01477447-20180511-06. Epub 2018 May 18.
17. Lomonte ABV, Mendonca JA, de Castro Brandao G, Castro ML. Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate efficacy and safety of combined glucosamine sulfate and chondroitin sulfate capsules for treating knee osteoarthritis. *Adv Rheumatol*. 2018 Dec 5;58(1):41. doi: 10.1186/s42358-018-0041-9.
18. Provenza JR, Shinjo SK, Silva JM, et al. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2015 Aug;34(8):1455-62. doi: 10.1007/s10067-014-2757-1. Epub 2014 Aug 3.
19. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006 Feb 23;354(8):795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
20. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
21. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015 May;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954. Epub 2014 Jan 6.
22. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018 Jul 6;13(1):170. doi: 10.1186/s13018-018-0871-5.
23. Алексеева ЛИ. Комбинированные препараты в лечении остеоартроза. Эффективность препарата Терафлекс. Медицинский Совет. 2013;(4):100-5. [Aleksееva LI. Combined drugs in the treatment of osteoarthritis. The effectiveness of teraflex. *Meditsinskii Sovet*. 2013;(4):100-5. (In Russ.)].
24. Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП. Применение препаратов Артра МСМ форте и Артра при остеоартрозе и болях в спине. Медицинский Совет. 2017;(10):96-101. [Aleksееva LI, Sharapova EP. Use of Arthra MSM Forte and Arthra for osteoarthritis and back pain. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(10):96-101. (In Russ.)].
25. Бадокин ВВ. Синергетическое и аддитивное действие хондроитина сульфата и глюкозамина в стимуляции хрящевой ткани при остеоартрозе. Эффективная фармакотерапия, 2013;(38):68-75. [Badokin VV. Synergistic and additive effects of chondroitin sulfate and glucosamine in the stimulation of cartilage in osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya*, 2013;(38):68-75. (In Russ.)].
26. Ребров АП, Романова ИА, Гайдукова ИЗ. Кардиоваскулярная безопасность и эффективность комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом. Современная ревматология. 2016;10(2):37-42. [Rebrov AP, Romanova IA, Gaidukova IZ. Cardiovascular safety and efficacy of the combined symptomatic slow-acting drug glucosamine and chondroitin sulfate in patients with gonarthrosis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2016;10(2):37-42. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2016-2-37-42
27. Каратеев АЕ, Лила АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018;12(1):33-40. [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40. (In Russ.)]. doi: 10/14412/1996-7012-2018-1-33-40
28. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Коваленко АА. Многолетний опыт применения комбинации глюкозамина и хондроитина в клинической практике. Медицинский совет. 2020;(8):113-9. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA. Many years of experience in using a combination of glucosamine and chondroitin in clinical practice. *Meditsinskii sovet*. 2020;(8):113-9. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

28.09.2020/1.11.2020/3.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Сан Фарма». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятию 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.

The paper has been sponsored by SUN PHARMA 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.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Барышева Ю.В. <https://orcid.org/0000-0001-9462-5199>
Белоконь Я.В. <https://orcid.org/0000-0001-9799-5398>
Большакова Т.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-9653-6026>
Грабовецкая Ю.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-1758-3065>
Долженкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0002-4992-7953>
Елисеева Л.Н. <https://orcid.org/0000-0002-5275-3261>
Ершова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-4120-6836>
Чернова И.Ю. <https://orcid.org/0000-0003-0253-8325>
Исаканова А.О. <https://orcid.org/0000-0001-8495-1169>
Кирпикова М.Н. <https://orcid.org/0000-0003-2709-6789>
Комаров В.Т. <https://orcid.org/0000-0003-0577-7954>
Крюкова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-7468-3540>
Куликов А.И. <https://orcid.org/0000-0002-5259-1266>
Лахин Д.И. <https://orcid.org/0000-0003-3369-5649>
Левашева Л.А. <https://orcid.org/0000-0002-3129-7770>
Маснева Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-2811-2130>
Меньшикова Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-1525-2003>
Мишина Ю.В. <https://orcid.org/0000-0002-5584-9613>
Норина С.В. <https://orcid.org/0000-0002-6057-8272>
Пашковский Ю.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6051-9846>
Петров А.В. <https://orcid.org/0000-0002-6398-2545>
Русанов А.Г. <https://orcid.org/0000-0003-1134-7934>
Сарапулова А.В. <https://orcid.org/0000-0002-3616-2365>
Сводцева К.А. <https://orcid.org/0000-0002-9689-2618>
Семагина О.В. <https://orcid.org/0000-0002-4184-8134>
Судакова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-3084-4605>
Ткаченко С.Н. <https://orcid.org/0000-0001-9124-8770>
Топорков М.М. <https://orcid.org/0000-0002-7417-7509>
Тутельян С.К. <https://orcid.org/0000-0002-7417-7509>
Фадиеенко Г.Р. <https://orcid.org/0000-0002-7079-8113>
Филоненко О.С. <https://orcid.org/0000-0002-5128-0175>
Фомина О.П. <https://orcid.org/0000-0002-8067-6603>
Чернов А.С. <https://orcid.org/0000-0002-5533-6877>