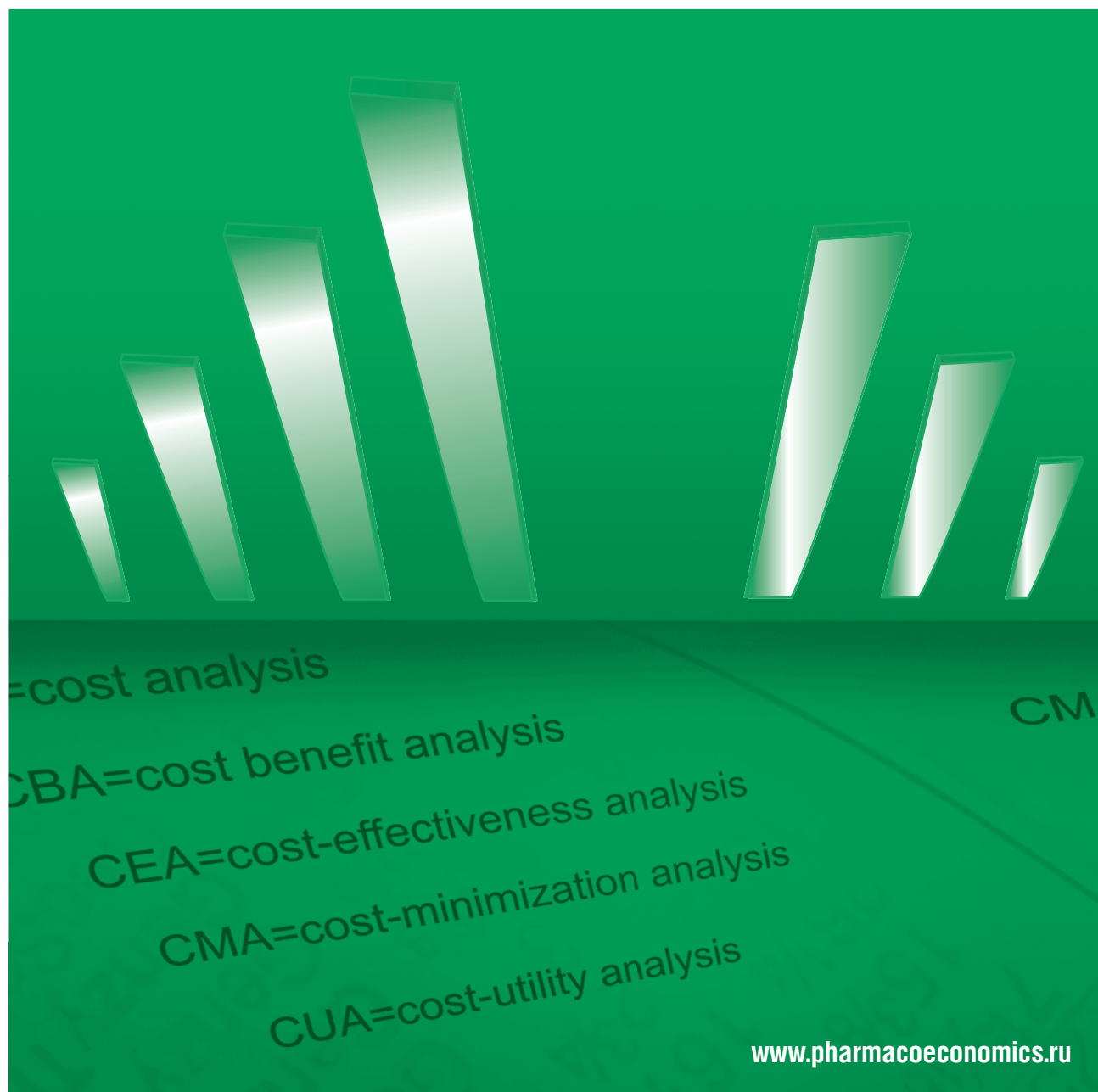


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 1

№1

Том 16

2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.158>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-анамнестических параметров и фармакологического анамнеза пациентов

Торшин И.Ю.¹, Лиля А.М.², Загородний Н.В.³, Назаренко А.Г.³, Ткачева О.Н.⁴, Дудинская Е.Н.⁴, Алексеева Л.И.², Таскина Е.А.², Сарвилина И.В.⁵, Шавловская О.А.⁶, Данилов А.Б.⁷, Минасов Т.Б.⁸, Галустьян А.Н.⁹, Малявская С.И.¹⁰, Громов А.Н.¹, Егорова Е.Ю.¹¹, Васильева Л.В.¹², Евстратова Е.Ф.¹², Гоголева И.В.¹², Федотова Л.Э.¹², Удовика М.И.¹³, Максимов В.А.¹⁴, Повзун А.С.¹⁵, Громова О.А.¹

¹ Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 211933, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Каширское ш., д. 34А, Москва 115522, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» (ул. Приорова, д. 10, Москва 127299, Россия)

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Россия)

⁵ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр «Новомедицина» (Социалистическая ул., д. 74, Ростов-на-Дону 344002, Россия)

⁶ Автономная некоммерческая организация высшего образования «Международный университет восстановительной медицины» (Фурманский пер., д. 8/2, Москва 105062, Россия)

⁷ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (ул. Трубецкая, д. 8/2, Москва 119048, Россия)

⁸ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Ленина, д. 3, Уфа 450008, Россия)

⁹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург 194100, Россия)

¹⁰ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (пр-т Троицкий, д. 51, Архангельск 163000, Россия)

¹¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Шереметевский пр-т, д. 8, Иваново 153012, Россия)

¹² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Студенческая, д. 10, Воронеж 394036, Россия)

¹³ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Ульяновской области» (ул. Орлова, д. 17, Ульяновск 432071, Россия)

¹⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва 123242, Россия)

¹⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства России (пр-т Культуры, д. 4, Санкт-Петербург 194291, Россия)

Для контактов: Громова Ольга Алексеевна, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель: разработка и верификация шкалы для выявления пациентов с высоким риском остеоартрита (ОА).

Материал и методы. Представлены результаты анализа выборки пациентов в возрасте 35–90 лет из базы данных Института микроэлементов ($n=3440$), включившей информацию о клинико-анамнестических, диагностических параметрах и фармакотерапии больных, в т.ч. пациентов с ОА ($n=107$). Для анализа информации о пациентах использовали современные методы анализа данных, развиваемые в рамках топологической теории распознавания.

Результаты. На основании анализа выборки разработана 100-балльная шкала из 27 пунктов, позволяющая выявлять больных с высоким риском ОА (чувствительность 88%, специфичность 100%). Для пациентов с высокими баллами по шкале перспективно своего рода «упреждающее» назначение симптоматических лекарственных средств замедленного действия (СЛСЗД) на основе высокоочищенных субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Доказательная база по ХС/ГС весьма обширна и была рассмотрена ранее.

Заключение. Заблаговременное принятие профилактических мер (в т.ч. назначение СЛСЗД на основе ХС/ГС) у пациентов с высоким баллом по разработанной шкале может снизить риск ОА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Остеоартрит, патология суставов, шкала оценки риска остеоартрита, профилактика остеоартрита, симптоматические лекарственные средства замедленного действия, СЛСЗД, топологическая теория распознавания.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 15.10.2021. **В доработанном виде:** 08.02.2023. **Принята к печати:** 03.03.2023. **Опубликована:** 30.03.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Работа выполнена по государственному заданию № 0063-2019-0003 «Математические методы анализа данных и прогнозирования» с использованием инфраструктуры Центра коллективного пользования «Высокопроизводительные вычисления и большие данные» ФИЦ «Информатика и управление» РАН (г. Москва).

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И.Ю., Лиля А.М., Загородний Н.В., Назаренко А.Г., Ткачева О.Н., Дудинская Е.Н., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Шавловская О.А., Данилов А.Б., Минасов Т.Б., Галустян А.Н., Малявская С.И., Громов А.Н., Егорова Е.Ю., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Гоголева И.В., Федотова Л.Э., Удовика М.И., Максимов В.А., Повзун А.С., Громова О.А. Разработка верифицированной шкалы риска остеоартрита на основе кросс-секционного исследования клинико-анамнестических параметров и фармакологического анамнеза пациентов. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (1): 70–79. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.158>.

Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients

Torshin I.Yu.¹, Lila A.M.², Zagorodniy N.V.³, Nazarenko A.G.³, Tkacheva O.N.⁴, Dudinskaya E.N.⁴, Alekseeva L.I.², Taskina E.A.², Sarvilina I.V.⁵, Shavlovskaya O.A.⁶, Danilov A.B.⁷, Minasov T.B.⁸, Galustyan A.N.⁹, Malyavskaya S.I.¹⁰, Gromov A.N.¹, Egorova E.Yu.¹¹, Vasilyeva L.V.¹², Evstratova E.F.¹², Gogoleva I.V.¹², Fedotova L.E.¹², Udovika M.I.¹³, Maximov V.A.¹⁴, Povzun A.S.¹⁵, Gromova O.A.¹

¹ Federal Research Center “Computer Science and Control”, Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 211933, Russia)

² Nasonova Research Institute of Rheumatology (34A Kashirskoye Shosse, Moscow 115522, Russia)

³ Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (10 Priorov Str., Moscow 127299, Russia)

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanov Str., Moscow 117513, Russia)

⁵ Medical Centre “Novomeditsina” (74 Sotsialisticheskaya Str., Rostov-on-Don 344002, Russia)

⁶ International University of Restorative Medicine (8/2 Furmannyy Aly, Moscow 105062, Russia)

⁷ Sechenov University (8/2 Trubetskaya Str., Moscow 119991, Russia)

⁸ Bashkir State Medical University (3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia)

⁹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia)

¹⁰ Northern State Medical University (51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk 163000, Russia)

¹¹ Ivanovo State Medical Academy (8 Sheremetevskiy Ave., Ivanovo 153012, Russia)

¹² Burdenko Voronezh State Medical University (10 Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia)

¹³ Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Ulyanovsk Region (17 Orlov Str., Ulyanovsk 432071, Russia)

¹⁴ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (2/1 bldg 1 Barrikadnaya Str., Moscow 123242, Russia)

¹⁵ Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia (4 Culture Ave., Saint Petersburg 194291, Russia)

Corresponding author: Olga A. Gromova, e-mail: unesco.gromova@gmail.com

SUMMARY

Objective: the development and verification of a scale for identifying patients at high risk of osteoarthritis (OA).

Material and methods. The results of the analysis of a sample of patients aged 35–90 years from the database of the Institute of Trace Elements ($n=3440$), which included information on clinical and anamnestic, diagnostic parameters and pharmacotherapy of patients, including patients with OA ($n=107$), are presented. To analyze information about patients, modern methods of data analysis proposed within the topological theory of pattern recognition were used.

Results. Based on the analysis of the sample, a 100-point scale of 27 points was developed which allows to identify patients at high risk of OA (sensitivity 88%, specificity 100%). For patients with high scores on the scale, a kind of “preemptive” prescription of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SySADOA) based on highly purified substances of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS) is promising. The evidence for CS/GS is extensive and has been reviewed previously.

Conclusion. Early adoption of preventive measures (including the usage of SySADOA – CS/GS) in patients with a high score on the developed scale may reduce the risk of OA.

KEYWORDS

Osteoarthritis, joint pathology, osteoarthritis risk assessment scale, osteoarthritis prevention, symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis, SySADOA, topological recognition theory.

ARTICLE INFORMATION

Received: 15.10.2021. **Revision received:** 08.02.2023. **Accepted:** 03.03.2023. **Published:** 30.03.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The research was conducted under the government contract No. 0063-2019-0003 “Mathematical methods of data analysis and forecasting” using the infrastructure of the Shared Research Facilities “High Performance Computing and Big Data” of Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences (Moscow).

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Lila A.M., Zagorodniy N.V., Nazarenko A.G., Tkacheva O.N., Dudinskaya E.N., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Sarvilina I.V., Shavlovskaya O.A., Danilov A.B., Minasov T.B., Galustyan A.N., Malyavskaya S.I., Gromov A.N., Egorova E.Yu., Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Gogoleva I.V., Fedotova L.E., Udovika M.I., Maximov V.A., Povzun A.S., Gromova O.A. Development of a verified osteoarthritis risk scale based on a cross-sectional study of clinical and anamnestic parameters and pharmacological anamnesis of patients. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (1): 70–79 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.158>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Для максимально возможной аккуратности алгоритмов оценки риска формирования и прогрессии остеоартрита (ОА) необходимо выявить комплекс клинических, биохимических и метаболомных маркеров ОА
- ▶ Для пациентов с ОА характерны особые сочетания коморбидных диагнозов, нарушений уровней микроэлементов и вариантов генетических полиморфизмов
- ▶ Такого рода информация, как правило, крайне редко собирается и систематизируется в ходе клинических исследований по ОА

Что нового дает статья?

- ▶ На основе анализа независимой выборки данных о пациентах 35–90 лет из базы данных Института микроэлементов разработана 100-балльная шкала для выявления ОА
- ▶ Балльная шкала с чувствительностью 88% и специфичностью 100% позволяет выявлять пациентов с ОА на основании данных анамнеза, симптоматики и фармакотерапии

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Рентгенологические признаки ОА указывают на то, что заболевание уже сформировалось, поэтому важно выявлять предикторы ОА, основанные на анамнезе и симптоматике, напрямую не связанной с ОА
- ▶ Для пациентов с высокими баллами по представленной шкале перспективно «упреждающее» назначение симптоматических лекарственных средств замедленного действия на основе высокоочищенных субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), стандартизированных по содержанию действующих веществ
- ▶ Заблаговременное назначение пациентам ХС/ГС позволит существенно снизить прогрессию и тяжесть течения заболевания

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ For the maximum possible accuracy of algorithms for assessing the risk of osteoarthritis (OA) formation and progression, it is necessary to identify a complex of clinical, biochemical and metabolic OA markers
- ▶ Patients with OA are characterized by special combinations of comorbid diagnoses, abnormal micronutrient levels, and variants of genetic polymorphisms
- ▶ As a rule, this kind of information is extremely rarely collected and systematized in the course of clinical trials on OA

What are the new findings?

- ▶ A 100-point scale for the detection of OA was developed from the database of the Institute of Trace Elements based on an analysis of data of independent cohort of patients 35–90 years old
- ▶ A point scale with 88% sensitivity and 100% specificity allows to identify patients with OA based on data of anamnesis, symptomatology and pharmacotherapy

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ X-ray signs of OA indicate that the disease has already formed, therefore, it is important to identify predictors of OA based on a history and symptoms not directly related to OA
- ▶ For patients with high scores on the presented scale, a kind of “preemptive” prescription of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis based on highly purified substances of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS), standardized by the content of active ingredients, is promising
- ▶ Advance prescription of CS/GS for patients with OA will significantly reduce the progression and severity of the disease

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Остеоартрит (ОА) представляет собой значимую медико-социальную проблему, что обусловлено его высокой распространенностью, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением и высокой инвалидизацией пациентов. По оценкам Глобального исследования бремени болезней за 2019 г., ОА страдает 7% населения земного шара, что в совокупности составляет более 500 млн чел. [1].

На сегодняшний день одной из приоритетных задач в ревматологии является создание алгоритмов выявления пациентов с высоким риском развития и прогрессии ОА, что позволит выделять больных для проведения персонализированного лечения и профилактических мероприятий, результатом которых может быть снижение данных рисков. Проведенные нами ранее исследования позволили определить комплекс клинических, биохимических и метаболических предикторов формирования ОА. В частности, были обнаружены сочетания коморбидных диагнозов, нарушений уровней микроэлементов и нуклеотидные варианты генетических полиморфизмов, которые характерны для пациентов с ОА [2].

Интересным результатом работы [2] явилось установление того факта, что с ОА коморбидны не менее 18 диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. Было выделено так называемое ядро коморбидности ОА, включающее четыре патологии (желчнокаменная болезнь, хроническая ишемия мозга, атеросклероз, тромбоз/флебит), и установлены семь вариантов наиболее частых сочетаний этих диагнозов. На основании анализа микроэлементного состава волос и нуклеотидных полиморфизмов также выявлены биохимические и генетические биомаркеры ОА [2].

Помимо анализа мультиморбидности при ОА, показателей генетического и биохимического профилей пациентов для построения шкал прогнозирования ОА необходим анализ и фармакотерапевтических групп лекарственных средств, которые пациенты получают из-за сопутствующей патологии. Например, при ишемической болезни сердца назначаются антигиперлипидемические препараты, диуретики, β -блокаторы, антиаритмические препараты, которые потенциально могут влиять на риск ОА [3].

Такого рода данные, как правило, достаточно редко собираются и анализируются в ходе клинических исследований по ОА. Информация из ресурса Института микроэлементов (база данных ИМБД), собранная в ходе обследования нескольких тысяч пациентов в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра Института микроэлементов при ЮНЕСКО¹, позволяет проводить кросс-секционные исследования, результатом которых является построение верифицированных балльных шкал. Такие клинико-эпидемиологические исследования дают возможность разрабатывать алгоритмы, с помощью которых можно с высокой аккуратностью выявлять пациентов с предрасположенностью к ОА в рамках донозологического скрининга. Для анализа многофакторных корреляций между показателями состояния здоровья использованы современные методы топологического анализа данных, разрабатываемые в рамках алгебраического подхода к распознаванию [4].

Цель – разработка и верификация шкалы для выявления пациентов с ОА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

База данных / Database

ИМБД содержит медицинскую информацию по нескольким тысячам пациентов, обследованных в рамках исследовательских

программ. Пополнение ИМБД осуществляется не только за счет собственных исследований, но и за счет данных из таких источников, как National Center for Biotechnology Information (NCBI)², General Practice Research Database (GPRD), EUROCAT и др. Более подробное описание ИМБД представлено в работе [5]; для целей настоящего исследования важно, что в ИМБД содержится не только подробная анамнестическая информация, но и сведения о принимаемых пациентом лекарственных препаратах (антибиотики, противовирусные, противогрибковые, противомаларийные, противотуберкулезные, противодиабетические, антигиперлипидемические, антиаритмические препараты и др.).

В результате анализа ИМБД сформирована выборка пациентов в возрасте 35–90 лет, включившая данные о 2120 признаках для 3440 пациентов (в т.ч. 107 больных ОА), у которых верифицировали наличие ОА и собрана информация о клинико-анамнестических, диагностических параметрах и фармакотерапии.

Методы анализа данных / Methods of data analysis

Для статистической обработки результатов исследования использовали программный пакет Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) и электронные таблицы Microsoft Excel (Microsoft, США). Для сравнения двух групп с нормально распределенными числовыми данными применяли t -критерий Стьюдента. Сравнение числовых показателей, распределение которых отличалось от нормального, проводили с помощью T -критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Для анализа всей совокупности корреляций между показателями состояния пациентов использовали современные методы интеллектуального анализа данных, развиваемые в рамках топологического подхода к распознаванию: метод анализа метрических сгущений в пространстве параметров, метод метрических карт [6], методы прогнозирования числовых целевых переменных [7]. Математические детали использованных методов (в т.ч. сравнения с другими подходами и алгоритмами) приведены в цикле работ по метрическому анализу данных [4–7].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Наиболее информативные предикторы остеоартрита / The most informative predictors of osteoarthritis

Исследованная выборка ($n=3440$) включила данные о пациентах, для которых была собрана весьма подробная информация об анамнезе (сердечно-сосудистом, респираторном, желудочно-кишечном, онкологическом, ревматологическом, эндокринологическом и др.), а также об эпизодической симптоматике и фармакотерапии. Методами топологического анализа данных был выделен 21 признак, которые можно подразделить на три группы: *клинико-анамнестические* (пиелонефрит, язвенная болезнь желудка в анамнезе, острая реакция на стресс, псориаз, заболевания щитовидной железы и др.), *симптоматические* в группе диагностических параметров (общая слабость, недифференцированная сыпь на коже, боли в коленном суставе, в области шейного или поясничного отделов позвоночника) и *фармакотерапевтические* (прием средств для лечения псориаза, противомаларийных, эстрогенсодержащих, антиаритмических препаратов, кардиоселективных β -адреноблокаторов, ингибиторов протонной помпы и др.). Являясь возможными предикторами ОА, эти признаки могут использоваться для построения балльных шкал.

Построение диаграммы позволило провести анализ сочетаний отдельных предикторов ОА, которые отличались наибольшей

¹ <http://trace-elements.ru>.

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>.

частотой встречаемости в выборке. К этим предикторам относились наличие у пациента гипертонии (15% обследованных), прием статинов (18%), ингибиторов протонной помпы (43%), антиаритмических препаратов (22%), диуретиков (32%), кардио-

селективных β -блокаторов (35%). Результаты представлены на рисунке 1 и в таблице 1.

Анализ сочетаний наиболее часто встречающихся признаков у пациентов с ОА (см. рис. 1) позволил не только описать наибо-

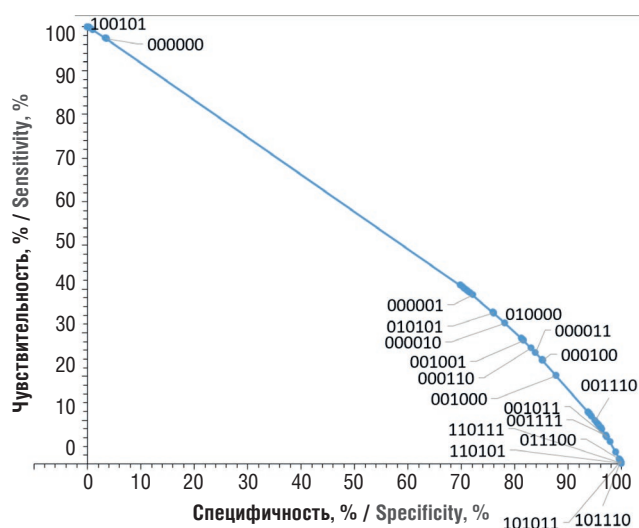


Рисунок 1. Кривая «специфичность–чувствительность» для сочетаний предикторов остеоартрита, которые отличались наибольшей частотой встречаемости в выборке. Каждое сочетание обозначено комбинацией единиц и нулей так, что крайняя левая (первая) позиция сочетания соответствует наличию гипертонии, вторая – приему статинов, третья – ингибиторов протонной помпы, четвертая – антиаритмических средств, пятая – диуретиков, шестая – кардиоселективных β -блокаторов (да – 1, нет – 0). На рисунке обозначены наиболее часто встречающиеся сочетания

Figure 1. A specificity-sensitivity curve for combinations of osteoarthritis predictors that had the highest incidence rate in the sampling. Each association is characterized by a combination of 1s and 0s so that the leftmost (first) position of the association corresponds with the presence of hypertension, the second – with the intake of statins, the third – proton pump inhibitors, the fourth – antiarrhythmic agents, the fifth – diuretics, and the sixth – cardioselective β -blockers (yes – 1, no – 0). The most frequent combinations are presented in the figure

Таблица 1. Отдельные примеры сочетаний наиболее часто встречающихся предикторов остеоартрита

Table 1. Some combinations of the most frequent osteoarthritis predictors

Сочетание / Combination	n	ОШ ОА / OA OR	ОШ ошибки / Mistake OR	Группа риска / Risk group
011101	9	5,08	1,55	Пациенты без АГ, принимающие статины, ИПП, антиаритмики и β -блокаторы без приема диуретиков / Patients without AH who take statins, PPI, antiarrhythmics, β -blockers and do not take diuretics
110001	13	3,48	2,33	Пациенты с АГ, принимающие β -блокаторы без приема ИПП, статинов, диуретиков, антиаритмиков / Patients with AH who take β -blockers and do not take PPI, statins, diuretics, antiarrhythmics
101011	20	3,32	2,56	Пациенты с АГ, принимающие ИПП и β -блокаторы без приема статинов, диуретиков, антиаритмиков / Patients with AH who take PPI and β -blockers and do not take statins, diuretics, antiarrhythmics
111000	19	2,37	3,50	Пациенты с АГ, принимающие статины и ИПП без приема диуретиков, антиаритмиков, β -блокаторов / Patients with AH who take statins and PPI and do not take diuretics, antiarrhythmics, β -blockers
011100	22	2,32	3,63	Пациенты без АГ, принимающие статины, ИПП, антиаритмики без приема диуретиков, β -блокаторов / Patients without AH who take statins, PPI, antiarrhythmics and do not take diuretics, β -blockers
001100	194	2,19	4,26	Пациенты без АГ, принимающие ИПП и антиаритмики без приема диуретиков, статинов, β -блокаторов / Patients without AH who take PPI and antiarrhythmics and do not take diuretics, statins, β -blockers
001000	1393	1,39	5,52	Пациенты без АГ, принимающие ИПП без приема диуретиков, антиаритмиков, β -блокаторов, статинов / Patients without AH who take PPI and do not take diuretics, antiarrhythmics, β -blockers, statins
010010	103	0,75	10,43	Пациенты без АГ, принимающие статины и диуретики без приема антиаритмиков, ИПП, β -блокаторов / Patients without AH who take statins and diuretics and do not take antiarrhythmics, PPI, β -blockers
010100	34	0,54	13,99	Пациенты без АГ, принимающие статины и антиаритмики без приема диуретиков, ИПП, β -блокаторов / Patients without AH who take statins and antiarrhythmics and do not take diuretics, PPI, and β -blockers

Примечание. Каждое сочетание обозначает (слева направо) наличие у пациента артериальной гипертонии (АГ), приема статинов, ингибиторов протонной помпы (ИПП), антиаритмических средств, диуретиков, кардиоселективных β -блокаторов (есть – 1, нет – 0). ОШ ОА – отношение шансов для оценки риска остеоартрита при наличии у пациента данного сочетания признаков. ОШ ошибки – отношение шансов того, что наличие данного сочетания приведет к ошибочной (ложнонегативной) интерпретации пациента с остеоартритом. Сочетания предикторов упорядочены по убыванию значений ОШ ОА.

Note. Each combination (left to right) stands for the presence of arterial hypertension (AH) in a patient, intake of statins, proton pump inhibitors (PPI), antiarrhythmics, diuretics, cardioselective β -blockers (yes – 1, no – 0). OA OR – odds ratio for assessing the risk of osteoarthritis in the presence of this combination in the patient. Mistake OR – mistake odds ratio that the presence of this combination will lead to false-negative interpretation of a patient with osteoarthritis. The combinations of predictors are arranged by a descending order of OA OR

лее характерные группы риска (см. первые пять строк табл. 1), но и выявить сочетания факторов, приводящих к ложнонегативному классифицированию. В частности, интересно отметить, что сочетание признаков, обозначенное как 001000 (пациенты без артериальной гипертензии, принимающие ингибиторы протонной помпы без приема диуретиков, антиаритмиков, β -блокаторов, статинов), встречалось у 18% обследованных и соответствовало небольшому повышению риска ОА (всего на 39%, ОШ 1,39). В то же время данное сочетание соответствовало 5-кратному повышению риска ошибочной классификации пациента с ОА (ОШ 5,52). В целом более низкая информативность сочетания предикторов (колонка ОШ ОА в табл. 1) приводит к большей ошибке при прогнозировании ОА (рис. 2).

Балльная шкала / Scale

Балльная шкала строилась на основании поиска оптимального набора весов признаков в рамках решения задачи линейного прогнозирования. Иначе говоря, отклик y (т.е. наличие ОА) прогнозировался на основании суммирования признаков/предикторов p_i с весами ω_i по формуле $y = \sum \omega_i p_i$. Условием наличия ОА у пациента являлось превышение откликом $y = \sum \omega_i p_i$ некоторого порогового значения C , $y > C$. В результате решения данной задачи методами топологического анализа данных были найдены оптимальные значения весов ω_i . Интересно отметить, что большие абсолютные значения весов признаков могут в ряде случаев быть обратно пропорциональны их статистической значимости (рис. 3).

В целом в результате анализа выборки, включившей информацию из ИМБД о клинико-anamnestических характеристиках, включая эпизодическую симптоматику, и фармакотерапии 3440 пациентов, была сформирована балльная шкала (табл. 2).

Для верификации шкалы были проведены кросс-валидационные эксперименты, в ходе которых выборка ($n=3440$) случайным образом делилась на обучающую ($n=1720$) и контрольную ($n=1720$). Эти эксперименты (10 случайных разделений на обучающую и контрольную выборки) показали, что наиболее приемлемые результаты получаются при использовании порогового значения $C=45$

в формуле прогнозирования $y = \sum \omega_i p_i > C$. Величина $\sum \omega_i p_i$ более 45 баллов соответствует повышенному риску ОА (чувствительность 88%, специфичность 100%) (рис. 4).

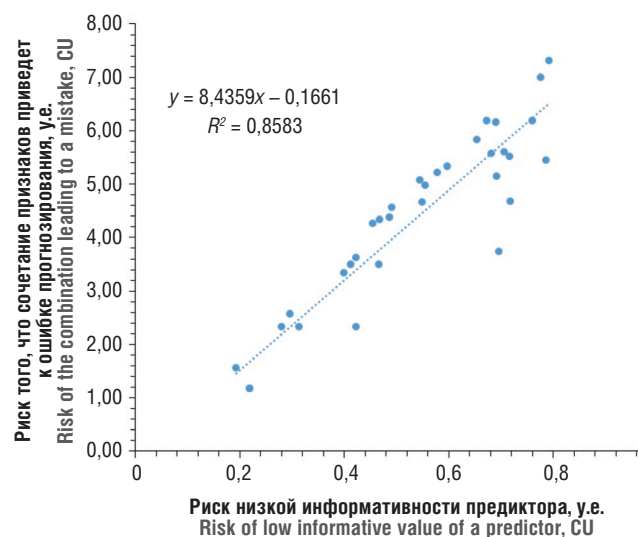


Рисунок 2. Соотношение между информативностью типичных сочетаний предикторов остеоартрита (ОА) и ошибками классификации пациентов с ОА. «Риск низкой информативности» соответствует делению единицы на показатель «ОШ ОА» (см. табл. 1), т.е. на отношение шансов для оценки риска ОА при наличии у пациента данного сочетания признаков. «Риск того, что сочетание признаков приведет к ошибке» соответствует показателю «ОШ ошибки» в таблице 1 (отношение шансов того, что наличие данного сочетания признаков приведет к ложнонегативной классификации пациентов с ОА)

Figure 2. The ratio between the informative value of typical associations of osteoarthritis (OA) predictors and mistakes in the classification of patients with OA. "Risk of low informative value" corresponds to a division of 1 by the parameter "OA OR" (see Table 1), i.e. the odds ratio for the evaluation of the risk of OA in a patient with this combination of signs. "Risk of the combination leading to a mistake" corresponds to the parameter "mistake OR" in Table 1 (odds ratio for a combination that leads to false-negative classification of patients with OA)

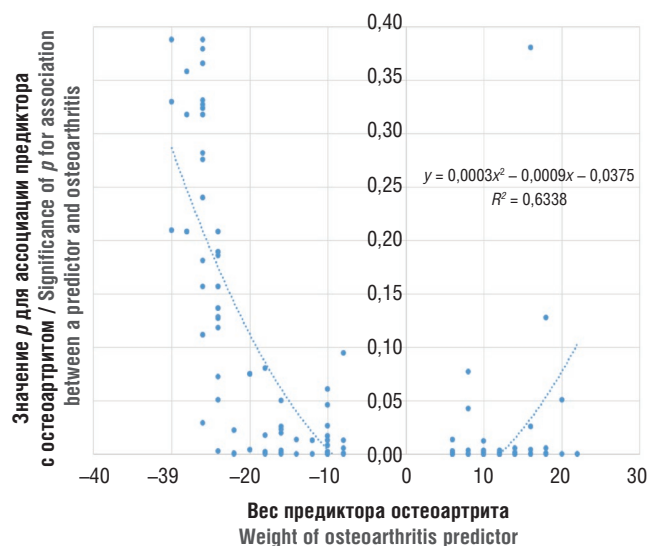


Рисунок 3. Соотношение между статистической значимостью отдельных предикторов (значение p по t -тесту) и весами предикторов в линейной схеме прогнозирования остеоартрита ($y = \sum \omega_i p_i > C$)

Figure 3. The association between statistical significance of some predictors (p , t -test) and the weight of predictors in the linear scheme of osteoarthritis prognosis ($y = \sum \omega_i p_i > C$)

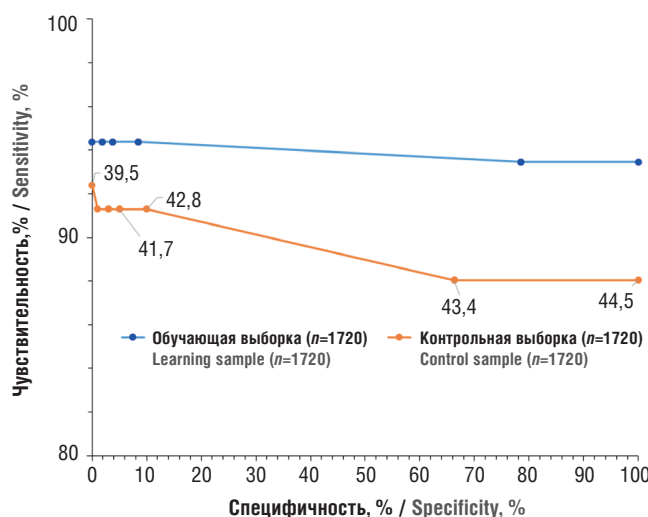


Рисунок 4. Верификация балльной шкалы. Приведены примеры кривых «специфичность–чувствительность» для случайного разделения первой выборки на обучение и контроль. Рядом с точками показаны различные пороговые значения баллов (параметр C в линейной схеме прогнозирования остеоартрита $y = \sum \omega_i p_i > C$)

Figure 4. Verification of the score scale. Examples of specificity-sensitivity curves for a randomized sampling for learning and control. Various threshold values of score are shown nearby the dots (parameter C in the linear scheme of osteoarthritis prognosis $y = \sum \omega_i p_i > C$)

Таблица 2. Балльная шкала для оценки риска остеоартрита на основе данных о клинико-anamnestической характеристике (включая эпизодическую симптоматику) и фармакотерапии ($n=3440$)

Table 2. Score for the evaluation of the risk of osteoarthritis based on medical history, episodic symptoms, and pharmacotherapy ($n=3440$)

Признак / Sign	Вес / Weight	Балл / Score
Анамнез / Medical history		
Пиелонефрит неуточненный / Pyelonephritis, unspecified	23,5	
У пациента найдены ≥ 2 из 5 патологий: хроническая ишемия мозга, сахарный диабет, тромбоз, атеросклероз, желчнокаменная болезнь / The patient was found to have ≥ 2 out of 5 pathologies: chronic cerebral ischemia, diabetes mellitus, thrombophlebitis, atherosclerosis, cholelithiasis	22,1	
Язва желудка / Gastric ulcer	13,7	
Острая реакция на стресс (МКБ-10 F43.0) / Acute stress reaction (ICD-10 F43.0)	6,3	
Псориаз / Psoriasis	4,8	
Заболевания щитовидной железы / Thyroid disorders	3,8	
Проведена кожная проба для исключения туберкулеза* ¹ / Skin test was performed to exclude tuberculosis* ¹	3,6	
Инфекции мочевыводящих путей / Urinary tract infection	3,5	
Артериальная гипертония / Arterial hypertension	3,2	
Проведен ПЦР-тест для исключения гепатита* ¹ / PCR test was performed to exclude hepatitis* ¹	2,8	
Бронхит / Bronchitis	2,3	
Симптоматика (встречается эпизодически, не реже 1 раза в 6 мес) / Symptoms (occur episodically, ≥ 1 time per 6 month)		
Общая слабость / General fatigue	1,5	
Боли в колене / Knee pain	1,4	
Сыпь на коже / Rash	1,3	
Боли в пояснице / Lumbar pain	1,1	
Боли в шее / Neck pain	0,8	
Фармакотерапия (в анамнезе) / Pharmacotherapy (in medical history)		
Средства для лечения псориаза / Antipsoriatic agents	11,8	
Противомаларийные хинолоны / Antimalarial quinolones	7,8	
Эстрогенсодержащие препараты <i>per os</i> / Oral estrogen-containing agents	2,6	
Антиаритмики* ² / Antiarrhythmics* ²	1,3	
Кардиоселективные β -адреноблокаторы / Cardioselective β -blockers	1,0	
Ингибиторы протонной помпы* ³ / Proton pump inhibitors* ³	0,7	
Диуретики / Diuretics	0,6	
Статины / Statins	0,5	
Цитрат магния (регулярный прием) / Magnesium citrate (regular intake)	-1,0	
Антиандрогенные препараты / Anti-androgens	-1,0	
Препараты лития (регулярно) / Lithium-containing drugs (regular intake)	-1,1	
Цитрат кальция (регулярно) / Calcium citrate (regular intake)	-1,1	
Препараты цинка (регулярно) / Zinc-containing drugs (regular intake)	-1,1	
Итог / Total		
* ¹ Тесты на туберкулез/гепатит были проведены у пациентов с подозрением на эти инфекции. * ¹ Tuberculosis/hepatitis tests were conducted in patients with suspected infections.		
* ² Если антиаритмические агенты употребляются при отсутствии гипертонии, приема статинов, ингибиторов протонной помпы, диуретиков и кардиоселективных β -блокаторов, то вес данного признака умножается на 4. * ² If antiarrhythmic agents are taken by patients without arterial hypertension and intake of statins, proton pump inhibitors, diuretics, and cardioselective β -blockers, the weight of this sign is multiplied by 4.		
* ³ Если ингибиторы протонной помпы употребляются при отсутствии гипертонии, приема статинов, антиаритмических агентов и диуретиков, то вес этого признака умножается на 5. * ³ If proton pump inhibitors are taken by patients without arterial hypertension who do not take statins, antiarrhythmic agents, and diuretics, the weight of this sign is multiplied by 5.		
Инструкция к использованию балльной шкалы При наличии признака поставьте «1» в крайней правой колонке. Затем сложите веса признаков, отмеченных «1» (с учетом примечаний*) и запишите сумму в ячейку «Итог». Величина полученного результата более 45 баллов соответствует повышенному риску остеоартрита (чувствительность 88%, специфичность 100%). Instruction on the application of the score scale The presence of a sign adds «1» in rightmost table column. Add up the weights of the signs marked with «1» (considering the notes*) and write down the total sum in the «Total» table cell. The total score > 45 points corresponds to an increased risk of osteoarthritis (sensitivity 88%, specificity 100%).		

Примечание. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ПЦР – полимеразная цепная реакция. В каждом из трех разделов вопросы упорядочены по убыванию весов.

Note. ICD-10 – International Classification of Diseases, 10th revision; PCR – polymerase chain reaction. In each section, the questions are arranged in a descending order of the weight.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В ревматологии хорошо известна симптоматика ОА, в т.ч. связанная с нарушениями двигательной функции суставов и болевым синдромом. Совокупность результатов клинических наблюдений и данных инструментального обследования пациентов (прежде всего, рентгенографии) позволяет диагностировать ОА с высокой точностью. В то же время не менее важно установление более ранних предикторов ОА, которые способствуют формированию ОА у пациентов.

В результате анализа выборки пациентов методами анализа больших данных, разрабатываемых в рамках топологического подхода к распознаванию³, была разработана 100-балльная шкала, основанная на данных о перенесенных ранее заболеваниях, фармакоанамнезе пациента и симптоматике, напрямую не связанной с ОА, и позволяющая выявлять пациентов с высоким риском ОА. Для пациентов без формально диагностированного ОА, но с высокими баллами по шкале перспективно своего рода «упреждающая» первичная лекарственная профилактика симптоматическими лекарственными средствами замедленного действия (СЛСЗД) на основе высокоочищенных субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), стандартизированных по содержанию действующих веществ. Доказательная база по данному вопросу была рассмотрена ранее (в частности, в работе [8]).

ГС в виде фармацевтической микрокристаллической субстанции содержит 99% ГС и является действующим веществом препарата Сустегард® Артро (производство компании «Сотекс» на основе фармацевтической субстанции от компании «Биоиберики», Испания). Для стандартизации субстанции ХС требования еще сложнее: важны соблюдение определенного диапазона молекулярно-весовых характеристик ХС, профиль сульфатирования ХС4 и ХС6, отсутствие пересульфатированных форм ХС и белковых примесей, очистка от токсичных металлов и содержание ХС более 99%. Такие условия соблюдены при производстве препарата Хондрогард®

(производство компании «Сотекс» на основе фармацевтической субстанции производства компании «Биоиберики», Испания) [8, 9].

Заметим, что именно клинические исследования препарата Хондрогард® [10] упоминаются в клинических рекомендациях по лечению гонартроза [11] и коксартроза [12], одобренных Научно-практическим советом Минздрава России в 2021 г. Согласно рекомендациям ХС (в т.ч. в комбинации с ГС) следует использовать на начальных стадиях коксартроза (уровень убедительности рекомендаций А, уровень достоверности доказательств 1) и гонартроза (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств 2), а также при множественном поражении суставов. Назначение ХС, ГС и их комбинаций рекомендовано для уменьшения боли, улучшения функции суставов. Эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после отмены препаратов. Указанные лекарственные средства обладают высокой степенью безопасности, сравнимой с плацебо, что чрезвычайно важно для больных пожилого возраста и с коморбидностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Общепринятыми признаками ОА являются боль, ограничение объема движений и рентгенологические признаки (сужение суставной щели, остеофитоз и субхондральный склероз). Однако эти признаки указывают на то, что заболевание уже сформировалось.

В этой работе мы предприняли первую попытку выявить предикторы ОА, основанные не только на упомянутой выше симптоматике ОА, но и на данных о 1) перенесенных ранее заболеваниях, 2) фармакоанамнезе пациента, 3) симптоматике, напрямую не связанной с ОА. В результате разработана 100-балльная шкала, позволяющая выявлять пациентов с потенциально высоким риском ОА и проводить своевременные профилактические мероприятия (нормализация двигательного режима и диеты, прием витамина D3, омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, ХС/ГС и др.).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Global Burden of Disease Study 2019. Latest GBD results: 2019. URL: <https://www.healthdata.org/gbd/gbd-2019-resources> (дата обращения 12.10.2021).
2. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В. и др. Перспективы персонализации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. *ФАРМАКО-ЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология*. 2021; 14 (1): 28–39. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.077>.
3. Nukala S., Puvvada S.R., Luvsannyam E., et al. Hyperlipidemia and statin use on the progression of osteoarthritis: a systematic review. *Cureus*. 2021; 13 (6): e15999. <https://doi.org/10.7759/cureus.15999>.
4. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal.* 2015; 25 (4): 577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
5. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клиничко-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15.
6. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal.* 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
7. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal.* 2016; 26 (2): 274–84. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
8. Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 388–99. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц. и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (1): 40–52. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083>.
10. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *Русский медицинский журнал*. 2013; 24 (32): 1624–7.
11. Клинические рекомендации – Гонартроз – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ. URL: http://disuria.ru/_id/101085_kr21M17MZ.pdf (дата обращения 12.10.2021).
12. Клинические рекомендации – Коксартроз – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ. URL: http://disuria.ru/_id/101086_kr21M16MZ.pdf (дата обращения 12.10.2021).

³ <http://www.bigdata-mining.ru>.

REFERENCES:

1. Global Burden of Disease Study 2019. Latest GBD results: 2019. Available at: <https://www.healthdata.org/gbd/gbd-2019-resources> (accessed 12.10.2021).
2. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Perspectives of osteoarthritis prevention and therapy personification based on the analysis of comorbid background, genetic polymorphisms and microelement status. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 28–39 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.077>.
3. Nukala S., Puvvada S.R., Luvsannyam E., et al. Hyperlipidemia and statin use on the progression of osteoarthritis: a systematic review. *Cureus*. 2021; 13 (6): e15999. <https://doi.org/10.7759/cureus.15999>.
4. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognit Image Anal*. 2015; 25 (4): 577–87. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
5. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., et al. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinico-epidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014; 13 (2): 5–15 (in Russ.).
6. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the procedures of generation of numerical features over partitions of sets of objects in the problem of predicting numerical target variables. *Pattern Recognit Image Anal*. 2019; 29 (4): 654–67. <https://doi.org/10.1134/S1054661819040175>.
7. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On metric spaces arising during formalization of recognition and classification problems. Part 1: Properties of compactness. *Pattern Recognit Image Anal*. 2016; 26 (2): 274–84. <https://doi.org/10.1134/S1054661816020255>.
8. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 388–99 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.066>.
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zaychik B.T., et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 40–52 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.083>.
10. Alekseeva L.I., Anikin S.G., Zaytseva E.M., et al. Investigation of the efficacy, tolerability and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Russian Medical Journal*. 2013; 24 (32): 1624–7 (in Russ.).
11. Clinical guidelines – Gonarthrosis – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://disuria.ru/_Id/10/1085_kr21M17MZ.pdf (in Russ.) (accessed 03.10.2021).
12. Clinical guidelines – Coxarthrosis – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://disuria.ru/_Id/10/1086_kr21M16MZ.pdf (in Russ.) (accessed 12.10.2021).

Сведения об авторах

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Лила Александр Михайлович – д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; Scopus Author ID: 6602550827; WoS ResearcherID: W-3334-2017; РИНЦ SPIN-код: 7287-8555.

Загородний Николай Васильевич – д.м.н., чл.-корр. РАН, профессор кафедры травматологии и ортопедии, руководитель клиники эндопротезирования суставов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>; РИНЦ SPIN-код: 6889-8166.

Назаренко Антон Герасимович – д.м.н., профессор РАН, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1314-2887>; РИНЦ SPIN-код: 1402-5186.

Ткачева Ольга Николаевна – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; WoS ResearcherID: M-4510-2014; РИНЦ SPIN-код: 6129-5809.

Дудинская Екатерина Наильевна – д.м.н., заведующая лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАУ ВО «Российский национальный медицинский исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; WoS ResearcherID: AAI-4271-2021; РИНЦ SPIN-код: 4985-6315.

Алексеева Людмила Ивановна – д.м.н., заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 4714-8572.

Таскина Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории остеоартрита отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия). РИНЦ SPIN-код: 8866-7146.

Сарвилина Ирина Владиславовна – д.м.н., клинический фармаколог, главный врач ООО «Медицинский центр «Новомедицина» (Ростов-на-Дону, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>; РИНЦ SPIN-код: 7308-6756.

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., профессор кафедры организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; РИНЦ SPIN-код: 5300-4282.

Данилов Алексей Борисович – д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>; WoS ResearcherID: AAO-8351-2021; Scopus Author ID: 16734010700.

Минов Тимур Булатович – д.м.н., профессор кафедры травматологии и ортопедии с курсом Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>; Scopus Author ID: 17346255400; РИНЦ SPIN-код: 7865-6011.

Галустян Анна Николаевна – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; РИНЦ SPIN-код: 3303-7650.

Малышева Светлана Ивановна – д.м.н., профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск, Россия). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>; WoS ResearcherID: L-6642-2017; Scopus Author ID: 16304646300; РИНЦ SPIN-код: 6257-4400.

Громов Андрей Николаевич – инженер-исследователь ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>; Scopus Author ID: 7102053964; WoS ResearcherID: C-7476-2018; РИНЦ SPIN-код: 8034-7910.

Егорова Евгения Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и общемедицинских знаний ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия). РИНЦ SPIN-код: 1198-3499.

Васильева Людмила Валентиновна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>; РИНЦ SPIN-код: 7341-8250.

Евстратова Елизавета Федоровна – д.м.н., доцент, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>; РИНЦ SPIN-код: 4293-3559.

Гоголева Ирина Викторовна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-8285>; Scopus Author ID: 35773149200; РИНЦ SPIN-код: 6599-7955.

Федотова Любовь Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>.

Удодика Мая Ивановна – врач-ревматолог ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Ульяновской области» (Ульяновск, Россия).

Максимов Валерий Алексеевич – д.м.н., профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>.

Повзун Антон Сергеевич – к.м.н., доцент, главный врач Валдайского многопрофильного медицинского центра ФГБУ «Северо-западный окружной научно-клинический центр им. Л.Г. Соколова» ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3507>; Scopus Author ID: 56769727500; РИНЦ SPIN-код: 2039-0972.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

About the authors

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS ResearcherID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Aleksandr M. Lila – Dr. Med. Sc., Professor, Director, Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; Scopus Author ID: 6602550827; WoS ResearcherID: W-3334-2017; RSCI SPIN-code: 7287-8555.

Nikolay V. Zagorodny – Dr. Med. Sc., Corresponding Member of RAS, Professor, Chair of Traumatology and Orthopedics, Head of Joint Replacement Clinic, Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6736-9772>; RSCI SPIN-code: 6889-8166.

Anton G. Nazarenko – Dr. Med. Sc., Professor of RAS, Director of Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1314-2887>; RSCI SPIN-code: 1402-5186.

Olga N. Tkacheva – Dr. Med. Sc., Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4193-688X>; WoS ResearcherID: M-4510-2014; RSCI SPIN-code: 6129-5809.

Ekaterina N. Dudinskaya – Dr. Med. Sc., Head of Age-Related Metabolic and Endocrine Disorders Laboratory, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7891-6850>; WoS ResearcherID: AAI-4271-2021; RSCI SPIN-code: 4985-6315.

Lyudmila I. Alekseeva – Dr. Med. Sc., Head of Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for Prevention of Osteoporosis, Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 4714-8572.

Elena A. Taskina – MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Osteoarthritis, Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with the Center for Prevention of Osteoporosis, Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia). RSCI SPIN-code: 8866-7146.

Irina V. Sarvilina – Dr. Med. Sc., Clinical Pharmacologist, Chief Physician, Medical Centre “Novomeditsina” (Rostov-on-Don, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>; RSCI SPIN-code: 7308-6756.

Olga A. Shavlovskaya – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Organization of Medical Rehabilitation and Sanatorium Treatment, International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; RSCI SPIN-code: 5300-4282.

Alexey B. Danilov – Dr. Med. Sc., Chief of Chair of Nervous Diseases, Institute of Professional Education, Sechenov University (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2958-4479>; WoS ResearcherID: AA0-8351-2021; Scopus Author ID: 16734010700.

Timur B. Minasov – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Traumatology and Orthopedics with the course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University (Ufa, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1916-3830>; Scopus Author ID: 17346255400; RSCI SPIN-code: 7865-6011.

Anna N. Galustyan – MD, PhD, Associate Professor, Chief of Chair of Pharmacology with a Course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; RSCI SPIN-code: 3303-7650.

Svetlana I. Malyavskaya – Dr. Med. Sc., Professor, Vice-Rector for Science, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia). ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2521-0824>; WoS ResearcherID: L-6642-2017; Scopus Author ID: 16304646300; RSCI SPIN-code: 6257-4400.

Andrey N. Gromov – Research Engineer, Federal Research Center “Informatics and Management”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>; Scopus Author ID: 7102053964; WoS ResearcherID: C-7476-2018; RSCI SPIN-code: 8034-7910.

Evgenia Yu. Egorova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Life Safety and General Medical Knowledge, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia). RSCI SPIN-code: 1198-3499.

Lyudmila V. Vasilieva – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Burdenko Voronezh State Medical University (Voronezh, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>; RSCI SPIN-code: 7341-8250.

Elizaveta F. Evstratova – Dr. Med. Sc., Associate Professor, Assistant Professor, Chair of Propaedeutics of Internal Diseases, Burdenko Voronezh State Medical University (Voronezh, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>; RSCI SPIN-code: 4293-3559.

Irina V. Gogoleva – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Burdenko Voronezh State Medical University (Voronezh, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2178-8285>; Scopus Author ID: 35773149200; RSCI SPIN-code: 6599-7955.

Lyubov E. Fedotova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Burdenko Voronezh State Medical University (Voronezh, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0778-1562>.

Maya I. Udovika – Rheumatologist, Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Ulyanovsk Region (Ulyanovsk, Russia).

Valeriy A. Maximov – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Dietetics and Nutritionology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4120-1071>.

Anton S. Povzun – MD, PhD, Associate Professor, Chief Physician, Valдай Multidisciplinary Medical Center, Sokolov North-Western District Scientific and Clinical Center, FMBА of Russia (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9971-3507>; Scopus Author ID: 56769727500; RSCI SPIN-code: 2039-0972.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center “Computer Science and Control”, RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.