

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОНО- И КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ТЕРАФЛЕКСОМ С ОСТЕНИЛОМ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

О.Р. РИЗОЕВА, Ё.У. САИДОВ, Х.Р. МАХМУДОВ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: сравнительная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлексом с остенилом у пациентов с ранним и развёрнутым первичным остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Материал и методы: проведён сравнительный анализ и оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлекса с остенилом у пациентов с первичным ОА коленных суставов (n=98). В зависимости от эволюционных этапов прогрессирования заболевания больные были распределены на три группы: I группа – пациенты с I стадией ОА (n=24); II группа – пациенты со II стадией ОА (n=39); III группа – пациенты с III стадией ОА (n=35). Длительность исследования составила 9 месяцев (6 месяцев терапии и 3 месяца наблюдения).

Результаты: статистически значимое уменьшение интенсивности болевого синдрома и улучшение показателей индекса WOMAC (всех его составляющих параметров и суммарного значения), а также клинико-лабораторных показателей активности ОА наблюдалось с третьего месяца терапии и на протяжении всего периода наблюдения, преимущественно у пациентов с ранним ОА.

Заключение: курсовое применение терафлекса в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом, позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно уменьшает болевой синдром, скованность, заметно улучшает функциональное состояние пациентов и максимально лимитирует приём нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: *первичный остеоартрит, коленный сустав, терафлекс, остенил, индекс WOMAC.*

Для цитирования: Ризоева ОР, Саидов ЁУ, Махмудов ХР. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлексом с остенилом у больных первичным остеоартритом коленных суставов. *Вестник Авиценны.* 2019;21(4):610-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-610-617>.

COMPARATIVE CLINICAL LABORATORY AND INSTRUMENTAL ASSESSMENT OF EFFECTIVENESS OF MONO- AND COMBINED THERAPY OF TERAFLEX WITH OSTENILE IN PATIENTS WITH PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS

O.R. RIZOEVA, YO.U. SAIDOV, KH.R. MAKHMUDOV

Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: Comparative evaluation of the effectiveness of mono- and combined therapy of Teraflex with Ostenile in patients with early and developed primary knee osteoarthritis (OA).

Methods: A comparative analysis and evaluation of the effectiveness of mono- and combined therapy of Teraflex with Ostenile in patients with primary knee OA (n=98) is presented. Depending on the evolutionary stages of the disease progression, patients were divided into three groups: the first group – patients with stage I of OA (n=24); group II – patients with stage II of OA (n=39); group III – patients with stage III of OA (n=35). The duration of the study was 9 months (6 months of the therapy and 3 months of observations).

Results: Statistically significant reduction in pain syndrome intensity and improvement in WOMAC index (all of its constituent parameters and total value), as well as clinical-laboratory indicators of OA activity were observed from the third month of the therapy and throughout the follow-up period, mainly in patients with early OA.

Conclusions: Course usage of Teraflex in an effective daily dose in patients with primary knee OA (especially in the early stages of the disease) in both the form of monotherapy and in combined with Ostenile, positively affects all clinical symptoms of knee OA: quickly and effectively reduces pain syndrome, stiffness, significantly improves functional condition of patients and as much as possible limits the usage of non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: *Primary osteoarthritis, knee joint, Teraflex, Ostenile, WOMAC index.*

For citation: Rizoeva OR, Saidov YoU, Makhmudov KhR. Sravnitel'naya kliniko-laboratornaya i instrumental'naya otsenka effektivnosti mono- i kombinirovannoy terapii terafleksom s osteniлом u bol'nykh pervichnym osteoartritom kolennykh sustavov [Comparative clinical laboratory and instrumental assessment of effectiveness of mono- and combined therapy of Teraflex with Ostenile in patients with primary knee osteoarthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(4):610-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-610-617>.

ВВЕДЕНИЕ

Первичный остеоартрит (ОА), при котором в орбиту патологических нарушений, наряду с суставным хрящом вовлекаются все структурные компоненты сустава, как целостного органа, является наиболее распространённым хроническим ревматическим заболеванием, с которым связаны значительные страдания, снижение качества жизни и потеря трудоспособности сотен миллионов людей во всём мире [1-3].

По современным представлениям, в основе патогенеза и прогрессирования ОА лежит сложное взаимодополняющее влияние генетических, иммунологических, биохимических и механических факторов [4-7]. За последние два десятилетия постепенно произошла трансформация во взглядах исследователей в вопросах патогенеза ОА, и постепенно сформировалось новое понимание патогенеза заболевания. В первую очередь, это касается изменения представлений о роли хронического воспаления, как в патогенезе, так и в прогрессировании ОА [8, 9]. В настоящее время положение о том, что именно хроническое низкоинтенсивное («low-grade») воспаление выступает в роли важнейшего фактора развития и прогрессирования ОА, является общепризнанным [9, 10].

Согласно рекомендациям Osteoarthritis Research Society International (OARSI) и European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) в современной фармакотерапевтической стратегии первичного ОА центральное место занимают медленнодействующие противовоспалительные средства (МДПВС) (так называемые «хондропротекторы») [11]. В последние годы установлено, что ключевым компонентом в патогенетических механизмах лечебного эффекта МДПВС является постепенное подавление катаболического воспаления, лежащего в основе прогрессирования ОА [12, 13], и, что не менее важно, эти препараты обладают собственным анальгетическим и противовоспалительным потенциалом и практически не вызывают серьёзных нежелательных реакций [14]. Установлено, что длительный приём (не менее шести месяцев в году на протяжении пяти лет) таких пероральных МДПВП, как глюкозамина сульфат (ГС) и хондроитина сульфат (ХС) в виде моно- или комбинированной терапии, которые являются препаратами «первой линии» при комплексном лечении ОА), в 2,4 раза снижает риск прогрессирования ОА коленных суставов [6, 8, 15]. Среди МДПВП наибольшую доказательную базу имеют ХС и ГС [16, 17].

Этим и определяется их совместное использование и создание комбинированных препаратов, таких как терафлекс и артра, эффективность и безопасность которых подтверждена во многих исследованиях [13, 18-20].

В терапевтической стратегии ОА одним из популярных и, вместе с тем, дискуссионных методов лечения заболевания является интраартикулярные инъекции препаратов ГЛК [21-24]. Среди многочисленных препаратов ГЛК в реальной клинической практике наиболее полноценно изученными являются синвиск (гилан G-F 20), гиалган и остенил, которые достаточно широко применяются при лечении ОА коленных суставов, положительно модифицируют симптомы заболевания и предположительно обладают структурно-модифицирующей активностью [21-24].

Существующие сложности ранней диагностики первичного ОА коленных суставов, а также малочисленность данных о сравнительной эффективности современных комбинированных МДПВП, особенно в сочетании с препаратами ГЛК, в зависимости от эволюционных этапов развития заболевания, определяют актуальность исследований в этом направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлексом с остенилом у пациентов с ранним и развёрнутым первичным ОА коленных суставов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 98 больных (82 женщины, 83,6% и 16 мужчин, 16,4%) с ранним (I стадия, n=24) и развёрнутым (II стадия, n=39 и III стадия, n=35) (по критериям Американской коллегии ревматологов – ACR, 1991) первичным ОА коленных суставов в возрасте от 29 до 69 лет (средний возраст 58,6±4,3 года) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, большинство больных с РА было женского пола и имело II и III рентгенологические стадии заболевания.

Набор пациентов с ОА коленных суставов осуществлялся в клинике пропедевтики внутренних болезней ТГМУ им. Абуали ибни Сино, в соответствии со следующими критериями включения: информированное согласие больного, верифицированный диагноз ОА, боль «механического характера» в коленном суставе >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), рентгенологические стадии I-III по Келлгрэну-Лоуренсу, приём НПВП в

Таблица 1 Исходная характеристика пациентов I, II и III групп (Me [25q; 75q])

Показатель		I (n=24)	II (n=39)	III (n=35)
Пол, n (%)	м	5 (20,8)	8 (20,5)	6 (17,1)
	ж	19 (79,2)	31 (79,5)	29 (82,9)
Возраст, лет		49,2 [34;58]	62,1 [29;66]	64,9 [38;69]
Длительность ОА<5 лет, n (%)		17 (70,7)	13 (33,3)	6 (17,1)
Длительность ОА>5 лет, n (%)		7 (29,3)	26 (66,7)	29 (82,9)
Реактивный синовит, n (%)		8 (33,3)	14 (35,8)	16 (45,6)
ИМТ, кг/м ²		28,2±1,3	29,4±1,5	30,8±2,2
Боль по WOMAC, мм		206,8 [138;278]	246,3 [173;314]	264,5 [188;319]
Скованность по WOMAC, мм		86,4 [52;109]	103,4 [67;114]	112,3 [72;128]
Функция по WOMAC, мм		722,7 [671;816]	758,4 [706;848]	794,6 [728;856]
Суммарный индекс WOMAC, мм		1015,9 [822;1292]	1104,3 [908;1358]	1171,4 [1112;1466]
СОЭ, мм/ч		24,5 [12;28]	26,2 [14;30]	28,6 [16;32]
СРБ, мг/л		14,5 [5,5;18]	18,4 [10;22]	20,4 [12;28]

стабильной дозе на протяжении не менее 30 дней за предшествующие 3 мес.

Критериями исключения являлись: вторичный ОА коленных суставов, IV стадия заболевания по Келлгрэну-Лоуренсу, приём МДПВП и/или интраартикулярные инъекции ГК и препаратов ГлК за последние 3 месяца до начала исследования, наличие тяжёлой патологии внутренних органов.

Длительность исследования в зависимости от общей цели работы и поставленных задач составила 9 месяцев (6 месяцев терапии и 3 месяца наблюдения, с целью окончательного анализа и оценки эффективности проводимой комплексной терапии ОА).

До начала исследования, в динамике и по окончании курса лечения всем обследованным пациентам с ОА коленных суставов было проведено необходимые лабораторные исследования: клинические анализы крови и мочи, биохимическое исследование крови с определением серомукоида, концентрации СРБ (методом латекс-агглютинации), показателей липидного обмена, мочевой кислоты, креатинина, билирубина, трансаминаз.

Рентгенологические стадии ОА определялись по классификации Келлгрэна-Лоуренса путём стандартной рентгенографии коленных суставов.

Согласно протоколу исследования на каждом этапе наблюдения у обследованных лиц изучался и регистрировался комплекс параметров, отражающих клинические сценарии ОА и эффективность проводимой терапии.

У большинства обследованных пациентов имелись коморбидные заболевания: метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистая патология (КВП), патология желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет II типа – 66,3%, 73,4%, 19,4% и 16,3% соответственно. Среди пациентов I, II и III групп присутствие вторичного реактивного синовита коленного сустава было верифицировано клинически и артросонографически соответственно у 33,3%, 36,6% и 45,5% обследованных больных. Все пациенты на момент включения в исследование принимали различные НПВП, практически в постоянном режиме. Основными НПВП, которые принимали пациенты, были: нимесулид (32,6%), мелоксикам (24,5%), диклофенак (19,4%), индометацин (13,4%) и целебрекс (10,2%).

Всем пациентам I, II и III групп был назначен комбинированный препарат из группы МДПВП – терафлекс – по 1 таблетке 3 раза в день после еды в течение первых 3 недель, затем – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 месяцев. При наличии реактивного синовита коленного сустава пациентам, наряду с НПВП,

дополнительно проводилось однократное внутрисуставное введение глюкокортикоидов (ГК) (кеналог-40 – 1,0 мл).

Среди пациентов II (n=16, 40,9%) и III (n=18, 51,3%) групп были идентифицированы больные, у которых имелись факторы риска (ФР) прогрессирования ОА (возраст >60 лет, МС, рецидивирующий синовит коленного сустава, интенсивный болевой синдром). Данной категории пациентов с ОА коленных суставов, с целью интенсификации терапии заболевания, осуществлялись интраартикулярные введения (по 3 инъекции в каждый коленный сустав еженедельно) препарата ГлК – остенила (по 2,0 мл) – из семейства гиаланов.

Эффективность проводимой комбинированной терапии на всех этапах исследования (исходно, через 3, 6 и 9 месяцев) оценивалась по: а) длительности утренней скованности (УС), общепринятым лабораторным параметрам активности воспаления (СРБ, СОЭ) и интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм); б) индексу WOMAC в целом, а также отдельным его параметрам (значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности); в) потребности в НПВП на протяжении всего периода исследования.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью стандартного пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). Для оценки нормальности распределения количественных данных применялись критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В связи с тем, что вариационные ряды значительно отличались от Гауссовой кривой (нормальность распределения отвергнута), то количественные величины были представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей (Me [25q; 75q]). Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей. Множественные сравнения количественных зависимых групп проводились по ANOVA Фрийдмана. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов I, II и III групп первоначально были анализированы и оценены динамика болевого синдрома (по ВАШ), УС и общепринятых показателей активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ). Исходно степень патологических сдвигов большинства представленных параметров, отражающих активность и тяжесть ОА, наиболее ярко была представлена у пациентов II и III групп (табл. 2).

Таблица 2 Динамика клинико-лабораторных параметров активности и тяжести ОА у пациентов I, II и III групп через 3, 6 и 9 месяцев терапии (Me [25q; 75q])

Группы	Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	p
I (n=19)	УС, мин	55 [40;65]	40 [30;55]	20 [15;30]	10 [5;15]	<0,001
	ВАШ, мм	60 [45;80]	45 [30;55]	25 [15;35]	10 [5;20]	<0,001
	СРБ, мг/л	14,5 [10;18]	8,4 [5;14]	5,5 [5;10]	5,0 [4;10]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	24,5 [16;28]	16,4 [14;22]	14,6 [12;18]	12,8 [10;15]	<0,01
II (n=44)	УС, мин	60 [45;70]	45 [40;65]	30 [20;45]	35 [25;45]	<0,001
	ВАШ, мм	65 [40;85]	45 [35;60]	25 [15;35]	30 [20;35]	<0,001
	СРБ, мг/л	16,4 [14;20]	12,5 [10;14]	10,2 [5;12]	11,4 [6;12]	<0,01
III (n=35)	СОЭ, мм/ч	26,2 [18;30]	18,2 [14;22]	14,8 [12;20]	16,2 [14;22]	<0,01
	УС, мин	70 [50;85]	45 [30;65]	30 [25;35]	35 [25;45]	<0,001
	ВАШ, мм	75 [55;90]	50 [30;60]	30 [20;45]	35 [25;50]	<0,001
	СРБ, мг/л	20 [12;25]	14 [10;18]	10,5 [5;15]	12 [8;16]	<0,01
	СОЭ, мм/ч	28,6 [20;32]	20 [18;26]	18 [16;22]	18 [16;24]	<0,01

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фрийдмана

В нашем исследовании, так же как и в аналогичных работах [13, 14, 20], целью которых, являлась комплексная и динамическая оценка эффективности комбинированной терапии ОА с применением терафлекса и по показаниям интраартикулярных инъекций препаратов ГЛК (остенила), была получена существенная ($p < 0,01$) положительная динамика всех изучаемых параметров как у пациентов с ранним (I группа), так и развёрнутым ОА (II и III группы). Однако полученные нами результаты и данные других исследователей [4, 8, 13, 16] свидетельствуют о том, что наиболее значимая положительная динамика при сравнительной оценке изучаемых клинико-лабораторных параметров активности воспалительного процесса и эффективности терапии ОА у пациентов I, II и III групп к 6 месяцам терапии имеет место у пациентов I группы, а наименее значимая динамика – у больных III группы. Другим немаловажным моментом у пациентов I группы является отсутствие отрицательной динамики изучаемых показателей после отмены препаратов (период наблюдения составил 3 месяца), что, по данным литературы, отражает хороший эффект последствия современных МДПВП и препаратов ГЛК именно в самых ранних стадиях заболевания [17-20].

В настоящем исследовании, так же, как и в работах других авторов [5, 7, 13, 20], в качестве одного из главных критериев оценки эффективности современных МДПВП и препаратов ГЛК у пациентов с ОА был выбран индекс WOMAC. Исходные показатели «WOMAC боль», «WOMAC функциональная недостаточность», «WOMAC скованность» и «WOMAC общий» у пациентов I, II и III групп и их динамика на фоне проводимой терапии представлены в табл. 3-5.

Данные, представленные в табл. 3-5, свидетельствуют о прогрессивной и статистически значимой ($p < 0,01$) динамике индекса WOMAC, а точнее – всех его субшкал и общего значения, на фоне проводимой терапии у пациентов I, II и III групп через

3, 6 и 9 мес. В то же время следует отметить, что после окончания запланированного срока наблюдения (через 9 месяцев), если статистически значимо большая динамика нивелирования индекса WOMAC в целом, а также отдельных его параметров (значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности) имела место у пациентов I (на фоне монотерапии терафлексом) и II (на фоне комбинированной терапии) групп, то менее значимая динамика индекса WOMAC наблюдалась у пациентов III группы (также на фоне комбинированной терапии). Аналогичные данные ранее были получены в работах других современных исследователей [5, 7, 13].

Указанное обстоятельство и данные литературы [7, 13, 14, 19, 20] свидетельствуют о том, что применение МДПВП у пациентов с I стадией ОА в виде монотерапии и у пациентов со II и III стадиями заболевания в комбинированном варианте (в сочетании с остенилом) демонстрирует практически одинаковые результаты и подтверждает положение о том, что ранняя стадия ОА является тем критическим периодом, когда активная терапевтическая интервенция позволяет положительно модифицировать клиническое течение ОА и замедлить или остановить прогрессирование заболевания [6, 10, 15]. В результате радикально изменяется не только характер течения ОА, но происходит существенное улучшение и отдалённых исходов заболевания [6, 7, 15, 16].

При сравнительной оценке индекса WOMAC в целом, а также его отдельных параметров (значения уровня боли, скованности и функциональной недостаточности) у пациентов с II и III стадиями, получавших МДПВП в виде монотерапии (59,1% и 48,7% соответственно) и в сочетании с остенилом (40,9% и 51,3% соответственно), было установлено, что наиболее выраженная положительная динамика индекса WOMAC имела место у больных на фоне комбинированной терапии МДПВП и остенилом. В целом, результаты комбинированного применения МДПВП и

Таблица 3 Динамика индекса WOMAC в I группе (Me [25q; 75q])

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	p
WOMAC, боль	206,8 [188;319]	166,5 [122;209]	111,3 [86;135]	108,6 [85;132]	<0,001
WOMAC, скованность	86,4 [52;109]	62,2 [44;81]	50,4 [36;65]	52,6 [38;69]	<0,01
WOMAC, функция	722,7 [671;816]	496,9 [469;504]	411,4 [387;433]	416,5 [392;437]	<0,001
WOMAC, общий	1015,9 [822;1292]	725,8 [691;754]	573,4 [552;595]	577,6 [556;598]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

Таблица 4 Динамика индекса WOMAC во II группе (Me [25q; 75q])

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	p
WOMAC, боль	246,3 [173;314]	207,9 [182;216]	152,6 [131;176]	158,3 [134;182]	<0,001
WOMAC, скованность	103,4 [67;114]	78,2 [59;91]	65,6 [52;82]	71,4 [57;85]	<0,01
WOMAC, функция	758,4 [706;848]	556,2 [528;584]	461,4 [422;479]	468,8 [427;485]	<0,001
WOMAC, общий	1104,3 [908;1358]	842,3 [798;873]	679,6 [653;696]	698,5 [662;702]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

Таблица 5 Динамика индекса WOMAC в III группе (Me [25q; 75q])

Показатель	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Через 9 мес	p
WOMAC, боль	264,5 [188;319]	225,7 [196;252]	171,3 [157;193]	179,2 [163;197]	<0,01
WOMAC, скованность	112,3 [72;128]	87,6 [59;114]	71,3 [53;108]	82,6 [59;111]	<0,01
WOMAC, функция	794,6 [728;856]	603,8 [571;629]	502,3 [478;524]	512,6 [486;531]	<0,01
WOMAC, общий	1171,4 [1112;1466]	917,1 [873;944]	744,9 [721;765]	774,4 [758;788]	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

остенила, как в нашей работе, так и в исследованиях других авторов [6, 8, 11, 21] показывают, что у пациентов с первичным ОА коленных суставов, имеющих факторы неблагоприятного прогноза (возраст >60 лет, МС, КВП и рецидивирующий синовит), дополнительное применение препаратов ГЛК является, своего рода, альтернативным способом в терапии больных с тяжёлыми и поздними формами заболевания.

Согласно данным современных исследователей в анализе и оценке эффективности терапии ОА, с клинической точки зрения, наиболее важными представляются оценка данных об анальгетическом и противовоспалительном действиях МДПВП и препаратов ГЛК, а также определение потребности пациента в обезболивающих препаратах, прежде всего в НПВП [4, 7, 15, 16].

У обследованных нами пациентов I, II и III групп динамика боли по ВАШ и индекса «WOMAS боль», а также таких общепринятых показателей «острой фазы воспаления», как СОЭ и СРБ, была статистически значима на фоне шестимесячной терапии МДПВП и остенилом, что демонстрирует наличие у терафлекса и остенила не только структурно-модифицирующего эффекта, но и собственной противовоспалительной и анальгетической активности. Эти данные согласуются с результатами, представленными другими авторами [7, 9, 13, 16]. Другим немаловажным аргументом, который, как по данным литературы [9, 12, 16, 19, 20, 22], так и по результатам нашего исследования демонстрирует наличие у терафлекса и остенила противовоспалительной активности, является нивелирование клинических и артросонографических симптомов реактивного синовита без интраартикулярного введения ГК (у 26,5% обследованных).

В начале нашего исследования практически все обследованные пациенты с ОА коленных суставов, с целью купирования болевого синдрома, НПВП принимали постоянно (72,4%) или в режиме «по потребности» (27,6%). Спустя 6 месяцев от начала терапии только 34,7% больных нуждались в дополнительном приёме препаратов из группы НПВП (в основном в режиме «по

потребности»), что согласуется с данными литературы [7, 13, 23, 24]. Более того, в момент завершения исследования количество больных, нуждающихся в приёме НПВП, увеличилось незначительно (на 11,2%), в основном среди пациентов III группы, что подтверждает высокую отдалённую эффективность применения современных МДПВП и препаратов из группы ГЛК в терапии ОА [6, 13, 23-26].

На всех этапах проводимой активной терапии терафлекс и остенил демонстрировали удовлетворительный профиль переносимости/безопасности. Выявленные нежелательные реакции были лёгкими и транзиторными, в основном наблюдались в самые ранние сроки лечения (2-4 недели) без необходимости отмены препаратов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют о том, что курсовое применение терафлекса в эффективной суточной дозе у пациентов с первичным ОА коленных суставов (особенно в ранних стадиях заболевания) как в виде монотерапии, так и в сочетании с остенилом, позитивно влияет на все клинические симптомы ОА коленных суставов: быстро и эффективно регрессируют болевой синдром и скованность, заметно улучшается функциональное состояние пациентов и максимально лимитируется приём НПВП. Внутрисуставное введение остенила у пациентов с первичным ОА коленных суставов II и III стадий демонстрирует хорошую эффективность при II стадии заболевания и является, своего рода, альтернативным способом терапии больных с тяжёлыми и поздними формами заболевания. Дальнейшее изучение эффективности комбинированного применения терафлекса и остенила в терапии первичного ОА, безусловно, создаёт предпосылки для разработки клинических рекомендаций по их персонализированному применению с учётом фенотипов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Тельше́в КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-4-8>.
2. Бялик ВЕ, Макаров СА, Алексе́ева ЛИ, Бялик ЕИ. Среднесрочные и отдалённые результаты высокой тибиальной остеотомии у больных первичным и вторичным остеоартритом коленного сустава с варусной деформацией. *Современная ревматология*. 2019;13(2):38-46. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-38-46>.
3. Портянникова ОО, Цвингер СМ, Говорин АВ, Романова ЕН. Анализ распространённости и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105-11. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>.
4. Князева ЛА, Саидов ЁУ, Князева ЛИ, Махмудов ХР, Мещерина НС, Горяйнов ИИ, и др. Оценка эффективности влияния подкожной формы метотрексата на уровень провоспалительной цитокинемии и морфо-функциональное состояние сосудистой стенки у больных ревматоидным артритом. *Вестник Авиценны*. 2017;19(1):78-84. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-1-78-84>.

REFERENCES

1. Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Sovremennye podkhody k fenotipirovaniyu osteoartrita [Current approaches to osteoarthritis phenotyping]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):4-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-4-8>
2. Byalik VE, Makarov SA, Alekseeva LI, Byalik EI. Srednesrochnye i otdalyonnye rezul'taty vysokoy tibial'noy osteotomii u bol'nykh pervichnym i vtorichnym osteoartritom kolennogo sustava s varusnoy deformatsiyey [Medium and long-term results of high tibial osteotomy in patients with primary and secondary knee osteoarthritis with varus deformity]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):38-46. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-38-46>.
3. Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, Romanova EN. Analiz rasprostranyonnosti i faktorov riska razvitiya osteoartrita v populyatsii [Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):105-11. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>.
4. Knyazeva LA, Saidov YoU, Knyazeva LI, Makhmudov KhR, Meshcherina NS, Goryaynov II, i dr. Otsenka effektivnosti viiyaniya podkozhnoy formy Metotreksata na uroven' provospalitel'noy tsitokinemii i morfo-funktsional'noe sostoyanie sosudistoy stenki u bol'nykh revmatoidnim artritom [Evaluation of effectiveness of influence of the subcutaneous form of Methotrexatum to the level of pro-inflammatory cytokinemia and the morphofunctional state of vascular wall in patients with rheumatoid arthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2017;19(1):78-84. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2017-19-1-78-84>.

5. Зайцева ЕМ, Алексеева ЛИ, Насонов ЕЛ. Патогенез остеоартроза и обоснование применения стронция Ранелата. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(6):696-702.
6. Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):70-81. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>.
7. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шарাপова ЕП, Аникин СГ, Стребкова ЕА, и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):157-63. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-157-163>.
8. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
9. Балабанова РМ. Новый подход к лечению остеоартроза как хронического воспалительного заболевания. *Современная ревматология*. 2013;7(2):95-8.
10. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):79-85. Available from: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000353>.
11. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ, Бугрова ОВ, Дыдыкина ИС, Дубиков АИ, и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641-53.
12. Махмудов ХР, Саидов ЁУ. Стратегия «лечение до достижения цели» в терапии ревматоидного артрита. *Вестник Авиценны*. 2015;4:126-32.
13. Кашеварова НГ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;7:40-5.
14. Махмудов ХР, Саидов ЁУ, Зубайдов РН. Оценка эффективности применения Метотрексата у больных с ревматоидным артритом в свете имплементации стратегии «treat to target» в реальной клинической практике. *Вестник Авиценны*. 2015;3:77-82.
15. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S22-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.009>.
16. Духанин АС. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога). *Современная ревматология*. 2018;12(2):79-87. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-79-87>.
17. Вакуленко ОЮ, Жиляев ЕВ. Остеоартроз: современные подходы к лечению. *Русский медицинский журнал*. 2016;24:1494-8.
18. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>.
5. Zaytseva EM, Alekseeva LI, Nasonov EL. Patogenez osteoartroza i obosnovanie primeneniya strontsiya Ranelata [Pathogenesis of osteoarthritis and substantiation of the use of strontium Ranelate]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(6):696-702.
6. Karateev AE, Lila AM. Osteoartrit: sovremennaya klinicheskaya kontseptsiya i nekotorye perspektivnye terapevticheskie podkhody [Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):70-81. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>.
7. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, Anikin SG, Strebkova EA, i dr. Osteoartrit kolennykh sustavov i metabolicheskii sindrom: novye podkhody k terapii [Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(2):157-63. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-157-163>.
8. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoartrit: epidemiologiya, klasifikatsiya, faktory riska i progressirovaniya, klinika, diagnostika, lechenie [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):9-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>.
9. Balabanova RM. Novyy podkhod k lecheniyu osteoartroza kak khronicheskogo vospalitel'nogo zaboлевaniya [A novel approach to treating osteoarthritis as a chronic inflammatory disease]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2013;7(2):95-8.
10. Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):79-85. Available from: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000353>.
11. Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, Bugrova OV, Dydykina IS, Dubikov AI, i dr. Algoritm lecheniya osteoartrita kolennogo sustava Evropeyskogo obshchestva po klinicheskim i ekonomicheskim aspektam osteoporozа i osteoartrita (ESCEO) primenim v rossiyskoy klinicheskoy praktike: sovместное zaklyuchenie vedushchikh rossiyskikh spetsialistov i ekspertov ESCEO po osteoartritu [The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts on osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):641-53.
12. Makhmudov KhR, Saidov YoU. Strategiya "lechenie do dostizheniya tseli" v terapii revmatoidnogo artrita [Strategy "Treat to target" in the therapy of rheumatoid arthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;4:126-32.
13. Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina EA, Smirnov AV. Vedushchie faktory progressirovaniya osteoartrita kolennykh sustavov. Vliyaniye simptomaticheskikh preparatov zamedlennogo deystviya na techenie zaboлевaniya (5-letnee prospektivnoe issledovanie) [Leading factors for progression of osteoarthritis of the knee. Effects of symptomatic slow release preparations on the course of the disease (5-year prospective study)]. *Farmateka*. 2017;7:40-5.
14. Makhmudov KhR, Saidov YoU, Zubaydov RN. Otsenka effektivnosti primeneniya Metotreksata u bol'nykh s revmatoidnym artritom v svete implematsii strategii "treat to target" v real'noy klinicheskoy praktike [Evaluation of methotrexate use for patients with rheumatoid arthritis during implementation of "Treat to Target" strategy in real clinical practice]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2015;3:77-82.
15. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S22-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.009>.
16. Dukhanin AS. Simptom-modifitsiruyushchie preparaty zamedlennogo deystviya v lechenii osteoartrita: ot molekuly k klinicheskomu efektu (vzglyad farmakologa) [Symptom-modifying slow-acting drugs in the treatment of osteoarthritis: from molecule to clinical effect (a pharmacologist's view)]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;12(2):79-87. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-79-87>.
17. Vakulenko OYu, Zhilyaev EV. Osteoartroz: sovremennyye podkhody k lecheniyu [Modern treatment approaches to osteoarthritis]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2016;24:1494-8.
18. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>.

19. Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851-8. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203954>.
20. Лунёва СН, Сазонова НВ, Мальцева ЛВ, Матвеева ЕЛ. Оценка эффективности препарата Терафлекс® в лечении начальных стадий остеоартрита и его влияния на структуру и метаболизм хрящевой ткани. *Consilium Medicum.* 2018;20(9):63-70. Available from: https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.9.63-70.
21. Бялик ВЕ, Бялик ЕИ, Макаров МА, Макаров СА, Нестеренко ВА. Изучение эффективности локальной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы у больных остеоартритом коленного сустава. *Научно-практическая ревматология.* 2019;57(2):235-42. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-235-242>.
22. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45(2):339-46. Available from: <https://doi.org/10.1177/0363546516665809>.
23. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология.* 2019;13(2):96-104. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
24. Петухов АИ, Корнилов НН, Куляба ТА. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(2):239-48. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>.
25. Ахунова НТ, Холова ЗУ, Ниязов ФИ. Антидеструктивное действие глюкокортикостероидов при раннем ревматоидном артрите. *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения.* 2015;2:11-4.
26. Хамроева ЗД, Шукурова СМ, Ахунова НТ. Оценка эффективности и безопасности локальной терапии при синовитах у больных остеоартрозом пожилого возраста. *Вестник Академии медицинских наук Таджикистана.* 2017;1:100-6.
21. Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. LEGS study collaborative group. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(5):851-8. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203954>.
20. Lunyova SN, Sazonova NV, Maltseva LV, Matveeva EL. Otsenka effektivnosti preparata Terafleks® v lechenii nachal'nykh stadiy osteoartrita i ego vliyaniya na strukturu i metabolizm khryashchevoy tkani [Effectiveness of Theraflex® evaluation in early stages of osteoarthritis treatment and its influence on articular cartilage structure and metabolism]. *Consilium Medicum.* 2018;20(9):63-70. Available from: https://doi.org/10.26442/2075-1753_2018.9.63-70.
21. Byalik VE, Byalik EI, Makarov MA, Makarov SA, Nesterenko VA. Izuchenie effektivnosti lokal'noy in'ektsionnoy terapii preparatami gialuronovoy kisloty razlichnoy molekulyarnoy massy u bol'nykh osteoartritom kolennogo sustava [Efficacy of local injection therapy with hyaluronic acid of different molecular weight in patients with knee osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2019;57(2):235-42. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-235-242>.
22. Cole BJ, Karas V, Hussey K, Pilz K, Fortier LA. Hyaluronic acid versus platelet-rich plasma: a prospective, double-blind randomized controlled trial comparing clinical outcomes and effects on intra-articular biology for the treatment of knee osteoarthritis. *Am J Sports Med.* 2017;45(2):339-46. Available from: <https://doi.org/10.1177/0363546516665809>.
23. Strebkova EA, Alekseeva LI. Effektivnost' vnutrisustavnoy terapii preparatami gialuronovoy kisloty u bol'nykh osteoartritom [Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis]. *Sovremennaya revmatologiya.* 2019;13(2):96-104. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>.
24. Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. In'ektsionnye preparaty gialuronovoy kisloty dlya lecheniya gonartroza s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny [Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(2):239-48. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>.
25. Akhunova NT, Kholova ZU, Niyazov FI. Antidestrukivnoe deystvie glyukokortikosteroidov pri rannem revmatoidnom artrite [Antidestructive action of glucocorticoids at early reumatoid arthritis]. *Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sfere zdravookhraneniya.* 2015;2:11-4.
26. Khamroeva ZD, Shukurova SM, Akhunova NT. Otsenka effektivnosti i bezopasnosti lokal'noy terapii pri sinovitakh u bol'nykh osteoartrozom pozhilogo vozrasta [Estimation of effectiveness and safety of local therapy elderly patients with osteoarthritis complicated with synovitis]. *Vestnik Akademii meditsinskikh nauk Tadjikistana.* 2017;1:100-6.

И СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ризоева Ойитлло Рустамовна, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-002-9607-1916
SPIN-код: 1195-9010
E-mail: rizoevaojtillo@gmail.com

Саидов Ёр Умарович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Author ID: 844625
SPIN-код: 1842-1931
E-mail: erumarovich@mail.ru

Махмудов Хайём Рузибоевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
Author ID: 720314
SPIN-код: 1025-4700
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

И AUTHOR INFORMATION

Rizoeva Oytillo Rustamovna, Applicant, Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-002-9607-1916
SPIN: 1195-9010
E-mail: rizoevaojtillo@gmail.com

Saidov Yor Umarovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
Author ID: 844625
SPIN: 1842-1931
E-mail: erumarovich@mail.ru

Makhmudov Khayyom Ruziboevich, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
Author ID: 720314
SPIN: 1025-4700
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Саидов Ёр Умарович

доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (918) 694819
E-mail: erumarovich@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: POP, СЁУ
Сбор материала: POP, МХР
Статистическая обработка данных: POP, МХР
Анализ полученных данных: СЁУ, МХР
Подготовка текста: POP, МХР
Редактирование: СЁУ
Общая ответственность: СЁУ

Поступила 21.10.2019
Принята в печать 25.12.2019

Information about the source of support in the form of grants, equipment, and drugs

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Saidov Yor Umarovich

Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (918) 694819
E-mail: erumarovich@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: ROR, SYoU
Data collection: ROR, MKhR
Statistical analysis: ROR, MKhR
Analysis and interpretation: SYoU, MKhR
Writing the article: ROR, MKhR
Critical revision of the article: SYoU
Overall responsibility: SYoU

Submitted 21.10.2019
Accepted 25.12.2019