

Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения пациентов с остеоартритом суставов кистей

Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Сулова Е.Ю.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России, Воронеж

Россия, 394036, Воронеж, улица Студенческая, 10

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности лечения остеоартрита (ОА) суставов кистей (СК) инъекционной формой (ИФ) хондроитина сульфата (ХС) в комбинации с дозированными физическими нагрузками (лечебная физкультура, ЛФК).

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 68 больных ОА СК, диагноз установлен в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 1991). Были выделены две группы пациентов: 1-я группа (основная), которую составили 36 женщин и 4 мужчины (средний возраст $62,2 \pm 3,4$ года), и 2-я группа (контрольная), в которую вошли 20 женщин и 8 мужчин (средний возраст $61,7 \pm 6,5$ года). Больным 1-й группы назначали лечение ИФ ХС (Хондрогард), 25 внутримышечных (в/м) инъекций на курс, и ЛФК под руководством инструктора. В первые 3–5 дней пациенты могли принимать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Больные 2-й группы получали курс магнитотерапии (переменное импульсное магнитное поле, воздействие на кисти рук 15–20 мин, всего 10 процедур). Они также могли использовать НПВП в первые 3–5 дней. В динамике анализировали выраженность боли в кистях рук по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, мм) исходно, через 3 нед и через 3 мес после начала лечения.

Результаты и обсуждение. Динамика боли в суставах по ВАШ была статистически более значимой в 1-й группе, чем во 2-й: исходно – $69,1 \pm 2,83$ и $71,1 \pm 2,15$ мм, через 3 нед – $42,6 \pm 1,16$ и $57,14 \pm 1,96$ мм ($p < 0,05$), через 3 мес – $36,4 \pm 2,96$ и $62,8 \pm 3,26$ мм ($p < 0,001$). Аналогично отмечалось большее улучшение в 1-й группе по сравнению со 2-й по таким показателям, как уменьшение длительности утренней скованности в кистях и повышение силы сжатия кисти. Нежелательных реакций, потребовавших прерывания лечения или специальной терапии, не выявлено в обеих группах.

Заключение. Результаты исследования показали преимущество использования ИФ ХС в комбинации с ЛФК при лечении больных ОА СК по сравнению с применением магнитотерапии.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; хондроитина сульфат; лечебная физкультура.

Контакты: Елизавета Федоровна Евстратова; elizavet-evstratov@yandex.ru

Для ссылки: Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Сулова ЕЮ. Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения пациентов с остеоартритом суставов кистей. Современная ревматология. 2020;14(3):79–83. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-83

The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis

Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Suslova E. Yu.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of Russia, Voronezh

10, Studenskaya St., Voronezh 394036, Russia

Objective: to evaluate the efficiency and the safety of treatment with injectable chondroitin sulfate (ICS) in combination with dosed physical exercise (exercise therapy (ET)) for hand osteoarthritis (HOA).

Patients and methods. A study group consisted of 68 patients with HOA; the diagnosis of which was established in accordance with the 1991 American College of Rheumatology (ACR) criteria. The investigators identified two groups: 1) 36 women and 4 men; mean age, 62.2 ± 3.4 years (a study group); 2) 20 women and 8 men; mean age, 61.7 ± 6.5 years (a control group). Group 1 patients received treatment with 25 intramuscular ICS (Chondroguard) injections per cycle and underwent ET under the guidance of a trainer. In the first 3–5 days, the patients could take nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Group 2 patients were prescribed a magnetic therapy cycle (alternating pulsed magnetic field, 15–20-minute hand exposure, a total of 10 sessions). They could also take NSAIDs within the first 3–5 days. A visual analogue scale (VAS, mm) was used to analyze hand pain severity over time: at baseline, at 3 weeks, and at 3 months after the start of treatment.

Results and discussion. The dynamics of VAS joint pain was statistically more significant in Group 1 than in Group 2: 69.1 ± 2.83 and 71.1 ± 2.15 mm at baseline; 42.6 ± 1.16 and 57.14 ± 1.96 mm at 3 weeks ($p < 0.05$), and 36.4 ± 2.96 and 62.8 ± 3.26 mm at 3 months ($p < 0.001$). Similarly, Group 1 versus Group 2 showed a greater improvement in indicators, such as a decrease in the duration of morning stiffness in the hands and an increase in their grip strength. No adverse reactions requiring discontinuation of treatment or special therapy were noted in both groups.

Conclusion. The investigation showed the advantage of ICS used in combination with ET over magnetotherapy in the treatment of patients with HOA.

Keywords: hand osteoarthritis; chondroitin sulfate; exercise therapy.

Contact: Elizaveta Fedorovna Evstratova; elizavet-evstratov@yandex.ru

For reference: Vasilyeva LV, Evstratova EF, Suslova EYu. The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):79–83.

DOI: 10.14412/1996-7012-2020-3-79-83

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное заболевание суставов, с которым связаны хроническая боль, существенное ухудшение качества жизни и функциональной активности [1, 2]. ОА ассоциируется с повышенным риском летальных исходов от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Клиническая картина ОА вариабельна, что создает значительные трудности при разработке эффективных схем лечения [1, 2]. Серьезные проблемы возникают при лечении ОА суставов кистей (СК). При этой форме ОА наибольшие страдания причиняют выраженная боль и скованность в пораженных суставах, что значительно ограничивает трудовую и повседневную деятельность пациентов, нередко приводя к инвалидизации [3, 4].

Оптимизация использования имеющихся лекарственных препаратов, комбинация фармакотерапии, немедикаментозных методов лечения и медицинской реабилитации позволяют уменьшить основные симптомы заболевания и улучшить функциональные возможности кисти при ОА [4–6]. Широко применяемые для лечения ОА симптоматические препараты замедленного действия, такие как хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат, обладают обезболивающими и структурно-модифицирующими эффектами при ОА [3, 4]. Не менее актуально применение при ОА суставов кистей лечебной физкультуры (ЛФК). Умеренные силовые нагрузки укрепляют околосуставные мышцы и связки, способствуют уменьшению боли, скованности и тугоподвижности суставов [4, 7].

В нашей стране одним из наиболее популярных симптоматических средств замедленного действия является инъекционная форма (ИФ) ХС, эффективность которой показана при ОА крупных суставов и боли в спине [8]. Однако специальных исследований лечебного потенциала ИФ ХС при ОА СК до настоящего времени не проводилось.

Цель настоящего исследования — оценка эффективности и безопасности лечения ОА СК комбинацией ИФ ХС и ЛФК.

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 68 больных ОА СК (средний возраст $61,9 \pm 4,5$ года, 82,4% женщин и 17,6% мужчин). Диагноз был установлен на основании принятых Ассоциацией ревматологов России (АРР) критериев Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR, 1991).

Критерии включения в исследование: возраст ≥ 18 лет; выраженная боль в пораженных суставах ≥ 50 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ, 0–100 мм); наличие рентгенологических признаков ОА СК (I–II стадия по Kellgren–Lawrence), длительность заболевания не более 5 лет.

Критерии исключения: наличие признаков системных воспалительных ревматических заболеваний; наличие выраженного синовита суставов кистей, требующего локального введения глюкокортикоидов; противопоказания для назначения препаратов, планируемых для использования в исследовании; тяжелая функциональная недостаточность или коморбидные заболевания, ограничивающие плановые визиты больных.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Были выделены две группы пациентов: 1-я группа (основная), которую составили 36 женщин и 4 мужчины (средний возраст $62,2 \pm 3,4$ года) и 2-я группа (контрольная), в которую вошли 20 женщин и 8 мужчин (средний возраст $61,7 \pm 6,5$ года). Больные 1-й группы получали ИФ ХС (Хондрогад): первые три инъекции внутримышечно (в/м) через день по 1 мл, при хорошей переносимости, начиная с 4-й инъекции, — по 2 мл в/м через день, всего на курс 25 в/м инъекций. В течение первых 3–5 дней пациенты могли использовать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После уменьшения боли в суставах им назначали курс ЛФК в условиях реабилитационного центра. Занятия были ежедневными, по 10–15 мин, под наблюдением методиста лечебной физкультуры. Было рекомендовано выполнять упражнения 2 раза в день, длительность физической нагрузки в течение дня составляла 30–40 мин. На первом этапе больные проводили ритмическое покачивание кистями, чередуя их напряжение и расслабление. На 5–7-й день занятий нагрузку увеличивали за счет комплексных упражнений. Пациенты 2-й группы получали лечение с применением магнитотерапии (использовалось серийное изделие медицинского назначения, создающее переменное импульсное магнитное поле). Воздействие осуществлялось на область пораженных суставов ежедневно по 15–20 мин, всего 10 процедур. Пациенты 2-й группы также могли принимать в первые 3–5 дней НПВП для уменьшения выраженной боли.

Основным критерием оценки эффективности терапии была динамика боли при движении в области пораженных суставов по ВАШ. Также определяли субъективное ощущение локальной утренней скованности (ее длительность, в мин) и силу сжатия кисти (в кг). Для оценки силы сжатия кисти использовали стандартную методику кистевой динамометрии, которая предполагает трехкратное сжатие динамометра пальцами кистей рук с максимальными напряжением мышц и быстротой в течение 2–3 с. Отмеченное после этого положение стрелки индикатора соответствует силе кисти испытуемого [9, 10]. Все клинические показатели анализировали до, через 3 нед и через 3 мес после начала лечения.

Сравнительный анализ результатов лечения в группах проводили с помощью программы Statistika 6. Все переменные значения представлены в виде $M \pm \sigma$. Для сравнения различий количественных средних значений был использован t-тест Стьюдента. Различия полученных результатов считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Как показало наше исследование, результаты лечения в 1-й группе оказались достоверно лучше, чем во 2-й. Так, динамика выраженности боли в суставах кистей через 3 нед лечения была статистически значимо выше в 1-й группе по сравнению со 2-й ($p < 0,05$). В дальнейшем (к 3-му месяцу наблюдения) эффект терапии в 1-й группе продолжал нарастать, в то время как во 2-й группе после прекраще-

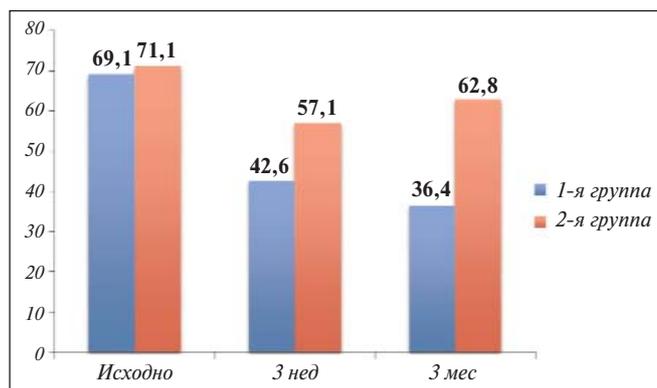


Рис. 1. Динамика боли в СК у пациентов 1-й и 2-й групп по ВАШ, мм

Fig. 1. Joint pain dynamics (by VAS, mm) in Groups 1 and 2 patients

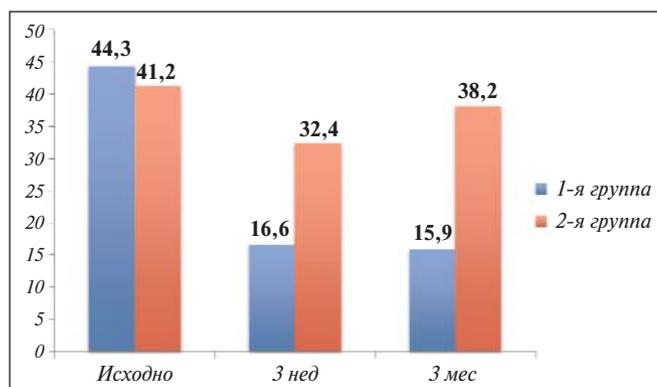


Рис. 2. Динамика продолжительности утренней скованности в кистях у пациентов 1-й и 2-й групп, мин

Fig. 2. Changes in the duration of morning hand stiffness in Groups 1 and 2 patients, min

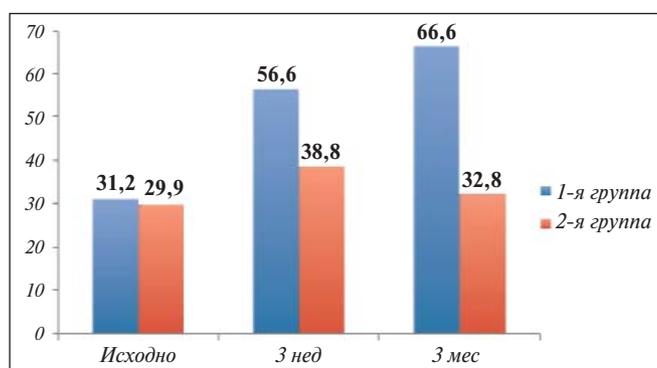


Рис. 3. Динамика силы сжатия кисти у пациентов 1-й и 2-й групп, кг

Fig. 3. Changes in hand grip strength in Groups 1 and 2 patients, kg

ния курса магнитотерапии выраженность боли практически вернулась к исходному уровню ($p < 0,001$; рис. 1).

Аналогичный результат отмечался в отношении локальной утренней скованности. Уменьшение ее продолжительности оказалось более значимым в 1-й группе через 3 нед и далее нарастало к 3-му месяцу наблюдения. Во 2-й группе

через 3 нед продолжительность утренней скованности уменьшилась, но после прекращения лечения фактически вернулась к прежним показателям. И через 3 нед, и через 3 мес наблюдения различия были статистически значимо выше в 1-й группе ($p < 0,05$; $p < 0,001$; рис. 2).

Кистевая динамометрия показала нарастание силы сжатия кисти у больных 1-й и 2-й групп через 3 нед терапии. К 3-му месяцу этот показатель продолжал нарастать у больных 1-й группы и снизился у больных 2-й группы. Через 3 нед и 3 мес наблюдения различие между силой сжатия кисти было значимо выше в 1-й группе ($p < 0,05$; $p < 0,001$; рис. 3).

Переносимость терапии в обеих группах была хорошей, не наблюдалось серьезных нежелательных реакций, потребовавших прерывания лечения или дополнительных назначений.

Обсуждение. Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают эффективность симптоматического препарата замедленного действия – ХС – у пациентов с ОА СК. Применение ИФ ХС позволило добиться быстрого и стойкого уменьшения боли и улучшения функции пораженных суставов кистей. Очень важно, что комбинация ИФ ХС и ЛФК обеспечила длительный и нарастающий терапевтический эффект, который сохранялся и после завершения курса лечения. Полученные нами результаты согласуются с данным ряда российских и зарубежных клинических исследований, демонстрирующих хороший анальгетический и структурно-модифицирующий эффект ХС при ОА [4, 11, 12]. Так, в работе С. Gabau и соавт. [11], в которой 162 пациента с ОА СК в течение 6 мес получали ХС 800 мг/сут или плацебо. Активная терапия обеспечила более значимое уменьшение суставной боли и улучшение функции пораженных суставов, чем плацебо ($p = 0,016$ и $p = 0,008$ соответственно). Следует отметить, что использование ХС при лечении ОА СК рекомендуется экспертами APP, ACR и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR) [4, 13, 14].

Хороший результат настоящего исследования может быть связан с применением ИФ Хондрогарда – препарата, эффективность и безопасность которого подтверждены длительным использованием в российской медицинской практике. Он представляет собой высокоочищенный экстракт ХС CS-BIOACTIVE© «Биоиберика С.А.У.» (Испания), полученный в условиях постоянного фармацевтического контроля молекулярного состава субстанции [8]. При этом, по мнению ряда экспертов, ИФ ХС имеет преимущество перед пероральным приемом, поскольку позволяет повысить биодоступность и ускорить наступление симптоматического действия препарата [8]. Недавно был опубликован методический обзор 17 российских исследований ИФ ХС, показавших его высокий терапевтический потенциал и весьма благоприятный профиль безопасности [8].

Проведенное нами исследование – одно из первых, в которых изучалась эффективность ИФ ХС при ОА СК, что определяет актуальность и важность его результатов. Несомненно, что высокая эффективность терапии в основной группе, помимо применения ИФ ХС, была связана с дополнительным назначением ЛФК. Физические упражнения, повышающие мышечную силу и способствующие улучшению функции пораженных суставов, занимают важное место в лечении ОА СК. И хотя уровень доказательности эффекта ЛФК при этой форме ОА относительно невысок, данный

вид немедикаментозного лечения представлен в рекомендациях APP, ACR и EULAR [4, 13, 14]. Результаты метаанализа 7 исследований, проведенного в системе Cochrane N. Østeras и соавт. [15], свидетельствуют о том, что упражнения обеспечивали умеренно выраженное снижение интенсивности боли при ОА СК: стандартизированное различие средних $-0,27$ (95% доверительный интервал от $-0,47$ до $-0,07$).

Существенно более скромные результаты лечения в контрольной группе объясняются тем, что здесь в качестве основного метода был использован короткий курс магнитотерапии. Этот вид физиотерапии обладает доказанным анальгетическим эффектом, ускоряет репаративные процессы и улучшает функцию пораженных суставов. Однако, по данным серии клинических исследований, кратковременный курс магнитотерапии обеспечивает лишь времен-

ное улучшение [16]. Кроме того, пациенты 2-й группы не получали симптоматические препараты замедленного действия. После кратковременного улучшения у них отмечалось ухудшение состояния, что еще раз подтверждает принципиальное положение, которое определено экспертами по лечению ОА: применение симптоматических препаратов замедленного действия (таких как ХС) следует рассматривать как обязательный компонент комплексной терапии этого заболевания.

Заключение. Результаты нашего исследования показали хорошую эффективность и безопасность комбинированной терапии ИФ ХС и ЛФК у пациентов с ОА СК. Полученные данные позволяют рекомендовать использование представленной схемы лечения при ведении пациентов с ОА СК в амбулаторных условиях.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
- Петрунько ИЛ, Меньшикова ЛВ, Сергеева НВ, Черкасова АА. Нозологическая структура инвалидности при остеоартрите в Иркутской области. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):202-7. [Petrun'ko IL, Men'shikova LV, Sergeeva NV, Cherkasova AA. THE Nosological pattern of disability in osteoarthritis in the Irkutsk region. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(2):202-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-202-207
- Шостак НА, Правдюк НГ, Лиля АМ, Громова ОА. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. Современная ревматология. 2019;13(4):130-136. [Shostak NA, Pravdyuk NG, Lila AM, Gromova OA. Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):130-6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-136
- Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Обновленные рекомендации по ведению пациентов с остеоартритом суставов кистей. Русский медицинский журнал. 2020;(7):2-8. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Updated recommendations for the management of patients with osteoarthritis of the joints of the hands. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2020;(7):2-8. (In Russ.)].
- Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ, Бурдина НС. Исследование эффективности воздействия различных лекарственных форм и схем патогенетической терапии на боль в спине и суставах у коморбидных больных остеоартритом. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):69-73. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, Burdina NS. A study of the effectiveness of different formulations and schemes of pathogenetic therapy on back pain and joints have co-morbid patients with osteoarthritis. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):69-73. (In Russ.)].
- Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ, Никитин ВА. Лечение остеоартрита у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Врач*. 2018;29(11):79-81. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, Nikitin VA. Treatment of osteoarthritis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Vrach*. 2018;29(11):79-81. (In Russ.)].
- Куликов АГ, Макарова ИН, Ягодина ИИ, Ярустовская ОВ. Остеоартроз: принципы и тактика использования средств лечебной физкультуры. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016;15(6):328-31. [Kulikov AG, Makarova IN, Yagodina II, Yarustovskaya OV. Osteoarthritis: the principles and tactics of use of means of physical therapy. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2016;15(6):328-31. (In Russ.)].
- Каратеев АЕ, Лиля АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018;12(1):33-40. [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-33-40
- Хлызова ИВ, Смирнова ЛМ, Гаевская ОЭ. Инструментальная оценка функции кистевого захвата. Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2013;(1):38-43. [Khlyzova IV, Smirnova LM, Gaevskaya OE. Instrumental evaluation of the hand grip function. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya*. 2013;(1):38-43. (In Russ.)].
- Турушева АВ, Фролова ЕВ, Дегриз ЯМ. Расчет возрастных норм результатов кистевой динамометрии для здоровых людей старше 65 лет в северо-западном регионе России: результаты проспективного когортного исследования «Хрусталь». Российский семейный врач. 2017;21(4):29-35. [Turusheva AV, Frolova EV, Degriz YAM. Calculation of age norms of hand dynamometry results for healthy people over 65 years of age in the North-Western region of Russia: results of a prospective cohort study «Crystal». *Rossiiskii semeinyi vrach*. 2017;21(4):29-35. (In Russ.)].
- Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov; 63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574.
- Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 Jun;21(3):231-43. doi: 10.1007/s10067-002-8290-7.
- Kloppenborg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation

Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Feb;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
15. Østeras N, Kjekken I, Smedslund G, et al. Exercise for hand osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 31;1(1):

CD010388. doi: 10.1002/14651858.CD010388.pub2.
16. Каратеев АЕ, Сухарева МВ, Ли́ла АМ. Медицинская реабилитация в комплексном лечении ревматических заболеваний: обзор данных литературы. Научно-практическая ревматология. 2019;57(5):584-96. [Karateev AE, Sukhareva MV, Lila AM.

Medical rehabilitation in the combination treatment of rheumatic diseases: a review. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019; 57(5):584-96. (In Russ.]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-584-596

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
7.06.2020/5.08.2020/8.08.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Conflict of Interest Statement Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Васильева Л.В. <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>
Евстратова Е.Ф. <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>