BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.117
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Кросс-секционное исследование пациентов с целью разработки верифицированных балльных шкал риска остеоартрита

Торшин И.Ю.[1], Лила А.М.[2], Кочиш А.Ю.[3], Алексеева Л.И.[2], Таскина Е.А.[2], Сарвилина И.В.[4], Галустян А.Н.[5], Малявская С.И.[6], Громов А.Н.[1], Рейер И.А.[1], Егорова Е.Ю.[7], Гришина Т.Р.[8], Лиманова О.А.[8], Васильева Л.В.[9], Евстратова Е.Ф.[9], Удовика М.И.[10], 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 имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. Академика Байкова, д. 8, Санкт-Петербург 195427, Россия)*

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

[5] *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)*

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

[7] *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановский государственный университет» (ул. Ермака, д. 39, Иваново 153025б Россия)*

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

[9] *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)*

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

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

РЕЗЮМЕ

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

Материал и методы. Представлены результаты анализа двух независимых выборок данных пациентов в возрасте 35–90 лет из базы данных Института микроэлементов. Первая выборка (n=3440) включала информацию об анамнезе, симптоматике и фармакотерапии больных, в т.ч. пациентов с ОА (n=107). Во вторую выборку (n=1290) вошли пациенты, для которых была собрана информация преимущественно об анамнезе и симптоматике, в т.ч. 450 больных ОА. Для анализа информации о пациентах использовали современные методы анализа данных, развиваемых в рамках топологической теории распознавания: метод анализа метрических сгущений и метрических карт, методы прогнозирования числовых таргетных переменных.

Результаты. На основании анализа обеих выборок были разработаны две 100-балльные шкалы для оценки риска развития ОА. В результате изучения первой выборки разработана и верифицирована шкала № 1 из 27 пунктов, позволяющая выявлять больных с высоким риском ОА (чувствительность 88%, специфичность 100%). Для второй выборки создана более простая шкала № 2 из 16 пунктов (чувствительность 83%, специфичность 74%). Для пациентов с высокими баллами по любой из этих шкал перспективно

Макет для утверждения/Draft version for approval

своего рода «упреждающее» назначение хондропротекторов 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 хондропротекторов на основе ХС/ГС) пациентам с высоким риском ОА по шкалам № 1 и № 2 позволит существенно снизить прогрессию и тяжесть течения ОА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Остеоартрит, патология суставов, шкала оценки риска развития остеоартрита, профилактика остеоартрита, хондропротекторы, топологическая теория распознавания.

Статья поступила: 15.10.2021 г.; **в доработанном виде:** 10.01.2022 г.; **принята к печати:** 16.02.2022 г.

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.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Торшин И.Ю., Лила А.М., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Малявская С.И., Громов А.Н., Рейер И.А., Егорова Е.Ю., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Кросс-секционное исследование пациентов с целью разработки верифицированных балльных шкал риска остеоартрита. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2022; 15 (1): xxx–xxx. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.117.

Cross-sectional study of patients in order to develop verified score scales of osteoarthritis risk

Torshin I.Yu.[1], Lila A.M.[2], Kochish A.Yu.[3], Alekseeva L.I.[2], Taskina E.A.[2], Sarvilina I.V.[4], Galustyan A.N.[5], Malyavskaya S.I.[6], Gromov A.N.[1], Reyer I.A.[1], Egorova E.Yu.[7], Grishina T.R.[8], Limanova O.A.[8], Vasilieva L.V.[9], Evstratova E.F.[9], Udovika M.I.[10], Gromova O.A.[1]

[1] Federal Research Center "Informatics and Management", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 211933, Russia)

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

[3] Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (8 Academician Baykov Str., Saint Petersburg 195427, Russia)

[4] Medical Centre "Novomeditsina" (74 Sotsialisticheskaya Str., Rostov-on-Don 344002, Russia)

[5] Saint Petersburg State Pediatric Medical University (2 Litovskaya Str., Saint Petersburg 194100, Russia)

[6] Northern State Medical University (51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk 163000, Russia)

[7] Ivanovo State University (39 Ermak Str., Ivanovo 153025, Russia)

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

[9] Burdenko Voronezh State Medical University (10 Studencheskaya Str., Voronezh 394036, Russia)

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

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

SUMMARY

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

Material and methods. The results of the analysis of two independent data samples on patients aged 35–90 years from the database of the Institute of Trace Elements are presented. The first sample (n=3440) included information about the history, symptoms and pharmacotherapy of patients (including patients with OA, n=107). The second sample (n=1290, 450 patients with OA) consisted mainly of anamnestic and symptomatic data. To analyze information about patients, modern methods of data analysis proposed within the topological theory of pattern recognition were used: the method of analyzing metric concentrations and metric maps, methods for predicting numerical target variables.

Results. Based on the analysis of the two data samples, two 100-point scales were proposed to assess the risk of developing OA. As a result of studying the first sample, a 27-item scale was developed and verified to identify patients at high risk of OA (sensitivity 88%, specificity 100%). Based on the second sample, a simpler scale of 16 items was formed (sensitivity 83%, specificity 74%). For patients with high scores on any of these scales, a kind of "preemptive" prescription of chondroprotectors 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 chondroprotective CS/GS) in patients at high risk of OA identified by means of two scales presented here will significantly reduce the progression and severity of the course of OA.

Макет для утверждения/Draft version for approval

KEYWORDS

Osteoarthritis, joint pathology, osteoarthritis risk assessment scale, osteoarthritis prevention, chondroprotectors, topological recognition theory.

Received: 15.10.2021; **in the revised form:** 10.01.2022; **accepted:** 16.02.2022

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 FRC "Informatics and Management", RAS.

Author's contrubution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Torshin I.Yu., Lila A.M., Kochish A.Yu., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Sarvilina I.V., Galustyan A.N., Malyavskaya S.I., Gromov A.N., Reyer I.A., Egorova E.Yu., Grishina T.R., Limanova O.A., Vasilieva L.V., Evstratova E.F., Udovika M.I., Gromova O.A. Cross-sectional study of patients in order to develop verified score scales of osteoarthritis risk. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2022; 15 (1): xxx–xxx (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.117.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Для пациентов с остеоартритом (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 двух независимых выборок данных о пациентах 35–90 лет из базы данных Института микроэлементов разработаны две 100-балльные шкалы для оценки риска ОА
- Балльная шкала с чувствительностью 88% и специфичностью 100% позволяет выявлять пациентов с высоким риском ОА на основании данных анамнеза, симптоматики и фармакотерапии
- Более простая шкала позволяет выявлять пациентов с высоким риском развития ОА на основании анализа данных об анамнезе и симптоматике (чувствительность 83%, специфичность 74%)

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 любой из представленных шкал перспективно «упреждающее» назначение хондропротекторов на основе высокоочищенных субстанций хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, стандартизированных по содержанию действующих веществ
- Заблаговременное назначение пациентам с ОА хондропротекторных препаратов позволит существенно снизить прогрессию и тяжесть течения заболевания

Highlights

What is already known about the subject?

- Patients with osteoarthritis (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?

- Based on the analysis of two independent data samples on patients aged 35–90 years from the database of the Institute of Trace Elements, two 100-point scales were developed to assess the risk of OA
- A point scale with 88% sensitivity and 100% specificity allows to identify patients at high risk of OA based on data of anamnesis, symptomatology and pharmacotherapy
- A simpler scale allows to identify patients at high risk of developing OA based on analysis of data on anamnesis and symptoms (83% sensitivity, 74% specificity)

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 any of presented scales, a kind of "preemptive" prescription of chondroprotectors based on highly purified substances of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate, standardized by the content of active ingredients, is promising
- Advance prescription of chondroprotective drugs for such patients will significantly reduce the progression and severity of the disease

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Для достижения максимально возможной аккуратности алгоритмов выявления пациентов с высоким риском формирования и прогрессии остеоартрита (ОА) необходимо определить комплекс клинических, биохимических и метаболомных маркеров ОА. В рамках поиска таких биомаркеров нами были обнаружены сочетания коморбидных диагнозов, нарушений уровней микроэлементов и нуклеотидные варианты генетических полиморфизмов, которые характерны для пациентов с ОА [1].

Интересным результатом работы [1] явилось установление того факта, что с ОА коморбидны не менее 18 диагнозов по Международной классификации болезней 10-го пересмотра. В частности, было установлено так называемое ядро коморбидности ОА, включающее четыре патологии (желчнокаменная болезнь, хроническая ишемия мозга, атеросклероз, тромбофлебит) и установлены семь

Макет для утверждения/Draft version for approval

профилей наиболее частых сочетаний данных диагнозов. Наличие двух из этих четырех патологий было найдено у 92% больных ОА (n=50) и только у 2% пациентов в контроле (n=600), что соответствовало чрезвычайному повышению риска ОА (отношение шансов (ОШ) 56, 95% доверительный интервал (ДИ) 17–181). На основании анализа микроэлементного состава волос и нуклеотидных полиморфизмов также были выявлены биохимические и генетические биомаркеры ОА [1].

Помимо анализа коморбидных патологий, показателей генетической и биохимической конституции пациентов для построения шкал прогнозирования ОА необходим анализ сочетаний коморбидных ОА заболеваний с назначением тех или иных лекарственных средств. Например, при ишемической болезни сердца назначаются антигиперлипидемические препараты, диуретики, β-блокаторы, антиаритмические препараты, которые потенциально могут влиять на риск ОА [2].

Такого рода данные, как правило, достаточно редко собираются и систематизируются в ходе клинических исследований по ОА. Информация ресурса «Институт микроэлементов, база данных» (ИМБД), собранная в ходе обследования нескольких тысяч пациентов в рамках исследовательских программ Московского сотрудничающего центра Института микроэлементов при ЮНЕСКО[1], 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 (признаковыми описаниями) таких пациентов были использованы современные методы топологического анализа данных, разрабатываемые в рамках алгебраического подхода к распознаванию [3].

Цель – разработка и верификация шкал для выявления пациентов с высоким риском развития остеоартрита (ОА).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

База данных / Database

ИМБД содержит медицинскую информацию по нескольким тысячам пациентов, обследованных в рамках исследовательских программ [4]. Пополнение ИМБД осуществляется не только за счет набора пациентов в собственные исследования, но и за счет сведений из таких источников, как база данных ресурса National Center for Biotechnology Information (NCBI)[2], General Practice Research Database (GPRD), EUROCAT и др. Для каждого пациента в ИМБД вводятся информация по демографическим параметрам, роду занятий, антропометрии, состоянию сердечно-сосудистой системы, оценке физической активности, употреблению алкоголя и курению табака, стандартным и биохимическим анализам крови (в т.ч. глюкоза, инсулин, гомоцистеин, С-пептид, гликированный гемоглобин, витамины, магний, медь, цинк, железо, ферритин, С-реактивный белок, уровни различных гормонов, омега-3-индекс и др.), подробному медицинскому анамнезу (в т.ч. кардиологический, эндокринологический, дерматологический, акушерский/гинекологический, урологический и др.), оценке психофизиологического состояния по различным шкалам (опросники САН (самочувствие, активность, настроение), SF-36 (англ. The Short Form-36) и др., оценке потребления различных витаминов, макро- и микроэлементов по опросникам и дневникам диеты.

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, противомалярийные, противотуберкулезные, противодиабетические, антигиперлипидемические, антиаритмические препараты, пероральные контрацептивы и др.).

В результате анализа базы данных были сформированы две выборки пациентов в возрасте 35–90 лет, на основе изучения которых получены верифицированные шкалы оценки риска ОА. Первая выборка включила данные о 2120 признаках для 3440 пациентов (в т.ч. 107 больных ОА), у которых было исследовано наличие остеоартрита и собрана информация об анамнезе, симптоматике и фармакотерапии. Во вторую выборку вошли данные о 1839 признаках для 1290 пациентов (включая 450 больных ОА), для которых была собрана информация преимущественно об анамнезе и симптоматике, встречающейся эпизодически (не реже 1 раза в 6 мес).

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 [5], методы прогнозирования числовых таргетных переменных [6]. Математические детали использованных методов (в т.ч. сравнения с другими подходами и алгоритмами) приведены в цикле работ по метрическому анализу данных [3–6].

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Наиболее информативные предикторы остеоартрита в первой выборке / The most informative predictors of osteoarthritis in the first sample

Первая выборка (*n*=3440) включила данные о 2120 показателях состояния здоровья пациентов, 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. Являясь наиболее информативными предикторами ОА, эти признаки могут использоваться для построения балльных шкал. Они представлены на так называемой метрической карте (**рис. 1**).

Диаграмма (метрическая карта) наглядно иллюстрирует весь массив достоверных корреляций между ОА и предикторами ОА. Она представляет каждый показатель точкой на плоскости так, что расстояние между каждой парой точек пропорционально степени

[1] http://trace-elements.ru.
[2] https://www.ncbi.nlm.nih.gov.

Макет для утверждения/Draft version for approval

Рисунок 1. Метрическая карта, отражающая ассоциации между остеоартритом и различными показателями состояния пациентов в первой выборке. МКБ-10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра; ПЦР – полимеразная цепная реакция

Figure 1. A metric map that shows the associations between osteoarthritis and different parameters of patients in the first sampling

взаимодействия (корреляции) между соответствующими параметрами. Из метрической карты очевидно, что предикторы ОА можно подразделить на три группы: *анамнестические* (пиелонефрит, язва желудка, острая реакция на стресс, псориаз, заболевания щитовидной железы и др.), *симптоматические* (общая слабость, сыпь на коже, боли в колене, в области шеи или поясницы) и *фармакотерапевтические* (прием антипсориатических, противомалярийных, эстрогенсодержащих, антиаритмических препаратов, кардиоселективных β-адреноблокаторов, ингибиторов протонной помпы и др.).

Построение диаграммы позволило провести анализ сочетаний отдельных предикторов ОА, которые отличались наибольшей частотой встречаемости в первой выборке. К этим предикторам относились наличие у пациента гипертонии (15% обследованных), прием статинов (18%), ингибиторов протонной помпы (43%), антиаритмических препаратов (22%), диуретиков (32%), кардиоселективных β-блокаторов (35%). Результаты представлены на **рисунке 2** и в **таблице 1**.

Анализ сочетаний наиболее часто встречающихся признаков у пациентов с ОА (см. рис. 1) позволил не только описать наиболее характерные группы риска (см. первые пять строк табл. 1), но и выявить сочетания признаков, приводящих к ложнонегативному классифицированию. В частности, интересно отметить, что сочетание признаков, обозначенное как 001000 (пациенты без гипертонии, 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). Аналогичная картина наблюдалась для сочетания 000100 (больные без гипертонии, принимающие антиаритмики без приема диуретиков, ингибиторов протонной помпы, β-блокаторов, статинов), найденного у 8% обследованных. Анализ сочетаний, приведенных в таблице 1, показал, что более низкая информативность сочетания признаков/

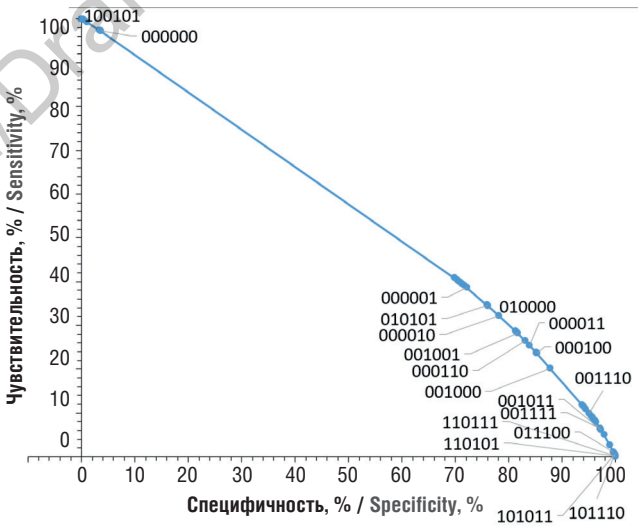

Рисунок 2. Кривая «специфичность–чувствительность» для сочетаний предикторов остеоартрита, которые отличались наибольшей частотой встречаемости в первой выборке. Каждое сочетание обозначено комбинацией единиц и нулей так, что крайне левая (первая) позиция сочетания соответствует наличию гипертонии, вторая – 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 2. A specificity-sensitivity curve for combinations of osteoarthritis predictors that had the highest incidence rate in the first 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 hypertonia, 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

предикторов приводит к большей ошибке при прогнозировании ОА (**рис. 3**).

Результаты анализа сочетаний признаков/предикторов на рисунке 1 подтверждаются результатами корреляционного анализа.

Макет для утверждения/Draft version for approval

Таблица 1. Сочетания наиболее часто встречающихся предикторов остеоартрита

Table 1. 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
001010	276	2,13	4,33	Пациенты без АГ, принимающие ИПП и диуретики без приема антиаритмиков, статинов, β-блокаторов / Patients without AH who take PPI and diuretics and do not take antiarrhythmics, statins, β-blockers
001011	141	2,03	4,57	Пациенты без АГ, принимающие ИПП, диуретики и β-блокаторы без приема антиаритмиков, статинов / Patients without AH who take PPI, diuretics and β-blockers and do not take antiarrhythmics, statins
001111	45	2,03	4,37	Пациенты без АГ, принимающие ИПП, диуретики, антиаритмики, β-блокаторы без приема статинов / Patients without AH who take PPI, diuretics, antiarrhythmics, β-blockers and do not take statins
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
000100	576	1,39	4,68	Пациенты без АГ, принимающие антиаритмики без приема диуретиков, ИПП, β-блокаторов, статинов / Patients without AH who take antiarrhythmics and do not take diuretics, PPI, β-blockers, statins
000011	295	1,31	6,19	Пациенты без АГ, принимающие β-блокаторы и диуретики без приема ИПП, статинов, антиаритмиков / Patients without AH who take β-blockers and diuretics and do not take PPI, statins, antiarrhythmics
000110	171	1,28	6,99	Пациенты без АГ, принимающие антиаритмики и диуретики без приема ИПП, статинов, β-блокаторов / Patients without AH who take antiarrhythmics and diuretics and do not take PPI, statins, β-blockers
100100	41	0,98	4,66	Пациенты с АГ, принимающие антиаритмики без приема ИПП, диуретиков, β-блокаторов, статинов / Patients with AH who take antiarrhythmics and do not take PPI, diuretics, statins, β-blockers
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 остеартритом. 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*

Макет для утверждения/Draft version for approval

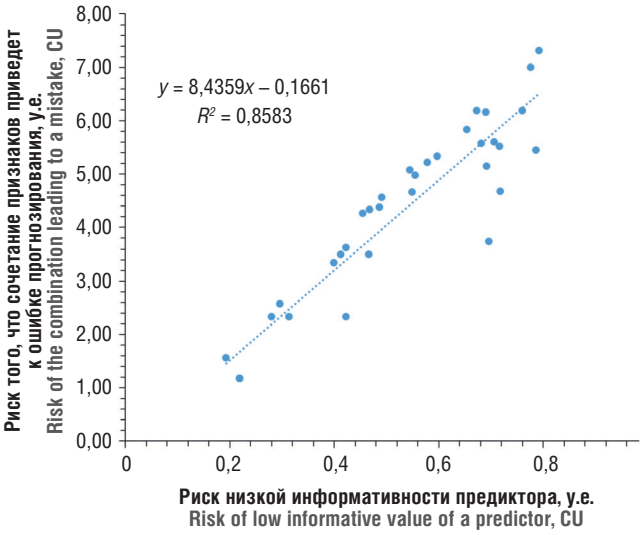

Рисунок 3. Соотношение между информативностью типичных сочетаний предикторов остеоартрита (ОА) и ошибками классификации пациентов с ОА. «Риск низкой информативности» соответствует делению единицы на показатель «ОШ ОА» (см. табл. 1), т.е. на отношение шансов для оценки риска ОА при наличии у пациента 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 приведет к ложнонегативной классификации пациентов с ОА)

Figure 3. 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)

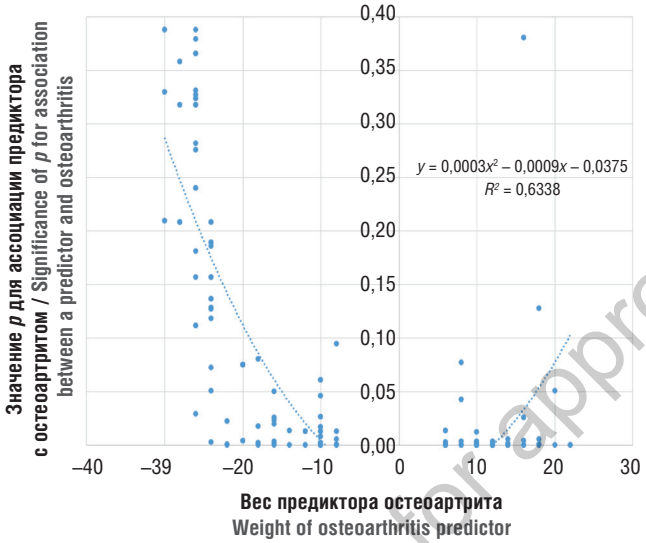

Рисунок 4. Соотношение между статистической значимостью отдельных предикторов (значение *p* по *t*-тесту) и весами предикторов в линейной схеме прогнозирования остеоартрита ($y = \sum\omega_i p_i > C$)

Figure 4. The association between statistical significance of some predictors (*p*, *t*-test) and the weight of predictors in the linear scheme of osteoarthritis prognosis ($y = \sum\omega_i p_i > C$)

Например, с повышенным риском ОА коррелирует прием ингибиторов протонной помпы (коэффициент корреляции 0,53). Результаты корреляционного анализа и анализа сочетаний признаков были использованы для разработки балльной шкалы № 1.

Балльная шкала № 1 / Scale 1

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 бо́льшие абсолютные значения весов признаков могут в ряде случаев быть обратно пропорциональны их статистической значимости (**рис. 4**).

В целом в результате анализа первой выборки, включившей информацию из ИМБД об анамнезе, симптоматике и фармакотерапии 3440 пациентов, была сформирована балльная шкала № 1, описанная в **таблице 2**.

Для верификации шкалы № 1 были проведены кросс-валидационные эксперименты, в ходе которых первая 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. 5**).

Наиболее информативные предикторы остеоартрита во второй выборке и балльная шкала № 2 / The most informative predictors of osteoarthritis in the second sample and the score scale 2

Аналогичным образом при анализе второй выборки (n=1290) была получена шкала № 2 для оценки риска ОА (**табл. 3**). Анамнестические предикторы в шкале № 2 включили наличие в анамнезе пациента анемии, хронических запоров, атеросклероза, нарушений зрения, герпесвирусной инфекции, опоясывающего лишая (вирусное заболевание с односторонними герпетиформными высыпаниями на коже и выраженной болевой симптоматикой), контагиозного моллюска (вирусная инфекция, вызываемая осо-

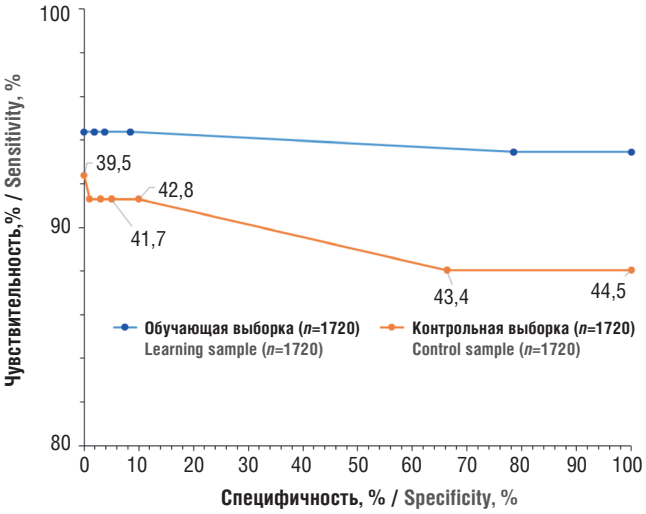

Рисунок 5. Верификация балльной шкалы № 1. Приведены примеры кривых «специфичность–чувствительность» для случайного разделения первой выборки на обучение и контроль. Рядом с точками показаны различные пороговые значения баллов (параметр C в линейной схеме прогнозирования остеоартрита $y = \sum\omega_i p_i > C$)

Figure 5. Verification of the score scale 1. Examples of specificity-sensitivity curves for a randomized first sampling for learning and control. Various threshold values of score are shown nearby the dots (parameter C in the linear scheme of osteoarthritis prognosis $y = \sum\omega_i p_i > C$)

Макет для утверждения/Draft version for approval

Таблица 2. Балльная шкала № 1 для оценки риска остеоартрита на основе данных об анамнезе, эпизодической симптоматике и фармакотерапии (первая выборка, *n*=3440)

Table 2. Score scale 1 for the evaluation of the risk of osteoarthritis based on medical history, episodic symptoms, and pharmacotherapy (first sampling, *n*=3440)

Признак / Sign	Вес / Weight	Балл / Score
Анамнез / Medical history		
Пиелонефрит неуточненный / Pyelonephritis, unspecified	23,5	
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 / Skin test was performed to exclude tuberculosis	3,6	
Инфекции мочевыводящих путей / Urinary tract infection	3,5	
Гипертония / Arterial hypertension	3,2	
Проведен ПЦР-тест для исключения гепатита / PCR test was performed to exclude hepatitis	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)		
Антипсориатические средства / Antipsoriatic agents	11,8	
Противомалярийные хинолоны / Antimalarial quinolones	7,8	
Эстрогенсодержащие препараты *per os* / Oral estrogen-containing agents	2,6	
Антиаритмики[*1] / Antiarrhythmics[*1]	1,3	
Кардиоселективные β-адреноблокаторы / Cardioselective β-blockers	1,0	
Ингибиторы протонной помпы[*2] / Proton pump inhibitors[*2]	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] Если антиаритмические агенты употребляются при отсутствии гипертонии, приема статинов, ингибиторов протонной помпы, диуретиков и кардиоселективных β-блокаторов, то вес данного признака умножается на 4.
[*1] If antiarrhythmic agents are taken by patients without arterial hypertonia and intake of statins, proton pump inhibitors, diuretics, and cardioselective β-blockers, the weight of this sign is multiplied by 4.

[*2] Если ингибиторы протонной помпы употребляются при отсутствии гипертонии, приема статинов, антиаритмических агентов и диуретиков, то вес этого признака умножается на 5.
[*2] 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 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.*

Макет для утверждения/Draft version for approval

Таблица 3. Балльная шкала № 2 для оценки риска остеоартрита на основе данных об анамнезе и симптоматике (вторая выборка, *n*=1290)

Table 3. Score scale 2 for the evaluation of the risk of osteoarthritis based on medical history and episodic symptoms (second sampling, *n*=1290)

Признак / Sign	Вес / Weight	Балл / Score
Анамнестические данные / Medical history		
Герпесвирусная инфекция, опоясывающий лишай, ветряная оспа в анамнезе / Herpes virus infection, herpes zoster, chicken pox in past medical history	11,8	
Хронические запоры / Chronic constipation	5,2	
Анемия в анамнезе / Anemia in medical history	3,4	
Пациент категорически не употребляет в пищу что-то из перечисленного: свежие овощи, фрукты, каши, кисломолочные продукты, свежую рыбу / Patient refuses to include any of the following products: fresh vegetables, fruit, cereals, cultured milk products, fresh fish	3,3	
Нарушения зрения (близорукость, дальнозоркость, катаракта) / Vision disorders (myopia, hyperopia, cataract)	3,2	
Регулярный прием диуретиков / Regular intake of diuretics	3,2	
Регулярный прием пероральных контрацептивов / Regular intake of oral contraceptives	3,1	
Атеросклероз / Atherosclerosis	2,2	
Симптоматика (встречается эпизодически, не реже 1 раза в 6 мес) / Symptoms (episodic, ≥1 per 6 months)		
Боли в районе тазобедренного сустава / Pelvic joint pain	20,3	
Повышенное артериальное давление / High blood pressure	12,4	
Скованность в суставах и мышцах и/или фибромиалгия // Joint and muscle stiffness and/or fibromialgia	12,4	
Частые эпизоды покашливания, не связанные с ОРВИ / Frequent episodes of hacking cough that are not associated with ARVI	5,6	
Боли в запястье / Wrist pain	4,2	
Боль или жжение при мочеиспускании / Pain or burning sensations during urination	3,3	
Боли в ногах при ходьбе / Pain in legs during walking	3,2	
Болезненные ощущения при пальпации брюшной полости / Painful sensations during palpation of the abdominal area	3,2	
Итог / Total		

Инструкция к использованию балльной шкалы
При наличии признака поставьте «1» в крайне правой колонке. Затем сложите веса признаков, отмеченных «1», и запишите сумму в в ячейку «Итог». Величина полученного результата более 38 баллов соответствует повышенному риску остеоартрита (чувствительность 83%, специфичность 74%).
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" and write down the total sum in the "Total" table cell. The total score >38 points corresponds to an increased risk of osteoarthritis (sensitivity 83%, specificity 74%).

Примечание. *ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция. Вопросы расположены по убыванию весов.*

Note. *ARVI – acute respiratory viral infection. The questions are arranged in a descending order of the weight.*

бой разновидностью вирусов оспы, который поражает кожу и слизистые) и др. Эпизодическая симптоматика (встречается не реже 1 раза в 6 мес) включила болезненные ощущения при пальпации брюшной полости, повышенное артериальное давление, боли в районе тазобедренного сустава, запястье, в ногах при ходьбе, при мочеиспускании, а также частые эпизоды покашливания, не связанные с острыми респираторными инфекциями (см. табл. 3).

Настройка весов предикторов в шкале № 2 проводилась по той же линейной схеме прогнозирования ОА ($y = \sum\omega_i p_i > C$). Кросс-валидационный анализ показал, что оптимальным является пороговое значение C=38: величина $\sum\omega_i p_i$ более 38 баллов соответствует повышенному риску ОА (чувствительность 83%, специфичность 74%) (**рис. 6**).

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 характеризуют предрасположенность конкретного пациента к формированию ОА в более старшем возрасте.

В результате анализа двух выборок пациентов в возрасте 35–90 лет были разработаны две 100-балльные шкалы, основанные на данных о перенесенных ранее заболеваниях, фармакоанамнезе пациента и симптоматике, напрямую не связанной с ОА. Эти шкалы позволяют выявлять пациентов с высоким риском развития ОА с приемлемой чувствительностью (83–88%) и специфичностью (74–100%). Предлагаемые вниманию ревматологов шкалы созданы с использованием методов анализа больших данных, разрабатываемых в рамках топологического подхода к распознаванию.

Для пациентов без формально диагностированного ОА, но с высокими баллами по любой из этих шкал перспективно своего рода «упреждающее» назначение хондропротекторов на основе высокоочищенных субстанций хондроитина сульфата (ХС) и глю-

Макет для утверждения/Draft version for approval

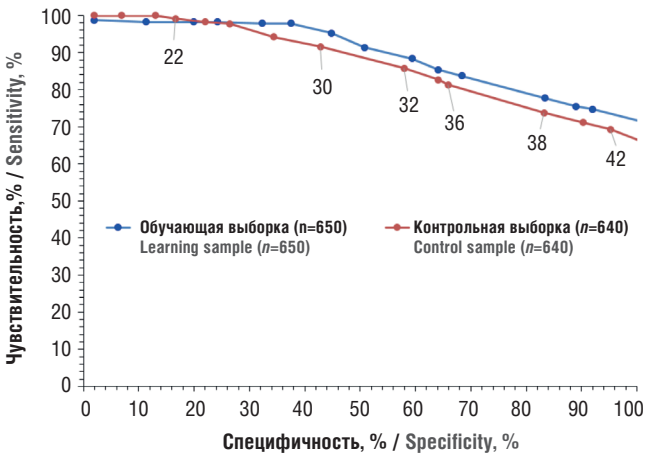

Рисунок 6. Верификация балльной шкалы № 2. Рядом с точками показаны различные пороговые значения числа баллов (т.е. значение параметра *C* в формуле $y = \sum \omega_i p_i > C$)

Figure 6. Verification of the score scale 2. Various threshold values of score are shown nearby the dots (i.e. parameter *C* in the formula $y = \sum \omega_i p_i > C$)

козамина сульфата (ГС), стандартизированных по содержанию действующих веществ. Доказательная база по данному вопросу была рассмотрена нами ранее (в частности, в работе [7]).

ГС в виде фармацевтической микрокристаллической субстанции содержит 99% ГС и является действующим веществом препарата Сустагард® Артро (производство компании «Сотекс» на основе фармацевтической субстанции от компании «Биоиберика», 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 от компании «Биоиберика», Испания) [7, 8].

Заметим, что препарат Хондрогард® упоминается в ссылках на клинические исследования [9], вошедшие в клинические рекомендации по лечению гонартроза [10] и коксартроза [11], одобренные 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 остеоартрита являются болезненность и ограничение объема движений в суставе при ходьбе, ночью, в положении сидя, ощущения «нестабильности» сустава, ограничение дистанции ходьбы и, конечно же, рентгенологические признаки (сужение суставной щели, плотные утолщения по ее краю, признаки воспаления и др.). Однако эти признаки указывают на то, что заболевание уже сформировалось. Поэтому весьма важно выявление предикторов ОА, основанных не только на упомянутых выше симптомах ОА, но и на данных о перенесенных ранее заболеваниях, фармакоанамнезе пациента и симптоматике, напрямую не связанной с ОА.

В результате анализа двух выборок данных из ИМБД были разработаны две 100-балльные шкалы, позволяющие выявлять пациентов с высоким риском развития ОА с приемлемой чувствительностью (83–88%) и специфичностью (74–100%). Для пациентов с высокими баллами по любой из этих шкал перспективно своего рода «упреждающее» назначение хондропротекторов на основе высокоочищенных субстанций ХС/ГС.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Перспективы персонификации профилактики и терапии остеоартрита на основании анализа коморбидного фона, генетических полиморфизмов и микроэлементного статуса. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2021; 14 (1): 28–39. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.077.
2. 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.
3. 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.
4. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С. и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2014; 13 (2): 5–15.
5. 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.
6. 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.
7. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2020; 13 (4): 388–99. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
8. 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/farmakoekonomika.2021.083.
9. 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.
10. Клинические рекомендации – Гонартроз – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1085_kr21M17MZ.pdf (дата обращения 12.10.2021).
11. Клинические рекомендации – Коксартроз – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Утверждены Минздравом РФ. URL: http://disuria.ru/_ld/10/1086_kr21M16MZ.pdf (дата обращения 12.10.2021).

Макет для утверждения/Draft version for approval

REFERENCES:

1. 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 farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 28–39 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.077.
2. 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.
3. 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.
4. Limanova O.A., Torshin I.Yu., Sardaryan I.S., et al. Micronutrient provision and women''s health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014; 13 (2): 5–15 (in Russ.).
5. 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.
6. 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.
7. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (4): 388–99 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
8. 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 farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (1): 40–52 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083.
9. 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.).
10. Clinical guidelines – Gonarthrosis – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://disuria.ru/_ld/10/1085_kr21M17MZ.pdf (in Russ.) (accessed 03.10.2021).
11. Clinical guidelines – Coxarthrosis – 2021-2022-2023 (03.09.2021) – Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. Available at: http://disuria.ru/_ld/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 ФГБНУ «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.

Кочиш Александр Юрьевич – д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2466-7120; РИНЦ SPIN-код: 7522-8250.

Алексеева Людмила Ивановна – д.м.н., заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «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 ФГБНУ «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.

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.

Малявская 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.

Рейер Иван Александрович – к.т.н., старший научный сотрудник Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-7928-053X; Scopus Author ID: 14042533700.

Егорова Евгения Юрьевна – к.м.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности и общемедицинских знаний ФГБОУ ВО «Ивановский государственный университет» (Иваново, Россия). РИНЦ SPIN-код: 1198-3499.

Гришина Татьяна Романовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия). ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-1665-1188; РИНЦ SPIN-код: 1241-0701.

Лиманова Ольга Адольфовна – к.м.н., доцент кафедры фармакологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России (Иваново, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2342-3036.

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.

Макет для утверждения/Draft version for approval

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.

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

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель 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 "Informatics and Management", 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.

Aleksandr Yu. Kochish – Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Director, Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics (Saint Petersburg, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2466-7120; RSCI SPIN-code: 7522-8250.

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.

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.

Ivan A. Reyer – PhD (Tech.), Senior Researcher, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Informatics and Management", RAS (Moscow, Russia). ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-7928-053X; Scopus Author ID: 14042533700.

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

Tatiana R. Grishina – Dr. Med. Sc., Professor, Chief of Chair of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia). ORCID ID: http://orcid.org/0000-0002-1665-1188; RSCI SPIN-code: 1241-0701.

Olga A. Limanova – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Pharmacology, Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2342-3036.

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.

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

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Federal Research Center "Informatics and Management", 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.

Макет для утверждения/Draft version for approval