BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-118

Обзорная статья / Review article

Приверженность терапии остеоартрита: проблемы и решения

Ю.С. Филатова✉, https://orcid.org/0000-0003-3024-9483, y.s.filatova@mail.ru
О.В. Желткевич, https://orcid.org/0000-0002-3135-419X, neshina.yma@list.ru
О.Н. Солодчук, https://orcid.org/0009-0006-3458-3576, sleep504@yandex.ru
Л.А. Крамская, https://orcid.org/0000-0001-7888-7578, kramskaya09@list.ru
Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Резюме
В статье обсуждаются вопросы приверженности терапии в целом и приверженности терапии пациентов с остеоартритом. Важность соблюдения режима приема препаратов пациентами с хроническими заболеваниями определяет не только успешность назначенной терапии, но и экономические затраты на лечение. Среди факторов, определяющих успешность приверженности, некоторые авторы выделяют личность врача, особенности поведение пациента и течение его заболевания. Также немаловажную роль в продолжении приема препаратов является страх пациентов перед возможными побочными явлениями. Среди пациентов с остеоартритом по данным исследований была обнаружена низкая приверженность как к модификации образу жизни (следованию рекомендациям по немедикаментозному лечению), так и приему препаратов. При изучении ряда социальных аспектов приверженности терапии у пациентов с ОА было обнаружено высокое влияние окружения. Факторами, влияющими на низкую приверженность терапии у пациентов с ОА, по данным исследований, является возраст, выраженность боли и доверие врачу. Также большой вклад в приверженность терапии пациентами с ОА играет высокая коморбидность, что увеличивает количество принимаемых препаратов. Для снижения риска отказа от терапии симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия для лечения ОА и повышения приверженности, особенно у коморбидных пациентов, необходим персонифицированный подход и обсуждение (с акцентами на эффективность и безопасность назначаемых препаратов) с пациентом. Выбор в пользу назначения инъекционных форм препаратов из группы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия позволит повысить приверженность терапии благодаря особенностям курса их использования.

Ключевые слова: приверженность терапии, остеоартрит, личность пациента, социальные факторы, терапия остеоартрита, инъекционные формы, хондроитина сульфат

Для цитирования: Филатова ЮС, Желткевич ОВ, Солодчук ОН, Крамская ЛА. Приверженность терапии остеоартрита: проблемы и решения. *Медицинский совет*. 2024;18(5):183–190. https://doi.org/10.21518/ms2024-118.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Adherence to osteoarthritis therapy: problems and solutions

Yulia S. Filatova✉, https://orcid.org/0000-0003-3024-9483, y.s.filatova@mail.ru
Olga V. Zheltkevich, https://orcid.org/0000-0002-3135-419X, neshina.yma@list.ru
Oksana N. Solodchuk, https://orcid.org/0009-0006-3458-3576, sleep504@yandex.ru
Lyubov A. Kramskaya, https://orcid.org/0000-0001-7888-7578, kramskaya09@list.ru
Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia

Abstract
The article discusses the issues of adherence to therapy in general and adherence to therapy in patients with osteoarthritis. The importance of adherence to the drug regimen in patients with chronic diseases determines not only the success of the prescribed therapy, but also the economic costs of treatment. Among the factors determining the success of adherence, some authors single out the personality of the doctor, the characteristics of the patient's behavior and the course of his disease. Also, a significant role in the continuation of taking medications is the fear of patients of possible side effects. Among patients with osteoarthritis, according to research data, there was a low adherence to both lifestyle modification (following recommendations for non-drug treatment) and taking medications. When studying a number of social aspects of adherence to therapy in patients with OA, a high influence of the environment was found. According to research data, the factors influencing low adherence to therapy in patients with OA are age, severity of pain, and trust in the doctor. High comorbidity also makes a big contribution to the adherence to therapy in patients with OA, which increases the number of medications taken by patients. To reduce the risk of abandoning therapy with symptom-modifying delayed-action drugs for the treatment of OA and increase adherence, especially in comorbid patients, a personalized approach and discussion (with emphasis on the effectiveness and safety of prescribed drugs) with the patient is necessary. Choosing to prescribe injectable forms of drugs from the group of symptom-modifying delayed-action drugs will increase adherence to therapy due to the peculiarities of the course of their use.

© Филатова ЮС, Желткевич ОВ, Солодчук ОН, Крамская ЛА, 2024

Keywords: adherence to therapy, osteoarthritis, patient's personality, social factors, osteoarthritis therapy, injection forms, chondroitin sulfate

For citation: Filatova YuS, Zheltkevich OV, Solodchuk ON, Kramskaya LA. Adherence to osteoarthritis therapy: problems and solutions. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(5):183–190. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-118.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Приверженность терапии многими авторами трактуется по-разному, но в целом приверженность к лечению определяется как процесс, посредством которого пациенты принимают свои лекарства в соответствии с предписаниями врача [1]. Несоблюдение врачебных рекомендаций – очень распространенное явление. По данным исследований, средняя приверженность лечению среди пациентов, страдающих хроническими заболеваниями, колеблется от 50 до 79% [2]. Недостаточная приверженность может поставить под угрозу эффективность лечения, что вызывает все больше беспокойства с точки зрения результатов терапии и затрат на здравоохранение.

Несоблюдение режима лечения можно разделить на два типа: непреднамеренное, когда пациент не принимает назначенные препараты из-за забывчивости или сложности режима, а также каких-либо физических проблем. И преднамеренное, когда пациентом было принято осознанное решение не принимать препараты [3]. Именно причины преднамеренного несоблюдения режима пациентами изучается в большинстве исследований с целью понять и в перспективе изменить факторы, влияющие на этот процесс. Отсутствие приверженности терапии может повлиять на решение врача о неэффективности терапии, что может привести к увеличению дозы лекарства, к добавлению других препаратов или смене терапии. Все это в дальнейшем сопровождается увеличением риска развития нежелательных побочных эффектов и возрастанием стоимости терапии.

Приверженность лечению можно рассматривать как сложный процесс, на который влияют факторы, связанные с личностью пациента, с врачом и медицинским персоналом, а также системой здравоохранения. Немаловажную роль играет особенность самого заболевания, некоторые аспекты его лечения, а также социальные и экономические факторы [4]. Было замечено, что приверженность, как правило, выше среди пациентов с острыми состояниями по сравнению с пациентами с хроническими заболеваниями. Также было обнаружено, что более высокая степень приверженности лечению связана с эффективными терапевтическими схемами лечения по сравнению с методами лечения, направленными на профилактику. Однако когда лекарства принимаются в течение длительного периода, приверженность существенно снижается как для профилактики, так и для лечения. Приверженность к приему лекарств также зависит от возраста: у молодых пациентов приверженность лучше, чем у пожилых пациентов [5].

Факторы, способствующие приверженности лечению, были широко изучены. Было разработано множество концептуальных моделей, помогающих понять факторы, способствующие приверженности лечению в конкретных группах пациентов и/или при конкретных заболеваниях [6], включая модель веры в здоровье, социальную когнитивную теорию, теорию обоснованных действий, теорию планируемого поведения и трансстеоретическую модель. Хотя эти теории полезны для понимания вклада факторов, связанных с пациентом, сообществом или окружающей средой, в приверженность лечению, они часто игнорируют влияние факторов, связанных с системой здравоохранения и медицинским персоналом, на поведение пациентов в отношении приверженности лечению [7]. Врачам и исследователям также может быть сложно внедрить опубликованные системы в свою собственную клиническую практику, поскольку клинический контекст и группа пациентов в разных исследованиях могут отличаться.

Приверженность медикаментозному лечению имеет решающее значение для успешного ведения хронических заболеваний. Для изучения влияния социальных детерминант здоровья на приверженность медикаментозному лечению был проведен систематический обзор, включающий 29 статей. Метаанализ выявил значительную взаимосвязь между отсутствием продовольственной безопасности (aOR = 0,56; 95% ДИ 0,42-0,7), нестабильностью жилищных условий (aOR = 0,64; 95% ДИ 0,44–0,93), социальными детерминантами в целом (aOR = 0,75; 95% ДИ 0,65–0,88) и приверженностью медикаментозному лечению. Исследователи делают вывод о важности социально-экономических аспектов жизни пациента, которые могут оказать непосредственное влияние на приверженность [8].

Приверженность медикаментозному лечению имеет важное значение, когда речь идет об улучшении результатов лечения пациентов, особенно при хронических заболеваниях [9, 10]. Однако только примерно половина пациентов во всем мире придерживаются предписанного им режима приема лекарств. Причины несоблюдения режима лечения включают сложность схемы лечения, плохую коммуникацию с врачом и опасения по поводу побочных эффектов от приема лекарств [11]. Плохая приверженность лечению может привести к ухудшению результатов для здоровья и более высоким показателям смертности и заболеваемости [12]. Несоблюдение этих показателей также влечет за собой высокую финансовую нагрузку на систему здравоохранения за счет увеличения числа посещений больниц, а также приводит к ненужному переходу к более дорогостоящему лечению [13]. Таким образом, улучшение приверженности лечению является ключом к улучшению результатов лечения [14, 15].

ПРИВЕРЖЕННОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее дегенеративное заболевание, характеризующееся разрушением хряща, воспалением синовиальной оболочки, субхондральным склерозом и образованием остеофитов. Он имеет многофакторную этиологию с потенциальным вкладом наследственности, неправильной механической нагрузки и рядом других факторов.

Основные задачи терапии ОА – облегчение боли и восстановление двигательной функции. Их решение достигается обучением пациентов, немедикаментозным лечением и фармакотерапией [16]. Немедикаментозные методы лечения (обучение, лечебная физкультура, ортезирование) играют ведущую роль на всех этапах терапии, и приверженность к ним снижает не только риски прогрессирования ОА, но и необходимость использования фармакотерапии для облегчения боли. На этапах прогрессирования заболевания важно своевременное улучшение функции сустава и качества жизни, а на более поздних стадиях возникает необходимость в эндопротезировании, которое является наиболее эффективным методом лечения пациентов с терминальной стадией ОА [17]. Недостатком медикаментозной терапии является необходимость приема препаратов, представляющих высокий риск для желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой систем [18]. Хотя хирургическое лечение может значительно улучшить качество жизни пациентов, улучшить функцию суставов, но при его использовании сохраняется риск послеоперационных осложнений. В связи с этим терапевтический принцип терапии ОА сместился на раннюю терапию и профилактику [19].

Как и при большинстве хронических заболеваний, приверженность приему лекарств у пациентов с ОА низкая. Факторы, влияющие на приверженность к терапии ОА и других ревматических заболеваний, включают частоту приема [20], уровень боли [21], а также доверие к врачу [22]. В литературе сообщается о часто встречающемся намеренном несоблюдении приема препаратов среди пациентов с ОА [23]. В частности, имеет место намеренное уменьшение терапевтической дозировки нестероидных противовоспалительных препаратов. Такие решения, по мнению авторов, обусловлены рядом факторов, включая страх перед зависимостью [24], неэффективностью предыдущих лекарств, а также бременем и стигматизацией болезни, связанных с увеличением количества таблеток [25]. В частности, на решение о приеме нестероидных противовоспалительных препаратов влияет высокий уровень доверия к врачу, назначающему лечение [26].

Исследование, проведенное J. Ratcliffe et al., показало, что факторы, определяющие характер лечения, в отличие от особенностей пациентов, включая самооценку уровня боли и физического функционирования, определяли решения о приверженности лечению. На предпочтения продолжать лечение ОА влияли в порядке важности: возможность повышения артериального давления, проблемы с сердцем, печенью или почками в качестве побочных эффектов, финансовые затраты, риск развития изжоги рефлюкса или язвы желудка в качестве побочных эффектов, график лечения (т. е. ежедневно или по мере необходимости), способ действия (замедление прогрессирования ОА в сравнении с симптоматическим обезболиванием) и возможность сонливости или запора в качестве побочного эффекта.

Для изучения предпочтения пациентов в отношении характеристик, связанных с эффективностью и побочными эффектами лечения остеоартрита, были опрошены 412 пациентов с ОА. И было обнаружено, что статистически значимыми факторами, влияющими на предпочтения в лечении, являлся уровень боли в суставах, физической активности и риск возникновения серьезных побочных эффектов от лечения. Респонденты были относительно больше обеспокоены риском серьезных побочных эффектов (даже с очень низкой вероятностью), чем легкими или умеренными (с гораздо более высокой вероятностью). Сегментация данных выявила некоторые различия в предпочтениях в зависимости от характеристик респондентов. Значимость болей в суставах возрастала в зависимости от тяжести симптомов остеоартрита, что указывает на то, что этот признак вызывает больше беспокойства у пациентов с более тяжелыми симптомами. Респонденты старшего возраста были более готовы, чем респонденты младшего возраста, согласиться с повышенным риском возникновения серьезных побочных эффектов для улучшения симптомов ОА. Лица с низким уровнем дохода, по-видимому, придавали большее значение болям в суставах и уровню подвижности, чем лица с более высоким уровнем дохода. Респонденты, которые ранее испытывали желудочно-кишечные побочные эффекты от лечения, как и ожидалось, были более терпимы к ним, чем те, кто этого не испытывал [27].

В исследовании, проведенном T.L. Laba et al., помимо основных факторов, влияющих на приверженность терапии, изучались дополнительные факторы, связанные с графиком лечения, а также побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек. Когда принимался во внимание график лечения и побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, печени и почек, их влияние на предпочтения пациентов в лечении преобладало над соображениями эффективности лечения, что позволяет сделать вывод о том, что график лечения тоже имеет важное значение для принятия решения пациентами с ОА о приеме препаратов [28].

При изучении барьеров и факторов, способствующих применению нехирургического лечения у пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов в ортопедической практике, большинство выявленных факторов и барьеров, о которых сообщают хирурги-ортопеды, отражают взгляды врачей на эффективность нехирургического лечения. Например, барьеры «физиотерапия при ОА тазобедренного сустава неэффективна» или «отсутствие эффекта от физиотерапии при очевидной потере хряща» были связаны с сокращением назначения физиотерапии. Убеждение «пациенты получают пользу от ацетаминофена, НПВП или глюкокортикоидов» было связано с увеличением назначения ацетаминофена, НПВП и инъекций глюкокортикоидов

соответственно. Это означает, что для улучшения использования нехирургического лечения важно изменить представления хирургов-ортопедов относительно эффективности нехирургического лечения. Следовательно, стратегии улучшения назначения этих нехирургических методов лечения также должны быть сосредоточены на коммуникации между хирургами-ортопедами, четких критериях направления и соглашении об организации медицинской помощи, помимо изменения убеждений хирургов-ортопедов относительно эффективности этих нехирургических методов лечения [29].

Кроме того, большинство препятствий, о которых сообщили пациенты и которые были связаны с использованием нехирургического лечения, отражают важность их окружения, например, «у людей из моего окружения был положительный опыт хирургического вмешательства» и «люди из моего окружения советуют продолжать двигаться». Другое исследование показало, что «помощь других» была фактором, способствующим применению анальгетиков у пациентов с ОА коленного сустава. Таким образом, представляется важным вовлекать окружение пациентов (например, партнеров или других членов семьи), чтобы все они понимали важность нехирургических методов лечения, таких как упражнения и снижение веса, и поддерживали пациента в использовании этих методов лечения [30].

J.M. Cavazos et al. проанализировали и выявили шесть основных барьеров для врачей, объясняющих несоблюдение установленных рекомендаций по назначению нестероидных противовоспалительных препаратов. К ним относятся недостаточное знакомство с рекомендациями, предполагаемая ограниченная валидность рекомендаций, ограниченная применимость рекомендаций среди конкретных пациентов, клиническая инертность, влияние предшествующего эпизодического опыта и медицинская эвристика [31].

В исследовании, проведенном S.N. Hofstede et al., было опрошено 246 специалистов (врачи общей практики, физиотерапевты, неврологи, нейрохирурги, хирурги-ортопеды) (30% ответов) и 155 пациентов (96% ответов). Респонденты оценили барьеры и факторы, способствующие лечению, выявленные в предыдущих интервью, по их важности с использованием шкалы максимальной разницы. В результате исследования было обнаружено, что профессионалы придавали наибольшее значение качеству взаимоотношений между врачом и пациентом (RI 4,87; ДИ 4,75–4,99), важности быстрого выздоровления пациента (RI 4,83; ДИ 4,69–4,97) и знаниям о вариантах лечения (RI 6,64; ДИ 4,53–4,74), о которых сообщалось как о барьере и посреднике. Рейтинг специалистов, работающих в сфере первичной медико-санитарной помощи, отличался от рейтинга тех, кто работает в стационаре. Пациенты придавали наибольшее значение правильному диагнозу, поставленному врачом (RI 8,19; ДИ 7,99–8,38), предоставлению информации о вариантах лечения и потенциальном вреде и пользе (RI 7,87; ДИ 7,65–8,08) и разъяснению профессионалом траектории оказания помощи (RI 7,16; ДИ 6,94–7,38). Таким образом, знания, предоставление информации и хорошие взаимоотношения являются наиболее важными условиями для приверженности терапии как пациентами, так и профессионалами [32].

В то же время результаты исследования, проведенные Е.А. Замятиной с соавт., говорят о хорошей приверженности пациентов с ОА лечению, об их готовности принимать длительно лекарственные препараты и модифицировать свой образ жизни, однако авторы акцентируют внимание на том, что индекс врачебного сопровождения показал лишь удовлетворительные результаты, что говорит о недостаточных взаимоотношениях между врачом и пациентом [33].

Одной из важных задач взаимодействия врача и пациента является информирование пациента о природе заболевания, траектории лечения и некоторых аспектах назначенной терапии. По данным исследования, проведенного V. Carmona-Terés et al., была проанализирована и дана оценка опыта и восприятия пациентами с остеоартритом своего заболевания. В исследовании подчеркивается, что пациенты с остеоартритом коленного сустава нуждаются в личностно-ориентированном подходе, который предоставляет им стратегии преодоления психологического стресса, вызванного этим заболеванием [34].

Интересны данные исследования, проведенные на группе российских пациентов с ОА, изучающие приверженность медикаментозной и немедикаментозной терапии. Результаты исследования продемонстрировали, что у большинства пациентов приверженность модификации образа жизни – на низком уровне, что отрицательно влияет на ход лечения. Более высокие показатели приверженности характерны для лиц старше 60 лет при наличии высшего образования. Женщины, состоящие в браке, имеют более низкую приверженность лечению, чем вдовы и разведенные. У представителей гармонического и сенситивного типов отношения к болезни приверженность достигла относительно высоких значений, а у пациенток с анозогностическим, паранойяльным, дисфорическим, ипохондрическим типами отношения к болезни вышеуказанные значения были значительно ниже. У пациентов с метаболическим фенотипом ОА выше приверженность терапии, чем у лиц с посттравматическим фенотипом, при этом чем ниже физический компонент качества жизни, тем выше приверженность лечению. Более высокие показатели приверженности характерны пациентам с быстропрогрессирующим ОА, при наличии трех и более коморбидных заболеваний и при отсутствии заболеваний желудочно-кишечного тракта [35, с. 74–81].

Еще одним из важных факторов, влияющих на приверженность терапии пациентов с ОА, является высокий уровень комордибности. По данным исследований, у пациентов с ОА более вероятно наличие других хронических заболеваний. Ключевыми сопутствующими заболеваниями, связанными с ОА, по данным S. Swain, были инсульт (PR 2,61 [95% ДИ 2,13–3,21]), язвенная болезнь желудка (PR 2,36 [95% ДИ 1,71–3,27]) и метаболический синдром (PR 1,94 [95% ДИ 1,21–3,12]) [36]. А по данным E. Kovari, у пациентов с ОА наблюдались следующие сопутствующие заболевания со значительно более высокой распространенностью среди лиц с ОА коленных суставов: артериальная гипертензия, миома матки, гастроэзофагальная

рефлюксная болезнь, дивертикулез, язвы верхних отделов желудочно-кишечного тракта, депрессия, заболевания, сопровождающиеся головокружением (доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение и вертебробазилярная недостаточность) [37]. Необходимость медикаментозной терапии сопутствующих заболеваний приводит к приему нескольких групп препаратов, которые в большинстве своем представлены в таблетированных формах, что может усиливать страх побочных эффектов и снижать приверженность в целом.

Другим не менее важным фактором, снижающим приверженность терапии, является депрессия, которая встречается у 20% пациентов с ОА. По данным многоцентрового перекрестного исследования, проведенного в 2020 г., в котором приняли участие 19 110 участников, показано, что, по сравнению с группой без ОА, отношение шансов (OR) для депрессивных симптомов в группе ОА составило 1,41 (95% доверительный интервал (ДИ) = 1,27–1,57) [38].

Все вышеуказанные факторы, включая коморбидность и высокий риск депрессии, могут усиливать страх приема симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия для лечения ОА в таблетированых формах. Учитывая, что предоставление информации и хорошие отношения с пациентом способствуют снижению риска отказа от терапии, важно выяснить предпочтения пациента и обсудить наиболее комфортный график приема препаратов и их форму [39]. Такой персонифицированный подход (обсуждение с пациентом их предпочтений и страхов) можно использовать и при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов [40].

Учитывая, что терапия, направленная на профилактику, длительные схемы приема препаратов сопровождаются низкой приверженностью, выходом из сложившейся ситуации является назначение инъекционной формы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия. Важной и отличительной особенностью инъекционных форм препаратов этой группы является схема их назначения, которая подразумевает внутримышечное назначение через день или каждый день. И как уже говорилось выше, график терапии имеет большее значение в приверженности терапии.

В настоящее время рынок претерпевает изменения, и регистрация новых препаратов, которые являются качественными аналогами препаратов, произведенных в других странах, позволяет расширить выбор терапии при ОА. Одним из таких препаратов является ***Инкормарин,*** в состав которого входит биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Он содержит мукополисахариды (хондроитина сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка.

Хондроитина сульфат подавляет апоптоз хондроцитов, снижает активизацию NFκβ и его ядерную транслокацию в хондроцитах и клетках синовиальной мембраны, что приводит к замедлению прогрессирования заболевания. Хондроитина сульфат продемонстрировал свою эффективность и безопасность в терапии ОА, воздействуя на симптомы и структурные изменения. Использование ХС снизило использование НПВП и их побочные эффекты. Большая часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте [41], тогда как внутримышечное и внутрисуставное введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС и повышает эффективность терапии.

Кальций. По данным систематического обзора и метаанализа было показано то, что уровни кальция в сыворотке крови имели отрицательный причинно-следственный эффект на все исходы остеоартрита [42].

Медь может подавлять воспалительную реакцию, уменьшать повреждение хрящевой ткани и способствовать пролиферации и созреванию хондроцитов [43]. В исследовании, проведенном N.Z. Yassin et al. [44], продемонстрировано, что степень ремиссии симптомов ОА в группе пациентов, принимавших медь в сочетании с индометацином, была лучше, чем в группе больных, принимавших только индометацин, с точки зрения параметров безопасности и эффективности. Результаты эксперимента подтверждают эффективную противовоспалительную роль меди при ОА. Медь снижает обмен веществ в костной ткани, подавляя функцию остеобластов и остеокластов, что важно для созревания коллагеновой ткани, и способствует балансу и стабильности суставной ткани [45]. Кроме того, медь может значительно усиливать хондрогенез, дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток. В частности, медь может способствовать изменению цитоскелета мезенхимальных стволовых клеток, усиливать отложение гликозаминогликанов и значительно повышать экспрессию хондрогенных генов, аггрекан и коллаген, что приводит к значительным преимуществам для применения и развития репарации хрящевой ткани [46].

Железо является повсеместным элементом, который участвует во многих физиологических процессах. Они могут способствовать синтезу коллагена и превращению 25-гидроксивитамина D в его активную форму [47]. J. Díaz-Castro et al. обнаружили, что тяжелый дефицит железа приводит к плохой минерализации кости, изменяет микроструктуру кости, снижает прочность кости и биохимические маркеры костеобразования, такие как N-концевой пептид проколлагена I типа [48].

Магний является ключевым кофактором в любой реакции, инициируемой аденозинтрифосфатом (АТФ), и действует как антагонист кальциевых каналов. Более того, магний может быть медиатором боли, изменяя уровни воспалительных цитокинов и нейротрансмиттеров в организме [49]. Системное воспаление низкой степени выраженности тесно связано с патогенезом ОА. S. Konstari et al. указали, что низкое потребление магния с пищей связано с повышенным содержанием С-реактивного белка в сыворотке крови, который является наиболее чувствительным биомаркером воспаления [50]. Некоторые провоспалительные цитокины, такие как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли α, повышаются в условиях дефицита магния. Активация клеток иммунного ответа (макрофагов, нейтрофилов, эндотелиальных клеток) также связана с дефицитом магния. Низкий уровень магния может

быть фактором, способствующим прогрессированию ОА через воспалительные и иммунные механизмы [51]. Магний может усиливать образование хондроцитов из синовиальных мезенхимальных стволовых клеток, способствовать пролиферации хондроцитов и улучшать действие фактора роста за счет непрерывного воздействия на процесс формирования хряща [52].

Цинк является компонентом более 300 ферментов и участвует в синтезе белка, ДНК и РНК. Цинк также участвует в окислительном стрессе, гомеостазе, иммунных реакциях, старении и апоптозе [53]. Цинк усиливает рост и созревание хрящевой ткани, повышая активность витамина D и стимулируя синтез металлопротеиназ. Цинк обладает дополнительными преимуществами, способствуя дифференцировке мезенхимальных стволовых клеток в хондроциты при костно-хрящевых дефектах [54]. J.P. Rodríguez et al. продемонстрировали, что низкая доза цинка (<0,5 мкм) может увеличить пролиферацию культивируемых хондроцитов на 40–50% [55].

Инкормарин. В 1-й фазе клинического исследования Инкормарина была продемонстрирована безопасность препарата и отсутствие побочных эффектов. На основании этого исследования были сделаны выводы о безопасности и хорошей переносимости однократного и повторного внутримышечного введения препарата[1]. В простом слепом сравнительном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании по оценке эффективности и безопасности препарата Инкормарин было включено 140 пациентов с ОА 2-й и 3-й стадии по Келлгрлен – Лоуренсу. Пациентам проведен курс внутримышечного введения препарата по 1 мл, 1 раз в день в течение 20 дней на фоне проведения стандартной терапии НПВС. Согласно результатам исследования эффективность применения препарата Инкормарин значительно превосходит эффект от применения препарата плацебо. Эффективность применения препарата Инкормарин по вторичным показателям выявила, что эффект по таким показателям, как скованность, затруднение в повседневной деятельности (опросник WOMAC), оценка состояния пациентов по 1-й и 2-й части опросника EQ-5D, оценка состояния пациента по Patient's Global Assessment, оценка состояния пациента исследователем по Investigator's Global Assessment, уровень боли по шкале ВАШ, тест «Встань и иди», использование среднесуточной дозы обезболивающего препарата, доля пациентов, ответивших на терапию по окончании терапии и периода наблюдения по критериям OMERACT-OARSI, является статистически значимым ($p < 0,05$)[2]. На основании данных этих исследований можно сделать выводы о эффективности и безопасности Инкормарина в терапии ОА, а короткий курс его применения позволит увеличить приверженность терапии пациентов с ОА, что является очень актуальной проблемой современного времени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приверженность терапии является очень важным фактором эффективности терапии ОА. И если условно разделить терапию на две большие группы (симптоматическая и модифицирующая), то, обобщая данные исследований, можно сказать, что степень приверженности терапии первой группе препаратов снижается за счет страха пациентов ввиду рисков развития побочных эффектов и зависимости от препаратов. Что касается второй группы, то к факторам риска низкой приверженности относятся длительность приема, отсутствие понимания его важности. В этой ситуации большую роль в приятии решении о терапии играет личность врача – его способность донести важность назначаемого препарата в достижении клинического эффекта, а также понимание врачом механизмов действия препаратов и их эффективности в терапии ОА.

Выбор препарата из группы симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия для лечения ОА во многом определяется не только страхом пациентов, но и зачастую коморбидностью и приемом других жизненно важных препаратов. В терапии ОА, как и многих других хронических заболеваний, очень важен персонифицированный подход, а для достижения эффективности терапии важна высокая приверженность к ней. При выборе формы препарата из группы симптом-модифицирующего действия важно мнение пациента. При наличии страха приема таблетированных форм необходимо обсудить с пациентом возможность внутримышечной терапии. Назначение инъекционных форм препаратов позволит оптимизировать схему терапии ОА, снизив риски непреднамеренного отказа от терапии. В этой ситуации наиболее предпочтительным является отечественный препарат Инкормарин, многокомпонентный состав которого, а также доказанные в плацебо-контролируемом исследовании эффективность и безопасность будут способствовать высокой приверженности терапии пациентами.

Поступила / Received 09.02.2024
Поступила после рецензирования / Revised 18.02.2024
Принята в печать / Accepted 27.02.2024

[1] Отчет о результатах исследования по протоколу №0001-INKO-I-2016, версия 1.0 от 04.07.2016.

[2] Отчет о результатах клинического исследования по протоколу №002-INKO-2017, версия 1,0 от 11.10.17.

Список литературы / References

1. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T et al ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691–705. https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
2. Gellad WF, Thorpe CT, Steiner JF, Voils CI. The myths of medication adherence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(12):1437–1441. https://doi.org/10.1002/pds.4334.
3. van den Bemt BJ, Zwikker HE, van den Ende CH. Medication adherence in patients with rheumatoid arthritis: a critical appraisal of the existing literature. *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(4):337–351. https://doi.org/10.1586/eci.12.23.
4. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002;40(9):794–811. https://doi.org/10.1097/00005650-200209000-00009.
5. Jimmy B, Jose J. Patient medication adherence: measures in daily practice. *Oman Med J*. 2011;26(3):155–159. https://doi.org/10.5001/omj.2011.38.
6. Jaam M, Awaisu A, Mohamed Ibrahim MI, Kheir N. A holistic conceptual framework model to describe medication adherence in and guide inter-

ventions in diabetes mellitus. *Res Social Adm Pharm*. 2018;14(4):391–397. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2017.05.003.
7. Oori MJ, Mohammadi F, Norouzi K, Fallahi-Khoshknab M, Ebadi A. Conceptual Model of Medication Adherence in Older Adults with High Blood Pressure-An Integrative Review of the Literature. *Curr Hypertens Rev*. 2019;15(2):85–92. https://doi.org/10.2174/1573402114666181022152313.
8. Wilder ME, Kulie P, Jensen C, Levett P, Blanchard J, Dominguez LW et al The Impact of Social Determinants of Health on Medication Adherence: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021;36(5):1359–1370. https://doi.org/10.1007/s11606-020-06447-0.
9. Asche C, LaFleur J, Conner C. A review of diabetes treatment adherence and the association with clinical and economic outcomes. *Clin Ther.* 2011;33(1):74–109. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.01.019.
10. Han E, Suh D, Lee S, Jang S. The impact of medication adherence on health outcomes for chronic metabolic diseases: a retrospective cohort study. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(6):87–98. https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2014.02.001.
11. Lee S, Raamkumar AS, Li J, Cao Y, Witedwittayanusat K, Chen L, Theng Y. Reasons for primary medication nonadherence: a systematic review and metric analysis. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(8):778–794. https://doi.org/10.18553/jmcp.2018.24.8.778.
12. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF et al Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166(17):1836–1841. https://doi.org/10.1001/archinte.166.17.1836
13. Dal-Fabbro AL. Adherence to long term therapies: evidence for action. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(4):1297–1298. https://doi.org/10.1590/s0102-311x2005000400037.
14. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD000011. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub3.
15. Brown M, Bussell J. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc*. 2011;86(4):304–314. https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0575.
16. Yao Q, Wu X, Tao C, Gong W, Chen M, Qu M et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):56. https://doi.org/10.1038/s41392-023-01330-w.
17. Katz JN, Arant KR, Loeser RF. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review. *JAMA*. 2021;325:568–578. https://doi.org/10.1001/jama.2020.22171.
18. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(4):458–466. https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.11.005.
19. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018;23(4):331–347. https://doi.org/10.1080/14728214.2018.1547706.
20. Punchak S, Goodyer LI, Miskelly F. Use of an electronic monitoring aid to investigate the medication pattern of analgesics and non-steroidal anti-inflammatory drugs prescribed for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000;39(4):448–449. https://doi.org/10.1093/rheumatology/39.4.448.
21. Blamey R, Jolly K, Greenfield S, Jobanputra P. Patterns of analgesic use, pain and self-efficacy: a cross-sectional study of patients attending a hospital rheumatology clinic. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;10:137. https://doi.org/10.1186/1471-2474-10-137.
22. Salt E, Peden A. The complexity of the treatment: the decision-making process among women with rheumatoid arthritis. *Qual Health Res*. 2011;21(2):214–222. https://doi.org/10.1177/1049732310381086.
23. Lehane E, McCarthy G. Intentional and unintentional medication non-adherence: a comprehensive framework for clinical research and practice? A discussion paper. *Int J Nurs Stud*. 2007;44(8):1468–1477. https://doi.org/10.1016/j.ijnurstu.2006.07.010.
24. Sale JE, Gignac M, Hawker G. How "bad" does the pain have to be? A qualitative study examining adherence to pain medication in older adults with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;55(2):272–278. https://doi.org/10.1002/art.21853.
25. Milder TY, Lipworth WL, Williams KM, Ritchie JE, Day RO. "It looks after me": how older patients make decisions about analgesics for osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(9):1280–1286. https://doi.org/10.1002/acr.20514.
26. Milder TY, Williams KM, Ritchie JE, Lipworth WL, Day RO. Use of NSAIDs for osteoarthritis amongst older-aged primary care patients: engagement with information and perceptions of risk. *Age Ageing*. 2011;40(2):254–259. https://doi.org/10.1093/ageing/afq160.
27. Ratcliffe J, Buxton M, McGarry T, Sheldon R, Chancellor J. Patients' preferences for characteristics associated with treatments for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(3):337–345. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh038.
28. Laba TL, Brien JA, Fransen M, Jan S. Patient preferences for adherence to treatment for osteoarthritis: the MEdication Decisions in Osteoarthritis Study (MEDOS). *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:160. https://doi.org/10.1186/1471-2474-14-160.
29. Hofstede SN, Marang-van de Mheen PJ, Vliet Vlieland TP, van den Ende CH, Nelissen RG, van Bodegom-Vos L. Barriers and Facilitators Associated with Non-Surgical Treatment Use for Osteoarthritis Patients in Orthopaedic Practice. *PLoS ONE*. 2016;11(1):0147406. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147406.
30. Hoogeboom TJ, Snijders GF, Cats HA, de Bie RA, Bierma-Zeinstra SM, van den Hoogen FH et al. Prevalence and predictors of health care use in patients with early hip or knee osteoarthritis: two-year follow-up data from the CHECK cohort. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012;20(6):525–531. https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.03.003.
31. Cavazos JM, Naik AD, Woofter A, Abraham NS. Barriers to physician adherence to nonsteroidal anti-inflammatory drug guidelines: a qualitative study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):789–798. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03791.x.
32. Hofstede SN, van Bodegom-Vos L, Wentink MM, Vleggeert-Lankamp CL, Vliet Vlieland TP, Marang-van de Mheen PJ. Most important factors for the implementation of shared decision making in sciatica care: ranking among professionals and patients. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e94176. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094176.
33. Замятина ЕА, Багирова ГГ, Цурко ВВ. Остеоартроз: ведение пациентов с учетом коморбидности и приверженности к лечению. *Практикующий врач сегодня*. 2014;(2-3):21–30. Режим доступа: https://www.elibrary.ru/xbwrnd.
Zamyatina EA, Bagirova GG, Tsurko VV. Osteoarthritis: management of patients taking into account comorbidity and adherence to treatment. *Praktikuyushchiy Vrach Segodnya*. 2014;(2-3):21–30. (In Russ.) Available at: https://www.elibrary.ru/xbwrnd.
34. Carmona-Terés V, Moix-Queraltó J, Pujol-Ribera E, Lumillo-Gutiérrez I, Mas X, Batlle-Gualda E et al. Understanding knee osteoarthritis from the patients' perspective: a qualitative study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):225. https://doi.org/10.1186/s12891-017-1584-3.
35. Иванова АВ, Даудова ПГ, Оптовко ДА. Социально-демографические, психологические и клинические факторы, влияющие на приверженность к терапии у пациентов с остеоартритом и коморбидными заболеваниями. В: Вебер ВР, Сулиманов РА (ред.). *Актуальные проблемы современной медицины: сборник научных статей по материалам XXVI научно-практической конференции сотрудников и студентов Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 8–13 апреля 2019 г.* Великий Новгород: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудроого; 2019. 264 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?edn=iazrsl.
36. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, Doherty M, Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(7):991–1000. https://doi.org/10.1002/acr.24008.
37. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, Kiss Z, Kurucz R, Mandl P et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):183–191. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.001.
38. Agustini B, Lotfaliany M, Woods RL, McNeil JJ, Nelson MR, Shah RC et al. Patterns of Association between Depressive Symptoms and Chronic Medical Morbidities in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(8):1834–1841. https://doi.org/10.1111/jgs.16468.
39. Филатова ЮС, Соловьев ИН. Пациент с остеоартритом коленных суставов: тактика ведения в амбулаторных условиях. *Медицинский совет*. 2021;(2):86–93. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.
Filatova YuS, Solovyov IN. Patients with osteoarthritis of the knee: management in the outpatient setting. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(2):86–93. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-2-86-93.
40. Филатова ЮС, Соловьев ИН. Некоторые аспекты противовоспалительной терапии остеоартрита. *Медицинский совет*. 2023;17(13):157–164. https://doi.org/10.21518/ms2023-251.
Filatova YuS, Soloviev IN. Some aspects of anti-inflammatory therapy of osteoarthritis. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):157–164. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-251.
41. Аникин СГ, Алексеева ЛИ. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. *Современная ревматология*. 2012;6(3):78–82. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-753.
Anikin SG, Alekseeva LI. Hondroitin sulfate: the mechanisms of action, its efficacy and safety in the therapy of osteoarthrosis. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2012;6(3):78–82. (In Russ.) https://doi.org/10.14412/1996-7012-2012-753.
42. Ho J, Mak CCH, Sharma V, To K, Khan W. Mendelian Randomization Studies of Lifestyle-Related Risk Factors for Osteoarthritis: A PRISMA Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11906. https://doi.org/10.3390/ijms231911906.
43. Chen X, Hu JG, Huang YZ, Li S, Li SF, Wang M et al. Copper promotes the migration of bone marrow mesenchymal stem cells via Rnd3-dependent cytoskeleton remodeling. *J Cell Physiol*. 2020;235(1):221–231. https://doi.org/10.1002/jcp.28961.

44. Yassin NZ, El-Shenawy SM, Abdel-Rahman RF, Yakoot M, Hassan M, Helmy S. Effect of a topical copper indomethacin gel on inflammatory parameters in a rat model of osteoarthritis. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:1491–1498. https://doi.org/10.2147/DDDT.S79957.
45. Roczniak W, Brodziak-Dopierała B, Cipora E, Jakóbik-Kolon A, Kluczka J, Babuśka-Roczniak M. Factors that affect the content of cadmium, nickel, copper and zinc in tissues of the knee joint. *Biol Trace Elem Res*. 2017;178(2):201–209. https://doi.org/10.1007/s12011-016-0927-5.
46. Xu C, Chen J, Li L, Pu X, Chu X, Wang X et al. Promotion of chondrogenic differentiation of mesenchymal stem cells by copper: implications for new cartilage repair biomaterials. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;93:106–114. https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.07.074.
47. Kot K, Kosik-Bogacka D, Zietek P, Karaczun M, Ciosek Z, Łanocha-Arendarczyk N. Impact of varied factors on iron, nickel, molybdenum and vanadium concentrations in the knee joint. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(3):813. https://doi.org/10.3390/ijerph17030813.
48. Díaz-Castro J, López-Frías MR, Campos MS, López-Frías M, Alférez MJ, Nestares T et al. Severe nutritional iron-deficiency anaemia has a negative effect on some bone turnover biomarkers in rats. *Eur J Nutr.* 2012;51(2):241–247. https://doi.org/10.1007/s00394-011-0212-5.
49. Simental-Mendía LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Oral magnesium supplementation decreases C-reactive protein levels in subjects with prediabetes and hypomagnesemia: a clinical randomized double-blind placebo-controlled trial. *Arch Med Res.* 2014;45(4):325–330. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.04.006.
50. Konstari S, Sares-Jäske L, Heliövaara M, Rissanen H, Knekt P, Arokoski J et al. Dietary magnesium intake, serum high sensitivity C-reactive protein and the risk of incident knee osteoarthritis leading to hospitalization-A cohort study of 4,953 Finns. *PLoS ONE.* 2019;14(3):e0214064. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214064.
51. Belluci MM, de Molon RS, Rossa CJr, Tetradis S, Giro G, Cerri PS et al. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption. *J Nutr Biochem.* 2020;77:108301. https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2019.108301.
52. Feyerabend F, Witte F, Kammal M, Willumeit R. Unphysiologically high magnesium concentrations support chondrocyte proliferation and redifferentiation. *Tissue Eng.* 2006;12(12):3545–3556. https://doi.org/10.1089/ten.2006.12.3545.
53. Rył A, Miazgowski T, Szylińska A, Turoń-Skrzypińska A, Jurewicz A, Bohatyrewicz A et al. Bone health in aging men: does zinc and cuprum level matter? *Biomolecules.* 2021;11(2):237. https://doi.org/ 10.3390/biom11020237.
54. Khader A, Arinzeh TL. Biodegradable zinc oxide composite scaffolds promote osteochondral differentiation of mesenchymal stem cells. *Biotechnol Bioeng.* 2020;117(1):194–209. https://doi.org/10.1002/bit.27173.
55. Rodríguez JP, Rosselot G. Effects of zinc on cell proliferation and proteoglycan characteristics of epiphyseal chondrocytes. *J Cell Biochem.* 2001;82(3):501–511. https://doi.org/10.1002/jcb.1178.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Ю.С. Филатова, О.В. Желткевич, О.Н. Солодчук, Л.А. Крамская**
Концепция и дизайн исследования – **Ю.С. Филатова, О.В. Желткевич**
Написание текста – **Ю.С. Филатова**
Сбор и обработка материала – **Ю.С. Филатова, О.В. Желткевич**
Обзор литературы – **О.Н. Солодчук, Л.А. Крамская**
Анализ материала – **Ю.С. Филатова**
Редактирование – **Ю.С. Филатова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Ю.С. Филатова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Yulia S. Filatova, Olga V. Zheltkevich, Oksana N. Solodchuk, Lyubov A. Kramskaya**
Study concept and design – **Yulia S. Filatova, Olga V. Zheltkevich**
Text development – **Yulia S. Filatova**
Collection and processing of material – **Yulia S. Filatova, Olga V. Zheltkevich**
Literature review – **Oksana N. Solodchuk, Lyubov A. Kramskaya**
Material analysis – **Yulia S. Filatova**
Editing – **Yulia S. Filatova**
Approval of the final version of the article – **Yulia S. Filatova**

Информация об авторах:

Филатова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры терапии имени Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; y.s.filatova@mail.ru
Желткевич Ольга Валерьевна, д.фарм.н., доцент кафедры управления и экономики фармации, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; neshina.yma@list.ru
Солодчук Оксана Николаевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; sleep504@yandex.ru
Крамская Любовь Алексеевна, преподаватель кафедры медицинской кибернетики с курсом медицинской информатики, Ярославский государственный медицинский университет; 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; kramskaya09@list.ru

Information about the authors:

Yulia S. Filatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the E.N. Dormidontov Department of Therapy at the Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; y.s.filatova@mail.ru
Olga V. Zheltkevich, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmacy Management and Economics, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; neshina.yma@list.ru
Oksana N. Solodchuk, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; sleep504@yandex.ru
Lyubov A. Kramskaya, Lecturer at the Department of Medical Cybernetics with a course in medical Informatics, Yaroslavl State Medical University; 5, Yaroslavl, Revolutsionnaya St., 150000, Russia; kramskaya09@list.ru