Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита

Аникин С.Г., Алексеева Л.И., Лиля А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Остеоартрит (ОА) является гетерогенным заболеванием с различной степенью выраженности воспалительных реакций, структурных изменений, функциональной недостаточности и прогрессирования в целом. Некоторые фенотипы ОА характеризуются высокой локальной воспалительной реакцией, постоянной болью, упорным синовитом и значительным ограничением функциональной активности. Как правило, применение у таких пациентов традиционной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами и введение глюкокортикоидов в сустав не оказывают существенного эффекта. Учитывая важную роль воспаления и вовлечение иммунных реакций в патогенез ОА, существование его эрозивных форм, применение некоторых базисных противовоспалительных препаратов могло бы быть рациональным решением проблемы терапии этого заболевания. Представлен обзор данных, касающихся эффективности и безопасности использования метотрексата и гидроксихлорохина при ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; метотрексат; гидроксихлорохин.

Контакты: Сергей Германович Аникин; artos2000@yandex.ru

Для ссылки: Аникин СГ, Алексеева ЛИ, Лила АМ. Применение базисных противовоспалительных препаратов в терапии остеоартрита. Современная ревматология. 2019;13(2):90–95.

Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the therapy of osteoarthritis

Anikin S.G., Alekseeva L.I., Lila A.M.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522*

Osteoarthritis (OA) is a heterogeneous disease with varying degrees of inflammatory responses, structural changes, functional insufficiency, and disease progression as a whole. Some OA phenotypes are characterized by a high local inflammatory response, persistent pain, persistent synovitis, and severe functional limitation. As a rule, the use of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in these patients and the injection of glucocorticoids into the joint show no substantial effect. Taking into account the important role of inflammation and the involvement of immune responses in the pathogenesis of OA, the existence of its erosive forms, the use of some disease-modifying anti-rheumatic drugs could be a rational solution of the problem in the therapy of this disease.

The paper reviews data on the efficiency and safety of using methotrexate and hydroxychloroquine in OA.

Keywords: osteoarthritis; methotrexate; hydroxychloroquine.

Contact: Sergey Germanovich Anikin; artos2000@yandex.ru

For reference: Anikin SG, Alekseeva LI, Lila AM. Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs in the therapy of osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):90–95.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-90-95

Остеоартрит (ОА) — одно из самых частых заболеваний скелетно-мышечной системы. Распространенность ОА коррелирует с возрастом, достигая максимальных значений у лиц 65 лет и старше. Для первичного ОА характерно поражение коленных, тазобедренных суставов, суставов кистей и позвоночника. Этиология ОА неизвестна. Считается, что ОА является мультифакторным заболеванием, возникающим при взаимодействии различных биологических и механических причин, приводящих к нарушению равновесия между процессами деградаци и репарации суставного хряща. Согласно современным представлениям, ОА — заболевание суставов, сопровождающееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса вследствие макро- и микроповреждений, которые активируют ненормальные адаптивные процессы восстановления, включая про-

воспалительные реакции иммунной системы, костного ремоделирования и образования остеофитов [1]. Полагают, что воспаление наряду с другими патогенетическими механизмами имеет важнейшее значение для развития и прогрессирования этого заболевания. Воспалительные и иммунные реакции затрагивают синовиальную оболочку, хрящ, субхондральную кость и окружающие ткани, приводя к появлению боли, структурных и функциональных нарушений, усугубляя течение и прогноз ОА в целом [2–4].

Клинически воспаление при ОА проявляется болью, не продолжительной утренней скованностью и припухлостью сустава. Первоначально симптомы возникают после избыточной механической нагрузки, но по мере прогрессирования ОА могут наблюдаться и в покое, в том числе в ночное время. При обследовании у пациентов могут выявляться си-

новит со скоплением в суставе синовиальной жидкости, которая обычно характеризуется небольшим или умеренным цитозом, а также отечность окружающих мягких тканей. Применение различных методов визуализации позволяет диагностировать синовит у большинства пациентов с ОА. Так, при использовании магнитно-резонансной томографии воспаление синовиальной оболочки выявляется в 70% случаев, а наличие жидкости в суставе — в 95% [5]. Как и при других ревматических заболеваниях (РЗ) с выраженным воспалительным компонентом, при ОА в сыворотке крови и синовиальной жидкости возможны небольшое повышение концентрации ряда провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (ФНО) α , интерлейкина (ИЛ) 1, ИЛ6, ИЛ17, ИЛ22, снижение уровня противовоспалительных цитокинов, включая ИЛ10, а также развитие адаптивных иммунных клеточных реакций в тканях сустава, хотя и в ограниченном масштабе [4, 6–10]. При гистологическом исследовании у лиц с ОА в синовиальной оболочке определяются разнообразные изменения, характерные для хронического воспаления: ее утолщение, инфильтрация клетками воспаления, прежде всего мононуклеарами, и различная степень фиброза, причем в некоторых случаях картину инфильтрации синовиальной оболочки мононуклеарами бывает трудно отличить от наблюдаемой при ревматоидном артрите (РА), хотя при ОА эти инфильтраты более локальны, имеют несколько иной клеточный состав, чаще располагаются в местах прикрепления синовии к кости [3, 11–13].

Таким образом, в настоящее время значение воспаления в патогенезе ОА не вызывает сомнения, что учитывается при разработке клинических рекомендаций и руководств по лечению таких пациентов. Современная терапия ОА включает в себя ряд фармакологических и нефармакологических методов. Активно используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в том числе локальные формы, симптоматические препараты для лечения ОА с медленным развитием эффекта, внутрисуставное (в/с) введение гиалуроновой кислоты, глюкокортикоидов (ГК). У большинства пациентов, особенно на начальных этапах болезни, удается успешно контролировать течение ОА. Однако в ряде случаев сильная боль в суставах, упорный синовит, часто с накоплением синовиальной жидкости в суставе, затрудняют ведение пациента и требуют более радикального вмешательства, возможности для которого при ОА ограничены. У некоторых пациентов развивается особая форма заболевания — эрозивный ОА (ЭОА), для которого типично поражение суставов кистей с выраженным воспалительным компонентом и образованием эрозий. Как правило, ЭОА сопровождается острой болью, различной степенью скованности, припухлостью и иногда покраснением сустава, что напоминает симптомы РА, псориатического или микрокристаллического артрита [7]. Неблагоприятное течение ЭОА, для которого характерна высокая локальная воспалительная активность, заставляет врачей искать новые терапевтические подходы. Обычно в клинической практике в таких ситуациях применяют высокие дозы НПВП и локальное в/с или периартикулярное введение ГК. Однако использование этих препаратов не всегда оказывается успешным, что ставит перед врачом и пациентом вопрос о необходимости проведения в дальнейшем хирургического лечения. Вместе с тем появление новых данных о патогенезе ОА, выявление роли иммунной системы, локальной активации некоторых провоспалительных цито-

кинов, молекул адгезии, факторов роста и протеолитических ферментов свидетельствуют о существовании сходных механизмов патогенеза ОА и других РЗ. При этом особого внимания заслуживают те фенотипы ОА, которые сопровождаются упорной, выраженной воспалительной реакцией, выпотом в суставе и развитием эрозий, наблюдаемых при ЭОА. В связи с этим делаются попытки назначения больным ОА некоторых лекарственных средств, используемых в терапии других РЗ.

Метотрексат (МТ)

МТ широко применяется в терапии воспалительных РЗ. Он относится к антиметаболитам группы структурных аналогов фолиевой кислоты и оказывает противовоспалительное и антипролиферативное действие, последнее проявляется при использовании высоких доз МТ. Противовоспалительный эффект МТ связывают с его влиянием на аденозинный сигнальный путь. Применение МТ сопровождается повышением высвобождения аденозина из клеток путем избирательного ингибирования фермента аминимидазол-карбоксамид-рибонуклеотидтрансформиллазы. В свою очередь, аденозин является сильным ингибитором воспаления, подавляет функциональную активность нейтрофилов, макрофагов, моноцитов, дендритных клеток и лимфоцитов, а также секрецию ряда провоспалительных цитокинов. В эксперименте было выявлено, что МТ может уменьшать синтез простагландина E_2 , молекул адгезии, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [14–21]. Антицитокиновые эффекты МТ реализуются посредством подавления внутриклеточного NF- κ B сигнального пути [22], при этом точные молекулярные механизмы влияния МТ на цитокиновые сети до конца не изучены. Применение МТ сопровождается уменьшением разрушения хрящевой ткани у лиц с РА за счет подавления синтеза некоторых матриксных металлопротеиназ (ММП) и повышения уровня тканевых ингибиторов ММП [23–25].

В клинических руководствах и медицинских справочниках пока нет рекомендаций по использованию МТ в терапии ОА. Имеются отдельные описания случаев и единичные исследования эффективности МТ при ОА коленных суставов и ЭОА. МТ назначался пациентам, испытывающим умеренную или сильную боль в суставах, при неэффективности или плохой переносимости НПВП и/или опиоидов. В одном описательном исследовании [26] у пациента с генерализованным ОА и поражением суставов кистей по типу ЭОА, неэффективностью традиционной терапии НПВП назначение МТ в дозе 15 мг/нед через 3 мес привело к значимому уменьшению боли и отказу от регулярного приема НПВП. Спустя 6 мес боль в суставах полностью исчезла. При этом отмечена хорошая переносимость препарата, нежелательные явления (НЯ) отсутствовали на протяжении всего наблюдения. В одном из первых небольших ($n=30$) открытых исследований С.У. Wenham и соавт. [27] выявили значимое влияние МТ на боль в коленном суставе. Эффект МТ был сопоставим с таковым НПВП и опиоидов. К 6-му месяцу терапии у 43% пациентов было достигнуто снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более чем на 30%, у 23% из них отмечалось уменьшение боли на 50% и более, хотя у 13% больных наблюдалось ее усиление. В целом по критериям OARSI (Osteoarthritis Research Society International) у большинства участников исследования при-

менение МТ привело к клинически значимому уменьшению боли. Однако авторы, не выявив корреляции между болью в суставе и выраженностью синовита, предположили, что это может быть связано с особенностью влияния МТ на синовиальную оболочку при ОА: МТ изменял клеточный состав и концентрацию провоспалительных цитокинов в синовии, но значимо не влиял на ее толщину.

Использование МТ при РЗ требует постоянного динамического контроля за пациентом, тщательного титрования дозы в зависимости от клинической картины и данных лабораторных исследований из-за возможного развития НЯ. Вопрос о применении МТ по показаниям, не утвержденным государственными регулирующими органами и не упомянутым в официальной инструкции, требует особенно взвешенного подхода с учетом соотношения риска и пользы такой терапии. В большинстве исследований, как и в работе С.У. Wenham и соавт. [27], первоначальная доза МТ была небольшой — 7,5 мг/нед. В дальнейшем ее увеличивали каждые 2 нед на 5 мг и, при хорошей переносимости, довели до максимальной — 20 мг/нед. Существует мнение [27], что для достижения значимого эффекта доза МТ при ОА должна быть такой же, как и при РА, а использование небольших доз, например 7,5 мг/нед, может не оказывать существенного влияния на боль и воспаление, о чем сообщили Н.Т. de Holanda и соавт. [28]. Как и в других исследованиях, авторы отметили удовлетворительную переносимость терапии МТ. Частота и характер НЯ были сопоставимы с теми, которые наблюдаются при использовании МТ у больных РА, но менее существенными, чем при назначении опиоидов.

De Н.Т. Holanda и соавт. [28] провели 4-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание эффективности небольшой дозы МТ (7,5 мг/нед) у 58 больных ОА коленных суставов. Значимых различий в интенсивности боли, индексе WOMAC или индексе Лекена в целом между МТ и плацебо не наблюдалось. А. Abou-Rayа и соавт. [29] представили данные плацебо-контролируемого исследования эффективности МТ при ОА коленных суставов ($n=144$). Использовалась высокая доза МТ (25 мг/нед) на протяжении 28 нед. Сделан вывод о благоприятной эффективности терапии МТ: препарат значимо уменьшал боль в суставах и выраженность синовита. Однако в 2018 г. эта статья была исключена из базы PubMed. При анализе указанной работы комиссия по исследованиям журнала *Annals of the Rheumatic Diseases* пришла к выводу о наличии непреднамеренной неточности при статистической обработке данных и ошибках при сборе информации. В дальнейшем авторы представили три различных набора данных и исправления в тексте и таблицах. Однако из-за существенных исправлений и оставшихся вопросов, связанных с надежностью полученных данных, статья была отозвана. В 2015 г. S.R. Kingsbury и соавт. [30] заявили о начале крупного многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого одногруппного исследования PROMOTE. В него включали пациентов с ОА коленных суставов, подтвержденным рентгенологически, и недостаточным ответом на терапию или непереносимостью парацетамола, НПВП или опиоидов ($n=160$). Однако результаты исследования до настоящего времени не представлены.

Эффективность МТ при ЭОА изучалась в открытом 2-месячном исследовании, в котором использовался МТ в дозе 10 мг/нед [31]. После 2 мес терапии отмечено значимое

уменьшение боли (с $54,4 \pm 17$ до $39,7 \pm 19,6$ мм; $p < 0,01$) и скованности (с $28,8 \pm 24$ до $21,8 \pm 19,1$ мин; $p < 0,01$).

Таким образом, в настоящее время опубликованы данные единичных небольших клинических исследований, не позволяющие сделать однозначных выводов об эффективности МТ при ОА. Не определены оптимальные доза препарата и продолжительность лечения, фенотипы ОА, при которых применение МТ будет наиболее целесообразным. Для ответов на эти вопросы нужны дальнейшие крупные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ).

Гидроксихлорохин (ГХ)

ГХ относится к группе аминохинолиновых препаратов и используется в ревматологической практике с 1950-х гг. В целом препарат хорошо переносится и оказывает благоприятный эффект при различных РЗ. ГХ обладает противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью, что было продемонстрировано в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, в экспериментах на животных и в клинической практике. ГХ воздействует на функциональную активность лимфоцитов и макрофагов, участвующих в хроническом воспалительном процессе, подавляя клеточную миграцию, синтез и высвобождение лизосомальных ферментов, свободных радикалов и простагландинов [32–36]. При некоторых РЗ ГХ способен снижать уровень провоспалительных цитокинов: ФНО α , ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ17, ИЛ18, ИЛ22. Накапливаясь в тканях сустава, ГХ может оказывать протективное влияние на хрящевую ткань, уменьшая разрушение протеогликанов и синтез провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов [37–40].

В клинической практике ГХ обычно не используется для терапии ОА. Однако при тяжелом течении ОА, сопровождающемся высокой воспалительной активностью, в том числе при ЭОА, в случае неэффективности НПВП и опиоидов, у отдельных пациентов этот препарат назначают по незарегистрированному показанию [41, 42], хотя однозначного подтверждения его эффективности в крупных контролируемых испытаниях в настоящее время не получено. Большинство исследований эффективности ГХ при ОА было выполнено у лиц с ОА суставов кистей, с узелковой формой или ЭОА. Это были открытые ретроспективные исследования с небольшим числом участников (до 8), принимавших ГХ в дозе от 200 до 400 мг/сут на протяжении 6 мес — 2 лет при неэффективности предшествующей терапии НПВП [43–45]. Дизайн этих работ характеризовался низким уровнем доказательности. В некоторых исследованиях участвовало всего несколько пациентов с невысокими титрами ревматоидного и анти-нуклеарного факторов [43, 44], что, с одной стороны, не исключало диагноз ЭОА, а с другой — не позволяло отрицать дебют других РЗ. В целом авторы отмечали уменьшение боли, продолжительности утренней скованности, выраженности синовита, определяемого клинически, и положительную общую оценку терапии пациентом.

В проспективном исследовании L. Punzi и соавт. [46] применение ГХ при ЭОА на протяжении 12 мес ($n=15$) привело к значимому уменьшению индекса Ричи и лабораторных показателей: СОЭ, концентрации растворимых рецепторов к ИЛ2, являющихся маркером активации лимфоцитов. В то же время в РКИ ($n=88$) R. McKendry и соавт. [47] при сравнении эффективности 6-месячной терапии ГХ 400 мг/сут и плацебо у пациентов с узелковой формой ОА

было выявлено уменьшение числа болезненных суставов и длительности утренней скованности, однако различия с группой плацебо были незначимыми.

В двух других РКИ, включавших 44 и 166 пациентов, была проведена оценка эффективности 400 мг/сут ГХ при ОА коленных суставов. М. Joka и соавт. [48] выявили значимое по сравнению с плацебо уменьшение боли, скованности, функциональной недостаточности и суммарного индекса WOMAC у лиц с незначительной и умеренной болью в суставах. Эффект терапии сохранялся на протяжении всего наблюдения (с 4-й по 24-ю неделю), при этом максимальным он был на 8-й неделе. Кроме того, потребность в приеме НПВП была меньше в группе ГХ. В отличие от работы М. Joka и соавт. [48], в которой оценка проводилась у лиц с умеренной и слабой болью, S. Abou-Raya и соавт. [49] анализировали эффективность ГХ у пациентов с умеренной и сильной болью в коленных суставах. Применение ГХ на протяжении 9 мес у таких пациентов тоже привело к значимому по сравнению с плацебо снижению уровня боли и улучшению функциональной активности по WOMAC, а также к уменьшению клинических признаков синовита, хотя методика их оценки не указана.

Исследования с открытым ретроспективным дизайном или РКИ с небольшим числом участников имеют ограниченный уровень доказательности. Для получения более убедительных данных об эффективности, переносимости и безопасности применения ГХ при ОА требуются крупные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования с высоким уровнем доказательности. В 2018 г. были опубликованы данные двух таких исследований, в которых изучалось влияние ГХ на боль и другие симптомы ОА суставов кистей.

В исследование W. Lee и соавт. [50] было включено 196 пациентов с ОА суставов кистей, которые получали ГХ в дозе 400 мг/сут или плацебо на протяжении 6 мес. При анализе данных на 24-й неделе различия между группами были незначимыми по таким показателям, как изменение боли по ВАШ, индексу AUSCAN и AIMS2-SF, при этом переносимость ГХ была удовлетворительной. По сравнению с другими препаратами, активно используемыми в ревматологической практике, ГХ характеризуется небольшим числом НЯ. В данном исследовании их частота была сопоставима с таковой в группе плацебо: 21 пациент в группе ГХ и 24 в группе плацебо имели 1 и более НЯ, хотя частота выбывания из-за серьезных НЯ была выше у лиц, принимавших ГХ (10 пациентов), по сравнению с плацебо (5). Следует отметить, что, в отличие от большинства других работ, ограничений по выраженности боли при включении в исследование не было, что могло повлиять на конечный результат. Отсутствие эффекта терапии при незначительной боли может быть связано не с применением конкретного препарата, а с небольшим показателем боли по ВАШ, при котором невозможно уловить значимые изменения. В противоположность W. Lee и соавт. [50] S.R. Kingsbury и соавт. [51] включили в многоцентровое плацебо-контролируемое исследование HERO (Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing symptoms of hand Osteoarthritis) 248 пациентов с умеренной и сильной болью, не поддающейся терапии НПВП и опиоидами. Все участники исследования получали ГХ в дозе 200; 300 или 400 мг/сут, в зависимости от массы тела (максимально 6,5 мг/кг/сут), или плацебо на протяжении 12 мес. При анализе результатов не выявлено значимых различий между группами по выраженности

боли к 6-му месяцу терапии, являвшейся основным показателем эффективности. Также не установлено значимых различий на 3-м, 6-м и 12-м месяце наблюдения и по дополнительным показателям эффективности: индексу AUSCAN, силе сжатия кисти, выраженности синовита по данным УЗИ и структурным изменениям, выявляемым при рентгенографии. В целом частота серьезных НЯ при использовании ГХ была сопоставима с таковой плацебо: 7 случаев в группе ГХ и 8 в группе плацебо. При этом 3 случая были расценены как связанные с ГХ: удлинение интервала QT с желудочковой аритмией, мультиформная эритема и острый генерализованный эритематозный пустулез.

В 2014 г. был представлен протокол крупного РКИ эффективности и безопасности ГХ при ОА, сопровождающемся выраженной воспалительной реакцией в суставах кистей и ЭОА [52]. В исследование вошли 510 пациентов, которые будут получать ГХ 200–400 мг/сут или плацебо на протяжении 52 нед. Эффективность будет оцениваться по изменению клинических показателей: боли, припухлости, утренней скованности, покраснения сустава, лабораторных признаков активности (СОЭ, СРБ), а также динамике рентгенологических нарушений. При этом основное внимание в данной работе направлено на пациентов с ЭОА, фенотипом ОА, для которого характерны высокая воспалительная активность и развитие эрозий, в отличие от «классического» ОА, сопровождающегося небольшой или умеренной воспалительной активностью и болью в суставах.

Отрицательные результаты крупных исследований вызывают вопросы о целесообразности применения ГХ в терапии ОА. Высказываются предположения о слабой противовоспалительной активности ГХ у лиц с ОА, отсутствии ключевых механизмов патогенеза, на которые мог бы воздействовать этот препарат [51]. Остается открытым вопрос и об эффективности ГХ при ЭОА и ОА с высокой воспалительной активностью и выраженным синовитом, выпотом в коленных, тазобедренных и других крупных суставах и неэффективностью традиционной терапии, что отражает разные фенотипы этого гетерогенного заболевания.

По современному определению, ОА является гетерогенным заболеванием, при котором выраженность воспалительных реакций, процессы разрушения хрящевой ткани и изменения субхондральной кости у пациентов могут значительно различаться. Фенотипы ОА с тяжелым течением и выраженной воспалительной реакцией, сильной болью, упорным синовитом, слабо или вовсе не реагирующие на традиционную терапию НПВП и внутрисуставное введение ГК, с развитием эрозий, требуют особого внимания и поиска новых методов лечения. Применение МТ или ГХ у таких пациентов, по крайней мере, у некоторых из них, могло бы решить эту проблему и отдалить или вовсе предотвратить проведение операции. Вместе с тем в литературе встречается небольшое число клинических исследований этих препаратов при ОА, и большинство из них отличаются низким уровнем доказательности. Для определения места и роли этих препаратов в терапии ОА требуются дальнейшие контролируемые исследования.

В НИИР им. В.А. Насоновой начато открытое 6-месячное исследование эффективности, переносимости и безопасности применения МТ у пациентов с ОА коленных суставов и суставов кистей. В настоящее время проводится набор пациентов. Результаты исследования будут представлены в последующих публикациях.

1. Lane NE, Brandt K, Hawker G, et al. OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011 May;19(5):478-82. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.013. Epub 2011 Mar 23.
2. Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012 Jun; 64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453. Epub 2012 Mar 5.
3. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2011 Sep; 23(5):471-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e328349c2b1.
4. Carla R. Scanzello. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jan;29(1):79-85.
5. Roemer FW, Kassim JM, Guerazzi A, et al. Anatomical distribution of synovitis in knee osteoarthritis and its association with joint effusion assessed on non-enhanced and contrast-enhanced MRI. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Oct;18(10):1269-74. doi: 10.1016/j.joca.2010.07.008. Epub 2010 Aug 5.
6. Altobelli E, Angeletti PM, Piccolo D, de Angelis R. Synovial fluid and serum concentrations of inflammatory markers in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis: A Systematic Review. *Curr Rheumatol Rev*. 2017;13(3):170-179. doi: 10.2174/1573397113666170427125918.
7. Gazeley DJ, Yeturi S, Patel PJ, Rosenthal AK. Erosive osteoarthritis: A systematic analysis of definitions used in the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2017 Feb;46(4): 395-403. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.08.013. Epub 2016 Aug 24.
8. Goldring MB. Anticytokine therapy for osteoarthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2001 Sep;1(5):817-29.
9. Smith MD, Triantafillou S, Parker A, et al. Synovial membrane inflammation and cytokine production in patients with early osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1997 Feb; 24(2):365-71.
10. Myers SL, Brandt KD, Ehlich JW, et al. Synovial inflammation in patients with early osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 1990 Dec;17(12):1662-9.
11. Goldenberg DL, Egan MS, Cohen AS. Inflammatory synovitis in degenerative joint disease. *J Rheumatol*. 1982 Mar-Apr; 9(2):204-9.
12. Lindblad S, Hedfors E. Arthroscopic and immunohistologic characterization of knee joint synovitis in osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1987 Oct;30(10):1081-8.
13. Revell PA, Mayston V, Lalor P, Mapp P. The synovial membrane in osteoarthritis: a histological study including the characterization of the cellular infiltrate present in inflammatory osteoarthritis using monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis*. 1988 Apr;47(4):300-7.
14. Hasko G, Cronstein BN. Adenosine: an endogenous regulator of innate immunity. *Trends Immunol*. 2004 Jan;25(1):33-9.
15. Cronstein BN. Low-dose methotrexate: a mainstay in the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacol Rev*. 2005 Jun;57(2):163-72.
16. Miranda-Carus ME, Balsa A, Benito-Miguel M, et al. IL-15 and the initiation of cell contact-dependent synovial fibroblast-T lymphocyte cross-talk in rheumatoid arthritis: effect of methotrexate. *J Immunol*. 2004 Jul 15; 173(2):1463-76.
17. Barrera P, Boerbooms AM, Demacker PN, et al. Circulating concentrations and production of cytokines and soluble receptors in rheumatoid arthritis patients: effects of a single dose methotrexate. *Br J Rheumatol*. 1994 Nov;33(11):1017-24.
18. Barrera P, Haagsma CJ, Boerbooms AM, et al. Effect of methotrexate alone or in combination with sulphasalazine on the production and circulating concentrations of cytokines and their antagonists. Longitudinal evaluation in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1995 Aug;34(8):747-55.
19. Gerards AH, de Lathouder S, de Groot ER, et al. Inhibition of cytokine production by methotrexate. Studies in healthy volunteers and patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Oct;42(10):1189-96. Epub 2003 May 30.
20. Mello SB, Barros DM, Silva AS, et al. Methotrexate as a preferential cyclooxygenase 2 inhibitor in whole blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 May;39(5):533-6.
21. Vergne P, Liagre B, Bertin P, et al. Methotrexate and cyclooxygenase metabolism in cultured human rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol*. 1998 Mar;25(3):433-40.
22. Majumdar S, Aggarwal BB. Methotrexate suppresses NF- κ B activation through inhibition of I κ B α phosphorylation and degradation. *J Immunol*. 2001 Sep 1;167(5):2911-20.
23. Fiedorczyk M, Klimiuk PA, Sierakowski S, et al. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1523-9.
24. Seitz M, Dayer JM. Enhanced production of tissue inhibitor of metalloproteinases by peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients responding to methotrexate treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Jun;39(6):637-45.
25. Tchetcherikov I, Kraan MC, van El B, et al. Leflunomide and methotrexate reduce levels of activated matrix metalloproteinases in complexes with α 2 macroglobulin in serum of rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):128-30. Epub 2007 Sep 17.
26. Кашеярова НГ, Таскина ЕА, Кудинский ДМ, Алексеева ЛИ. Опыт назначения метотрексата при эрозивной форме остеоартрита суставов кистей. В кн.: Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге». Сборник тезисов. Санкт-Петербург: Человек и его здоровье; 2018. С. 96-7. [Kashevarova NG, Taskina EA, Kudinskiy DM, Alekseeva LI. Experience in the use of methotrexate in the erosive form of osteoarthritis of the joints of hands. In: Vserossiiskii kongress s mezhdunarodnym uchastiem «Dni revmatologii v Sankt-Peterburge». *Sbornik tezisov* [All-Russian Congress with international participation «days of rheumatology in St. Petersburg». Book of abstracts]. Saint-Petersburg: Chelovek i ego zdorov'e; 2018. P. 96-7].
27. Wenham CY, Grainger AJ, Hensor EM, et al. Methotrexate for pain relief in knee osteoarthritis: an open-label study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 May;52(5): 888-92. doi: 10.1093/rheumatology/kes386. Epub 2013 Jan 7.
28. De Holanda HT, Pollak DF, Pucinelli ML. Low-dose methotrexate compared to placebo in the treatment of knee osteoarthritis. *Rev Bras Reumatol*. 2007;47(5):334-40.
29. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Khadrave T. Retracted: Methotrexate in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jul;77(7):e46. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204856. Epub 2014 Mar 27.
30. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Arden NK, et al. Pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis, a pragmatic phase iii trial of treatment effectiveness (PROMOTE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2015 Mar 4;16:77. doi: 10.1186/s13063-015-0602-8.
31. Pavelka K, Olejarova M, Pavelkova A. Methotrexate in the treatment of erosive OA of the hands. *Ann Rheum Dis*. 2006;65 (Suppl II):402.
32. Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, Kean WF. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases. *Inflammopharmacology*. 2015 Oct;23(5):231-69. doi: 10.1007/s10787-015-0239-y. Epub 2015 Aug 6.
33. Silva JC, Mariz HA, Rocha LF Jr, et al. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013 Jun;68(6):766-71. doi: 10.6061/clinics/2013(06)07.
34. Willis R, Seif AM, McGwin G Jr, et al. Effect of hydroxychloroquine treatment on pro-inflammatory cytokines and disease activity in SLE patients: data from LUMINA (LXXV), a multiethnic US cohort. *Lupus*. 2012 Jul;21(8):830-5. doi: 10.1177/096120312437270. Epub 2012 Feb 17.
35. Wozniacka A, Lesiak A, Narbutt J, et al. Chloroquine treatment influences proinflammatory cytokine levels in systemic lupus ery-

- thematosis patients. *Lupus*. 2006; 15(5):268-75.
36. Karres I, Kremer JP, Dietl I, et al. Chloroquine inhibits proinflammatory cytokine release into human whole blood. *Am J Physiol*. 1998;274:1058-1064.
37. Ackerman NR, Jubb S, Marlowe SL. Effects of various antiinflammatory and anti-rheumatic agents on the synthesis, secretion and activity of a cartilage proteoglycan-degrading enzyme and other macrophage enzymes. *Biochem Pharmacol*. 1981 Aug 1; 30(15):2147-55.
38. Kamel M, Bassiouni M. Chloroquine inhibits elastase enzyme activity in vitro. *Clin Exp Rheumatol*. 1992 Jan-Feb;10(1):99-100.
39. Lullmann-Rauch R, Pods R, von Witzendorff B. The antimalarial-squinacrine and chloroquine induce weak lysosomal storage of sulphated glycosaminoglycans in cell culture and in vivo. *Toxicology*. 1996 Jun 17;110(1-3):27-37.
40. Cowey FK, Whitehouse MW. Biochemical properties of antiinflammatory drugs. VII. Inhibition of proteolytic enzymes in connective tissue by chloroquine (resorcin) and related antimalarial antirheumatic drugs. *Biochem Pharmacol*. 1966 Aug; 15(8):1071-84.
41. Punzi L, Frigato M, Frallonardo P, Ramonda R. Inflammatory osteoarthritis of the hand. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Jun;24(3):301-12. doi: 10.1016/j.berh.2009.12.007.
42. Ehrlick GE. Erosive inflammatory and primary generalized osteoarthritis. In: Osteoarthritis. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001.
43. Robertson CR, Rice JR, Allen NB. Treatment of erosive osteoarthritis with hydroxychloroquine. *Arthritis Rheum*. 1993;36(Suppl):S167.
44. Bryant LR, des Rosier KF, Carpenter MT. Hydroxychloroquine in the treatment of erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1995 Aug; 22(8):1527-31.
45. Sibtain SK, Kallankara S, Gillott TJ, et al. Role of hydroxychloroquine in management of osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:161-161.
46. Punzi L, Bertazzolo N, Pianon M, et al. Soluble interleukin 2 receptors and treatment with hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1996 Aug;23(8):1477-8.
47. McKendry R, Thome C, Weisman M, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) versus Acetaminophen (ACM) versus placebo (PL) in the treatment of nodal osteoarthritis (NOA) of the hands. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 28:1421.
48. Jokar M, Mirfeizi Z, Keyvanpajouh K. The effect of hydroxychloroquine on symptoms of Knee osteoarthritis: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Iran J Med Sci*. 2013 Sep;38(3):221-6.
49. Abou-Raya S, Abou-Raya A, Khadrawe T. Efficacy of hydroxychloroquine in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis in older adults: a randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73 (Suppl 2):756-7.
50. Lee W, Ruijgrok L, Boxma-de Klerk B, et al. Efficacy of Hydroxychloroquine in Hand Osteoarthritis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018 Sep;70(9):1320-1325. doi: 10.1002/acr.23471. Epub 2018 Aug 12.
51. Kingsbury SR, Tharmanathan P, Keding A, et al. Hydroxychloroquine Effectiveness in Reducing Symptoms of Hand Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2018 Mar 20;168(6):385-395. doi: 10.7326/M17-1430. Epub 2018 Feb 20.
52. Detert J, Klaus P, Listing J, et al. Hydroxychloroquine in patients with inflammatory and Erosive osteoarthritis of the hands (OA TREAT): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2014 Oct 27; 15:412. doi: 10.1186/1745-6215-15-412.

Поступила 25.03.2019

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.