

Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии

Шостак Н.А.¹, Правдюк Н.Г.¹, Лиля А.М.^{2,3}, Громова О.А.⁴

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ⁴Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Институт фармакоинформатики, Москва, Россия

¹117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; ⁴119333, Москва, Вавилова, 44, корп. 2

Остеоартрит (ОА) — широко распространенное заболевание, сопровождающееся стойким поражением суставов с выраженной функциональной недостаточностью, что приводит к ранней инвалидизации больных. При ОА в патологический процесс вовлекаются различные группы суставов. Одной из классических локализаций ОА являются суставы кистей. Обсуждается роль механической нагрузки, генетических факторов, дефицита половых гормонов в развитии заболевания. Лечебная тактика включает сочетание нефармакологических, фармакологических и хирургических методов.

Ключевые слова: остеоартрит суставов кистей; нестероидные противовоспалительные препараты; капсаицин; хондроитин сульфат; глюкозамина сульфат; Хондрогард; Сустагард Арthro; витамин D; эстрогенсодержащие препараты; таргетная терапия.

Контакты: Наталья Григорьевна Правдюк; pravda547@yandex.ru

Для ссылки: Шостак НА, Правдюк НГ, Лиля АМ, Громова ОА. Остеоартрит суставов кистей: патогенез, диагностика, подходы к терапии. Современная ревматология. 2019;13(4):130–136.

Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy

Shostak N.A.¹, Pravdyuk N.G.¹, Lila A.M.^{2,3}, Gromova O.A.⁴

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ⁴Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

¹1, Ostrovityanov St., Moscow 117997; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993; ⁴44, Vavilov St., Build. 2, Moscow 119333

Osteoarthritis (OA) is a widespread disease accompanied by persistent joint damage with obvious functional failure, which leads to early disability in patients. In OA, different groups of joints are involved in the pathological process. Hand joints are one of the classical sites of OA. The paper discusses the role of mechanical load, genetic factors, and sex hormone deficiency in the development of the disease. The treatment policy includes a set of non-pharmacological, pharmacological, and surgical methods.

Keywords: hand osteoarthritis; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; capsaicin; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; Chondroguard; Sustaguard Arthro; vitamin D, estrogen-containing drugs; targeted therapy.

Contact: Natalia Grigoryevna Pravdyuk; pravda547@yandex.ru

For reference: Shostak NA, Pravdyuk NG, Lila AM, Gromova OA. Hand osteoarthritis: pathogenesis, diagnosis, and approaches to therapy. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):130–136.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-4-130-136

Эпидемиология

Остеоартрит (ОА) широко распространен во всем мире, этим заболеванием страдают до 10% мужчин и 13% женщин [1]. ОА сопровождается стойким поражением суставов с выраженной функциональной недостаточностью, что приводит к ранней инвалидизации больных [2]. При ОА отмечается вовлечение различных групп суставов, одной из классических его локализаций являются суставы кистей (СК). По данным крупномасштабного исследования, проведенного в 13 странах Латинской Америки (n=3040), изолированное поражение СК отмечалось у 9,5% пациентов с ОА [3]. В дру-

гом исследовании (n=18 490) также была продемонстрирована высокая распространенность ОА СК — им страдали 16,0% больных [4].

Принято выделять три основных варианта ОА СК: ОА межфаланговых СК с формированием узелков или без такового; ОА I запястно-пястного сустава (ЗППС) и эрозивный ОА (ЭОА).

Факторы риска и патогенез

Механизмы развития ОАСК до конца неясны. Обсуждается роль механической нагрузки в развитии заболева-

О Б З О Р Ы

ния, что подтверждается более высокой распространенностью ОА с вовлечением суставов доминирующей руки (80% правой имеют правосторонний симптоматический ОА СК), при этом заболевание не встречается у пациентов с обездвиженной конечностью (например, вследствие гемипареза). Механическая нагрузка играет центральную роль в патогенезе ОА СК и влияет на биодоступность факторов роста, воспаление и деградацию матрикса. Связки, сухожилия и энтезисы, по-видимому, воздействуют на фенотипическую экспрессию костных и мягкотканых изменений при ОА. По мнению авторов, воспалительные изменения в энтезисах межфаланговых СК у пациентов с ОА свидетельствуют о том, что они являются ранней мишенью и зоной, где формируются изменения, индуцирующие развитие ОА [5]. Полученные данные совпадают с наблюдениями на моделях ОА у животных, в которых повреждение связок коленного сустава служило предпосылкой к развитию спонтанного нетравматического ОА [6, 7]. Ранняя воспалительная фаза заболевания предшествует ремоделированию кости, что обуславливает уменьшение боли в суставах с течением времени [8].

Влияние пола на риск возникновения ОА СК достигает пика в период пери- и постменопаузы. У женщин 50–60 лет этот риск в 3,5 раза выше по сравнению с мужчинами аналогичного возраста [9]. Резкое снижение уровня эстрогенов способствует развитию хронического воспаления, в том числе в хрящевой и соединительной ткани [10]. Дефицит эстрогенов отрицательно влияет на целостность суставного хряща и повышает болевую чувствительность суставов. Появление таких перименопаузальных симптомов, как приливы и нарушение менструального цикла, совпадает с дебютом ОА СК. Является ли эта связь следствием утраты установленных противовоспалительных и прорепаративных эффектов эстрогенов или обусловлена воздействием других половых гормонов, неизвестно. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что более высокие уровни эндогенных эстрогенов соответствуют снижению риску ОА СК [11].

Среди всех типов ОА наиболее часто (около 60%) наследуется ОА СК независимо от предрасполагающих факторов внешней среды или демографических особенностей. В крупномасштабном обзоре, опубликованном в 2008 г., обобщены все генетические исследования в области ОА [12]. Анализ генетических ассоциаций (исследование патологических полиморфизмов в генах-кандидатах) выявил два варианта, ассоциированных с ОА СК: в генах *ACAN* (кодирует агрекан С белок, также известный как хрящевой специфичный протеогликановый ядерный белок, или протеогликановый хондроитин сульфат, — неотъемлемый компонент внеклеточного матрикса в хрящевой ткани) и *HFE* (кодирует белок наследственного гемохроматоза) [12]. В дальнейшем был проведен ряд полнотомных исследований (genome-wide association studies, GWASs), в которых были получены данные, позволяющие сгруппировать гены в зависимости от их роли в развитии заболевания [13–18].

Ведущим признаком ОА являются дегенеративно-деструктивные изменения суставного хряща, сопровождающиеся воспалением с формированием хондрита, синовита и остеоита. Хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке способствует изменению метаболизма

хондроцитов и нарушению баланса между анаболическими (синтетическими) и катаболическими (деструктивными) процессами с преобладанием последних. В основе нарушения метаболизма хряща лежат количественные и качественные изменения протеогликанов — белково-полисахаридных комплексов, обеспечивающих стабильность структуры коллагеновой сети, которая является основой хрящевого матрикса.

Роль воспаления в развитии и поддержании ОА СК в настоящее время активно изучается. Данные проспективных исследований демонстрируют прогностическое значение синовита, верифицированного при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвуковым исследованием (УЗИ), в прогрессировании заболевания и формировании центральных эрозий [19–22]. Широкий спектр биомаркеров сыворотки, таких как СРБ, адипокины, маркеры гомеостаза хряща и кости, был изучен при ОА СК. Однако до настоящего времени не выявлены биомаркеры ОА СК, обладающие диагностической и прогностической ценностью. В исследовании С.Н. Roux и соавт. [23] повышенный сывороточный уровень интерлейкина (ИЛ) 1 ассоциировался со структурными нарушениями и потерей функции сустава при ОА СК. Однако попытки использования традиционных базисных противовоспалительных препаратов (гидрокси-хлорохин) и генно-инженерных биологических препаратов, в частности ингибиторов фактора некроза опухоли α и ИЛ1, в лечении ОА СК потерпели неудачу [24–28].

Клинические проявления и диагностика

Наиболее типичным объективным признаком ОА межфаланговых СК является возникновение плотных, величиной с горошину, иногда болезненных при пальпации узелков в проекции дистальных межфаланговых суставов (ДМФС; узелки Гебердена) и проксимальных межфаланговых суставов (ПМФС; узелки Бушара). Рентгенологически в указанных суставах определяются сужение суставной щели, субхондральный остеосклероз, формирование остеофитов. Возникновение узелков связано с костными краевыми остеофитами.

Клинические проявления ОА I ЗППС характеризуются болью, деформацией и нарушением функции. Интенсивная боль и функциональные нарушения наблюдаются при сочетанном поражении I ЗППС и межфаланговых суставов.

Наиболее тяжелым вариантом является ЭОА, к типичным признакам которого относятся внезапное начало, локальное воспаление, субхондральные эрозии и худшие исходы по сравнению с неэрозивным вариантом ОА СК.

Критерии диагностики ОА СК представлены в таблице.

Более информативны для выявления синовита и структурных изменений в суставах, особенно на ранних стадиях, инструментальные методы исследования (УЗИ, МРТ), позволяющие обнаружить воспаление даже при незначительно выраженной клинической симптоматике.

Подходы к терапии

Современная терапия ОА СК включает нефармакологические, фармакологические и хирургические методы.

Нефармакологические методы

В последнее время опубликован ряд исследований, посвященных эффективности физических упражнений

Критерии диагностики ОА СК (обобщенные данные)

Клинические критерии	Рентгенологические критерии
<p><i>Критерии ОА СК ACR [29]</i> Боль или скованность в сочетании с 3 из 4 критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> • плотные узелки в области ≥ 2 суставов из 10 оцениваемых* • плотные узелки в области ≥ 2 ДМФС • < 3 припухших ПФС • деформация по крайней мере 1 из 10 оцениваемых суставов* 	<ul style="list-style-type: none"> • Изменения по крайней мере в 1 суставе кисти, соответствующие \geq II стадии по Kellgren—Lawrence [30] • Изменения по крайней мере в 2 суставах кисти, соответствующие \geq II стадии по Kellgren—Lawrence [31] • Изменения, соответствующие \geq II стадии по Kellgren—Lawrence в 2 из 3 групп суставов (ДМФС, ПМФС, I ЗППС) [32] • Счет Altman ≥ 1, остеофит или сужение суставного пространства в ≥ 1 суставе кисти [33]

Примечание. ACR — Американская коллегия ревматологов (American College of Rheumatology); ПФС — пястно-фаланговые суставы; * — II и III ДМФС, II и III ПМФС и I ЗППС обеих кистей.

при ОА СК, а также систематический Кокрейновский обзор [34–37]. Физические упражнения признаны эффективным методом лечения у пациентов с любым клиническим вариантом ОА. Снижение массы тела — часть целостного подхода, в том числе в случаях, когда ОА СК является проявлением генерализованного ОА. При ОА I ЗППС рекомендуется длительное использование ортезов [38]. Однако по-прежнему существует неопределенность в отношении их оптимальной конструкции. Имеются данные о применении шин при ОА межфаланговых СК и компрессионных перчаток при ОА СК. К другим нефармакологическим методам лечения ОА СК относят спа-терапию, иммобилизацию суставов, тейпирование, ультразвуковую терапию и диету. Хотя доказательства эффективности указанных методов лечения ограничены, они внесены в клинические рекомендации European League Against Rheumatism (EULAR) [39].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Систематический обзор литературы, касающейся терапии ОА СК, показал, что эффекты перорального и трансдермального применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) сравнимы. Однако при трансдермальном использовании отмечается меньшее количество неблагоприятных реакций (НР), особенно у пациентов старше 75 лет [40]. Назначение НПВП внутрь или парентерально характеризуется более значительным ulcerогенным действием вследствие обеднения кровотока слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), перегрузкой системы цитохромов P450 в печени, повышением артериального давления (из-за дисбаланса синтеза простаглицина и тромбосана) и угнетением красного ростка костного мозга. При необходимости возможно использование пероральных или парентеральных форм НПВП (напроксен, селективные ингибиторы циклооксигеназы 2, ЦОГ2) после оценки кардиоваскулярного и ЖКТ риска. D. Sanders и соавт. [41] с помощью функциональной МРТ продемонстрировали снижение активности области мозга, связанной с восприятием боли, после введения напроксена у пациентов с хронической болью, ассоциированной с ОА I ЗППС. Трансдермальное применение НПВП на 40% уменьшает потребность в их пероральном приеме [42]. В многоцентровом исследовании показана эффективность диклофенака для снижения

выраженности болевого синдрома у пациентов с ОА СК. Хотя трансдермальное применение НПВП приводило к повышению сухости кожи, наблюдалось существенно меньше НР со стороны ЖКТ, чем при пероральном приеме этих препаратов [40]. В систематическом обзоре анализировались результаты 43 работ: 36 рандомизированных контролируемых исследований — РКИ (7900 пациентов с ОА всех локализаций) и 7 наблюдательных исследований (218 074 участников) [43]. На этом материале продемонстрирована эффективность топической формы диклофенака натрия в лечении боли и воспаления

при ОА. Трансдермальные формы пироксикама оказались лучшим вариантом при нарушении функции сустава. Гели, содержащие салицилат, имеют худший профиль безопасности из-за более высокой скорости всасывания.

Капсаицин

В систематическом обзоре, в который вошли публикации 2004–2016 гг., отмечен хороший профиль безопасности и эффективности капсаицина в снижении боли при ОА СК, омартрозе, гонартрозе, коксартрозе [44]. Аппликации капсаицина сопровождаются жжением, которое достигает максимума к 1-й неделе лечения, после чего симптомы уменьшаются. Поэтому препарат не рекомендуется пациентам с реактивным синовитом. Показано назначение капсаицина при хроническом болевом синдроме, в том числе с невропатическим компонентом.

Глюкокортикоиды и гиалуроновая кислота

Преимущества и недостатки внутрисуставного введения глюкокортикоидов (ГК) и препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК) в I ЗППС и межфаланговые СК оценивались в систематическом обзоре, включавшем 13 исследований (суммарно 864 пациента с ОА СК) [45]. 11 из них были посвящены ОА I ЗППС, и 2 — ОА межфаланговых суставов. При наблюдении за пациентами до 6 мес отмечен благоприятный профиль безопасности внутрисуставных инъекций ГК и ГнК. По некоторым данным, внутрисуставное введение ГК может быть эффективным при ОА межфаланговых СК.

Эстрогенсодержащие препараты

До настоящего времени не проводилось фармакологически обоснованных клинических исследований влияния менопаузальной гормональной терапии на ОА СК [46]. При планировании и проведении таких исследований следует учитывать не только действующее начало (конъюгированные эстрогены, «натуральные» эстрогены, комбинации с прогестинами и др.) и дозу эстрогенов, но и способ их введения (перорально, инъекционно, трансдермально в виде гелей). Трансдермальное применение эстрогенов характеризуется ярко выраженными фармакокинетическими преимуществами, позволяющими уменьшить их дозу без потери эффективности, избежать такой НР, как избыточная активация коагуляции крови [47].

Витамин D

Снижение минеральной плотности кости (МПК) отягчает течение ОА. По данным датского исследования (n=3913, средний возраст 60 лет), снижение МПК было ассоциировано с сужением суставной щели у женщин с ОА [48]. Витамин D, являясь основным регулятором костного метаболизма, способствует повышению МПК [49, 50]. Кроме того, витамин D, воздействуя на геном, проявляет широкий круг внекостных эффектов, в том числе способствует поддержанию структуры хряща, уменьшению выраженности хронического воспаления и боли [51], а также риска опухолевых заболеваний [52]. Высокая распространенность дефицита витамина D у россиян различного возраста делает его восполнение важным резервом реабилитации пациентов с ОА [53]. При ОА коленного сустава (n=340) нормальная обеспеченность витамином D (25(ОН)D >30 нг/мл) способствует уменьшению деградации хрящевой ткани, воспалительных изменений синовиальной оболочки и функциональных нарушений по WOMAC [54]. Систематический анализ 11 исследований (n=5137) показал, что дефицит витамина D (<20 нг/мл) связан с прогрессированием ОА коленного сустава, подтвержденного рентгенологически [55]. Низкий уровень 25(ОН)D в крови ассоциируется с более высоким риском ОА СК у лиц пожилого возраста (n=2756, 40,7% мужчин, возраст 74,2±7,1 года). У людей с самым низким уровнем 25(ОН)D (<15 нг/мл) риск ОА СК был выше на 26% (отношение шансов 1,26; 95% доверительный интервал, ДИ 1,15–1,38), а риск симптоматического ОА СК – на 18% (относительный риск 1,18; 95% ДИ 1,06–1,32), чем у лиц с наиболее высокими значениями этого показателя [56].

Хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат

Одной из составляющих лечения ОА СК является использование хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС). Молекулярные механизмы противовоспалительного эффекта ХС включают в себя взаимодействие с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов и других клеток, которые приводят к ингибированию транскрипционного фактора NF-κB, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов [57].

Результаты постгеномного анализа ГС показали важность его использования у пациентов с различной локализацией ОА на фоне коморбидной патологии, ассоциированной с хроническим воспалительным процессом [58], в том числе у пациентов с сахарным диабетом (СД) [59]. Известно, что прогноз ОА СК на фоне СД ухудшается, особенно при неблагоприятных генетических полиморфизмах [60]. Прием ХС в течение 3 лет замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА СК [61]. В другом исследовании (n=162) терапия ХС (800 мг/сут, 6 мес) способствовала уменьшению боли и улучшению функции суставов у пациентов с ОА СК. Наблюдались более значительное снижение интенсивности боли в суставах кистей (-8,7 мм по визуальной аналоговой шкале; p=0,016), функциональных нарушений (-2,14 балла по функциональному индексу ОА кисти – Functional Index for Hand Osteoarthritis, FIHOA;

p=0,008) и продолжительности утренней скованности (-5,1 мин; p=0,031). Статистически значимые изменения были достигнуты после 3 мес терапии [62]. В группе пациентов с ЭОА СК, получавших 800 мг/сут ХС перорально и 500 мг/сут напроксена в течение 2 лет, отмечено замедление прогрессирования эрозий суставов, подтвержденное рентгенологически (p<0,05), и числа пораженных суставов по сравнению с группой пациентов, принимавших только напроксен [63].

Сочетанное применение инъекционных форм ХС и ГС в период обострения ОА позволяет достичь более стойкой ремиссии заболевания. Важным доводом в пользу их комбинации служат результаты фармакопротеомного и хемотранскриптомного исследований, указывающие не только на ингибирование провоспалительных белков, но и на снижение транскрипции соответствующих генов на фоне такой терапии [58, 64, 65].

В период обострения ОА СК может использоваться интритмирующая схема парентерального введения, показавшая хорошие результаты при ОА коленного сустава. Схема включает назначение ХС в виде Хондрогарда¹ по 2,0 мл (200 мг) внутримышечно (в/м) через день №20 и ГС в виде Сустагарда Артро² по 3,0 мл в/м (200 мг/2,0 мл действующего вещества и 1,0 мл растворителя) через день №20. Препараты вводятся в режиме чередования: 1-й, 3-й, 5-й и т. д. день – ХС; 2-й, 4-й, 6-й и т. д. день – ГС. При необходимости рекомендуется использовать локальные трансдермальные формы НПВП, например гелевую форму мелоксикама (Амелотекс). Препарат необходимо наносить на чистую кожу, допускается легкое втирание в течение 2–3 мин в область пораженных СК.

Таргетная терапия

Предпринимались попытки назначения при ОА СК адалимумаба, гидроксихлорохина, доксициклина [66], GCSB-5 (смеси из 6 растительных экстрактов) [67], однако без существенного эффекта. Проходят клинические испытания препаратов, ингибирующих гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор и ИЛ6 [68].

Хирургические методы

Хирургическое лечение может быть рекомендовано пациентам со структурными изменениями суставов, когда консервативные методы облегчения боли не дают желаемого эффекта. Трапециэктомию следует рассматривать как метод лечения при ОА базального сустава большого пальца; при поражении межфаланговых СК может быть выполнен артродез или артропластика [40].

Заключение

Таким образом, исследования последних лет способствовали более глубокому пониманию патогенеза ОА СК, что позволило наметить важнейшие точки приложения патогенетической терапии. Основной акцент сделан на сочетании нефармакологических методов и локальной терапии, а также на использовании симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия.

¹Фармакопейная субстанция CS-Bioactive©, Биоиберика С.А.У., Испания («Сотекс»).

²Фармакопейная субстанция Биоиберика С.А.У., Испания («Сотекс»).

1. Zhang Y, Jordan JM. Epidemiology of osteoarthritis. *Clin Geriatr Med.* 2010 Aug;26(3):355-69. doi: 10.1016/j.cger.2010.03.001.
2. Erickson JM, Messer TM. Glucosamine and chondroitin sulfate treatment of hand osteoarthritis. *J Hand Surg Am.* 2013 Aug;38(8):1638-40. doi: 10.1016/j.jhsa.2013.05.017.
3. Reginato AM, Riera H, Vera M, Torres AR, et al. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol.* 2015 Dec;21(8):391-7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000281.
4. Kendzerska T, Jü ni P, King LK, et al. The longitudinal relationship between hand, hip and knee osteoarthritis and cardiovascular events: a population-based cohort study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017 Nov;25(11):1771-1780. doi: 10.1016/j.joca.2017.07.024.
5. Tan AL, Toumi H, Benjamin M, et al. Combined high-resolution magnetic resonance imaging and histological examination to explore the role of ligaments and tendons in the phenotypic expression of early hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006 Oct;65(10):1267-72. Epub 2006 Apr 20.
6. Quasnicka HL, Anderson-MacKenzie JM, Tarlton JF, et al. Cruciate ligament laxity and femoral intercondylar notch narrowing in early-stage knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2005 Oct;52(10):3100-9.
7. van der Kraan PM, Vitters EL, van Beuningen HM, et al. Degenerative knee joint lesions in mice after a single intra-articular collagenase injection. A new model of osteoarthritis. *J Exp Pathol (Oxford).* 1990 Feb;71(1):19-31.
8. Marshall M, Watt FE, Vincent TL, Dziedzic K. Hand osteoarthritis: clinical phenotypes, molecular mechanisms and disease management. *Nat Rev Rheumatol.* 2018 Nov;14(11):641-656. doi: 10.1038/s41584-018-0095-4.
9. Prieto-Alhambra D, Judge A, Javaid MK, et al. Incidence and risk factors for clinically diagnosed knee, hip and hand osteoarthritis: influences of age, gender and osteoarthritis affecting other joints. *Ann Rheum Dis.* 2014 Sep;73(9):1659-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203355. Epub 2013 Jun 6.
10. Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, et al. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Menopause.* 2007 Nov-Dec;14(6):1025-30. doi: 10.1097/gme.0b013e318038d34a.
11. Altman RD. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence. *Drugs Aging.* 2010 Sep 1;27(9):729-45. doi: 10.2165/11539010-000000000-00000.
12. Ryder JJ, Garrison K, Song F, et al. Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2008 May;67(5):584-91. Epub 2007 Aug 24.
13. Stefansson SE, Jonsson H, Ingvarsson T, et al. Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. *Am J Hum Genet.* 2003 Jun;72(6):1448-59. Epub 2003 May 7.
14. Zhai G, van Meurs JB, Livshits G, et al. A genome-wide association study suggests that a locus within the ataxin 2 binding protein 1 gene is associated with hand osteoarthritis: the Treat-OA consortium. *J Med Genet.* 2009 Sep;46(9):614-6. doi: 10.1136/jmg.2009.067314. Epub 2009 Jun 8.
15. Kerkhof HJ, Lories RJ, Meulenbelt I, et al. A genome-wide association study identifies an osteoarthritis susceptibility locus on chromosome 7q22. *Arthritis Rheum.* 2010 Feb;62(2):499-510. doi: 10.1002/art.27184.
16. den Hollander W, Boer CG, Hart DJ, et al. Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2046-2053. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211214. Epub 2017 Aug 30.
17. Styrkarsdottir U, Thorleifsson G, Helgadóttir HT, et al. Severe osteoarthritis of the hand associates with common variants within the ALDH1A2 gene and with rare variants at 1p31. *Nat Genet.* 2014 May;46(5):498-502. doi: 10.1038/ng.2957. Epub 2014 Apr 13.
18. den Hollander W, Boer CG, Hart DJ, et al. Genome-wide association and functional studies identify a role for matrix Gla protein in osteoarthritis of the hand. *Ann Rheum Dis.* 2017 Dec;76(12):2046-2053. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211214. Epub 2017 Aug 30.
19. Haugen IK, Slatkowsky-Christensen B, Bøyesen P, et al. MRI findings predict radiographic progression and development of erosions in hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):117-23. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205949. Epub 2014 Sep 9.
20. Mancarella L, Addimanda O, Pelotti P, et al. Ultrasound detected inflammation is associated with the development of new bone erosions in hand osteoarthritis: a longitudinal study over 3.9 years. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Nov;23(11):1925-32. doi: 10.1016/j.joca.2015.06.004.
21. Mancarella L, Addimanda O, Cavallari C, Meliconi R. Synovial inflammation drives structural damage in hand osteoarthritis: a narrative literature review. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(1):43-50. doi: 10.2174/1573397112666160909105903.
22. Kortekaas MC, Kwok WY, Reijnierse M, et al. Association of inflammation with development of erosions in patients with hand osteoarthritis: a prospective ultrasonography study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Feb;68(2):392-7. doi: 10.1002/art.39438.
23. Roux CH, Foltz V, Maheu E, et al. MRI and serum biomarkers correlate with radiographic features in painful hand osteoarthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016 Nov-Dec;34(6):991-998. Epub 2016 Sep 18.
24. 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.
25. 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.
26. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, et al. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2015 Sep;74(9):1697-705. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205348. Epub 2014 May 9.
27. Aitken D, Laslett LL, Pan F, et al. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand Osteoarthritis- the HUMOR trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2018 Jul;26(7):880-887. doi: 10.1016/j.joca.2018.02.899. Epub 2018 Mar 2.
28. Kloppenburg M. A phase 2a, placebo-controlled, randomized study of ABT-981, an anti-interleukin-1 α and -1 β dual variable domain immuno globulin, to treat erosive hand osteoarthritis (EHOA) [abstract OP0168]. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Suppl. 2):122
29. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum.* 1990 Nov;33(11):1601-10.
30. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957 Dec;16(4):494-502.
31. Mancarella L, Addimanda O, Cavallari C, Meliconi R. Synovial inflammation drives structural damage in hand osteoarthritis: a narrative literature review. *Curr Rheumatol Rev.* 2017;13(1):43-50. doi: 10.2174/1573397112666160909105903.
32. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, et al. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis.* 2005 May;64(5):682-7. Epub 2004 Sep 16.
33. Altman, R. D. & Gold, G. E. Atlas of individual radiographic features in osteoarthritis, revised. *Osteoarthr Cartil.* 15, A1-A56 (2007).
34. Kjekken I, Grotle M, Hagen KB, Østeras N. Development of an evidence-based exercise programme for people with hand osteoarthritis.

ОБЗОРЫ

- tis. *Scand J Occup Ther.* 2015 Mar;22(2): 103-16. doi: 10.3109/11038128.2014.941394. Epub 2014 Aug 19.
35. Hennig, T. et al. Effect of home-based hand exercises in women with hand osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum. Dis.* 74, 1501-1508 (2015).
36. Østeras, N. et al. Limited effects of exercises in people with hand osteoarthritis: results from a randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartil.* 22, 1224-1233 (2014).
37. Østeras, N. Exercise for hand osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 31, CD010388 (2017).
38. Bertozzi L, Valdes K, Vanti C, et al. Investigation of the effect of conservative interventions in thumb carpometacarpal osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Disabil Rehabil.* 2015;37(22): 2025-43. doi: 10.3109/09638288.2014.996299. Epub 2015 Jan 5.
39. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019 Jan;78(1): 16-24. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. Epub 2018 Aug 28.
40. Roth SH, Fuller P. Pooled safety analysis of diclofenac sodium topical solution 1.5% (w/w) in the treatment of osteoarthritis in patients aged 75 years or older. *Clin Interv Aging.* 2012;7:127-37. doi: 10.2147/CIA.S30884. Epub 2012 Jun 11.
41. Sanders D, Krause K, O'Muircheartaigh J, et al. Pharmacologic modulation of hand pain in osteoarthritis: a double-blind placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study using naproxen. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Mar;67(3):741-51. doi: 10.1002/art.38987.
42. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Feb;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
43. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med.* 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
44. Guedes V, Castro JP, Brito I, et al. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review. *Reumatol Clin.* 2018 Jan–Feb; 14(1):40-45. doi: 10.1016/j.reuma.2016.07.008. Epub 2016 Aug 27.
45. Kroon FP, Rubio R, Schoones JW, Kloppenburg M. Intra-articular therapies in the treatment of hand osteoarthritis: a systematic literature review. *Drugs Aging.* 2016 Feb;33(2):119-33. doi: 10.1007/s40266-015-0330-5.
46. Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas.* 2016 Jan; 83:13-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.09.007. Epub 2015 Oct 1.
47. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиманова ОА и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. Проблемы репродукции. 2013;19(6):86-96. [Gromova OA, Torshin IYu, Limanova OA, et al. Comparative study of the evidence base of efficacy and safety of oral and transdermal forms of hormone replacement therapy with estrogen in women at different age periods. *Problemy reproduksii.* 2013;19(6):86-96. (In Russ.)].
48. Jacobsen S, Jensen TW, Bach-Mortensen P, et al. Low bone mineral density is associated with reduced hip joint space width in women: results from the Copenhagen Osteoarthritis Study. *Menopause.* 2007 Nov–Dec;14(6): 1025-30. doi: 10.1097/gme.0b013e318038d34a.
49. Громова ОА, Торшин ИЮ. Витамин D. Смена парадигмы. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 568 с. [Gromova OA, Torshin IYu. Vitamin D. *Smena paradigmy* [Vitamin D. paradigm shift]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 568 p.]
50. Торшин ИЮ, Громова ОА. 25 мгновение молекулярной фармакологии. О развитии клинико-фармакологического мышления. РСЦ Института микроэлементов ЮНЕСКО. Иваново: А-Гриф; 2012. 684 с. [Torshin IYu, Gromova OA. *25 mgnovenii molekulyarnoi farmakologii. O razvitiu kliniko-farmakologicheskogo myshleniya. RSTs Instituta mikroelementov YuNESKO* [25 moments of molecular pharmacology. On the development of clinical and pharmacological thinking. RSC of UNESCO Institute of trace elements]. Ivanovo: A-Grif; 2012. 684 p.]
51. Громова ОА, Торшин ИЮ, Спиричев ВБ. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. Медицинский совет. 2016;(1):12-21. [Gromova OA, Torshin IYu, Spirichev VB. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential applications of vitamin D in therapy. *Meditsinskii sovet.* 2016;(1):12-21. (In Russ.)].
52. Торшин ИЮ, Громова ОА, Фролова ДЕ и др. Дозозависимый хемотранскриптомный анализ дифференциального действия витамина D на экспрессию генов в клетках-предшественниках нейронов NPC и в опухолевых клетках MCF7 человека. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2018; (2):35–51. [Torshin IYu, Gromova OA, Frolova DE, et al. Chemotranscriptome analysis of dose-dependent differential action of vitamin D on gene expression in cells-the precursors of neurons of NPC and tumor cells MCF7 of human. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2018;(2):35–51. (In Russ.)].
53. Лиманова ОА, Торшин ИЮ, Сардарян ИС и др. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014;13(2): 5-15. [Limanova OA, Torshin IYu, Sardaryan IS, et al. Micronutrient supply and women's health: intellectual analysis of clinical and epidemiological data. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2014; 13(2):5-15. (In Russ.)].
54. Zheng S, Jin X, Cicuttini F, et al. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med.* 2017 Oct;130(10): 1211-1218. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.04.038. Epub 2017 May 24.
55. Vaishya R, Vijay V, Lama P, Agarwal A. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? – A literature review. *J Clin Orthop Trauma.* 2019 Jan–Feb;10(1):9-15. doi: 10.1016/j.jcot.2018.05.012. Epub 2018 May 20.
56. Veronese N, Maggi S, Noale M, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Osteoarthritis in Older People: The Progetto Veneto Anziani Study. *Rejuvenation Res.* 2015 Dec;18(6):543-53. doi: 10.1089/rej.2015.1671. Epub 2015 Nov 5.
57. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2): 38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
58. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(2):38-44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2018;10(2):38-44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
59. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лиля АМ и др. О безопасности применения глюко-

О Б З О Р Ы

- замина сульфата у пациентов с резистентностью к инсулину. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):22-30. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. On the safety of glucosamine sulfate in patients with insulin resistance. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):22-30. (In Russ.)].
60. Четина ЕВ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Экспрессия генов метаболизма глюкозы и деструкции суставов при развитии сахарного диабета у больных остеоартритом. *Современная ревматология*. 2019;13(1):64–70. [Chetina EV, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Expression of genes related to glucose metabolism and joint destruction in the development of diabetes mellitus in patients with osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):64–70. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-1-64-70
61. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 Jun;21(3):231-43.
62. Gabay C, Medinger-Sadowski C, Gascon D, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. *Arthritis Rheum*. 2011 Nov; 63(11):3383-91. doi: 10.1002/art.30574.
63. Rovetta G, Monteforte P, Molfetta G, Balestra V. Chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hands. *Int J Tissue React*. 2002;24(1):29-32.
64. Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, et al. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R138. doi: 10.1186/ar3077. Epub 2010 Jul 13.
65. Торшин ИЮ, Громова ОА, Лиля АМ и др. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018;12(4):129–36. [Torshin IYu, Gromova OA, Lila AM, et al. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journ*. 2018;12(4): 129–36. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-4-129-136
66. Ma J, Talukdar R, Gainers-Hasugluw V. Pilot open observations on doxycycline treatment for erosive osteoarthritis of the hand. *J Clin Rheumatol*. 2015 Jan;21(1):38-9. doi: 10.1097/RHU.0000000000000095.
67. Park JK, Shin K, Kang EH, et al. Efficacy and tolerability of GCSB-5 for hand osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Clin Ther*. 2016 Aug;38(8):1858-1868.e2. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.06.016. Epub 2016 Jul 21.
68. Greven DE, Cohen ES, Gerlag DM, et al. Preclinical characterisation of the GM-CSF receptor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Oct; 74(10):1924-30. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205234. Epub 2014 Jun 16.

Поступила 10.09.2019

Публикация статьи поддержана ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.