



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.067>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Актуальные вопросы фармакотерапии остеоартрита кистей рук

Громова О.А.^{1,2}, Торшин И.Ю.^{1,2}, Наумов А.В.³, Васильева Л.В.⁴, Евстратова Е.Ф.⁴, Громов А.Н.^{1,2}

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» РАН (ФИЦ ИУ РАН) (ул. Вавилова, д. 44, корп. 2, Москва 119333, Россия)

²Центр хранения и анализа больших данных, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (Ленинские горы, д. 1, Москва 119991, Россия)

³Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. 1-я Леонова, д. 16, Москва 129226, Россия)

⁴Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный медицинский университет им.Н.Н. Бурденко» (ул. Минская, д. 67, Воронеж 394023, Россия)

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

РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены перспективы фармакологического подхода к терапии остеоартрита кистей рук (ОАК). Помимо нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), перспективными средствами терапии ОАК являются стероидные препараты, хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), витамин D. Трансдермальное применение НПВП и стероидных препаратов позволяет снизить побочные эффекты без снижения эффективности терапии. Реконструктивная терапия хрящевой и соединительной тканей рук предполагает долговременный прием ХС/ГС, а при обострениях – инъекционное введение ХС/ГС.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Остеоартрит кистей рук, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, Хондрогард, Сустагард Артро.

Статья поступила: 27.10.2020 г.; в доработанном виде: 04.12.2020 г.; принята к печати: 23.12.2020 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 18-07-01022.

Для цитирования

Громова О.А., Торшин И.Ю., Наумов А.В., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Громов А.Н. Актуальные вопросы фармакотерапии остеоартрита кистей рук. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 452-462 <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.067>

Acute issues in the pharmacotherapy of hand osteoarthritis

Gromova O.A.^{1,2}, Torshin I.Yu.^{1,2}, Naumov A.V.³, Vasilyeva L.V.⁴, Yevstratova Ye.F.⁴, Gromov A.N.^{1,2}

¹ Federal Research Center Computer Sciences and Control, Russian Academy of Sciences (44-2 Vavilova Str., Moscow 119333, Russia)

² Moscow State University (1 Leninskie gory, Moscow 119991, Russia)

³ Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University (1 Ostrovityanova Str., Moscow 117997, Russia)

⁴ Burdenko state medical University (Studencheskaya Str., 10, Voronezh 394036, Russia)

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

SUMMARY

The article focuses on the review of a pharmacotherapeutic approach to the therapy of hand osteoarthritis (HO). Apart from non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID), promising therapeutic means of HO therapy include steroid drugs, chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), and vitamin D. Transdermal application of NSAID and steroid drugs reduces the side effects without a decrease in the effectiveness of the therapy. Reconstructive therapy of cartilaginous and connective tissue of hands includes a long-term application of CS/GS, and in the acute period, injections of CS/GS.

KEY WORDS

Hand osteoarthritis, steroid and non-steroid anti-inflammatory drugs, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, Chondroguard, Sustaguard Arthro.

Received: 27.10.2020; in the revised form: 04.12.2020; accepted: 23.12.2020

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclosure regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

The authors contributed equally to this article.

Funding

This work was supported by the RFBR grant No. 18-07-01022.

For citation

Gromova O.A., Torshin I.Yu., Naumov A.V., Vasilyeva L.V., Yevstratova Ye.F., Gromov A.N. Acute issues in the pharmacotherapy of hand osteoarthritis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (4): 452-462 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.067>

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Остеоартрит кистей рук (ОАК) встречается у 10–20% пациентов, развивается медленно и бессимптомно, приводя к отложениям кристаллов апатита в суставах кисти и к эрозивным повреждениям костной ткани
- ▶ Более сложные хирургические вмешательства при ОАК приводят к большему количеству осложнений
- ▶ Необходима сбалансированная фармакотерапия ОАК

Что нового дает статья?

- ▶ Симптом-модифицирующие, такие, как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и анальгетики, позволяют контролировать болевой и отечный симптомы ОАК
- ▶ Структурно-модифицирующие фармацевтические препараты хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), витамин D₃, трансдермальные эстрогены (у женщин в перименопаузе) снижают хроническое воспаление, стимулируют восстановление хрящевой ткани, способствуя ремиссии ОАК

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Фармакотерапия пациентов с ОАК должна обязательно учитывать коморбидный фон, в т.ч. воспалительный
- ▶ Трансдермальные формы НПВП более безопасны
- ▶ Эффекты терапии структурно-модифицирующими препаратами ХС и ГС потенцируются соблюдением оптимального двигательного режима (в т.ч. специальная гимнастика для рук) и адекватной диеты

Highlights

What is already known about this subject?

- ▶ Osteoarthritis of the hands (OAH) occurs in 10–20% of patients, develops slowly and asymptotically, leading to deposition of apatite crystals in the joints of the hand and to erosive damage of the bone tissue
- ▶ More complex surgical interventions for OAH lead to a higher rate of complications
- ▶ Balanced pharmacotherapy for OAH is required

What are the new findings?

- ▶ Symptom modifiers such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and analgesics allow for the control of pain and swelling symptoms in patients with OAH
- ▶ Structure-modifying pharmaceutical preparations of chondroitin sulfate (CS) and glucosamine sulfate (GS), vitamin D₃, and transdermal estrogens (for perimenopausal women) reduce chronic inflammation and stimulate the restoration of cartilaginous tissue contributing to the remission of OAH

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Pharmacotherapy for patients with OAH must be indicated considering the comorbid background, incl. inflammatory
- ▶ Transdermal NSAIDs are safer
- ▶ The effects of the therapy with structure-modifying drugs CS and GS are potentiated by the adherence to an optimal motor regimen (including special exercises for hands) and an adequate diet

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Сложная анатомическая организация кисти включает 27 костей и 19 суставов. Беспрецедентная роль кисти в трудовой деятельности человека обуславливает важность поддержания адекватной подвижности каждого из этих суставов. Такие факторы, как переохлаждение рук, физическая перегрузка кистей рук, травмы, саркопения, остеопороз, наследственные нарушения обмена пуринов, гормональный дисбаланс, нарушения диеты, микронутриентные дефициты ускоряют дегенеративные изменения суставов кисти, формируют хроническое воспаление соединительной ткани рук, приводя к остеоартриту (ОА) кистей рук (коды по МКБ-10: M15.1 Узлы Гебердена, M15.2 Узлы Бушара, M18 Артрит I запястно-пястного сустава, M19 Другие остеоартриты). Актуальность терапии остеоартрита кистей рук (ОАК) состоит в снижении боли и в повышении бытовой и профессиональной самостоятельности пациентов.

ОАК развивается зачастую медленно и бессимптомно, приводя к отложениям кристаллов апатита в суставах кисти и к эрозивным повреждениям костной ткани [1,2]. Распространенность ОАК

достаточно высока. Например, в недавнем исследовании пациентов с ОА колена (n=3040) установлен у 31,2% обследованных, ОА только кистей рук – у 9,5%, ОА кисти и колена – у 22,9%, проксимальных и дистальных межфаланговых суставов (эрозивный ОАК) – у 6,5% [3]. В другом исследовании (n=18490) ОА колена отмечен у 15,3% пациентов с ОА, ОА кисти – у 16,0%, тазобедренного сустава – у 10,0% обследованных [4].

Остеоартрит, как правило, коморбиден сердечно-сосудистой патологии и, прежде всего, ишемической болезни сердца (ИБС). В исследовании [3] была показана коморбидность ОА с такими заболеваниями как гипертония (39%), ожирение (36,3%) и сахарный диабет (13%). В исследовании [4] среди пациентов с ОА (n=18490) встречаемость ИБС была на 30% выше, чем в контроле.

Следует обратить внимание, что ОА кистей зачастую сочетается с ОА коленных суставов [5]. ОА кисти без проявления клинических симптомов в других суставных группах, как правило, не влияет на функциональный статус пациентов. Однако сочетание ОАК с ОА коленных суставов существенно снижает качество жизни пациентов, способность к сохранению мобильности и, более того, уменьшает степень функциональной активности пациентов. Ряд

исследователей обращают принципиальное внимание, что именно сочетание ОА кистей и коленных суставов является наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью разного уровня [6].

Вследствие весьма тонкой анатомической структуры кисти ОАК может сопровождаться тендовагинитом – воспалением синовиальных оболочек фиброзных влагалищ сухожилий мышц кисти. Тендовагинит задействует те же молекулярные механизмы, что и ОАК (повышение уровней провоспалительных ИЛ-1, ИЛ8, γ -интерферона, ФНО- α , сигнальных путей NF- κ B и JAK/STAT и др.) [7]. Более того, у пациентов старших возрастных групп нередко сочетание ОАК с гериатрическими деформациями и возрастными изменениями структур нервной системы, что может приводить к формированию болевых синдромов (не только вследствие патологии суставов, мышц и связок, но и вследствие присоединения туннельных синдромов) [8].

Надо отметить, что сочетанная патология кисти у пациентов старше 65 лет существенно влияет на оценку гериатрического статуса пациентов, поскольку именно болевой синдром вследствие ОА, тендовагинитов и туннельных синдромов может исказить тесты оценки мышечной силы. Кроме того, костно-мышечная патология кисти может ухудшать прогноз на восстановление больных, перенесших цереброваскулярные катастрофы. В целом, фармакотерапия пациентов с ОАК должна обязательно учитывать коморбидный фон, в т.ч. воспалительный.

В настоящее время предложены различные подходы к терапии ОАК. Обзор литературы по 50 нефармакологическим, 64 фармакологическим и 12 хирургическим исследованиям терапии ОАК показал, что все виды хирургического вмешательства одинаково эффективны, причем более сложные хирургические вмешательства приводят к большему количеству осложнений. В терапии ОАК, как и в случае терапии ОА коленного сустава, перспективно использование нестероидных противо-

воспалительных препаратов (НПВП), хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина сульфата (ГС), в т.ч. в виде внутрисуставных инъекций [9].

В настоящей работе представлены результаты систематического компьютерного анализа научной литературы по фармакотерапии ОАК. По запросу «hand osteoarthritis» в базе данных биомедицинских публикаций PubMed/MEDLINE найдено 5420 ссылок. В качестве контрольной выборки публикаций использовались 5400 случайно выбранных статей из 85118 найденных по запросу «osteoarthritis NOT hand osteoarthritis» в базе данных PubMed/MEDLINE, то есть исследования по всем остальным видам ОА. Мы осуществили компьютеризованный анализ данного массива публикаций с использованием современных методов анализа больших данных [10], развиваемых в рамках топологического [11,12] и метрического [13] подходов к задачам распознавания/классификации [10]. В ходе систематического компьютерного анализа литературы были выделены наиболее информативные ключевые слова, отличающие публикации по ОАК от публикаций в контроле (табл. 1).

Анализ полученного списка наиболее информативных ключевых слов (см. табл. 1) показал, что основными исследовательскими темами, рассматриваемыми в публикациях по ОАК (особенно у пациентов среднего возраста) являются новые методы диагностики (рентгенография) и хирургии различных видов ОАК (запястье, пальцы и др.). Преимущественная встречаемость ОАК у женщин, наряду с тяжелыми нарушениями структуры связок, кости, переломами и хондрокальцинозом указывает на выраженные нарушения структуры соединительной ткани при ОАК, ассоциированные, в частности, с интенсификацией хронического воспаления. Последнее обуславливает важность использования противовоспалительных средств (глюкокортикоидов, НПВП, структурно-модифицирующих препаратов и др.). К структурно-модифицирующим препаратам, способствующим и снижению воспаления, и поддержке структуры

Таблица 1. Ключевые слова, достоверно ассоциированные с публикациями, анализирующими остеоартрит рук.
Table 1. Key words significantly associated with publications based on the analysis of hand osteoarthritis.

Ключевое слово (англ.) / Key word (Eng)	Ключевое слово (рус.) / Key words (Rus)	ν_1	ν_2	Динф / Dinf
Hand osteoarthritis	Остеоартрит рук	0,546	0,000	2738,0
Middle aged	Пациенты среднего возраста	0,514	0,116	2177,0
Surgery	Хирургия	0,356	0,087	1475,6
Diagnostic imaging	Диагностическое обследование	0,310	0,046	1416,9
Radiography	Рентгенография	0,232	0,015	1124,1
Bone	Кость	0,185	0,024	858,6
Wrist	Запястье	0,136	0,000	682,9
Finger	Палец	0,121	0,000	607,0
Aged 80	Старше 80 лет	0,147	0,036	604,4
Carpometacarpal	Карпометакарпальный	0,104	0,001	519,3
Tendon	Связки	0,072	0,017	299,3
Fractures	Переломы	0,054	0,010	236,9
Female	Женщины	0,042	0,005	197,1
Anti-inflammatory drugs	Противовоспалительные средства	0,029	0,012	80,6
Chondrocalcinosis	Хондрокальциноз	0,007	0,000	35,8
Immunohistochemistry	Иммуногистохимия	0,007	0,001	35,1
Glucocorticoids	Глюкокортикоиды	0,006	0,002	22,5

Примечание. ν_1 , ν_2 – частоты встречаемости ключевого слова в выборке абстрактов K^1 (абстракты по исследуемой теме) и в выборке абстрактов K^2 (контрольная выборка абстрактов), Динф – оценка значения информативности ключевого слова для различия выборок K^1 и K^2 ; порядок ключевых слов – по убыванию значений оценки информативности Динф.
Note. ν_1 , ν_2 – rate of occurrence of a key word in the sampling of abstracts K^1 (abstracts on the analyzed theme) and in the sampling of abstracts K^2 (control sampling of abstracts), Dinf – evaluation of the significance of the informativity of a key word for the differentiation of the samplings K^1 and K^2 ; word order – in the descending order of the informativity of Dinf.

соединительной ткани, относятся витамин D, хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС).

Заметим, что данный обзор касается вопросов фармакотерапии ОА кистей. В то же время в повседневной клинической практике не следует забывать о значительном наборе нефармакологических подходов к терапии: обучающих программ, методов когнитивно-поведенческой терапии (направленных на изменение реакций пациентов в ответ на боль), лечебной физкультуры, физиотерапии и др.

НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА КИСТЕЙ РУК / NON-STERIOD ANTIINFLAMMATORY DRUGS IN THE THERAPY OF HAND OSTEOARTHRITIS

Систематический обзор литературы по терапии ОАК указал на сопоставимость эффектов перорального и трансдермального применения НПВП. Однако меньшее количество побочных эффектов отмечается именно при трансдермальном применении НПВП, особенно у пациентов старше 75 лет [14]. Трансдермальное применение НПВП снижает потребность в пероральном приеме НПВП на 40% [15]. Обзор статей указал на достаточную эффективность местных форм НПВП в терапии боли при костно-мышечных заболеваниях [16].

В многоцентровом исследовании показана эффективность использования диклофенака для снижения выраженности болевого синдрома в терапии ОАК. Хотя трансдермальное применение НПВП приводило к повышению сухости кожи, наблюдалось существенно меньше осложнений со стороны ЖКТ, чем в случае приема *per os* [15].

Выбор НПВП для терапии ОАК существенно ограничен кардиотоксичностью ряда препаратов. Например, при наблюдениях пациентов со спондилоартритом (n=8140) без истории инфаркта миокарда (ИМ) прием диклофенака был ассоциирован с 3-кратным повышением риска ИМ (О.Ш. 3,32; 95% ДИ 1,57–7,03) [17]. Среди пациентов с ОА (n=24079) риск тромбоза увеличивался при приеме диклофенака (на 63%), ибупрофена (на 49%), рофекоксиба (44%) и, в меньшей степени, целекоксиба (30%) и мелоксикама (29%) [18]. Метаанализ 87 исследований подтвердил, что общий сердечнососудистый риск (в т.ч. цереброваскулярный) достоверно повышался при использовании таких НПВП, как рофекоксиб (ОР 1,39; 95% ДИ 1,31–1,47) и диклофенак (ОР 1,34; 95% ДИ 1,26–1,42) [19]. Заметим, что кроме кардиотоксичности, прием НПВП внутрь или парентерально характеризуется: 1) большей частотой язвочек желудка вследствие обеднения кровотока слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ; 2) перегрузкой системы цитохромов Р450 в печени (особенно у пациентов, бесконтрольно принимающих НПВП для снятия боли); 3) повышением артериального давления (вследствие дисбаланса синтеза простагландина и тромбосана) и 4) угнетением красного ростка костного мозга.

Мелоксикам, характеризующийся минимальной кардиотоксичностью при приеме внутрь, при трансдермальном применении еще более безопасен. Хемореактомный анализ показал, что при местном применении мелоксикама, в сравнении с другими НПВП, накапливается преимущественно в мышцах и в коже и, в гораздо меньшей степени, в тканях сердца, лимфоцитах, гонадах и хряще. Среди изученных НПВП мелоксикам показал наибольший дозозависимый противоотечный эффект и наименьшую степень влияния на метаболизм витаминов А, D, РР, В₆ [20]. Трансдермальное применение мелоксикама возможно при использовании препарата Амелотекс (гель), который показан для терапии ОА. При ОАК Амелотекс (гель) следует втирать в течение

2–3 мин. на чистую сухую кожу в области пораженных суставов рук.

ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЭСТРОГЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА КИСТЕЙ РУК / ESTROGEN-CONTAINING DRUGS IN THE THERAPY OF HAND OSTEOARTHRITIS

ОАК гораздо чаще встречается у женщин, особенно в период перименопаузы. Резкое снижение уровней эстрогенов повышает хроническое воспаление, в т.ч. в хрящевой и в соединительной ткани. Кроме того, рецепторы эстрогенов в хондроцитах способствуют репарации костной ткани, так что недостаток эстрогенов отрицательно влияет на целостность суставного хряща и повышает болевую чувствительность суставов. Клинико-эпидемиологические исследования показали, что более высокие уровни эндогенных эстрогенов соответствуют снижению риску ОАК [21]. В настоящее время, однако, не имеется фармакологически обоснованных клинических исследований влияния менопаузальной гормональной терапии (МГТ) на ОАК [22]. При планировании и проведении таких исследований следует учитывать, что трансдермальная МГТ моноэстрогенами позволяет существенно (более чем на 50%) снизить риск тромбозов, опухолей, атеросклероза, инсулинорезистентности, системного воспаления и желчекаменной болезни [23,24].

ВИТАМИН D И ОСТЕОАРТРИТ КИСТЕЙ РУК / VITAMIN D AND HAND OSTEOARTHRITIS

Снижение минеральной плотности кости (МПК) отягчает течение ОАК. Анализ стандартизированных рентгенограмм Копенгагенской когорты 3913 взрослых пациентов остеоартрита, средний возраст 60 лет (диапазон – 18–92), показал, что МПК снизилась как у мужчин, так и у женщин после 45 лет, но снижение плотности кости было более выражено у женщин. Было установлено, что МПК была ассоциирована с сужением суставной щели у женщин [25].

Витамин D, являясь основным регулятором костного метаболизма, способствует повышению МПК. Кроме того, витамин D, воздействуя на геном в других типах клеток, проявляет широкий круг внекостных эффектов, в т.ч. способствует поддержке структуры хряща, снижению хронического воспаления и боли [27] и риска опухолевых заболеваний [28]. Широкая распространенность дефицита витамина D среди россиян различных возрастов делает дотации витамина D важным резервом реабилитации пациентов с ОА [29].

Низкие уровни 25(ОН)D в крови ассоциированы с более высоким риском ОАК у пожилых (n=2756; 40,7% мужчин; 74±7 лет). По сравнению с квартилем пациентов с наиболее высокими значениями 25(ОН)D, у пациентов в самом низком квартиле значений 25(ОН)D (менее 15 нг/мл) риск ОАК был выше на 26% (О.Ш. 1,26; 95% ДИ 1,15–1,38), а риск болей при ОАК – на 18% выше (ОР 1,18; 95% ДИ 1,06–1,32) [30].

Уровни 25(ОН)D ассоциированы с интенсивностью артралгии. У пациентов с остеоартрозом коленного сустава (n=340) нормальная обеспеченность витамином D (25(ОН)D>30 нг/мл) соответствует снижению деградации хрящевой ткани, синовиита и дисфункции по шкале WOMAC [31]. Кросс-секционное исследование показало, что дефицит витамина D ассоциирован с усилением нейропатической боли у пациентов с ревматоидным артритом (РА, n=93); установлена отрицательная корреляция между 25(ОН)D и оценкой невропатической боли по шкале LANSS (p=0,001). При этом распространенность болевого синдрома была в 5,8 раза выше у пациентов с дефицитом витамина D в сыворотке крови (<20 нг/мл), чем у пациентов с достаточной обеспеченностью

витамином (>30 нг/мл). Более того, уровень 25(OH)D в крови являлся информативным предиктором наличия болевого синдрома при РА (площадь под кривой AUC=0,71), что указывает на необходимость скрининга пациентов с РА на дефицит витамина D [32]. Систематический анализ 11 исследований (n=5137) подтвердил, что дефицит витамина D (<20 нг/мл) ассоциирован с прогрессированием остеоартрита коленного сустава (ОА), подтвержденного рентгенологически [33].

Прием витамина D (40000 МЕ/нед., то есть 5700 МЕ/сут., 6 мес.) пациентами с остеоартритом уменьшал боль по шкале ВАШ (p=0,002), улучшал качество жизни по шкале SF-12 (p=0,005), показатели динамометрии и физическую работоспособность, особенно у пациентов с недостаточностью витамина D (<30 нг/мл, n=175) [34]. Метаанализ четырех рандомизированных исследований пациентов с остеоартритом коленного сустава (n=1136) подтвердил, что добавки 2000 МЕ/сут. витамина D значительно снижали боль по шкале WOMAC [35].

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ И ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТ / CHONDROITIN SULFATE AND GLUCOSAMINE SULFATE

Остеартрит рук является следствием нарушения метаболизма и повышения воспаления хрящевой, соединительной и мышечной тканей. Поэтому важным компонентом терапии ОАК является использование хондропротекторов ХС и ГС, которые проявляют реконструктивное и противовоспалительное действие на хрящевую ткань. Молекулярные механизмы осуществления противовоспалительных эффектов ХС/ГС включают взаимодействие с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов и других видов клеток, которые приводят к ингибированию транскрипционного фактора NF-κB, стимулирующего синтез провоспалительных цитокинов [36,37]. Молекула ГС также может дозозависимо снижать экспрессию около 100 генов, кодирующих различные факторы воспаления (в частности, вовлеченные в каскад NF-κB) [38].

Отметим, что клинические рекомендации международных ассоциаций, связанные с терапией ОАК, выделяют хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат, прежде всего, как потенциальные терапевтические стратегии для купирования болевого синдрома [39,40].

Клинические исследования показали эффективность использования ХС и ГС при ОАК. Прием ХС в течение трех лет привел к снижению риска развития эрозивного остеоартрита рук, подтвержденного данными рентгенографии [41]. Лечение остеоартрита кисти ХС+ГС в течение 12 мес. снижало балл боли по ВАШ, уровни маркера дегградации хряща (С-концевые тепепептиды коллагена II, cCTX-II) и маркера дегградации кости (С-концевые тепепептиды коллагена I, cCTX-I) в хряще, рентгенологический балл (суммарный балл по Келлгрэну-Лоуренсу для рук), что указывало на снижение прогрессии патологии при использовании ХС и ГС [42].

У пациентов с рентгенологически подтвержденным ОАК, испытывающих боль (40 мм по ВАШ, n=162), терапия стандартизированной формой ХС (800 мг/сут., 6 мес.) способствовала снижению боли и улучшению двигательной функции суставов. По сравнению с плацебо у пациентов, получавших ХС, наблюдалось значительно более выраженное снижение боли в руках (-8,7 мм по шкале ВАШ; p=0,016). Дисфункция суставов кистей рук также значительно снижалась по сравнению с плацебо (-2,14 балла функционального индекса остеоартрита кисти FHOA; p=0,008), наряду со снижением продолжительности утренней скованности (-5,1 мин; p=0,031). Достоверные положительные изменения клинической картины были достигнуты только через 3 мес. терапии. Подчеркнем, что описанные результаты были получены при использовании

высокоочищенной фармацевтической субстанции ХС [43].

Ретроспективное исследование применения микрокристаллического ГС (1500 мг/сут., 6 мес.) указало на более выраженное уменьшение боли и улучшение функций руки у пациентов с ОАК (n=108) по сравнению со стандартной терапией. У пациентов, получавших ГС, отмечено значительное снижение боли по ВАШ и по функциональному индексу остеоартрита кисти FHOA по сравнению с контрольной группой. Кроме того, включение ГС в комплексную терапию ОАК с улучшением показателей анкеты NAQ для оценки состояния здоровья, достоверным снижением потребления парацетамола и НПВП. При применении ГС не отмечено побочных эффектов [44].

Терапия ОАК лекарственными препаратами ХС/ГС может сочетаться с использованием НПВП. В группе пациентов с эрозивным ОАК, получавших 800 мг/сут. ХС перорально и 500 мг/сут. напроксена в течение двух лет, отмечено рентгенологически подтвержденное снижение прогрессирования эрозии суставов (p<0,05) и меньше число пораженных суставов кистей рук по сравнению с группой пациентов, принимающих только напроксен [45]. Дифференциальный хемореатомный анализ ГС и ряда НПВП (кеторолак, нимесулид, диклофенак, мелоксикам, декскетопрофен, цефекоксид, эторикоксид) показал, что наиболее эффективным противовоспалительным синергистом ГС (с точки зрения ингибирования метаболизма простагландинов и лейкотриенов, NF-κB, матриксных металлопротеиназ) является декскетопрофен, и, в меньшей степени, кеторолак [46].

В целом результаты настоящего анализа показывают, что пациентам с ОАК, помимо общих рекомендаций по образу жизни (оптимальный двигательный режим, избегать переохлаждения и травматизации суставов, нормализация диеты для снижения избыточного веса и др.), следует использовать специальные «структурно-модифицирующие препараты», в т.ч. витамин D₃ (холекальциферол, 3000–4000 МЕ/сут.) и ХС/ГС. Для женщин в перименопаузе, нуждающихся в менопаузальной гормональной терапии, могут быть использованы трансдермальные формы эстрогенов. В период обострения ОАК, помимо нормализации биомеханики (фиксация сустава ортезом и др.) и использования трансдермальных НПВП, рекомендуется сочетанное использование инъекционных форм ХС и ГС (табл. 2).

Формы ХС/ГС с высокой степенью фармацевтической стандартизации могут использоваться в терапии ОАК посредством внутримышечного введения. В исследовании [47] пациенты были разделены на две группы. В первой группе (n=40; возраст – 62,2±3,4 года) участники получали стандартизированную форму ХС в/м (препарат Хондрогард (Сотекс), 25 инъекций, фармакопейная субстанция CS-Bioactive®, Биоиберика С.А.У., Испания) и проходили курс лечебной физкультуры для кистей рук под руководством инструктора. Во второй группе (n=28; возраст – 61,7±6,5 года) пациенты получали магнитотерапию кистей рук и НПВП. Через три недели терапии динамика снижения боли в суставах была более выражена в 1-й группе (снижение балла ВАШ от 69,1±2,83 до 42,6±1,16; p<0,005), чем во 2-й группе (снижение ВАШ от 71,1±2,15 до 57,14±1,96 мм; p<0,05 по сравнению с 1-й группой). Через 3 мес. после начала терапии стандартизированной формой ХС была отмечена еще более выраженная положительная динамика (1-я группа: 36,4±2,96 мм; 2-я: 62,8±3,26 мм; p<0,001). В первой группе отмечалось более выраженное уменьшение длительности утренней скованности в кистях и повышение силы сжатия кисти рук, чем во второй группе.

Также в динамике лечения у пациентов обеих групп оценивали дефильтрацию и припухлость суставов в баллах. До лечения эти показатели в группах были в группе 1 – отечность и дефильтрация 1,92±0,35, балла, в группе 2 – 2,14±0,11 соответственно и достоверно

не отличались; $p > 0,005$. Через три недели лечения в группе 1, получавшей Хондрогард в комбинации с физическими упражнениями, отмечалась значимая положительная динамика, дефигурация и припухлость дистальных суставов уменьшилась и составила $0,92 \pm 0,62$ балла; $p < 0,005$. У пациентов группы 2, пролеченных НПВС и магнитотерапией, отечность и дефигурация уменьшились, но не так существенно, составив $1,78 \pm 0,28$ балла; $p > 0,005$. Оценка данных показателей через три месяца лечения показала, что в первой группе эффект лечения сохранился и припухлость и дефигурация продолжали уменьшаться ($0,84 \pm 0,54$); $p < 0,005$, тогда как во второй группе данный показатель не существенно, но увеличился ($1,92 \pm 0,44$); $p > 0,005$. Побочные эффекты терапии не были отмечены ни в одной из групп [48].

Комбинированное применение фармацевтически стандартизированных форм ХС и ГС в период обострения позволяет достичь более стойкой ремиссии ОА. Важным доводом в пользу комбинации «ХС+ГС» служат результаты фармакопротеомного [38] и хемотранскриптомного исследований [36,37], указывающие не только на ингибирование ХС/ГС провоспалительных белков, но и на снижение транскрипции соответствующих генов на фоне сочетанной терапии «ХС+ГС».

Для терапии ОАК в период обострения может быть применена интермиттирующая схема парентерального введения ХС и ГС, апробированная при ОА коленного сустава. Схема включает назначение ХС в виде Хондрогарда по 2,0 мл (200 мг) в/м через день № 20 и ГС в виде Сустагарда Артро (фармакопейная субстанция Биоиберики С. А.У., Испания (Сотекс)) 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, 3, 5-й и т.д. день – ХС; 2, 4, 6-й и т.д. день – ГС. Парентеральная интермиттирующая терапия ХС и ГС в совокупности с ежедневной ходьбой и индивидуальным комплексом физических упражнений в течение 6 нед. позволяет купировать боль в коленных суставах на 62%, что превосходит эффект традиционной (амбулаторной) терапии НПВП на 22% [49].

По аналогии с клиническим алгоритмом ESCEO (2019) по ведению пациентов с ОА коленных суставов, а также с учетом представленных выше сведений, следует рассмотреть терапию фармацевтическими субстанциями ХС и ГС, в качестве базисной терапии, то есть пролонгировать терапию в период ремиссии с целью профилактики обострений болевого синдрома. Кроме того, для пациентов старших возрастных групп это имеет особое значение с точки зрения влияния ХС и ГС на функциональный статус мышечной ткани, на возможности

Таблица 2. Подходы к терапии и рекомендации по их использованию у пациентов с остеоартритом кисти.
Table 2. Approaches to the therapy and recommendations on their application in patients with hand osteoarthritis.

Подход к терапии / Therapeutic approach	Обострение боли / Acute period	Период ремиссии, профилактика обострений / Remission period, preventive measures
Обучение пациентов, комплекс упражнений / Education of patients, complex of exercises	Обсудить с реабилитологом / Discuss with recreation therapist	Всем / All
Ортезирование кисти / Hand orthosis	По показаниям / When indicated	По показаниям / When indicated
Физиотерапия / Physiotherapy	По показаниям / When indicated	Бальнеологические процедуры / Balneological procedures
Трансдермальные формы НПВП / Transdermal forms of NSAID	Всегда / Always	Не назначать / Do not indicate
Системные формы НПВП / Systemic forms of NSAID	По показаниям, с учетом противопоказаний / When indicated considering contraindications	Не назначать / Do not indicate
Парентеральная форма хондроитин сульфата / Parenteral form of chondroitin sulfate	Часто / Often	Редко / Seldom
Парентеральная форма глюкозамин сульфата / Parenteral form of glucosamine sulfate	Часто / Often	Сомнительно / Questionable
Пероральная форма хондроитин сульфата / Per oral form of chondroitin sulfate	Редко / Seldom	Часто / Often
Пероральная форма глюкозамин сульфата / Per oral form of glucosamine sulfate	Редко / Seldom	Часто, 1500 мг в сутки / Often, 1500 mg/day
Витамин D / Vitamin D	Всем / All	Всем / All
ЗГТ (трансдермальные эстрогеновые гели) / HRT (transdermal estrogen gels)	Не применимо / Not applicable	По показаниям / When indicated
Диета (рыба, авокадо, ограничение калорийности), микронутриенты, пре- и пробиотики / Diet (fish, avocado, limitation of calorific value), micronutrients, prebiotics and probiotics	Всем / All	Всем / All
Трансдермальные формы лидокаина, капсаицина / Transdermal forms of lidocaine, capsaicin	При нейропатической боли / In cases of neuropathic pain	Не назначать / Do not indicate
Консультация ортопеда / Consult orthopedist	При невозможности купировать боль в течение 3–6 мес. / If pains did not resolve in 3–6 months	При выраженных ограничениях функции / In patients with expressed functional disturbances
Консультация невролога / Consult neurologist	Паттерны нейропатической боли / Patterns of neuropathic pain	Нет необходимости / Not necessary

стимуляции дифференцировки миоцитов и удлинения жизненного цикла фибробластов мышц [50].

О ДРУГИХ СРЕДСТВАХ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА КИСТЕЙ РУК / OTHER PHARMACOTHERAPEUTIC MEANS OF HAND OSTEOARTRITIS THERAPY

Более редкие клинические ситуации могут потребовать назначения иных средств, эффективность которых показана в ряде исследований. К ним относятся: дулоксетин при наличии психогенного компонента боли, местные инъекции глюкокортикостероидов при неэффективности иных методов обезболивания, ацетоминофен при противопоказаниях к НПВП и не достаточной эффективности местных форм НПВП, ХС и ГС, колхицин в редких случаях при недостаточной эффективности иных препаратов [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В идеале терапия ОАК должна уменьшить клинические проявления симптомов болезни, улучшить качество жизни и

остановить прогрессию остеоартрита. Симптом-модифицирующие препараты (НПВП, анальгетики) позволяют во многом контролировать болевой и отечный симптомы ОАК. По сравнению с таблетированными формами НПВП, трансдермальные формы (Амелотекс и др.) характеризуются схожей эффективностью и более высокой безопасностью. Структурно-модифицирующие препараты (фармацевтические формы ХС и ГС, витамин D₃, у женщин в перименопаузе – трансдермальные эстрогены) снижают хроническое воспаление, стимулируют восстановление хрящевой ткани и способствуют поддержанию длительной ремиссии у пациентов с ОА кисти. Эффекты терапии структуро-модифицирующими препаратами потенцируются соблюдением оптимального двигательного режима (в т.ч. специальная гимнастика для рук) и адекватной диеты. Пациентам с ОАК необходимо исключить кондитерские и колбасные изделия, красное мясо, пиво, виноградное вино и коньяк, пересоленную пищу, напитки типа «кола» и др. Рекомендуется ежедневное потребление свежих овощей (огурцы, кабачки), круп (гречка, перловка, пшено, красный рис, киноа и др.), паровой и запеченной рыбы, отварной курятины/ индюшатины, хлеба из муки грубого помола, авокадо (3–5 раз/ нед.), груш, слив, арбузов, дынь.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Van Linthoudt D., Gabay C., So A.K. L'arthrose érosive des. *Rev Med Suisse*. 2013 Mar 13; 9 (377): 569–70, 572, 574–5.
2. Erickson J.M., Messer T.M. Glucosamine and chondroitin sulfate treatment of hand osteoarthritis. *J Hand Surg Am*. 2013 Aug; 38 (8): 1638–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.05.017>.
3. Reginato A.M., Riera H., Vera M., Torres A.R., Espinosa R., Esquivel J.A., Felipe O.J., Blas J.R., Rillo O., Papasidero S., Souto R., Rossi C., Molina J.F., Ballesteros F., Radrigan F., Guibert M., Chico A., Gil M.L., Camacho W., Urioste L., Garcia A.K., Iraheta I., Gutierrez C.E., Duarte M., Castaneda O., Coimbra I., Munoz Louis R., Reveille J., Quintero M. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol*. 2015 Dec; 21 (8): 391–7.
4. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., Croxford R., Stanaitis I., Hawker G.A. 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. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.024>.
5. Loef M., Damman W., de Mutsert R., Rosendaal F. R., Kloppenburg M. Health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis from the general population and the outpatient clinic. *The Journal of Rheumatology, jrheum*. 2019; 190781. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190781>.
6. Moe R.H., Grotle M., Kjekken I., Hagen K.B., Kvien T.K., Uhlig T. Disease impact of hand OA compared with hip, knee and generalized disease in specialist rheumatology health care. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013; 52: 189–96.
7. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лила А.М., Лиманова О.А. Систематический анализ молекулярной патофизиологии тендовагинита: перспективность применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (2): 64–71. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-64-71>.
8. Fung B.W., Tang C.Y., Fung B.K. Does aging matter? The efficacy of carpal tunnel release in the elderly. *Arch Plast Surg*. 2015 May; 42 (3): 278–81. <http://dx.doi.org/10.5999/aps.2015.42.3.278>.
9. Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., Ravi V, Hunter D.J. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Feb; 52 (3): 167–175. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-097333>.
10. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognit. Image Anal*. 2013; 23: 319–327. <https://doi.org/10.1134/S10546661813020156>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basias of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015; 25 (4): 577–587. <https://doi.org/10.1134/S10546661815040252>.
12. Торшин И.Ю., Громова О.А. Экспертный анализ данных в молекулярной фармакологии. 2012; 748 с.
13. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011; 21 (4): 652–662.
14. Roth S.H., 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.
15. Rannou F., Pelletier J.P., 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): 18–21. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.007>.
16. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22; 4 (4): CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.
17. Dubreuil M., Louie-Gao Q., Peloquin C.E., Choi H.K., Zhang Y., Neogi T. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug; 77 (8): 1137–1142. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213089>.
18. Lee T., Lu N., Felson D.T. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology* 2016; 55: 1099–105.
19. Martín Arias L.H., Martín González A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jan; 59 (1): 55–73. <https://dx.doi.org/10.1002/jcph.1302>.
20. Торшин И.Ю., Громова О.А., Гришина Т.П., Семенов В.А. Хемореактомное профилирование применения мелоксикама, диклофенака, ибупрофена, кетопрофена, нимесулида,

- дексетопрофена в трансдермальных формах. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12 (5): 12–22.
21. Altman R.D. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 2010 Sep 1; 27 (9): 729–45. <https://doi.org/10.2165/11539010-000000000-00000>.
22. Watt F.E. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 Jan; 83: 13–8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.007>.
23. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Лиманова О.А., Серов В.Н. Молекулярно-фармакологические механизмы стимуляции гиперкоагуляции препаратами пероральных и трансдермальных эстрогенов. *Гинекология*. 2014; 16 (2): 22–28.
24. Sweetland S., Beral V., Balkwill A., Liu B., Benson V.S., Canonico M., Green J., Reeves G.K. Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov; 10 (11): 2277–86. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x>.
25. Jacobsen S., Jensen T.W., Bach-Mortensen P., Hyldstrup L., Sonne-Holm S. 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. <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318038d34a>.
26. Громова О.А., Торшин И. Ю. Витамин D. Смена парадигмы. Под ред. Е. И. Гусева, И. Н. Захаровой. М. 2017; 568 с.
27. Громова О.А., Торшин И.Ю., Спиричев В.Б. Полногеномный анализ сайтов связывания рецептора витамина D указывает на широкий спектр потенциальных применений витамина D в терапии. *Медицинский совет*. 2016; 1: 12–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21>.
28. Торшин И.Ю., Громова О.А., Фролова Д.Е., Гришина Т.Р., Лапочкина Н.П. 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.
29. Лиманова О.А., Торшин И.Ю., Сардарян И.С., Калачева А.Г., Хабарпасhev A., Karpuchin D., Kudrin A., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Белинская А.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Федотова Л.Э., Рудаков К.В., Громова О.А. Обеспеченность микронутриентами и женское здоровье: интеллектуальный анализ клинико-эпидемиологических данных. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014; 13 (2): 5–15.
30. Veronese N., Maggi S., Noale M., De Rui M., Bolzetta F., Zambon S., Corti M.C., Sartori L., Musacchio E., Baggio G., Perissinotto E., Crepaldi G., Manzato E., Sergi G. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Osteoarthritis in Older People: The Progetto Veneto Anziani Study. *Rejuvenation Res*. 2015 Dec; 18 (6): 543–53. <https://dx.doi.org/10.1089/rej.2015.1671>.
31. Zheng S., Jin X., Cicuttini F., Wang X., Zhu Z., Wluka A., Han W., Winzenberg T., Antony B., Aitken D., Blizzard L., Jones G., Ding C. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med*. 2017 Oct; 130 (10): 1211–1218. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.038>.
32. Yesil H., Sungur U., Akdeniz S., Gurer G., Yalcin B., Dundar U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2018 Feb; 21 (2): 431–439. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13160>.
33. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.05.012>.
34. Manoy P., Yuktanandana P., Tanavalee A., Anomasiri W., Ngarmukos S., Tanpowpong T., Honsawek S. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients*. 2017 Jul 26; 9 (8). <https://doi.org/10.3390/nu9080799>.
35. Gao X.R., Chen Y.S., Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2017 Oct; 46: 14–20.
36. Лиля А.М., Торшин И.Ю., Громова О.А. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 184–191. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043>.
37. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Громов А.Н. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018; 10 (2): 38–44. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-38-44>.
38. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиля А.М., Наумов А.В., Сорокина М.А., Рудаков К.В. Результаты постгеномного анализа молекулы глюкозамина сульфата указывают на перспективы лечения коморбидных заболеваний. *Современная ревматология*. 2018; 12 (4): 129–136. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-129-136>.
39. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (3): 377–388. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062091>.
40. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J., Callahan L., Copenhaber C., Dodge C., Felson D., Gellar K., Harvey W.F., Hawker G., Herzig E., Kwoh C.K., Nelson A.E., Samuels J., Scanzello C., White D., Wise B., Altman R.D., DiRenzo D., Fontanarosa J., Giradi G., Ishimori M., Misra D., Shah A.A., Shmagel A.K., Thoma L.M., Turgunbaev M., Turner A.S., Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72: 220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
41. Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 Jun; 21 (3): 231–3. <https://doi.org/10.1007/s10067-002-8290-7>.
42. Scarpellini M., Lurati A., Vignati G., Marrazza M.G., Telese F., Re K., Bellistri A. Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the “Magenta osteoarthritis study”. *J Orthop Traumatol*. 2008 Jun; 9 (2): 81–7. <https://doi.org/10.1007/s10195-008-0007-5>.
43. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., Kolo F., Finckh A. 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. <https://doi.org/10.1002/art.30574>.
44. Tenti S., Giordano N., Mondanelli N., Giannotti S., Maheu E., Fioravanti A. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32 (6): 1161–1172. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-019-01305-4>.
45. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12013151>.
46. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Наумов А.В., Рейер И.А., Каратеев А.Е. Дифференциальный хемотректозный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*. 2018; 12 (2): 36–43. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43>.

47. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Сулова Е.Ю. Применение инъекционной формы хондроитина сульфата в комбинации с дозированной физической нагрузкой для лечения пациентов с остеоартритом суставов кистей. *Современная ревматология*. 2020; 14 (3): 79–83. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-79-83>.
48. Васильева Л.В., Евстратова Е. Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Барсукова Н.А. «Ступенчатая» терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе. *Современная ревматология*. 2017; 11 (3): 77–80. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-77-80>
49. Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *РМЖ*. 2018; 4 (II): 47–54.
50. Takeuchi S., Nakano S.-I., Nakamura K., Ozoe A., Chien P., Yoshihara H., Nishihara M. Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues. *Experimental Cell Research*. 2016; 347 (2): 367–377.

REFERENCES:

1. Van Linthoudt D., Gabay C., So A.K. L'arthrose érosive des. *Rev Med Suisse*. 2013 Mar 13; 9 (377): 569–70, 572, 574–5.
2. Erickson J.M., Messer T.M. Glucosamine and chondroitin sulfate treatment of hand osteoarthritis. *J Hand Surg Am*. 2013 Aug; 38 (8): 1638–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.05.017>.
3. Reginato A.M., Riera H., Vera M., Torres A.R., Espinosa R., Esquivel J.A., Felipe O.J., Blas J.R., Rillo O., Papisidero S., Souto R., Rossi C., Molina J.F., Ballesteros F., Radrigan F., Guibert M., Chico A., Gil M.L., Camacho W., Urioste L., Garcia A.K., Iraheta I., Gutierrez C.E., Duarte M., Castaneda O., Coimbra I., Munoz Louis R., Reveille J., Quintero M. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol*. 2015 Dec; 21 (8): 391–7.
4. Kendzerska T., Jüni P., King L.K., Croxford R., Stanaitis I., Hawker G.A. 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. <http://doi.org/10.1016/j.joca.2017.07.024>.
5. Loef M., Damman W., de Mutsert R., Rosendaal F. R., Kloppenburg M. Health-related quality of life in patients with hand osteoarthritis from the general population and the outpatient clinic. *The Journal of Rheumatology, jrheum*. 2019; 190781. <https://doi.org/10.3899/jrheum.190781>.
6. Moe R.H., Grotle M., Kjekken I., Hagen K.B., Kvien T.K., Uhlig T. Disease impact of hand OA compared with hip, knee and generalized disease in specialist rheumatology health care. *Rheumatol Oxf Engl*. 2013; 52: 189–96.
7. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Limanova O.A. Systematic analysis of the molecular pathophysiology of tenosynovitis: promise for using chondroitin sulfate and glucosamine sulfate. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020; 12 (2): 64–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-2-64-71>.
8. Fung B.W., Tang C.Y., Fung B.K. Does aging matter? The efficacy of carpal tunnel release in the elderly. *Arch Plast Surg*. 2015 May; 42 (3): 278–81. <http://dx.doi.org/10.5999/aps.2015.42.3.278>.
9. Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., Ravi V., Hunter D.J. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Feb; 52 (3): 167–175. <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-097333>.
10. Torshin I.Y. Optimal dictionaries of the final information on the basis of the solvability criterion and their applications in bioinformatics. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2013; 23: 319–327. <https://doi.org/10.1134/S1054661813020156>.
11. Torshin I.Yu., Rudakov K.V. On the theoretical basis of the metric analysis of poorly formalized problems of recognition and classification. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2015; 25 (4): 577–587. <https://doi.org/10.1134/S1054661815040252>.
12. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Expert data analysis in molecular pharmacology. 2012; 748 p. (in Russ).
13. Torshin I.Y. The study of the solvability of the genome annotation problem on sets of elementary motifs. *Pattern Recognition and Image Analysis (Advances in Mathematical Theory and Applications)*. 2011; 21 (4): 652–662.
14. Roth S.H., 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.
15. Rannou F., Pelletier J.P., 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): 18–21. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.007>.
16. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22; 4 (4): CD007400. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007400.pub3>.
17. Dubreuil M., Louie-Gao Q., Peloquin C.E., Choi H.K., Zhang Y., Neogi T. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug; 77 (8): 1137–1142. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213089>.
18. Lee T., Lu N., Felson D.T. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs correlates with the risk of venous thromboembolism in knee osteoarthritis patients: a UK population-based case-control study. *Rheumatology*. 2016; 55: 1099–105.
19. Martín Arias L.H., Martín González A., Sanz Fadrique R., Vazquez E.S. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jan; 59 (1): 55–73. <https://dx.doi.org/10.1002/jcph.1302>.
20. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Grishina T.R., Semenov V.A. Chemoreactom profiling of the use of meloxicam, diclofenac, ibuprofen, ketoprofen, nimesulide, dextketoprofen in transdermal forms. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020; 12 (5): 12-22 (in Russ).
21. Altman R.D. Pharmacological therapies for osteoarthritis of the hand: a review of the evidence. *Drugs Aging*. 2010 Sep 1; 27 (9): 729–45. <https://doi.org/10.2165/11539010-000000000-00000>.
22. Watt F.E. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2016 Jan; 83: 13–8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.007>.
23. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K., Limanova O.A., Serov V.N. Molecular-pharmacological mechanisms of stimulation of hypercoagulation by preparations of oral and transdermal estrogens. *Gynecology*. 2014; 16 (2): 22–28 (in Russ).
24. Sweetland S., Beral V., Balkwill A., Liu B., Benson V.S., Canonico M., Green J., Reeves G.K. Million Women Study Collaborators. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost*. 2012 Nov; 10 (11): 2277–86. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04919.x>.
25. Jacobsen S., Jensen T.W., Bach-Mortensen P., Hyldstrup L., Sonne-Holm S. 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. <https://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318038d34a>.
26. Gromova O.A., Torshin I. Yu. Vitamin D. Paradigm change; ed. E. I. Guseva, I. N. Zakharova. Moscow. 2017; 568 p. (in Russ.).
27. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Spirichev V.B. Genome-wide analysis of vitamin D receptor binding sites indicates a wide range of potential therapeutic uses for vitamin D. *Medical advice*. 2016; 1: 12–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-1-12-21> (in Russ.).
28. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Frolova D.E., Grishina T.R., Lapochkina N.P. Dose-dependent chemotranscriptomics analysis of the differential effects of vitamin D₃ on gene expression in human neuronal progenitor cells NPC and in MCF7 tumor cells. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 2018; (2): 35–51. (In Russ.).
29. Limanova O.A., Torshin I.YU., Sardaryan I.S., Kalacheva A.G., Hababpashev A., Karpuchin D., Kudrin A., Yudina N.V., Yegorova Ye.YU., Belinskaya A.YU., Grishina T.R., Gromov A.N., Fedotova L.E., Rudakov K.V., Gromova O.A. Micronutrient provision and women's health: intellectual analysis of clinicoepidemiological data. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2014; 13 (2): 5–15. (in Russ.).
30. Veronese N., Maggi S., Noale M., De Rui M., Bolzetta F., Zambon S., Corti M.C., Sartori L., Musacchio E., Baggio G., Perissinotto E., Crepaldi G., Manzato E., Sergi G. Serum 25-Hydroxyvitamin D and Osteoarthritis in Older People: The Progetto Veneto Anziani Study. *Rejuvenation Res*. 2015 Dec; 18 (6): 543–53. <https://dx.doi.org/10.1089/rej.2015.1671>.
31. Zheng S., Jin X., Cicuttini F., Wang X., Zhu Z., Wluka A., Han W., Winzenberg T., Antony B., Aitken D., Blizzard L., Jones G., Ding C. Maintaining Vitamin D Sufficiency Is Associated with Improved Structural and Symptomatic Outcomes in Knee Osteoarthritis. *Am J Med*. 2017 Oct; 130 (10): 1211–1218. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.038>.
32. Yesil H., Sungur U., Akdeniz S., Gurer G., Yalcin B., Dundar U. Association between serum vitamin D levels and neuropathic pain in rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2018 Feb; 21 (2): 431–439. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.13160>.
33. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jcot.2018.05.012>.
34. Manoy P., Yuktanandana P., Tanavalee A., Anomasiri W., Ngarmukos S., Tanpowpong T., Honsawek S. Vitamin D Supplementation Improves Quality of Life and Physical Performance in Osteoarthritis Patients. *Nutrients*. 2017 Jul 26; 9 (8). <https://doi.org/10.3390/nu9080799>.
35. Gao X.R., Chen Y.S., Deng W. The effect of vitamin D supplementation on knee osteoarthritis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Surg*. 2017 Oct; 46: 14–20.
36. Lila A.M., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020;13(2):184-191. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043>.
37. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Gromov A.N. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018; 10 (2): 38–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2018-2-38-44>.
38. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Lila A.M., Naumov A.V., Sorokina M.A., Rudakov K.V. The results of postgenomic analysis of a glucosamine sulfate molecule indicate the prospects of treatment for comorbidities. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(4):129-136. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-4-129-136>.
39. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2007; 66 (3): 377–388. <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2006.062091>.
40. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C., Oatis C., Guyatt G., Block J., Callahan L., Copenhaer C., Dodge C., Felson D., Gellar K., Harvey W.F., Hawker G., Herzig E., Kwoh C.K., Nelson A.E., Samuels J., Scanzello C., White D., Wise B., Altman R.D., DiRenzo D., Fontanarosa J., Giradi G., Ishimori M., Misra D., Shah A.A., Shmagel A.K., Thoma L.M., Turgunbaev M., Turner A.S., Reston J. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72: 220–233. <https://doi.org/10.1002/art.41142>.
41. Verbruggen G., Goemaere S., Veys E.M. Systems to assess the progression of finger joint osteoarthritis and the effects of disease modifying osteoarthritis drugs. *Clin Rheumatol*. 2002 Jun; 21 (3): 231–3. <https://doi.org/10.1007/s10067-002-8290-7>.
42. Scarpellini M., Lurati A., Vignati G., Marrazza M.G., Telese F., Re K., Bellistri A. Biomarkers, type II collagen, glucosamine and chondroitin sulfate in osteoarthritis follow-up: the “Magenta osteoarthritis study”. *J Orthop Traumatol*. 2008 Jun; 9 (2): 81–7. <https://doi.org/10.1007/s10195-008-0007-5>.
43. Gabay C., Medinger-Sadowski C., Gascon D., Kolo F., Finckh A. 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. <https://doi.org/10.1002/art.30574>.
44. Tenti S., Giordano N., Mondanelli N., Giannotti S., Maheu E., Fioravanti A. A retrospective observational study of glucosamine sulfate in addition to conventional therapy in hand osteoarthritis patients compared to conventional treatment alone. *Aging Clin Exp Res*. 2020; 32 (6): 1161–1172. <https://dx.doi.org/10.1007/s40520-019-01305-4>.
45. 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12013151>.
46. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., Reier I.A., Karateev A.E. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Modern Rheumatology Journal*. 2018; 12 (2): 36–43. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-36-43>.
47. Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Suslova E.Yu. The use of injectable chondroitin sulfate in combination with dosed physical exercise for the treatment of patients with hand osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(3):79-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-3-79-83>.
48. Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Nikitin A.V., et al. Step-by-step therapy with chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in an outpatient setting. *Modern Rheumatology Journal*. 2017; 11 (3): 77–80 (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-3-77-80>.
49. Naumov A.V., Sharov M.N., Khovasova N.O., Prokofieva Yu.S. The results of the use of the intermittent scheme of parenteral administration of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate in the initial therapy of chronic pain in the joints and back in comorbid patients. *RMZH* 2018; 4 (II): 47-54 (In Russ.).
50. Takeuchi S., Nakano S.-I., Nakamura K., Ozoe A., Chien P., Yoshihara H., Nishihara M. Roles of chondroitin sulfate proteoglycan 4 in fibrogenic/adipogenic differentiation in skeletal muscle tissues. *Experimental Cell Research*. 2016; 347 (2): 367–377.

Сведения об авторах:

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., проф., в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS Researcher ID: J-4946-2017; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833; eLIBRARY ID: 94901. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS Researcher ID: C-7683-2018; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114; eLIBRARY ID: 54104.

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., профессор, зав. лабораторией заболеваний костно-мышечной системы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; РИНЦ SPIN-код 4763-9738; eLIBRARY ID: 393279.

Васильева Людмила Валентиновна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>; РИНЦ SPIN-код: 7341-8250.

Евстратова Елизавета Фёдоровна – д.м.н., доцент, кафедры пропедевтики ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>; РИНЦ SPIN-код: 4293-3559; eLIBRARY ID: 647774.

Громов Андрей Николаевич – инженер-исследователь Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН; Центр хранения и анализа больших данных, МГУ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>; Scopus Author ID: 7102053964; WoS Researcher ID: C-7476-2018; РИНЦ SPIN-код: 8034-7910; eLIBRARY ID: 15082.

About the authors:

Olga A. Gromova – MD, Dr Sci Med, Professor, Senior Researcher, Scientific Director of the Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Scopus Author ID: 7003589812; WoS Researcher ID: J-4946-2017; RSCI SPIN-code: 6317-9833; eLIBRARY ID: 94901. E-mail: unesco.gromova@gmail.com.

Ivan Yu. Torshin – MD, PhD, Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; Scopus Author ID: 7003300274; WoS Researcher ID: C-7683-2018; RSCI SPIN-code: 1375-1114; eLIBRARY ID: 54104.

Anton V. Naumov – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the laboratory of diseases of the musculoskeletal system of the Russian gerontological scientific clinical center, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; RSCI SPIN-code: 4763-9738; eLIBRARY ID: 393279.

Lyudmila V. Vasilyeva – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of propaedeutics of internal diseases, Burdenko State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9900-556X>; RSCI SPIN-code: 7341-8250.

Yelizaveta F. Yevstratova – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of propaedeutics of internal diseases, Burdenko State Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9343-6222>; RSCI SPIN-code 4293-3559; eLIBRARY ID: 647774.

Andrey N. Gromov – research engineer of the Federal Research Center Computer Sciences and Control, Russian Academy of Sciences; Researcher of the Center for Big Data Analysis, Moscow State University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7507-191X>; Scopus Author ID: 7102053964; WoS Researcher ID: C-7476-2018; RSCI SPIN-code: 8034-7910; eLIBRARY ID: 15082.