

# Новые терапевтические возможности для ведения пациентов с синдромом гипермобильности суставов и синовитом. Клинический пример

Ю.С. Филатова<sup>✉1,2</sup>, А.М. Груздев<sup>2</sup>, В.Р. Гауэрт<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

<sup>2</sup>ООО «Центр диагностики и профилактики плюс», Ярославль, Россия

## Аннотация

В статье описываются вопросы диагностики и лечения синдрома гипермобильности суставов начиная с его исторических аспектов и заканчивая современными возможностями терапии. В статье обсуждаются риски развития раннего остеоартрита на фоне синдрома гипермобильности суставов. На клиническом примере разобраны вопросы диагностики согласно шкале Бейтона и Брайтоновским критериям и обоснованы возможности терапии и профилактики раннего остеоартрита согласно клиническим рекомендациям по дисплазии соединительной ткани, в рамках которых рассматривается данный синдром.

**Ключевые слова:** синдром гипермобильности суставов, синовит, ранний остеоартрит

**Для цитирования:** Филатова Ю.С., Груздев А.М., Гауэрт В.Р. Новые терапевтические возможности для ведения пациентов с синдромом гипермобильности суставов и синовитом. Клинический пример. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):113–118. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202211 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## REVIEW

# New therapeutic opportunities in management of patients with joint hypermobility syndrome and synovitis. Clinical example: A review

Yulia S. Filatova<sup>✉1,2</sup>, Alexey M. Gruzdev<sup>2</sup>, Veronika R. Gauert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

<sup>2</sup>Center for Diagnostics and Prevention Plus, Yaroslavl, Russia

## Abstract

The article describes the issues of diagnosis and treatment of joint hypermobility syndrome. Starting from its historical aspects, ending with the modern possibilities of therapy. The article discusses the risks of developing early osteoarthritis against the background of joint hypermobility syndrome. On a clinical example, the issues of diagnosis according to the Beighton scale and the Brighton criteria are analyzed, and the possibilities of therapy and prevention of early osteoarthritis are presented, according to the clinical recommendations for connective tissue dysplasia, within which this syndrome is considered.

**Keywords:** joint hypermobility syndrome, synovitis, early osteoarthritis

**For citation:** Filatova YuS, Gruzdev AM, Gauert VR. New therapeutic opportunities in management of patients with joint hypermobility syndrome and synovitis. Clinical example: A review. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):113–118. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202211

## Введение

Синдром гипермобильности суставов (СГМС) – это заболевание, которое характеризуется симптомами вовлечения опорно-двигательного аппарата при отсутствии очевидных системных ревматических заболеваний [1]. Оно является распространенным клиническим состоянием, которое часто неправильно диагностируется, а подчас игнорируется. Впервые оно описано в 1960-х годах английскими учеными J. Kirk, V. Ansell и E. Bywaters [2] как чисто скелетно-мышечное заболевание из-за слабости и гипермобильности суставов, которые встречаются у здоровых людей при отсутствии признаков какой-либо другой ревматической патологии. Примерно четыре десятилетия спустя это заболевание воспринимает-

ся как мультисистемное наследуемое заболевание соединительной ткани с проявлениями, которые не ограничиваются патологией опорно-двигательного аппарата, и с последствиями, потенциально затрагивающими большинство, если не все, системы организма в той или иной форме.

В последние годы СГМС воспринимается как многогранное и мультисистемное наследуемое заболевание соединительной ткани, которое включает в себя многие фенотипические особенности других диспластических синдромов, таких как синдром Марфана и синдром Элерса–Данлоса. Неблагоприятные последствия слабости соединительной ткани могут привести к клиническим проявлениям, которые выходят далеко за пределы опорно-двигательного

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>**Филатова Юлия Сергеевна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии им. Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ, врач-ревматолог ООО «Центр диагностики и профилактики плюс». E-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

**Груздев Алексей Михайлович** – врач ультразвуковой диагностики ООО «Центр диагностики и профилактики плюс». ORCID: 0009-0004-0771-7693

**Гауэрт Вероника Рудольфовна** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии им. Е.Н. Дормидонтова Института непрерывного профессионального образования ФГБОУ ВО ЯГМУ. ORCID: 0000-0002-1068-1650

<sup>✉</sup>**Yulia S. Filatova** – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University, Center for Diagnostics and Prevention Plus. E-mail: y.s.filatova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3024-9483

**Alexey M. Gruzdev** – Ultrasound Diagnostics Doctor, Center for Diagnostics and Prevention Plus. ORCID: 0009-0004-0771-7693

**Veronika R. Gauert** – Cand. Sci. (Med.), Yaroslavl State Medical University. ORCID: 0000-0002-1068-1650

аппарата. За последнее десятилетие стало известно, что из всех осложнений, которые могут возникнуть при гипермобильности суставов, хроническая боль, возможно, является наиболее угрожающей и трудной для лечения [3]. Авторитетные специалисты в этой области считают, что неспособность правильно диагностировать и лечить заболевание приводит к ненужной боли и страданиям, у многих пациентов – к прогрессирующему снижению качества жизни, а у некоторых – к потере независимости [4]. В то же время следует отметить, что научный интерес к этой проблеме не так высок, что можно оценить по уровню публикационной активности за последние годы.

СГМС является достаточно распространенной патологией опорно-двигательного аппарата, при этом сложно диагностируемой и часто игнорируемой. Распространенность СГМС варьирует от 6,9 до 31,5% и зависит от возраста, пола, этнических характеристик обследуемых, а также от методов диагностики [5, 6]. СГМС наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу и чаще наблюдается у женщин [7–9]. Самыми частыми клиническими проявлениями СГМС являются боль в нескольких суставах и избыточная подвижность, для определения которой предложена диагностическая шкала P. Beighton и соавт. [10]. Шкала представлена в таблице (табл. 1). Соответствие любому из критериев шкалы оценивается в 1 балл. Оценка гипермобильности проводится для каждой стороны, таким образом, максимальная оценка по шкале Бэйтона может составить 9 баллов.

Для установления диагноза СГМС применяются критерии Brighton [11]. Для установления диагноза СГМС необходимо соответствие 2 большим критериям, или 1 большому и 2 малым, или 4 малым, или 2 малым и 2 малым у родственников 1-й степени родства (табл. 2). Для дифференциальной диагностики с другими системными заболеваниями соединительной ткани прибегают к лабораторным исследованиям.

Многие исследователи отмечают, что СГМС является фактором риска раннего остеоартрита (ОА) и развивается у этой категории лиц чаще и раньше, чем в общей популяции [12–15]. Ожирение, сидячий образ жизни и чрезмерная нагрузка на суставы могут быть значимыми «провокаторами» симптомов СГМС и исхода СГМС в ОА [16]. В исследовании Y. Golightly и соавт. выявлена взаимосвязь СГМС с рентгенологическими признаками ОА тазобедренного сустава [17]. D. Hunter и соавт. показали, что подвывих в трапециопястном суставе является фактором риска ОА в запястно-пястном суставе большого пальца и предположил, что в патогенезе имеет значение слабость связок этого сустава [18]. Согласно исследованию N. Shakulashvili и соавт. наличие у пациента СГМС увеличивало риск развития локализованного ОА в 3 раза, а генерализованного ОА – в 7 раз [19]. И.С. Лебедь и соавт. при обследовании 74 подростков с СГМС выявили у них признаки ОА коленных и голеностопных суставов [13]. Аналогичные результаты получены в работе Е.С. Масловой, которая при изучении частоты рентгенологических признаков ОА среди пациентов различного возраста с СГМС выявила относительно высокую частоту ОА уже с 21 года [14].

Терапия СГМС рассматривается в клинических рекомендациях, посвященных дисплазии соединительной ткани, опубликованных в 2017 г. [20]. В статье мы приводим клинический пример диагностики и терапии СГМС в рамках данных клинических рекомендаций.

### Клинический пример

На приеме ревматолога женщина, 43 года, предъявляет жалобы на боли во II и III проксимальных межфаланговых суставах (ПМФС) правой кисти больше при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)=35 мм. Из анамнеза известно, что боли появились около 2 мес назад постепенно, стала отмечать их после избыточной нагрузки (работа

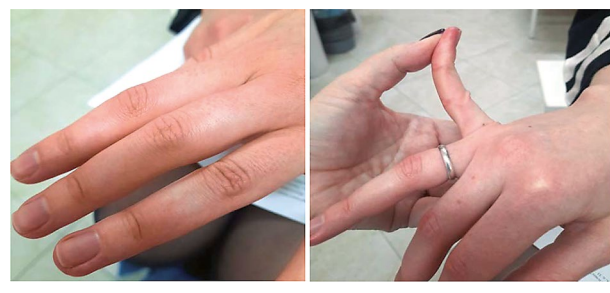
Таблица 1. Шкала Бэйтона

1. Пассивное переразгибание пястно-фалангового сустава V пальца (a)	a	b
2. Пассивное сгибание I пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе (b)		
3. Переразгибание локтевого сустава свыше 10 градусов (c)	c	d
4. Переразгибание коленного сустава свыше 10 градусов (d)		
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола (e)	e	

Таблица 2. Брайтоновские критерии СГМС

<b>Большие критерии:</b>
• Счет по шкале Beighton $\geq 4$ из 9 баллов (на момент осмотра или в прошлом)
• Артралгия $>3$ мес в $\geq 4$ суставах
<b>Малые критерии:</b>
• Счет по шкале Beighton 1–3 из 9 баллов (0–2 балла для людей старше 50 лет)
• Артралгии в 1–3 суставах или люмбагия $>3$ мес
• Наличие спондилолиза, спондилолистеза
• Вывихи/подвывихи в $>1$ суставе или повторный вывих в 1 суставе
• Периартикулярное поражение $>2$ локализаций (эпикондилит, теносиновит, бурсит и т.д.)
• Марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук/рост $>1,03$ , соотношение верхний/нижний сегмент тела)
• Аномальная кожа: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофические рубцы
• Глазные признаки: нависающие веки или миопия
• Варикозные вены, или грыжи, или опущение матки/прямой кишки

Рис. 1. ПМФС при осмотре.

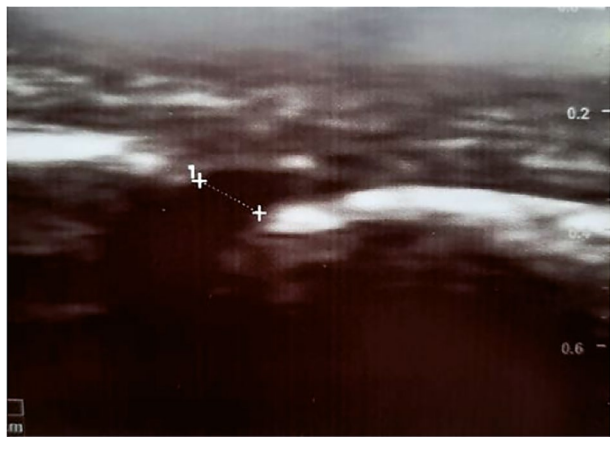


за компьютером). Ранее отмечала периодические боли в коленном суставе 1–2 дня, частые подвывихи в голеностопных суставах. Из сопутствующих состояний – миопия, правосторонний нефроптоз, хронических заболеваний нет. Наследственность отягощена – у мамы ОА (коленных, тазобедренных суставов, суставов кистей).

При обследовании – в общем анализе крови отклонений нет, С-реактивный белок 1,3 мг/л, ревматоидный фактор отрицательный, мочевая кислота в норме. На рентгенограмме данных за патологию нет.

При осмотре выраженных экссудативных явлений нет. Умеренная болезненность при пальпации II и III ПМФС правой кисти, отмечается переразгибание в суставах кистей (рис. 1). Плюснефаланговые суставы, лучезапястные суставы безболезненные при пальпации, экссудативных явлений нет.

При дальнейшем осмотре суставов пациентки выявлено пассивное переразгибание суставов и позвоночника, что соответствовало 9 баллам по шкале Бэйтона. Учитывая исключение другой ревматической патологии, а также соответствие брайтоновским критериям: 1 большой (счет по шкале Beighton  $\geq 4$  из 9 баллов на момент осмотра) и 2 малых (артралгии в 1–3 суставах или люмбагия  $>3$  мес и вывихи/подвывихи в  $>1$  суставе или повторный вывих в 1 суставе), поставлен предварительный диагноз – СГМС. С целью уточ-

**Рис. 2. Ультразвуковая картина II ПМФС справа.**

нения диагноза и диагностики раннего ОА, для уточнения состояния хряща пациентке проведена ультразвуковая диагностика суставов кистей. При исследовании на первом визите: хрящ обычной экзогенности, однородный, лоцируется жидкость толщиной около 1,1 мм (рис. 2).

Учитывая жалобы пациентки, анамнез, соответствие брайтоновским критериям, отсутствие изменений со стороны хряща, что стало бы поводом для постановки диагноза ОА, выставлен диагноз – «СГМС, арталгии, синовит II ПМФС справа с внесуставными проявлениями: миопия, правосторонний нефроптоз». Учитывая, что данная патология рассматривается в клинических рекомендациях по дисплазии соединительной ткани 2017 г. [20], в назначении терапии мы опирались на пункт консервативного лечения, согласно которому рекомендуется употребление продуктов, обогащенных веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани, – витаминами С, Е, В<sub>6</sub>, D, Р и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой, а также на понимание, что у пациентки имеются синовит и отягощенная наследственность, что может стать предиктором раннего развития ОА. Принимая во внимание отсутствие желания у пациентки менять свой рацион, рекомендовано лечение биологически активной добавкой Артнео, в состав которой входят: неденатурированный коллаген II типа – 40 мг, экстракт босвеллии, содержащий босвеллиевую кислоту – 32,5 мг, метилсульфонилметан (МСМ) – 300 мг, витамин D<sub>3</sub> – 400 МЕ, витамин С – 80 мг.

**Неденатурированный (нативный) коллаген II типа.** Коллаген II типа в интактной форме со способностью к индукции искусственной иммунологической толерантности. Не подвергается процессам технологического гидролиза (в отличие от пептидов коллагена) и высокотемпературной обработки (в отличие от желатина), приводящим к денатурации нативной формы (спирали коллагена) и утрате присущей ей особых свойств. Так, на примере модели коллаген-индуцированного артрита *in vivo* обнаружено, что нативный коллаген защищал хрящ от деградации, в то время как гидролизованная форма не показывала такого эффекта [21]. D. Vagchi и соавт. (2002 г.) продемонстрировали, что структурный остов интактной фибриллярной молекулы коллагена (спираль коллагена) обладает высокой устойчивостью к пищеварительным ферментам, которые атакуют структуру коллагена медленно и до определенного предела [22, 23]. Однако когда коллаген химически или термически денатурирован до желатина, он может быть переварен пищеварительными ферментами.

Считается, что механизм действия **неденатурированного (нативного) коллагена II типа** (НК-II) связан с феноменом искусственной иммунологической толерантности [22], за открытие которой P. Medawar и F. Burnet в 1960 г. получили Нобелевскую премию. Искусственная иммуно-

гическая толерантность формируется, когда пероральное поступление антигена подавляет иммунный ответ на этот же антиген, но эндогенного происхождения. Так, T. Tong и соавт. (2010 г.) продемонстрировали, что прием НК-II подавляет реакцию на собственный коллаген II типа – коллаген гиалинового хряща (который при дегенеративных заболеваниях суставов вызывает активацию Т-клеток с последующей секрецией медиаторов воспаления и усугублением разрушения хряща), значительно снижая циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов *in vivo* [24].

C. Vagi и соавт. на модели индукции ОА у крыс (частичное удаление суставного мениска) показали, что пероральное применение НК-II привело к сохранению целостности губчатого вещества кости, предупреждению образования остеофитов, ограничению распространения зоны повреждения хряща [25]. R. Fan и соавт. на модели *in vivo* (модель старения у мышей с сахарным диабетом 2-го типа) показали, что пероральное применение НК-II ингибировало резорбцию кости, повышало минеральную плотность и костеобразование, снижало уровни медиаторов воспаления (интерлейкин 1 $\beta$ , интерлейкин 6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ) и маркеров оксидативного стресса [26].

В сравнительном клиническом исследовании эффективности НК-II в терапии ОА показаны значимые межгрупповые различия ( $p < 0,05$ ) в снижении выраженности боли по ВАШ (-40% к исходному в группе 40 мг/сут НК-II vs -15,4% в группе 1200 мг/сут хондроитина сульфата и 1500 мг/сут глюкозамина гидрохлорида), общего балла WOMAC (-33% vs -14% соответственно), функционального индекса Лекена (-20% vs -6% соответственно) через 3 мес приема [27]. В многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании эффективности и переносимости НК-II (40 мг/сут) у пациентов с гонартрозом II–III стадии (по Келлгрену–Лоуренсу) по завершении 6 мес терапии показано достоверное снижение ( $p < 0,05$ ) общего балла WOMAC и баллов по всем трем субшкалам WOMAC (боли, скованности и физической функции) как в сравнении с плацебо, так и в сравнении с комбинацией хондроитина сульфата (1200 мг/сут) и глюкозамина гидрохлорида (1500 мг/сут) [28]. Эффективность и переносимость НК-II продемонстрированы в отношении дискомфорта в коленных суставах и пояснице также у добровольцев без признаков ОА [29–31].

**Босвеллиевые кислоты.** Состав Артнео усилен экстрактом *Boswellia serrata*. Содержание босвеллиевых кислот стандартизировано, составляя 65% по массе экстракта. За счет механизма действия, комплементарного нестероидным противовоспалительным препаратам – НПВП, босвеллиевые кислоты призваны помочь снизить потребность в дозе, кратности и длительности приема НПВП, облегчая ведение пациентов со значимой коморбидностью. Наиболее активный компонент экстракта босвеллии 3-ацетил-11-кето-бета-босвеллиевая кислота (АКВА) является мощным ингибитором 5-липоксигеназы и блокирует образование лейкотриенов. Помимо этого АКВА подавляет активность ведущего провоспалительного сигнального пути транскрипционного фактора. Подавление в макрофагах транскрипционной активности транскрипционного фактора снижает экспрессию ферментов циклооксигеназы-2 и липоксигеназы-5 [32].

Босвеллиевые кислоты уже широко применяются в терапии ОА [33]. В клинических исследованиях *Boswellia serrata* не выявлено серьезных побочных эффектов, а также свидетельств серьезных лекарственных взаимодействий [33, 34]. N. Kimmatkar и соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование оценки эффективности, безопасности и переносимости экстракта *Boswellia serrata* у пациентов с ОА коленных суставов, в результате которого продемонстрировано уменьшение боли в колене, увеличение объема движения в коленном суставе и увеличение пройденного рас-

стояния. Полученные результаты отличались от плацебо и являлись статистически и клинически значимыми [35].

В исследованиях Р. Kulkarni и соавт. и М. Majeed и соавт. изучен сопутствующий прием босвеллиевых кислот и НПВП у пациентов с ОА коленного сустава [36, 37]. Потребность в НПВП достоверно снижалась [36, 37], при этом отмечалось снижение уровней провоспалительных цитокинов [37].

**МСМ.** Источник органической серы с выраженными противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Входит в состав белков соединительной ткани – коллагена, эластина, кератина. МСМ эффективно работает в комбинации с НК-II, босвеллиевыми кислотами и витамином D, способствуя защите суставов от разрушения и поддержанию их структурно-функционального состояния. МСМ способствует уменьшению болезненности, припухлости, чувства дискомфорта и напряжения в области суставов и позвоночника, а также улучшению их подвижности и физической функции. В исследовании L. Kim и соавт. использование МСМ у пациентов с ОА коленных суставов привело к снижению боли и улучшению физической функции во время короткого вмешательства, без значимых побочных эффектов [38]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с ОА коленного сустава, принимавших МСМ в течение 12 нед, проведенном E. Debbi и соавт., наблюдалось улучшение боли и физической функции [39].

**Витамин D<sub>3</sub>.** Является регулятором обмена фосфора и кальция в организме, улучшает усвоение необходимого для структуры костей кальция, участвует в метаболизме костной и хрящевой ткани, что важно для процессов восстановления. С возрастом происходит снижение абсорбции витамина D в кишечнике и образования его в коже. Эпидемиологические исследования показывают, что низкий уровень витамина D ассоциируется с риском прогрессирования ОА [40]. В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании продемонстрировано, что прием витамина D может замедлить прогрессирование выпота-синовита, что потенциально может быть эффективно у пациентов с воспалительным фенотипом ОА [41].

**Витамин С.** Участвует в процессе синтеза молекул коллагена и способствует обновлению хрящевой ткани. Обладает антиоксидантными свойствами, защищая от разрушительного действия воспалительных реакций. Эпидемиологическое исследование The Framingham study выявило трехкратное снижение риска прогрессирования ОА при потреблении витамина С и обратную корреляцию между потреблением витамина С и потерей хряща [42].

Таким образом, опираясь на опыт применения биологически активных добавок в терапии ОА [43] и полное соответствие состава Артнео рекомендациям по лечению пациентов с СГМС и профилактике раннего ОА, пациентке назначен Артнео по 1 капсуле в сутки.

Через месяц терапии на приеме у пациентки сохраняются умеренные (редкие) боли в области II и III ПМФС правой кисти ВАШ=22 мм.

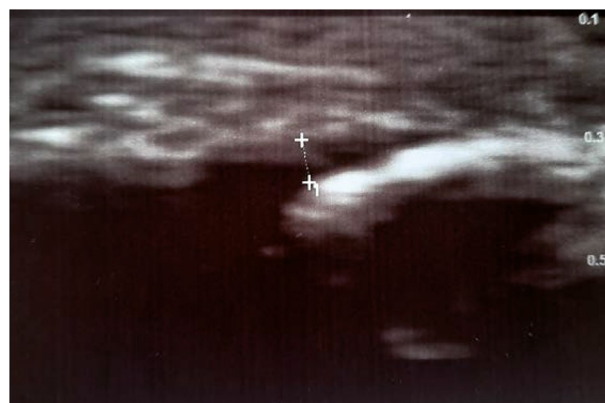
При осмотре экссудативных явлений в суставах нет, пальпация ПМФС безболезненная. При повторном ультразвуковом исследовании отмечается уменьшение жидкости. Заключение: хрящ обычной экзогенности, однородный. Лоцируется жидкость толщиной около 0,7 мм (рис. 3).

Пациентке рекомендовано продолжить терапию.

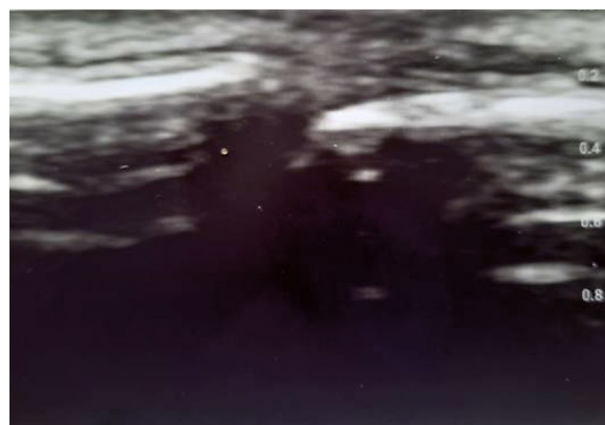
Через 2 мес терапии на повторном визите боли в области II, III ПМФС правой кисти не беспокоят. При осмотре экссудативных явлений в суставах нет, пальпация ПМФС безболезненная. По данным ультразвукового исследования хрящ обычной экзогенности, однородный, жидкость не лоцируется (рис. 4).

На данном клиническом примере хорошо продемонстрирована возможность не только терапии синовита у пациентов с СГМС, но и возможность профилактики ран-

**Рис. 3.** Ультразвуковая картина II ПМФС после месяца терапии Артнео.



**Рис. 4.** Ультразвуковая картина II ПМФС после 2 мес терапии Артнео.



него ОА, как за счет купирования синовита, так и за счет механизма самой биологически активной добавки. Многокомпонентный состав Артнео позволяет воздействовать на несколько процессов, которые возникают при СГМС, – воспаление и раннее развитие ОА.

## Заключение

СГМС – сложная и недостаточно изученная проблема. Распространенность данной патологии в Российской Федерации не изучена, а данных по частоте встречаемости синовита на фоне СГМС нет. Тем не менее хорошо изучена взаимосвязь СГМС и раннего ОА. Ввиду отсутствия клинических рекомендаций непосредственно по данной патологии врачу приходится ориентироваться на рекомендации по дисплазии соединительной ткани [20] и ограничиваться рекомендациями по изменению рациона питания и образу жизни. Но не все пациенты готовы следовать им. Назначение биологически активной добавки Артнео у пациентов с СГМС не только открывает возможности купирования неприятных болевых синдромов, безопасного лечения синовитов, но и является самым важным для профилактики ОА.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ

фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинских данных и фотографий.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке компании «Петровакс». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

**Funding source.** This study was supported by Petrovax. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

## Литература/References

- Grahame R. The hypermobility syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(3):199-200. DOI:10.1136/ard.49.3.199
- Kirk JA, Ansell BM, Bywaters EG. The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis.* 1967;26(5):419-25. DOI:10.1136/ard.26.5.419
- Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2009;13(6):427-33. DOI:10.1007/s11916-009-0070-5
- Grahame R. Joint hypermobility: emerging disease or illness behaviour? *Clin Med (Lond).* 2013;13 Suppl. 6:s50-2. DOI:10.7861/clinmedicine.13-6-s50
- Bird HA. Joint hypermobility in children. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(6):703-4. DOI:10.1093/rheumatology/keh639
- Seçkin U, Tur BS, Yılmaz O, Yağcı I, et al. The prevalence of joint hypermobility among high school students. *Rheumatol Int.* 2005;25(4):260-3. DOI:10.1007/s00296-003-0434-9
- Schilling F. Das Hypermobilitätssyndrom – eine polysymptomatische Erkrankung. *Arthritis u Rheuma.* 2004;24:43-7. DOI:10.1055/s-0037-1618453
- Skoumal M, Haberhauer G, Mayr H. Begleitkrankheiten bei primärer Gelenkhypermobilität. *Med Klin.* 2004;99:585-90.
- Zweers MC, Hakim AJ, Grahame R, Schalkwijk J. Joint hypermobility syndromes: the pathophysiologic role of tenascin-X gene defects. *Arthritis Rheum.* 2004;50(9):2742-9. DOI:10.1002/art.20488
- Beighton P, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis.* 1973;32(5):413-8.
- Beighton P, De Paeppe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: Revised nosology, Villefranche, 1997. *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31-7.
- Schilling F, Stofft E. Das Hypermobilität – Syndrom – Übersicht, großfamiliäre Kasuistik und Pathologie der Kollagentextur. *Osteologie.* 2003;12:205-32.
- Лебец И.С., Матвиенко Е.В., Костюрина Н.А., и др. Остеоартроз и гипермобильность суставов. *Травма.* 2005;3(6):262-6 [Lebec IS, Matvienko IeV, Kostjurina NA, et al. Osteoartroz i giperobil'nost' sustavov. *Travma.* 2005;3(6):262-6 (in Russian)].
- Маслова Е.С. Возрастные особенности клинических проявлений синдрома гипермобильности суставов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2002 [Maslova ES. Vozrastnyye osobennosti klinicheskikh proiavlenii sindroma giperobil'nosti sustavov: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2002 (in Russian)].
- Jónsson H, Eliasson GJ, Jónsson A, et al. High hand joint mobility is associated with radiological CMC1 osteoarthritis: the AGES-Reykjavik study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009;17(5):592-5. DOI:10.1016/j.joca.2008.10.002
- Murray KJ. Hypermobility disorders in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20:329-51.
- Golightly YM, Nelson AE, Kraus VB, et al. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20:182.
- Hunter DJ, Zhang Y, Sokolove J, et al. Trapeziometacarpal subluxation predisposes to incident trapeziometacarpal osteoarthritis (OA): the Framingham Study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2005;13:953-7. DOI:10.1016/j.joca.2005.06.007
- Shakulashvili NA, Chikhladze HE, Akhvediani RP. Osteoarthritis and hypermobility syndrome in cross – examinations. *Osteoarthritis Cartilage.* 2001;30(2):48.
- Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) утверждены на XII Национальном конгрессе терапевтов 22–24 ноября 2017 года. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2018;13(1):137-209 [Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition) approved by the XII National Congress of Internists on 22–24 November 2017. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza.* 2018;13(1):137-209 (in Russian)]. DOI:10.14300/mnnc.2018.13037
- Thorbecke GJ. Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83(19):7443-6.
- Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2002;22(3-4):101-10.
- Collagenase and rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1968;279(17):942-3. DOI:10.1056/NEJM196810242791710
- Tong T, Zhao W, Wu YQ, et al. Chicken type II collagen induced immune balance of main subtype of helper T cells in mesenteric lymph node lymphocytes in rats with collagen-induced arthritis. *Inflamm Res.* 2010;59(5):369-77. DOI:10.1007/s00011-009-0109-4
- Bagi CM, Berryman ER, Teo S, Lane NE. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(12):2080-90. DOI:10.1016/j.joca.2017.08.013
- Fan R, Hao Y, Liu X, et al. Native Collagen II Relieves Bone Impairment through Improving Inflammation and Oxidative Stress in Ageing db/db Mice. *Molecules.* 2021;26(16):4942. DOI:10.3390/molecules26164942
- Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci.* 2009;6(6):312-21. DOI:10.7150/ijms.6.312
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J.* 2016;15:14. DOI:10.1186/s12937-016-0130-8
- Schön C, Knaub K, Alt W, et al. UC-II Undenatured Type II Collagen for Knee Joint Flexibility: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *J Integr Complement Med.* 2022;28(6):540-8. DOI:10.1089/jicm.2021.0365
- Shiojima Y, Takahashi M, Takahashi R, et al. Efficacy and Safety of Dietary Undenatured Type II Collagen on Joint and Motor Function in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *J Am Nutr Assoc.* 2023;42(3):224-41. DOI:10.1080/07315724.2021.2024466
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lau FC, et al. Undenatured type II collagen (UC-II) for joint support: A randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10:48.
- Majeed M, Nagabhushanam K, Lawrence L, et al. Boswellia serrata Extract Containing 30% 3-Acetyl-11-Keto-Boswellic Acid Attenuates Inflammatory Mediators and Preserves Extracellular Matrix in Collagen-Induced Arthritis. *Front Physiol.* 2021;12:735247. DOI:10.3389/fphys.2021.735247
- Yu G, Xiang W, Zhang T, et al. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther.* 2020;20(1):225. DOI:10.1186/s12906-020-02985-6
- Ernst E. Frankincense: systematic review. *BMJ.* 2008;337:a2813. DOI:10.1136/bmj.a2813
- Kimmatkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of Boswellia serrata extract in treatment of osteoarthritis of knee – a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10(1):3-7. DOI:10.1078/094471103321648593
- Majeed M, Majeed S, Narayanan NK, Nagabhushanam K. A pilot, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the safety and efficacy of a novel Boswellia serrata extract in the management of osteoarthritis of the knee. *Phytother Res.* 2019;33(5):1457-68. DOI:10.1002/ptr.6338
- Kulkarni PD, Damle ND, Singh S, et al. Double-blind trial of solid lipid Boswellia serrata particles (SLBSP) vs. standardized Boswellia serrata gum extract (BSE) for osteoarthritis of knee. *Drug Metab Pers Ther.* 2020;35(2). DOI:10.1515/dmpt-2020-0104
- Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14(3):286-94. DOI:10.1016/j.joca.2005.10.003
- Debbi EM, Agar G, Fichman G, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11:50. DOI:10.1186/1472-6882-11-50
- Garfinkel RJ, Dilisio MF, Agrawal DK. Vitamin D and Its Effects on Articular Cartilage and Osteoarthritis. *Orthop J Sports Med.* 2017;5(6):2325967117711376. DOI:10.1177/2325967117711376
- Wang X, Cicuttini F, Jin X, et al. Knee effusion-synovitis volume measurement and effects of vitamin D supplementation in patients with knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2017;25(8):1304-12. DOI:10.1016/j.joca.2017.02.804
- Amey LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(4):R127. DOI:10.1186/ar2016
- Филатова Ю.С., Ильин М.В., Соловьев И.Н. Остеоартрит: современные возможности терапии. *Амбулаторная хирургия.* 2022;19(1):60-7 [Filatova YuS, Ilyin MV, Soloviev IN. Osteoarthritis: modern possibilities of therapy. *Ambulatory Surgery (Russia).* 2022;19(1):60-7 (in Russian)]. DOI:10.21518/1995-1477-2022-19-1-60-67

Статья поступила в редакцию /  
The article received: 20.03.2023  
Статья принята к печати /  
The article approved for publication:  
24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU