

9 сентября 2023 г., Санкт-Петербург, Россия
Резолюция

Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов

Экспертный совет

В.И. Мазуров¹, Л.И. Алексеева^{2,3}, И.Б. Беляева¹, И.Г. Беленький^{4,5}, А.Л. Бурулев¹, И.З. Гайдукова¹,
Е.В. Зонова⁶, О.В. Калюжин⁷, О.Б. Несмеянова⁸, Э.Н. Оттева⁹, Е.А. Трофимов¹

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

⁷ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁸ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск, Россия;

⁹КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия

Аннотация

9 сентября 2023 г. состоялось заседание Совета экспертов, на котором были рассмотрены новые вызовы в лечении остеоартрита (ОА), в том числе у коморбидных пациентов. В заседании приняли участие ведущие специалисты в области ревматологии, травматологии и других дисциплин, связанных с оказанием медицинской помощи пациентам с ОА. Ключевой целью заседания Совета экспертов было обсуждение перспектив применения комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ (Артнео) в составе комплексной терапии ОА. Эксперты пришли к заключению, что Артнео у больных ОА коленного сустава I–III стадии не только не уступает по эффективности комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида, но и превосходит ее по таким показателям, как уменьшение признаков синовита по данным магнитно-резонансной томографии и динамика снижения тяжести течения гонартроза по индексу Лекена. Доказанная действенность, а также высокий профиль безопасности и переносимости 6-месячного курса Артнео заслуживают пристального внимания медицинского сообщества и активного внедрения комбинации Артнео в амбулаторную практику врача, в первую очередь при лечении пациентов с признаками малого или умеренного синовита и/или с отягощенным коморбидным фоном.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, неденатурированный коллаген II типа, босвеллиевые кислоты, метилсульфонилметан, глюкозамина сульфат, хондроитин гидрохлорид, Артнео, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Мазуров В.И., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., Беленький И.Г., Бурулев А.Л., Гайдукова И.З., Зонова Е.В., Калюжин О.В., Несмеянова О.Б., Оттева Э.Н., Трофимов Е.А. Эффективность, безопасность и перспективы применения комбинации нативного коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ при остеоартрите коленных суставов: резолюция Совета экспертов. Терапевтический архив. 2024;96(1): . DOI: 10.26442/00403660.2024.1.202590

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Мазуров Вадим Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. конс., дир. НИИ ревматологии, зав. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», гл. внештатный специалист-ревматолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0002-0797-2051

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, проф., нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза, зав. лаб. остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», проф. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-7017-0898

Беляева Ирина Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0002-7981-6349

Беленький Игорь Григорьевич – д-р мед. наук, доц., рук. отд. травматологии, ортопедии и вертебрологии ГБУ «СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе», проф. каф. общей хирургии, рук. курса травматологии и ортопедии ФГБОУ ВО СПбГУ. ORCID: 0000-0001-9951-5183

[✉]Vadim I. Mazurov. ORCID: 0000-0002-0797-2051

Liudmila I. Alekseeva. ORCID: 0000-0001-7017-0898

Irina B. Belyaeva. ORCID: 0000-0002-7981-6349

Igor G. Belenkiy. ORCID: 0000-0001-9951-5183

September 9, 2023, Saint Petersburg, Russia
Resolution

Efficacy, safety and prospects of using a combination of native type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamin C and vitamin D₃ in knee osteoarthritis: a resolution of the Expert panel

Vadim I. Mazurov¹, Liudmila I. Alekseeva^{2,3}, Irina B. Belyaeva¹, Igor G. Belenkiy^{4,5}, Artem L. Burulev¹, Inna Z. Gaydukova¹, Elena V. Zonova⁶, Oleg V. Kalyuzhin⁷, Olga B. Nesmeyanova⁸, Elvira N. Otteva⁹, Evgeniy A. Trofimov¹

¹Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Janelidze St. Petersburg Research Institute of Emergency Aid, Saint Petersburg, Russia;

⁵St Petersburg University, Saint Petersburg, Russia;

⁶Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

⁷Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁸The Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia;

⁹Institute for Advanced Training of Health Care Professionals, Khabarovsk, Russia

Abstract

A meeting of the Expert Council on September 9, 2023 considered the last challenges in the treatment of osteoarthritis (OA) including OA in comorbid patients. Leading experts in rheumatology, traumatology and other relevant disciplines participated in the meeting. The key goal of Expert Council was the discussion of potential application of a combination of undenatured (native) type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamins C and D (Arneo complex) as a part of complex OA therapy. The experts concluded that Arneo for stage I–III knee OA patients is not just non-inferior in comparison with a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride but excels it in the decrease of magnetic resonance imaging synovitis markers and dynamics of Lequesne index for knee osteoarthritis severity. The proven efficacy and the favorable safety profile of 6-months Arneo course deserve the attention of medical community and the active implementation of Arneo complex into ambulatory practice, first of all, for the treatment of patients with mild or moderate synovitis and/or burdened with comorbidities.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, undenatured (native) type II collagen, boswellic acids methylsulfonylmethane, glucosamine sulfate, chondroitin hydrochloride, Arneo, Magnetic resonance imaging

For citation: Mazurov VI, Alekseeva LI, Belyaeva IB, Belenkiy IG, Burulev AL, Gaydukova IZ, Zonova EV, Kalyuzhin OV, Nesmeyanova OB, Otteva EN, Trofimov EA. Efficacy, safety and prospects of using a combination of native type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamin C and vitamin D₃ in knee osteoarthritis: a resolution of the Expert panel. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(1): . DOI: 10.26442/00403660.2024.1.202590

Информация об авторах / Information about the authors

Бурелев Артем Леонидович – канд. мед. наук, доц. каф. лучевой диагностики и лучевой терапии, зав. отд. магнитно-резонансной томографии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0009-0007-5401-5047

Artem L. Burulev. ORCID: 0009-0007-5401-5047

Гайдукова Инна Зурабиевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. НИИ ревматологии, проф. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3500-7256

Inna Z. Gaydukova. ORCID: 0000-0003-3500-7256

Зонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии (ФПК и ППВ) ФГБОУ ВО НГМУ, гл. ревматолог СФО. ORCID: 0000-0001-8529-4105

Elena V. Zonova. ORCID: 0000-0001-8529-4105

Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3628-2436

Oleg V. Kalyuzhin. ORCID: 0000-0003-3628-2436

Несмеянова Ольга Борисовна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим отд-нием ГБУЗ ЧОКБ, гл. внештатный ревматолог Минздрава РФ по УрФО, гл. внештатный ревматолог Минздрава Челябинской области. ORCID: 0000-0002-5599-8248

Olga B. Nesmeyanova. ORCID: 0000-0002-5599-8248

Оттева Эльвира Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и профилактической медицины КГБОУ ДПО ИПКЗ, гл. ревматолог Хабаровского края и Дальнего Востока. ORCID: 0000-0002-2365-5734

Elvira N. Otteva. ORCID: 0000-0002-2365-5734

Трофимов Евгений Александрович – д-р мед. наук, зам. дир. НИИ ревматологии, проф. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-3236-4485

Evgeniy A. Trofimov. ORCID: 0000-0003-3236-4485

В Санкт-Петербурге 9 сентября 2023 г. состоялось открытое междисциплинарное заседание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие медики – представители нескольких субъектов Российской Федерации различных специальностей, задействованные в оказании медицинской помощи пациентам с остеоартритом (ОА): ревматологи, травматологи, ортопеды, хирурги, терапевты, геронтологи и реабилитологи. Председателем Совета экспертов выступил академик РАН, д-р мед. наук, профессор Вадим Иванович Мазуров, в Президиум вошли ревматолог, д-р мед. наук, профессор Людмила Ивановна Алексеева, ревматолог, д-р мед. наук Ирина Борисовна Беляева, травматолог-ортопед, д-р мед. наук, доцент Игорь Григорьевич Беленький, рентгенолог, канд. мед. наук Артем Леонидович Бурулев, ревматолог, д-р мед. наук, профессор Инна Зурабиевна Гайдукова, ревматолог, д-р мед. наук Елена Владимировна Зонова, иммунолог, д-р мед. наук, профессор Олег Витальевич Калюжин, д-р мед. наук Эльвира Николаевна Оттева и ревматолог, д-р мед. наук проф. Евгений Александрович Трофимов. Целью заседания Совета экспертов было обсуждение перспектив применения комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа (НК-II), метилсульфонилметана (МСМ), босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ (Артнео) в составе комплексной терапии ОА согласно результатам открытого рандомизированного проспективного исследования эффективности и безопасности Артнео в сравнении с активным контролем в параллельных группах у больных ОА с поражением коленного сустава в возрасте от 40 до 75 лет, проведенного под руководством академика В.И. Мазурова и главного исследователя д-ра мед. наук И.Б. Беляевой с применением магнитно-резонансной томографии (МРТ) с T2-картированием, и многоцентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования Артнео у пациентов с ОА коленного сустава (ОАКС) II, III стадии, национальным координатором которого выступала д-р мед. наук, профессор Л.И. Алексеева.

В рамках Совета экспертов освещены и обсуждены следующие вопросы:

- современные вызовы, текущие аспекты и актуальные проблемы в подходах к лечению ОА;
- реалии и трудности ведения коморбидных пациентов и перспективы мультимодального комплексного подхода к купированию воспаления и боли при ОА;
- результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности Артнео у пациентов с ОА II, III стадии;
- результаты сравнительного исследования эффективности Артнео и комбинации глюкозамина сульфата и хондроитина гидрохлорида у пациентов с ОА I–III стадии с оценкой показателей МРТ с T2-картированием;
- зарубежные и российские данные доклинических и клинических исследований эффективности и механизмов действия НК-II, МСМ, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ при заболеваниях суставов;
- целесообразность и перспективы применения инновационной комбинации Артнео у больных ОА.

Нарушения опорно-двигательного аппарата занимают четвертое место в структуре заболеваемости пожилых людей. Наиболее распространенным заболеванием опорно-двигательного аппарата является ОА, который оказывает существенную финансовую нагрузку на общество в связи с инвалидизацией и повышенной летальностью.

При ОА, независимо от локализации поражения, значительно увеличивается коэффициент риска (КР) как общей летальности (КР 1,18–1,23), так и смертности, связанной с кардиоваскулярными катастрофами (КР 1,21–1,53). ОАКС и/или ОА тазобедренных суставов выявлен у 13% взрослого населения России [1].

Коморбидность – одна из серьезнейших проблем при ведении пациентов с ОА. Более чем половина больных ОА страдают от артериальной гипертензии (АГ). Даже при плановой гипотензивной терапии применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) практически всегда сопровождается повышением артериального давления. НПВП увеличивают кардиоваскулярный риск у больных с фибрилляцией предсердий, дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью, у принимающих прямые оральные антикоагулянты, комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела, а также в сочетании с прямыми оральными антикоагулянтами. Данные обстоятельства существенно ограничивают возможности применения НПВП у коморбидных пациентов [2].

Более чем в 40% случаев у больных ОА выявляется 5–6 сопутствующих заболеваний [3]. Высоко распространены среди пациентов с ОА метаболические нарушения, такие как ожирение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет. Основными предикторами рентгенологического прогрессирования метаболического фенотипа ОАКС являются диабет 2-го типа, сильная боль, синовит по данным МРТ. Эти факторы риска могут послужить основой для дальнейших персонализированных терапевтических и профилактических подходов [4].

За последние десятилетия представления об ОА претерпели значительную эволюцию – от дегенеративного процесса до «воспалительной» болезни [1, 5, 6]. Центральную роль в развитии ОА сегодня отводят хроническому низкоинтенсивному воспалению, опосредованному преимущественно врожденными иммунными механизмами. Молекулярные паттерны/фрагменты, ассоциированные с повреждением, активируют различные сигнальные пути, участвующие в инициации и поддержании низкоинтенсивного воспаления в суставе. Синовит сопровождается рекрутированием моноцитов, лимфоцитов и других лейкоцитов и увеличивает риск возникновения и прогрессирования ОА [7]. Дальнейшее изучение особенностей воспалительного процесса в патогенезе ОА будет способствовать разработке более эффективных схем терапии [8].

Согласно последним представлениям, в спектре механизмов хронического воспаления центральное место занимают два фундаментальных процесса – аутоиммунитет и аутовоспаление. Аутоиммунитет связан с нарушением иммунной толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам). Иммунная толерантность является механизмом контроля реактивности Т- и В-клеток против аутоантигенов. Аутоиммунитет характеризуется нарушением ауто толерантности, активацией аутореактивных клеток и aberrантными иммунными реакциями против аутоантигенов. Гиперпродукция «патогенных» аутоантител (аутоАТ) – «визитная карточка» аутоиммунной патологии. «Патогенные» аутоАТ способны опосредовать развитие воспалительной деструкции тканей [9].

Хотя ОА обычно не классифицируют как аутоиммунное заболевание, описано множество аутоАТ, которые обнаруживаются при данной патологии. К ним относятся антитела к белкам в составе опорно-двигательного аппарата: агрекану, связывающему белку хряща, протеогликану, фибронектину, белку хрящевого олигомерного матрикса,

коллагенам I, II типа в нативной форме и др. [10]. На коллаген приходится до 2/3 сухой массы матрикса гиалинового хряща сустава, причем более 90% коллагена приходится на коллаген II типа – К-II [11]. Повышенные уровни аутоАТ к К-II можно наблюдать в сыворотке крови и синовиальной жидкости при различных заболеваниях, поражающих хрящевые ткани суставов: ОА, рецидивирующем полихондрите, системной красной волчанке, хроническом подагрическом артрите и дисфункции височно-нижнечелюстного сустава [12]. АутоАТ к нативным белкам коллагена выявлялись примерно с одинаковой частотой при ОА и ревматоидном артрите и примерно в 3,5 раза чаще, чем в контрольной группе практически здоровых лиц соответствующего возраста [10].

Отличительным признаком воспаления, в частности синовита, является клеточный стресс, который вызывает экспрессию различных ферментов и химических веществ (реактивных форм кислорода, мочевины и др.), ответственных за посттрансляционные модификации (ПТМ) белков. ПТМ происходят посредством цитрулинирования, окисления, гликирования или карбамилрования нативной структуры белка и являются aberrантными. ПТМ белков могут служить одним из механизмов образования аутоантигенов и последующей выработки аутоАТ. Предполагают, что подвергшиеся ПТМ молекулы коллагена могут обладать повышенными антигенными свойствами и вызывать аутоиммунные реакции, обусловленные тем, что Т-клетки распознают такой коллаген как «не свой». Ткани, содержащие К-II, такие как суставной хрящ, являются аваскуляризованными. В связи с этим К-II считается изолированным от иммунного надзора антигеном, что поддерживает состояние иммунной толерантности. При этом модифицированный К-II будет распознаваться Т-лимфоцитами как «чужой» и инициировать иммунный ответ с последующим формированием иммунных комплексов. Антитела против К-II могут как инициировать развитие заболеваний суставов, так и потенцировать аутоиммунно-опосредованное разрушение суставных тканей на фоне уже возникшего поражения. Предположение о вовлечении аутоиммунного ответа на К-II в патогенез подтверждается наблюдениями того, что иммунизация животных К-II приводит к развитию поражения суставов [12]. Т-клетки, выделенные у пациентов с ОА, индуцировали аутоиммунные реакции на аутологичные хондроциты сустава *in vitro* [13]. Доказательства того, что сенсibilизированные Т-клетки участвуют в аутоиммунно-опосредованном разрушении суставов, предопределяют рациональное направление поиска высокоэффективных и безопасных методов лечения ОА, основанных на антигенспецифической иммуносупрессии. Агенты с иммуномодулирующим действием, смещающим воспалительную микросреду в сторону прохондрогенной, могут представлять новые, перспективные инструменты лечения ОА и других ревматических заболеваний [14].

Теоретические основания и экспериментальные данные подтверждают возможность подавления или предотвращения воспалительных процессов в суставах через индукцию пероральной иммунной толерантности [15]. В основе механизма лежит формирование пула специфических Т-регуляторных клеток (Трег) к эпитопам К-II – основного компонента гиалинового хряща суставов. Модуляция активности Трег-клеток относится к числу перспективных, но пока недостаточно реализованных направлений фармакотерапии. Т. Tong и соавт., используя модель индуцированного коллагеном артрита *in vivo*, продемонстрировали, что прием НК-II значительно снижает уровни циркулиру-

ющих провоспалительных цитокинов [16]. Супрессорный потенциал Трег-клеток способствует купированию воспалительных процессов в суставах, снижению деградации хряща и выраженности симптомов у пациентов с ОА [13].

Формы коллагена имеют принципиальное значение в индукции механизмов оральной толерантности [17]. НК-II защищал хрящ от деградации на модели *in vivo*, в то время как гидролизованная форма не показывала такого эффекта [18]. В процессе гидролиза или денатурации коллаген теряет нативную структуру с присущими ей пространственными эпитопами, представляющими интерес в контексте иммунной толерантности. Наоборот, процесс производства НК-II из хряща куриной грудины – богатого источника этого белка – позволяет сохранять нативное строение благодаря щадящим методам выделения из природного сырья. НК-II подавлял развитие ОА *in vivo* [19, 20] и был клинически более эффективным в купировании симптомов ОА в сравнении с комбинацией глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата у пациентов с ОА [21, 22]. В отличие от денатурированного или гидролизованного коллагена, НК-II устойчив к расщеплению соляной кислотой желудка и пищеварительными ферментами в кишечнике, что связано с высокой природной жесткостью трехмерной структуры этого белка. До 1962 г. единственным известным ферментом, способным расщеплять интактный фибриллярный коллаген, была коллагеназа из *Clostridium histolyticum*. Такие пищеварительные ферменты, как трипсин, повреждают нативную (фибрилярную) структуру коллагена медленно и до определенного предела [23].

Природный источник и дозы коллагена имеют важное значение [17]. Присутствие биологически активных трехмерных эпитопов, важных для потенциального толерогенного действия, подтверждается результатами иммуноферментного анализа у нативных форм коллагена. Однако при сравнении субстанций НК-II, различающихся по технологии получения и природному происхождению, обнаружены существенные различия в структуре коллагеновых волокон методом электронной микроскопии и в содержании К-II в нативной форме по данным иммуноферментного анализа [24]. М. Dai и соавт. впервые выделили НК-II из кальмара и подтвердили отсутствие его иммуногенности как *in vitro*, так и *in vivo* [25]. В тоже время для НК-II куриного происхождения подтверждена индукция оральной иммунной толерантности многочисленными исследованиями [24]. Эффекты формирования иммунной толерантности при применении НК-II реализуются в узком терапевтическом диапазоне доз [26]. Согласно результатам исследований *in vivo* механизмы, ответственные за оральную толерантность, варьируют в зависимости от дозы поступающего с пищей антигена: низкие дозы вызывают активное подавление воспаления за счет индукции Трег-клеток, в то время как высокие дозы могут приводить к клональной анергии аутореактивных лимфоцитов [27]. Систематические обзоры с метаанализом клинических исследований подтверждают эффективность применения 40 мг/сут куриного НК-II у пациентов с ОА [28, 29].

R.C. Gupta и соавт. оценивали применение тройной комбинации, включающей НК-II, глюкозамин и хондроитин (ГХ), в сравнении с применением только НК-II или только комбинации ГХ у собак с признаками артрита. НК-II не добавлял положительного эффекта к комбинации ГХ. Напротив, фактическое снижение боли в группе комбинации 3 компонентов было меньшим, чем в группах, где применяли только комбинацию ГХ или только НК-II. Значения показателей боли, связанные с пиковой вертикаль-

ной нагрузкой на лапы, значительно снижались только у собак, получавших НК-II [30]. Таким образом, с учетом сложности механизмов действия, вклад каждого дополнительного компонента в эффективность, безопасность и переносимость известных комбинаций, помимо теоретических оснований, требует убедительных экспериментальных и клинических подтверждений.

Комбинация Артнео содержит 40 мг куриного НК-II. Состав усилен экстрактом *Boswellia serrata* в сочетании с МСМ, витаминами С и D₃. Систематические обзоры с метаанализом исследований показали эффективность применения стандартизированных экстрактов *Boswellia serrata* у пациентов с ОА [31, 32]. Наиболее активный компонент экстракта *Boswellia serrata* – 3-ацетил-11-кето-бета-босвеллиевая кислота является мощным ингибитором 5-липоксигеназы, которая блокирует синтез лейкотриенов [33]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании K. Sengupta и соавт. показали, что клинический эффект стандартизированного экстракта *Boswellia serrata* в снижении боли по визуально-аналоговой шкале у пациентов с ОА начинал проявляться через неделю от начала терапии [34]. МСМ – природный метаболит, присутствующий во фруктах, овощах, чае, с хорошей переносимостью и безопасностью применения у людей, признанной Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration). Противовоспалительное действие обусловлено ингибированием пути нуклеарного фактора «каппа-би» (NF-κB), что приводило к подавлению экспрессии интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухоли α и циклооксигеназы-2 *in vitro*. Витамины D₃ и С способствуют нормализации обмена фосфора и кальция, синтеза эндогенного коллагена, регуляции антиоксидантного статуса, соответственно, чем улучшают процессы ремоделирования и метаболизм костной и хрящевой ткани [35].

В рамках многоцентрового проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (NCT05975879) получены клинические доказательства безопасности и эффективности комбинации Артнео у пациентов с первичным ОАКС II, III стадии. Через 2 мес в группе Артнео показано значимое улучшение общего балла WOMAC и KOOS, снижение боли (WOMAC-A) и улучшение функции сустава (WOMAC-C) с более выраженной положительной динамикой через 6 мес.

Не меньший интерес представляет открытое рандомизированное проспективное исследование эффективности и безопасности Артнео в сравнении с активным контролем (ГХ) в параллельных группах у больных ОА с поражением коленного сустава в возрасте от 40 до 75 лет с использованием МРТ с T2-картированием (NCT06032442). Эффективность Артнео у больных ОАКС не уступает комбинации ГХ и выражается в более ранней положительной динамике тяжести ОА (индекс Лекена) начиная с 30-го дня, в снижении выраженности боли по визуально-аналоговой шкале начиная с 7-го дня, в значимом улучшении индекса WOMAC с 30-го дня, в большом размере эффекта по телесной боли SF-36 в течение 6 мес применения. Продемонстрирован благоприятный профиль безопасности и хорошая переносимость Артнео, в частности, у коморбидных пациентов с АГ и метаболическим синдромом – МС [36].

По результатам оценки показателей МРТ с T2-картированием Артнео обладает статистически достоверным терапевтическим эффектом, проявляющимся в уменьшении признаков синовита и снижении времени T2-релаксации гиалинового хряща коленного сустава. МРТ-показатели имеют большие перспективы для использования в клинических

исследованиях как параметры структурной эффективности различных вмешательств. Непосредственная оценка хряща рентгенологическим методом затруднительна. МРТ-диагностика позволяет с высокой чувствительностью, специфичностью и точностью оценить мягкие ткани сустава, включая гиалиновый хрящ, и изменения, ассоциированные с прогрессированием патологии и терапевтическими интервенциями [37]. Оценка времени T2-релаксации является чувствительным маркером дегенерации суставного хряща. Повреждение протеогликан-коллагенового комплекса у пациентов с ОА приводит к увеличению содержания несвязанной воды, что сопровождается увеличением времени T2-релаксации. При сравнении суставного хряща у здоровых пациентов и больных ОА выявлено достоверное увеличение значений T2 в группе больных ОА [38].

Таким образом, результаты исследований Артнео могут обосновывать целесообразность его применения в составе комплексной терапии при ОА различных стадий с возможностью продления курса до полугода, в том числе у пациентов с проявлениями синовита и у коморбидных пациентов с АГ и МС. Доказанная эффективность, а также высокий профиль безопасности и переносимости 6-месячного курса Артнео заслуживают пристального внимания медицинского сообщества и активного внедрения комбинации Артнео в амбулаторную практику врача, в первую очередь при лечении пациентов с признаками малого или умеренного синовита и/или с отягощенным коморбидным фоном.

Резолюция Совета экспертов

1. Применение Артнео у больных ОАКС I–III стадии не уступает по эффективности известной комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Достоверно более выраженное уменьшение признаков синовита и более ранняя достоверная положительная динамика тяжести течения гонартроза (индекс Лекена) при применении Артнео по сравнению с комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида заслуживают пристального внимания специалистов и активного внедрения Артнео в амбулаторную практику врача. Данные о благоприятном профиле безопасности и хорошей переносимости Артнео в течение 6 мес применения, в особенности у коморбидных пациентов с АГ и МС, могут стать основанием для увеличения длительности курса применения Артнео до полугода.

2. Накопленная доказательная база по оценке эффективности и безопасности является основанием для включения Артнео в методические и клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению гонартроза и не может распространяться на продукты с аналогичным составом, не прошедшие клинические исследования. Форма коллагена, природный источник, дозы и особенности производства субстанции НК-II имеют принципиальное значение и существенным образом определяют механизм действия и терапевтический потенциал конкретного продукта. Вклад каждого дополнительного компонента в эффективность, безопасность и переносимость текущей комбинации, помимо теоретических оснований, требует убедительных экспериментальных и клинических подтверждений в сравнении с текущей комбинацией.

3. Методы МРТ-диагностики могут использоваться в качестве дополнительного, поискового показателя структурной эффективности в обсервационных и интервенционных исследованиях. Морфометрия хряща на основе МРТ чувствительна к изменениям, связанным с ОА, а также к лечебным вмешательствам и позволяет с высокой точностью охарактеризовать все ткани сустава, включая

хрящ. Время T2-релаксации с последующим цветовым картированием количественно и качественно отражает зависимость наличия свободной воды в матрике гиалинового хряща в оценке его ультраструктуры при 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 публи-

кации: 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.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
 аутоАТ – аутоантитела
 ГХ – глюкозамин и хондроитин
 К-II – коллаген II типа
 КР – коэффициент риска
 МРТ – магнитно-резонансная томография
 МС – метаболический синдром
 МСМ – метилсульфонилметан
 НК-II – неденатурированный (нативный) коллаген II типа
 НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОА – остеоартрит
 ОАКС – остеоартрит коленного сустава
 ПТМ – посттрансляционные модификации
 Treg – T-регуляторные клетки
 WOMAC (Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index) – функциональный индекс оценки ОА коленного и/или тазобедренного сустава
 KOOS (The Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score) – индекс оценки функции коленного сустава и активности пациента в повседневной и активной жизни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия.* 2022;8(5):119-28 [Resolution of the consensus of Russian Federation experts on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Therapy.* 2022;8(5):119-28 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.5.119-128
2. Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). *Доктор.Ру.* 2017;5(134):51-69 [Alekseyeva LI, Naumov AV. Management of Comorbid Osteoarthritis: Clinical Recommendations for General Practitioners. *Doctor.Ru.* 2017;5(134):51-69 (in Russian)].
3. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46(2):160-7. DOI:10.1016/j.semarthrit.2016.04.002
4. Taskina E, Kashevarova N, Telyshev K, et al. POS1129 Main predictors of structural progression in patients with metabolic phenotype of osteoarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2022;81(Suppl.1):893.2-893. DOI:10.1136/annrheumdis-2022-eular.4358
5. Ли́ла А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., и др. Клинические рекомендации (проект) по диагностике и лечению первичного остеоартрита для специалистов первичного звена (врачей-терапевтов, врачей общей практики). *Терапия.* 2023;9(1):7-22 [Lila AM, Alekseyeva LI, Taskina EA, et al. Clinical guidelines (project) for the diagnostics and treatment of primary osteoarthritis for primary care specialists (general practitioners, therapists). *Therapy.* 2023;9(1):7-22 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2023.1.7-22
6. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита. *Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова.* 2016;8(2):116-24 [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of the pathogenesis of osteoarthritis. *Bulletin of NWSMU named after. I.I. Mechnikov.* 2016;8(2):116-24 (in Russian)].
7. Griffin TM, Scanzello CR. Innate inflammation and synovial macrophages in osteoarthritis pathophysiology. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37Suppl.120(5):57-63. PMID: 31621560
8. Беляева И.Б., Мазуров В.И., Трофимов Е.А. Анализ терапевтических преимуществ медленнодействующих симптоматических средств при остеоартрите: акцент на структурно-модифицирующее действие. *Современная ревматология.* 2021;15(6):117-23 [Belyaeva IB, Mazurov VI, Trofimov EA. Analysis of the therapeutic benefits of symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis: emphasis on structural-modifying action. *Modern Rheumatology Journal.* 2021;15(6):117-23 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2021-6-117-123
9. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология.* 2023;61(4):397-420 [Nasonov EL. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(4):397-420 (in Russian)]. DOI:10.47360/1995-4484-2023-397-420
10. Xie X, van Delft MAM, Shuweihi F, et al. Auto-antibodies to post-translationally modified proteins in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021;29(6):924-33. DOI:10.1016/j.joca.2021.03.008
11. Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res.* 2002;4(1):30-5. DOI:10.1186/ar380
12. Ikeda T, Nakamura K, Kida T, Oku H. Possible roles of anti-type II collagen antibody and innate immunity in the development and progression of diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2022;260(2):387-403. DOI:10.1007/s00417-021-05342-6
13. Sohn HS, Choi JW, Jhun J, et al. Tolerogenic nanoparticles induce type II collagen-specific regulatory T cells and ameliorate osteoarthritis. *Sci Adv.* 2022;8(47):eabo5284. DOI:10.1126/sciadv.abo5284
14. Zhang H, Cai D, Bai X. Macrophages regulate the progression of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2020;28(5):555-61. DOI:10.1016/j.joca.2020.01.007
15. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol.* 2006;13(2-4):143-57. DOI:10.1080/17402520600876804
16. 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
17. Martínez-Puig D, Costa-Larrión E, Rubio-Rodríguez N, Gálvez-Martín P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients.* 2023;15(6):1332. DOI:10.3390/nu15061332
18. Nagler-Anderson C, Bober LA, Robinson ME, et al. 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. DOI:10.1073/pnas.83.19.7443
19. 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
20. Sahin E, Orhan C, Erten F, et al. The effect of oral administration of undenatured type II collagen on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in young and old rats. *Sci Rep*. 2023;13(1):6499. DOI:10.1038/s41598-023-33763-2
21. 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
22. 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
23. Collagenase and rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1968;279(17):942-3. DOI:10.1056/NEJM196810242791710
24. Harris RB, Fonseca FLA, Sharp MH, Ottinger CR. Functional Characterization of Undenatured Type II Collagen Supplements: Are They Interchangeable? *J Diet Suppl*. 2022;19(6):717-32. DOI:10.1080/19390211.2021.1931621
25. Dai M, Liu X, Wang N, Sun J. Squid type II collagen as a novel biomaterial: Isolation, characterization, immunogenicity and relieving effect on degenerative osteoarthritis via inhibiting STAT1 signaling in pro-inflammatory macrophages. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2018;89:283-94. DOI:10.1016/j.msec.2018.04.021
26. Barnett ML, Kremer JM, St Clair EW, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with oral type II collagen. Results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1998;41(2):290-7. DOI:10.1002/1529-0131(199802)41:2<290::AID-ART13>3.0.CO;2-R
27. Barnett ML, Combitchi D, Trentham DE. A pilot trial of oral type II collagen in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1996;39(4):623-8. DOI:10.1002/art.1780390413
28. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(3):167-75. DOI:10.1136/bjsports-2016-097333
29. Sadigursky D, Sanches MM, Garcia NM, et al. Effectiveness of the use of non-hydrolysed type II collagen in the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(1):1649-60. DOI:10.34119/bjhrv6n1-131
30. Gupta RC, Canerdy TD, Lindley J, et al. Comparative therapeutic efficacy and safety of type-II collagen (UC-II), glucosamine and chondroitin in arthritic dogs: pain evaluation by ground force plate. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*. 2012;96(5):770-7. DOI:10.1111/j.1439-0396.2011.01166.x
31. 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
32. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(5):CD002947. DOI: 10.1002/14651858.CD002947.pub2.
33. Ernst E. Frankincense: systematic review. *BMJ*. 2008;337:a2813. DOI:10.1136/bmj.a2813
34. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR, et al. A double blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(4):R85. DOI:10.1186/ar2461
35. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А., Аболешина А.В. Значение неденатурированного коллагена для нормализации функции хрящевой ткани суставов. *Медицинский совет*. 2022;16(14):145-53 [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA, Aboleshina AV. The importance of undenatured collagen for normalizing the function of joint cartilage tissue. *Medical Council*. 2022;16 (14):145-53 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-14-145-153
36. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Трофимов Е.А., и др. Сравнение эффективности комбинации неденатурированного коллагена II типа, босвеллиевых кислот, метилсульфонилметана, витаминов С и D₃ и комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида в терапии первичного остеоартрита коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2023;95(12):1141-50 [Mazurov VI, Belyaeva IB, Trofimov EA, et al. Comparative efficacy of a combination of undenatured type II collagen, Boswellic acids, methylsulfonylmethane, vitamins C and D₃ and a combination of chondroitin sulfate and glucosamine hydrochloride in the treatment of primary osteoarthritis of the knee joint. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(12):1141-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202540
37. MacKay JW, Low SBL, Smith TO et al. Systematic review and meta-analysis of the reliability and discriminative validity of cartilage compositional MRI in knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018;26(9):1140-52. DOI:10.1016/j.joca.2017.11.018
38. Emanuel KS, Kellner LJ, Peters MJM, et al. The relation between the biochemical composition of knee articular cartilage and quantitative MRI: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(5):650-62. DOI:10.1016/j.joca.2021.10.016

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2023

