

Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование

Л.И. Алексеева¹, Н.Г. Кашеварова^{✉1}, Е.А. Таскина¹, Е.А. Стребкова¹, Т.А. Короткова¹, Е.П. Шарапова¹, Н.М. Савушкина¹, А.М. Лиля¹, Н.А. Шостак², В.И. Мазуров³⁻⁵, И.И. Нестерович^{6,7}, В.А. Дедкова⁸, В.Б. Василюк⁸, Н.В. Егорова⁹, М.А. Леонтьева¹⁰, С.П. Якупова¹¹, И.Б. Виноградова¹², В.Н. Сорочкая¹³, Л.Ю. Широкова^{14,15}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴СПб ГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница №25», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ООО «МСЧ №157», Санкт-Петербург, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ООО «Мейли», Санкт-Петербург, Россия;

⁸ООО «НИЦ “Эко-безопасность”», Санкт-Петербург, Россия;

⁹ООО «Энергия Здоровья», Санкт-Петербург, Россия;

¹⁰ООО «Клиника Звездная», Санкт-Петербург, Россия;

¹¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия;

¹²ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск, Россия;

¹³ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Тула, Россия;

¹⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль, Россия;

¹⁵ЧОУ ДПО «Институт профессиональной подготовки кадров», Ярославль, Россия

Аннотация

Обоснование. Немедикаментозные методы лечения, основанные на приеме коллагена в качестве биологически активной добавки, позиционируют как новый объект интереса для поддержки профилактического или терапевтического эффекта у пациентов с остеоартритом (ОА). **Цель.** В многоцентровом проспективном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании оценить эффективность и безопасность применения комплекса Артнео, содержащего неденатурированный куриный коллаген II типа, у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материалы и методы. В исследование включены 212 амбулаторных пациентов из 12 центров Российской Федерации с диагнозом ОА КС II и III стадии по Келлгрену–Лоуренсу: 171 (80,7%) женщина, 41 (19,3%) мужчина, средний возраст которых составил 60,2±9,0 года (40–75 лет). Исследуемую популяцию случайным образом с использованием интерактивной системы веб-ответа (IWRS) распределили в равном соотношении на 2 группы: группа «Артнео» (основная группа) – 106 пациентов, принимавших препарат по 1 капсуле 1 раз в день на протяжении 180 дней; группа «Плацебо» (группа сравнения) – 106 больных, у которых форма выпуска и режим приема были идентичны. На фоне терапии проводили оценку индекса WOMAC, KOOS, боли по Визуальной аналоговой шкале, качества жизни по опроснику EQ-5D, потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах. Всем пациентам выполнили клинический, общий и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование целевого КС.

Результаты. Комбинация Артнео, содержащая неденатурированный куриный коллаген II типа, позитивно влияет на все клинические проявления ОА: эффективно уменьшает боль, скованность, улучшает функциональное состояние суставов и качество жизни. Кроме того, она обладает хорошим профилем безопасности и превосходит плацебо по всем исследуемым параметрам.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают хорошую эффективность и безопасность комбинации Артнео у пациентов с ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит, неденатурированный коллаген II типа, Артнео, плацебо, эффективность, безопасность

Для цитирования: Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Стребкова Е.А., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Савушкина Н.М., Лиля А.М., Шостак Н.А., Мазуров В.И., Нестерович И.И., Дедкова В.А., Василюк В.Б., Егорова Н.В., Леонтьева М.А., Якупова С.П., Виноградова И.Б., Сорочкая В.Н., Широкова Л.Ю. Эффективность и безопасность применения неденатурированного коллагена II типа у пациентов с остеоартритом коленных суставов: многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование. Терапевтический архив. 2024;96(5):500–510. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202788

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉Кашеварова Наталья Гавриловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: nat-kash@yandex.ru

✉Natalia G. Kashevarova. E-mail: nat-kash@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8732-2720

Алексеева Людмила Ивановна – д-р мед. наук, нач. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

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

Таскина Елена Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Elena A. Taskina. ORCID: 0000-0001-8218-3223

Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial

Liudmila I. Alekseeva¹, Natalia G. Kashevarova^{✉1}, Elena A. Taskina¹, Ekaterina A. Strebkova¹, Tatiana A. Korotkova¹, Evgeniia P. Sharapova¹, Natalya M. Savushkina¹, Aleksander M. Lila¹, Nadezhda A. Shostak², Vadim I. Mazurov³⁻⁵, Irina I. Nesterovich^{6,7}, Viktoriia A. Dedkova⁸, Vasiliy B. Vasilyuk⁸, Natalia V. Egorova⁹, Marina A. Leontyeva¹⁰, Svetlana P. Yakupova¹¹, Irina B. Vinogradova¹², Valentina N. Sorotskaya¹³, Larisa Yu. Shirokova^{14,15}

¹Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia;

⁵Medical and Sanitary Unit No. 157 LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁶Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁷Meili LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁸Research Center "Eco-safety" LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁹Health Energy LLC, Saint Petersburg, Russia;

¹⁰Zvezdnaya Clinic LLC, Saint Petersburg, Russia;

¹¹Kazan State Medical University, Kazan, Russia;

¹²Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk, Russia;

¹³Tula State University, Tula, Russia;

¹⁴Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

¹⁵Institute of Professional Training, Yaroslavl, Russia

Abstract

Background. Non-pharmacological treatments based on collagen as a dietary supplement are emerging as a new area of interest to support preventive or therapeutic effects in patients with osteoarthritis (OA).

Aim. In a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study, to evaluate the effectiveness and safety of the use of the Artno complex containing undenatured chicken collagen type II in patients with OA of the knee joints.

Materials and methods. The study enrolled 212 outpatients from 12 centers in the Russian Federation with knee OA, stages II and III according to the Kellgren–Lawrence classification. The participants included 171 women (80.7%) and 41 men (19.3%), with an average age of 60.2±9.0 years (range: 40 to 75 years). The study population was randomly allocated in equal proportions into two groups using an interactive web response system (IWRS). Group 1 (Artno) consisted of 106 patients who took one capsule of the drug once daily for 180 days. Group 2 (Placebo) also had 106 patients, with the dosage form and regimen identical to Group 1. During the treatment period, the following outcomes were assessed: WOMAC index, KOOS, pain according to VAS, quality of life using the EQ-5D questionnaire, and the need for NSAIDs. All patients underwent a clinical blood test, general urine analysis, biochemical blood test, and ultrasound examination of the affected knee joint.

Results. In a prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized study, it was demonstrated that the Artno combination, containing undenatured chicken collagen type II, has a positive effect on all clinical manifestations of OA: it effectively reduces pain, stiffness, and improves the functional state of joints and quality of life. It has a good safety profile and is superior to placebo in all parameters studied.

Conclusion. The results of the study confirm the good effectiveness and safety of the Artno combination in patients with OA of the knee joints.

Keywords: osteoarthritis, undenatured type II collagen, Artno, placebo, effectiveness, safety

For citation: Alekseeva LI, Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, Korotkova TA, Sharapova EP, Savushkina NM, Lila AM, Shostak NA, Mazurov VI, Nesterovich II, Dedkova VA, Vasilyuk VB, Egorova NV, Leontyeva MA, Yakupova SP, Vinogradova IB, Sorotskaya VN, Shirokova LYu. Efficacy and safety of undenatured type II collagen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter, prospective, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(5):500–510. DOI: 10.26442/00403660.2024.05.202788

Остеоартрит (ОА) – распространенное прогрессирующее многофакторное заболевание суставов, которое характеризуется хронической болью и функциональной нетрудоспособностью [1]. Исследование суммарного «бремени болезни» дает исчерпывающую картину смертности и инва-

ливности в разных странах по времени, возрасту и полу. Так, ОА занимает почти 4/5 бремени во всем мире с тенденцией к увеличению с возрастом и наличием ожирения [2]. При такой высокой распространенности объем рынка терапевтических средств для лечения ОА быстро растет и, соглас-

Информация об авторах / Information about the authors

Стребкова Екатерина Александровна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Ekaterina A. Strebkova. ORCID: 0000-0001-8130-5081

Короткова Татьяна Александровна – канд. мед. наук, зав. 1-м ревматологическим отд.-нием с терапевтическими койками ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Tatiana A. Korotkova. ORCID: 0000-0003-0394-9249

Шарапова Евгения Павловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Evgeniia P. Sharapova. ORCID: 0000-0003-4242-8278

Савушкина Наталья Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Natalya M. Savushkina. ORCID: 0000-0001-8562-6077

Лила Александр Михайлович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой»

Aleksander M. Lila. ORCID: 0000-0002-6068-3080

но прогнозам, к 2025 г. достигнет 11,0 млрд дол. США [3]. Вместе с тем не существует препаратов, которые смогли бы прервать прогрессирование ОА. Соответственно, огромное внимание уделяется возможности диагностики ОА на ранней стадии развития процесса, когда реабилитационные и фармакологические вмешательства могут быть более эффективными и с большей вероятностью замедлят или приостановят прогрессию заболевания [4].

Современные варианты лечения ОА основаны на комплексном применении нефармакологических и фармакологических методов. Среди медикаментозных средств для купирования боли при ОА наиболее часто используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [5], однако они нередко вызывают нежелательные явления (НЯ), имеют противопоказания, а у пациентов с сопутствующими заболеваниями длительный их прием нежелателен по соображениям безопасности [6, 7].

В последних европейских и российских клинических рекомендациях симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA) названы базисными средствами для лечения ОА, которые рекомендовано назначать сразу после установления диагноза. Приведенная группа препаратов имеет широкую доказательную базу в плане симптоматического и структурного эффектов, характеризуется высоким профилем безопасности. Тем не менее, учитывая то, что некоторые пациенты выражают неудовлетворенность результатами такого лечения, научное сообщество активно исследует новые альтернативные терапевтические подходы. Целью исследований является разработка

методов, способных восстановить или по меньшей мере замедлить процесс дегенерации суставного хряща, при этом сохраняя высокий уровень безопасности для пациента [8]. В данном контексте нефармакологические методы, такие как использование коллагена в качестве пищевой добавки (ПД), привлекают внимание как потенциально новые направления для поддержания профилактических и терапевтических эффектов у больных ОА [9].

Коллагены являются одним из наиболее распространенных белков у млекопитающих, которые содержатся во внеклеточном матриксе соединительных тканей, включая кожу, кости, сухожилия, связки, хрящи, межпозвоночные диски и кровеносные сосуды [10]. Они не только участвуют в поддержании архитектуры и прочности тканей, но и выполняют регуляторные функции во время роста и восстановления тканей [11]. Благодаря своей природе коллагены биологически активны, биосовместимы и биоразлагаемы [12]. Следовательно, их ценят как наиболее востребованные биоматериалы, которые используют во многих областях, в частности в медицинской, косметической, нутрицевтической, пищевой и фармацевтической промышленности, в виде растворов для инъекций, субстратов, пористых губок, нановолокнистых матриц, микро- и наносфер [13–15].

В настоящее время, основываясь на историческом порядке их открытия, идентифицированы и описаны 28 типов коллагенов – от I до XXVIII, которые отличаются друг от друга молекулярным составом, а также надмолекулярной организацией во внеклеточном матриксе [16–19].

Информация об авторах / Information about the authors

Шостак Надежда Александровна – д-р мед. наук, проф., почет. проф., проф. каф. факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного фак-та ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Мазуров Вадим Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., гл. науч. конс., дир. Научно-исследовательского института ревматологии, зав. каф. терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», рук. Центра аутоиммунных заболеваний СПб ГБУЗ КРБ №25, ООО «МСЧ №157»

Нестерович Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого с клиникой, рук. отд. кардио-ревматологии НИИ ревматологии и аллергологии научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», ООО «Мейли»

Дедкова Виктория Алексеевна – врач-терапевт ООО «НИЦ “Эко-безопасность”»

Васильюк Василий Богданович – д-р мед. наук, проф., рук. госпиталя ООО «НИЦ “Эко-безопасность”»

Егорова Наталья Владимировна – глав. врач ООО «Энергия Здоровья»

Леонтьева Марина Александровна – врач-кардиолог отд. клинических исследований ООО «Клиника Звездная»

Якупова Светлана Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ»

Виноградова Ирина Борисовна – канд. мед. наук, зав. ревматологическим центром ГУЗ УОКБ

Сороцкая Валентина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней ФГБОУ ВО ТулГУ

Широкова Лариса Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии с профпатологией ФГБОУ ВО «Ярославский ГМУ», ЧОУ ДПО ИППК

Nadezhda A. Shostak. ORCID: 0000-0003-4669-1006

Vadim I. Mazurov. ORCID: 0000-0002-0797-2051

Irina I. Nesterovich. ORCID: 0000-0002-3199-9537

Viktoriia A. Dedkova

Vasilii B. Vasilyuk. ORCID: 0000-0003-2503-4402

Natalia V. Egorova

Marina A. Leontyeva

Svetlana P. Yakupova. ORCID: 0000-0002-8590-4839

Irina B. Vinogradova. ORCID: 0000-0001-5052-912X

Valentina N. Sorotskaya. ORCID: 0000-0003-3684-7310

Larisa Yu. Shirokova

Наиболее распространенными и тщательно изученными являются коллаген I типа (присутствует почти во всех тканях и органах), II типа (содержится в хрящах, стекловидном теле и студенистом ядре), III типа (имеется в коже, кровеносных сосудах, легких, печени и селезенке), которые используют в тканевой инженерии и реконструктивной медицине, а также в фармацевтической промышленности в качестве соединений, усиливающих действие лекарств [20].

Коллаген I типа составляет более 70% всего семейства коллагенов и достигает более 90% коллагена в организме человека. В основном он содержится в соединительных тканях, таких как суставы, кости, склеры, связки, сухожилия, межпозвоночные диски, роговица, кожа и большинство полых органов, включая желудочно-кишечную и мочеполовую системы [14, 21].

Коллаген II типа является структурной составляющей хряща, пульпозного ядра межпозвоночного диска, сетчатки, склеры и хрусталика глаза.

Коллаген III типа содержится в коже, легких, стенках кишечника и кровеносных сосудах.

подавляющее большинство коллагенов, которые представлены на рынке, получают из сырья животного происхождения, богатых коллагеном, таких как хрящи, кожа и кости. Традиционными видами животных, выбираемыми для производства, являются свиньи, крупный рогатый скот, птицы (хрящ куриной грудины), рыба [22, 23].

В зависимости от производственного процесса могут быть получены различные продукты на основе коллагена с совершенно разной структурой, составом и свойствами, такие как неденатурированный (нативный) коллаген, сохраняющий структуру тройной спирали, желатин (денатурированный коллаген) и гидролизированный коллаген (пептиды/аминокислоты), которые, в свою очередь, могут иметь разную степень гидролиза [24].

Молекулярная структура коллагена, принимаемого перорально, определяет механизм его действия на здоровье суставов. Нативный коллаген устойчив к действию протеиназ и, соответственно, не разрушается в желудочно-кишечном тракте, будучи способным поддерживать структуру тройной спирали, а также он с помощью механизма оральной иммунной толерантности подавляет воспаление и тканевой катаболизм на суставном уровне, что приводит к улучшению состояния суставов [25].

Опубликованы клинические исследования, касающиеся использования неденатурированного (нативного) куриного коллагена II типа (НК-II) в качестве ПД при ОА. Продемонстрированы положительные результаты с точки зрения облегчения боли и улучшения функции суставов по сравнению с плацебо и другими препаратами контроля.

В недавно опубликованном систематическом обзоре R. Kumar и соавт. (2023 г.) проведена оценка 8 рандомизированных контролируемых исследований при участии 243 лиц с ОА коленных суставов – КС (91 мужчина и 152 женщины). Средний возраст пациентов составил от 53,5±0,99 до 68,7±5,3 года, а средний период наблюдения – 3–6 мес. В рамках исследований проводили сравнение эффективности НК-II с плацебо, хондроитина сульфатом (ХС), глюкозамина гидрохлоридом (ГГ) и ацетаминофеном. Результаты показали статистически значимое улучшение показателей интенсивности боли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и функции суставов согласно индексу WOMAC при приеме НК-II по сравнению с плацебо (MD -1,65 [95% доверительный интервал – ДИ -2,77--0,54; p=0,004]) и по сравнению с другими активными контролями (MD -8,91 [95% ДИ -13,74--4,08; p=0,0003]). В данном

обзоре в большинстве исследований назначали НК-II по 40 мг/сут, что явилось стандартным принятым режимом, при котором определяли эффективность в виде уменьшения боли, улучшения функции КС и снижения показателя WOMAC [26].

На основании имеющихся публикаций о влиянии коллагенов на уменьшение симптомов ОА рабочая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) в 2021 г. отметила, что определенные нутрицевтики обладают умеренной эффективностью при ОА, но требуются более качественные и обширные доказательства для их использования при данном заболевании [27].

Для получения собственного опыта при внедрении нового препарата в российскую терапевтическую практику мы провели клиническое исследование высокого методологического качества – многоцентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, цель которого – оценка эффективности и безопасности применения биологически активной добавки (БАД) к пище Артнео – капсул для приема внутрь комбинации НК-II (40 мг) + метилсульфонилметан (300 мг) + экстракт *Boswellia serrata* (босвеллиевые кислоты, 32,5 мг) + витамин С (80 мг) + витамин D₃ (10 мкг) производства ООО «НПО Петровакс Фарм» (Россия) в сравнении с плацебо – капсулами желатиновыми (96 мг/95 мг) комбинации магниево-стеариновой кислоты (магния стеарат, E470 – 4,850 мг/3 мг) + микрокристаллическая целлюлоза E460(i) [до 585 мг] у пациентов с первичным ОА КС II и III стадии.

Материалы и методы

В исследование включены 212 амбулаторных пациентов с ОА КС: 171 (80,7%) женщина, 41 (19,3%) мужчина, средний возраст которых составил 60,2±9,0 года (40–75 лет).

Набор пациентов проводили в 12 центрах Российской Федерации.

Критерии включения: возраст 40–75 лет; женщины в постменопаузе и мужчины, согласные на протяжении исследования и в течение 30 дней после его завершения использовать методы контрацепции, с первичным тиббиофemorальным ОА КС, соответствующие критериям American College of Rheumatology (ACR); II или III рентгенологическая стадия по классификации Kellgren–Lawrence; больные, способные к самостоятельному передвижению; с выраженностью боли в оцениваемом КС на момент визита скрининга от 40 мм и более по 100-миллиметровой ВАШ при ходьбе; с индексом массы тела (ИМТ) 18–30 кг/м²; способные понять правила исследования и готовые им следовать; готовые к ограничению диеты, предусмотренной протоколом данного исследования; добровольно подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: содержали общепринятые положения, такие как наличие травм в анамнезе или операций на целевом КС – ЦКС (кроме артроскопии более 60 дней назад), аортокоронарного шунтирования, онкологических заболеваний в последние 2 года (кроме излеченной карциномы *in situ*), ревматических заболеваний, патологий пищеварения (мальабсорбции, целиакии, синдрома короткой кишки, лимфангиэктазии), активных язв желудочно-кишечного тракта, геморрагических расстройств, обострений ишемической болезни сердца, хронической обструктивной болезни легких или астмы, тяжелой почечной или печеночной недостаточности, психоневрологических расстройств, зависимости, недавние инъекции в КС, постоянное использование глюкокортикоидов, прием определенных натуральных продуктов, ХС/ГГ, ω-3-полиненасыщенных жирных кислот,

рыбьего жира, акульего хряща и НК-II за установленный период до рандомизации, а также наличие индивидуальной непереносимости компонентов Артнео, плацебо, ибупрофена, куриного белка и моллюсков.

На каждого больного заполняли унифицированную индивидуальную карту, включавшую антропометрические данные (рост, вес, ИМТ), жалобы, анамнез заболевания, физикальное обследование по всем системам органов, данные клинического обследования, в том числе оценку боли в ЦКС по ВАШ, показатели опросников Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (индекса, оценивающего состояние больных ОА) – WOMAC, Knee Injury & Osteoarthritis Outcome Score – KOOS (шкалы оценки функции КС и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни), оценку общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D, потребность в препарате «спасения» – ибупрофене, а также сопутствующие заболевания и их терапии. Всем пациентам проведены: клинический анализ крови; общий анализ мочи; биохимический анализ крови на общий белок, глюкозу, аланинаминотрансферазу, аспартатаминотрансферазу, креатинин, билирубин; ультразвуковое исследование ЦКС с определением синовита, при котором оценивали такие параметры, как выраженность количества жидкости в суставе, толщина синовиальной оболочки и повышение васкуляризации синовиальной оболочки с использованием полуколичественной оценки по 4-балльной (0–3 балла) шкале.

Рентгенографию КС выполняли пациентам, которым не проводили данное обследование более 6 мес до скрининга.

Длительность терапии составила 180 дней. Исследуемую популяцию случайным образом с использованием интерактивной системы веб-ответа (Interactive Web Response System – IWRS) распределили в равном соотношении по 2 группам: группа «Артнео» – 106 пациентов, принимавших препарат по 1 капсуле 1 раз в день в течение 6 мес; группа «Плацебо» – 106 больных, у которых форма выпуска и режим приема были идентичны. Обеим группам рекомендовано включение одинакового комплекса лечебной гимнастики для КС.

План исследования включал 7 визитов: визит 1 (В1) – скрининг (дни -7–0), В2 – рандомизация, начало лечения (день 1), при этом В1 и В2 могли совпадать по дате, В3 (день 30±2), В4 (день 60±2), В5 (день 90±3), В6 (день 120±3), В7 (день 180±4). В3 и В5 провели по телефонному звонку.

Для оценки эффективности терапии использовали следующие критерии: изменение общего балла по индексу WOMAC-T на В7 по сравнению с началом терапии (В2); изменение среднего балла по индексу WOMAC (боли, скованности и функциональной недостаточности – ФН) на В3–В7 по сравнению с В2; изменение общего балла по индексу WOMAC-T на В3–В6 по сравнению с В2; изменение шкалы оценки функции КС и активности пациента в повседневной и активной спортивной жизни KOOS на В3–В7 по сравнению с В2; интенсивность боли в КС при ходьбе по ВАШ на В3–В7 по сравнению с базовым уровнем; изменения общего состояния здоровья по ВАШ и качества жизни (КЖ) по EQ-5D на тех же визитах; потребность в приеме НПВП (препарата «спасения» – ибупрофена); выраженность синовита по результатам ультразвукового исследования ЦКС относительно В2 на В7; регистрация неблагоприятных явлений.

Статистическую обработку данных, полученных в ходе исследования, проводили с использованием специализированного программного обеспечения – SAS (версия 9.4). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной

Таблица 1. Характеристика больных ОА, включенных в исследование

Table 1. Characteristics of osteoarthritis patients included in the study

Параметр	Группа «Плацебо» (n=105)*, абс. (%)	Группа «Артнео» (n=104)*, абс. (%)	p**
Пол			0,8
Женский	86 (82)	83 (80)	
Мужской	19 (18)	21 (20)	
Возраст, лет	60±9	60±9	>0,9
Рост, см	167±8	168±8	0,7
Вес, кг	74±10	76±10	0,074
ИМТ	26,36±3,04	27,09±2,48	0,057

*среднее ± стандартное отклонение, **критерий хи-квадрат Пирсона; t-критерий Стьюдента.

статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск и 95% ДИ. Для выявления взаимной зависимости между переменными использовали корреляционный анализ, а взаимосвязь между признаками оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat – ИТТ-популяция), и в популяции больных, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol – РР-популяция). В ИТТ-популяцию вошли 209 (98,6%) пациентов, в РР – 192 (90,6%). Завершили исследование в полном объеме по протоколу 208 пациентов: 103 – в группе «Артнео», 105 – в группе «Плацебо». Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции. Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov ID NCT05975879.

В исследование включены 212 пациентов из 12 исследовательских центров Российской Федерации в возрасте 40–75 лет. Клиническая характеристика пациентов представлена в **табл. 1**.

При оценке сопутствующей патологии наиболее часто регистрировали в группе «Артнео» гипертоническую болезнь (59,4%), дислипидемию (11,3%), сахарный диабет 2-го типа (8,5%), а в группе «Плацебо» – гипертоническую болезнь (49,1%), дислипидемию (9,4%), заболевания щитовидной железы (8,5%).

Результаты

Продemonстрировано достижение первичной конечной точки (ПКТ) и значительной положительной динамики по другим основным параметрам, оценивающим эффективность терапии. Так, рассчитанная при помощи ковариационного анализа (ANCOVA) оценка изменения общего балла по шкале WOMAC-T на В7 по сравнению с исходным значением на В2 в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» составила -116 (95% ДИ -214–17); $p=0,021$, что демонстрирует более выраженное статистически значимое уменьшение общего балла по шкале WOMAC-T в основной группе (**табл. 2**).

Таблица 2. ПКТ: изменение общего балла по шкале WOMAC (WOMAC-T) на В7 (день 180±4) от начала приема исследуемой БАД/плацебо по сравнению с базальным значением (на В2, день 1), ANCOVA

Table 2. Bone density: change in WOMAC total score (WOMAC-T) on B7 (day 180±4) from the start of study supplement/placebo compared to baseline (on B2, day 1), ANCOVA

Эффект	Оценка	Стандартная ошибка	<i>p</i>	Нижняя граница, 95% ДИ	Верхняя граница, 95% ДИ	Степень свободы
Свободный член	192,9609	87,6087	0,028737	20,2363	365,6855	206,0
Группа «Артнео»	-115,9873	50,1020	0,021596	-214,7657	-17,2090	206,0
Группа «Плацебо»	0,0000	0,0000				
Исходный уровень	-0,5050	0,0741	0,000000	-0,6511	-0,3589	206,0

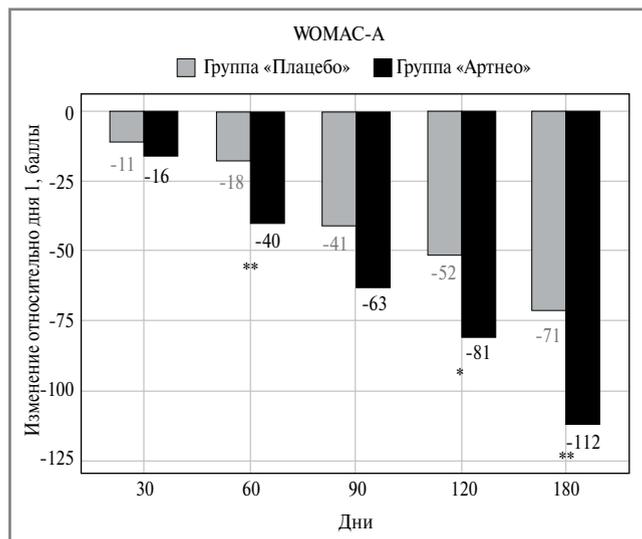


Рис. 1. Динамика снижения балла по шкале боли WOMAC (WOMAC-A) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением.

На графике представлены медианы. Здесь и далее на рис. 2–5: * $p < 0,05$ при сравнении между группами (*U*-критерий Манна-Уитни); ** $p < 0,01$ при сравнении между группами (*U*-критерий Манна-Уитни).

Fig. 1. Change over time of a decrease in the WOMAC pain score (WOMAC-A) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians. * $p < 0.05$ when compared between groups (*U* – criterion Mann-Witney); ** $p < 0.01$ when compared between groups (Mann-Whitney *U*-test).

При анализе изменений интенсивности боли (WOMAC-A) продемонстрировано статистически значимо более выраженное снижение среднего балла в основной группе в дни 60, 120, 180 (В4, В6, В7; $p < 0,05$) по сравнению с исходным значением на В2 (рис. 1).

При оценке скованности по шкале WOMAC (WOMAC-B) показано статистически значимо более выраженное уменьшение медианного значения балла в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» на В4 по сравнению с исходным значением на В2 (рис. 2).

Динамика медианного значения балла по шкале ФН WOMAC (WOMAC-C) показала статистически значимо более выраженное уменьшение нарушений в повседневной деятельности в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» в день 60 и через 6 мес лечения (рис. 3).

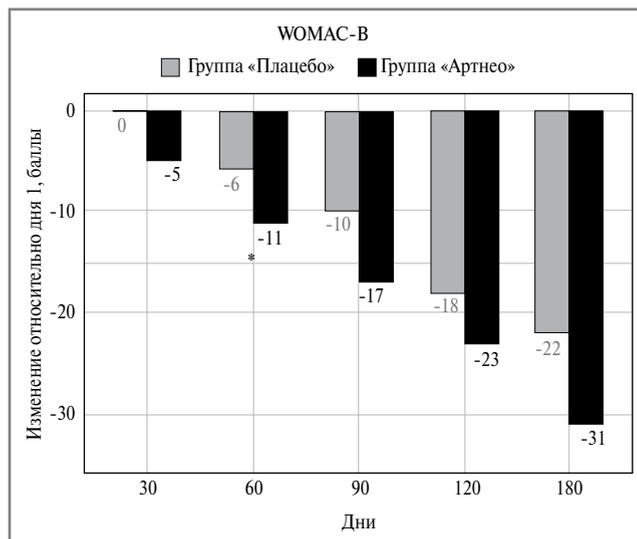


Рис. 2. Динамика снижения балла по шкале скованности WOMAC (WOMAC-B) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением.

На графике представлены медианы.

Fig. 2. Change over time of a decrease in the WOMAC stiffness score (WOMAC-B) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

Анализ изменения суммарного значения WOMAC (WOMAC-T) показал более выраженное статистически значимое снижение показателя в день 60 и через 6 мес (по сравнению с исходным значением на В2) в основной группе по сравнению с группой сравнения (рис. 4).

При сравнении основных клинических параметров в дни 30, 60, 90, 120 и 180 значимые отличия между группами с преобладанием в группе «Артнео» отмечены на В4, В6 и В7 (дни 60, 120 и 180 от начала лечения) при оценке боли, на В4 (день 60) – при оценке скованности, на В4 и В7 (дни 60 и 180) – ФН, на В7 – суммарного показателя. При анализе данных показателей внутри каждой группы наблюдали статистически значимые изменения на всех визитах (кроме В3 в группе «Плацебо» для показателя по шкале WOMAC-B) с преобладанием в основной группе ($p < 0,01$), что свидетельствует о выраженном симптоматическом эффекте БАД по сравнению с группой «Плацебо». Анальгетический эффект сохранялся в течение всего периода наблюдения.

При анализе изменения среднего значения индекса KOOS выявлено значимо более выраженное улучшение в

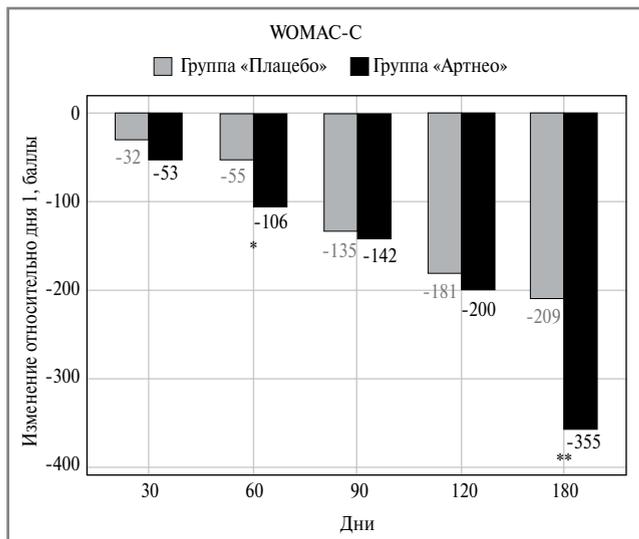


Рис. 3. Динамика снижения балла по шкале ФН WOMAC (WOMAC-C) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графике представлены медианы.

Fig. 3. Change over time of a decrease in the WOMAC functional deficit score (WOMAC-C) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

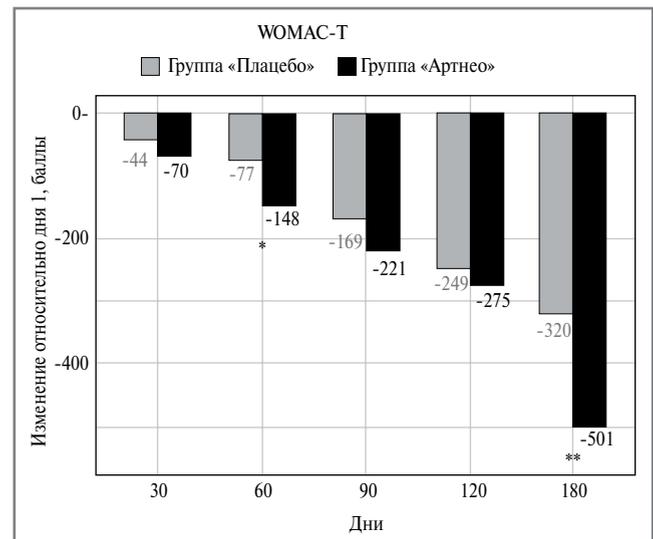


Рис. 4. Динамика снижения общего балла по шкале WOMAC (WOMAC-T) и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графике представлены медианы.

Fig. 4. Change over time of a decrease in the total WOMAC score (WOMAC-T) and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» в дни 60, 90, 120 и 180 (B4–B7) по сравнению с исходным значением на B2 (рис. 5).

При оценке улучшения общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D различия между группами были статистически значимы к концу периода терапии в день 180 ($p=0,0429$); табл. 3.

В основной группе по сравнению с группой сравнения к дню 60 терапии отмечено статистически значимое снижение выраженности боли при ходьбе по ВАШ относительно исходного уровня – 3,0 см ($p=0,0355$), что является клинически (>1,37 см) значимым преимуществом над группой «Плацебо» [28].

Оценка потребности в приеме НПВП не показала статистически значимых различий между группами. Оценку выраженности синовита по результатам ультразвукового исследования ЦКС проводили на B7 по сравнению с исходным уровнем (на B2). Результаты показали отсутствие статистически значимых различий между группами.

Дополнительно проведен анализ доли пациентов, достигших критериев эффективности по шкале WOMAC на B5 и B7. В данном анализе оценивали следующие параметры:

- долю пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале боли WOMAC в ЦКС по крайней мере на 20, 50, 70% по сравнению с исходным уровнем, – WOMAC_20P, WOMAC_50P, WOMAC_70P соответственно;
- долю пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале скованности WOMAC в ЦКС по крайней мере на 20, 50, 70% по сравнению с исходным уровнем, – WOMAC_20T, WOMAC_50T, WOMAC_70T соответственно;
- долю пациентов, у которых отмечено улучшение (уменьшение количества баллов) по шкале боли и по

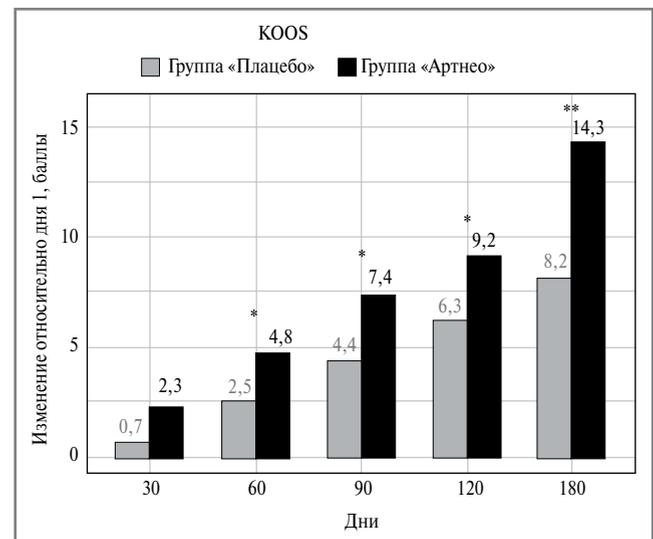


Рис. 5. Динамика изменения балла по шкале KOOS и его изменение от начала приема БАД/плацебо по сравнению с базальным значением. На графике представлены медианы.

Fig. 5. Change over time of a change in the KOOS score and its change from the start of supplement/placebo compared to the baseline. The plot show medians.

шкале скованности или шкале функциональных нарушений WOMAC в ЦКС по крайней мере на 20, 50, 70% по сравнению с исходным уровнем, – WOMAC_20PFS, WOMAC_50PFS, WOMAC_70PFS соответственно.

Статистический анализ различий между группами в отношении перечисленных показателей продемонстрировал,

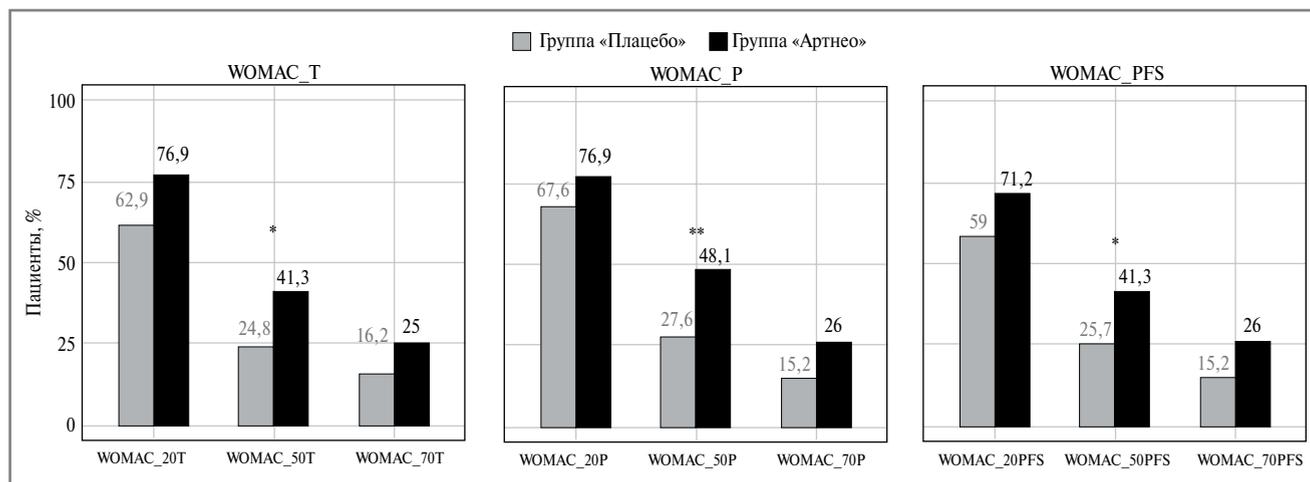


Рис. 6. Пациенты, достигшие критериев эффективности по шкале WOMAC на В7, %; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ при сравнении между группами (двусторонний точный критерий Фишера)

Fig. 6. Patients who met the efficacy criteria according to the WOMAC scale on B7, %; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ when compared between groups (two-sided Fisher's exact test)

Таблица 3. Изменение оценки общего состояния здоровья по опроснику EQ-5D относительно базального уровня

Table 3. Change in rating of overall health according to the EQ-5D questionnaire compared to the baseline

Визит	Группа «Артнео» (n=104), Me (Q1; Q3)	Группа «Плацебо» (n=105), Me (Q1; Q3)	p (U-критерий Манна-Уитни)
3 (день 30±2)	0 (0; 0,071)	0 (0; 0,071)	0,3430
4 (день 60±2)	0 (0; 0,11525)	0 (0; 0,071)	0,2345
5 (день 90±3)	0,07 (0; 0,12725)	0,036 (0; 0,138)	0,3183
6 (день 120±3)	0,0535 (0; 0,14)	0,069 (0; 0,14)	0,7128
7 (день 180±4)	0,104 (0; 0,22775)	0,071 (0; 0,175)	0,0429

что на В5 различия между группами были статистически незначимыми ($p > 0,05$, двусторонний точный критерий Фишера). Однако при оценке данных показателей на В7 наблюдали статистически значимые отличия с преобладанием в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плацебо» (рис. 6).

В данном исследовании проведена оценка комплекса Артнео в отношении улучшения состояния пациентов с первичным ОА КС. Анализ ПКТ подтвердил превосходство терапии исследуемой БАД над плацебо при оценке по шкале WOMAC-T на В7 по сравнению с исходным значением. Анализ вторичных КТ включал в себя оценку изменения интенсивности боли, скованности и функциональных нарушений по сравнению с исходным уровнем, оценку функционального состояния целевого сустава по шкале KOOS, оценку боли при ходьбе, оценку КЖ. Результаты продемонстрировали статистически значимо более выраженное снижение интенсивности боли (шкала WOMAC-A) на В7 в группе «Артнео» по сравнению с группой «Плаце-

бо», уменьшение скованности (шкала WOMAC-B) на В4, значимо меньшее нарушение в повседневной деятельности (шкала WOMAC-C) на В4 и В7, более выраженное снижение общего балла по шкале WOMAC-T на В4 и В7, значимо большую долю пациентов, достигших 50% улучшения общего балла по шкале WOMAC, шкале боли и шкале скованности или шкале функциональных нарушений к В7, а также достигших 20% улучшения общего балла по шкале WOMAC к В7. Кроме того, показаны статистически значимое более выраженное увеличение показателя оценки функционального состояния целевого сустава по шкале KOOS в основной группе по сравнению с группой «Плацебо» на В4, В6 и В7, более значимое снижение уровня боли при ходьбе по ВАШ на В4. Оценка КЖ при приеме препарата Артнео с использованием опросника EQ-5D показала статистически значимо более выраженное улучшение на В7 по сравнению с исходным уровнем. Случаев выбывания пациентов из исследования по причине необходимости назначения НПВП и иных обезболивающих лекарственных препаратов (за исключением препарата «спасения» – ибупрофена – в дозах до 1200 мг/сут) не выявлено.

За весь период в исследовании НЯ зарегистрированы у 41 (19,3%) пациента: у 22 (20,8%) в группе «Артнео», у 19 (17,9%) в группе «Плацебо». Из всех зарегистрированных НЯ ни одно не классифицировано как серьезное. Все НЯ охарактеризованы как легкой степени тяжести. Одно НЯ в группе «Артнео» привело к выбыванию из исследования. Для статистики по НЯ рассчитаны уровни значимости межгрупповых различий. Анализ с помощью двустороннего точного теста Фишера не выявил значимой разницы между группами по числу пациентов с НЯ ($p = 0,7$); табл. 4.

Наиболее частыми НЯ в основной группе стали ринит – у 4 (3,8%) пациентов, головная боль – 4 (3,8%), отечность в области сустава – 2 (1,9%), а в группе «Плацебо» – артралгия – 5 (4,7%), артрит – 2 (1,9%), головная боль – 2 (1,9%), тошнота – 2 (1,9%), повышение артериального давления – 2 (1,9%). Одно НЯ в группе «Артнео» привело к выбыванию пациента из исследования в связи с развитием аллергической реакции: крапивницы, отека слизистых глаз и полости рта.

В исследовании на В1 и В7 проводили оценку лабораторных показателей. При исследовании клинического

анализа крови ни по одному из показателей не зарегистрировано клинически значимых отклонений от нормы в обеих группах. Такие же данные получены и при оценке показателей биохимического анализа крови и общего анализа мочи. Соответственно, результаты оценки НЯ, данных лабораторных анализов, жизненно важных параметров и физикального осмотра показали, что исследуемая БАД при использованных в данном исследовании дозировке (1 капсула в день) и длительности приема (6 мес) имеет благоприятный профиль безопасности, который не отличается от плацебо.

Обсуждение

Основные результаты нашего исследования показали, что боль, скованность суставов, ФН и КЖ улучшились при приеме комбинации Артнео у пациентов с ОА КС и были значимо лучше при сравнении с плацебо. Значимость полученных в данном исследовании результатов для улучшения КЖ пациентов с ОА отражена в Резолюции Экспертного совета, состоявшегося в августе 2023 г. в Москве. Участниками заседания Совета экспертов в итоговой Резолюции рекомендовано применение Артнео в составе комплексной терапии у пациентов с ОА КС II и III стадии общим курсом до 6 мес [29].

Подобные результаты получены и в других похожих клинических исследованиях, касающихся использования НК-II в качестве ПД для здоровья суставов. Так, в работе J. Lugo и соавт. (2016 г.) 191 пациент с ОА КС рандомизирован в 3 группы, получавшие суточную дозу НК-II (40 мг), ХС+ГГ (1500 мг + 1200 мг) или плацебо в течение 180 дней. ПКТ стало изменение общего индекса WOMAC и его составляющих от исходного уровня до 180-го дня в группе НК-II по сравнению с плацебо и ХС+ГГ. Вторичные КТ включали функциональный индекс Лекена, оценку боли по ВАШ. На 180-й день исследования в группе НК-II продемонстрировано значимое снижение общего показателя WOMAC по сравнению с плацебо ($p=0,002$) и ХС+ГГ ($p=0,04$). Прием БАД также привел к значительным изменениям по всем 3 субшкалам WOMAC: боли ($p=0,0003$ по сравнению с плацебо; $p=0,016$ по сравнению с ХС+ГГ), скованности ($p=0,004$ по сравнению с плацебо; $p=0,044$ по сравнению с ХС+ГГ), физической функции ($p=0,007$ по сравнению с плацебо). Показатели безопасности не различались между группами. Как и в нашей работе, не зарегистрировано клинических или статистически значимых изменений ни в одном из результатов гематологии, биохимии крови, анализов мочи или жизненно важных показателей [30].

Целью исследования С. Schön и соавт. (2022 г.) являлась оценка влияния НК-II на функциональное состояние КС у здоровых испытуемых, которые испытывали дискомфорт в суставах, связанный с физической активностью. Так, 96 пациентов в возрасте 20–55 лет рандомизированы для получения либо плацебо ($n=48$), либо НК-II 40 мг ($n=48$) ежедневно в течение 24 нед. Диапазон сгибания и разгибания движений измеряли с помощью цифрового гониометра. В конце исследования наблюдали статистически значимое увеличение сгибания КС в основной группе по сравнению с группой сравнения (3,23 против 0,21; $p=0,025$). Кроме того, в группе НК-II с течением времени наблюдали увеличение разгибания КС на 2,21 ($p=0,0061$), в то время как в группе «Плацебо» – незначительное увеличение на 1,27 ($p>0,05$). В целом приведенные результаты свидетельствуют о том, что ежедневный прием 40 мг НК-II улучшает подвижность КС [31].

Таблица 4. Обзор НЯ. Популяция безопасности
Table 4. Overview of adverse events. Safety population

	Группа «Артнео» ($n=106$), абс. (%) / m	Группа «Плацебо» ($n=106$), абс. (%) / m	Всего ($n=212$), абс. (%) / m
НЯ	22 (20,8)/26	19 (17,9)/23	41 (19,3)/49
p -значение*		0,7283	
Серьезные НЯ	0	0	0
p -значение*		1,0000	
НЯ, приведшие к выбыванию из исследования	1 (0,9)/1	0	1 (0,5)/1
p -значение*		1,0000	
НЯ с определенной связью с исследуемым препаратом, приведшие к выбыванию из исследования	0	0	0
p -значение*		1,0000	
	<i>Степень тяжести</i>		
Легкая	22 (20,8)/26	19 (17,9)/23	41 (19,3)/49
Средняя	0	0	0
Тяжелая	0	0	0
	<i>Категория связи с исследуемым препаратом</i>		
Определенная	0	0	0
Вероятная	1 (0,9)/1	0	1 (0,5)/1
Возможная	1 (0,9)/1	1 (0,9)/1	2 (0,9)/2
Сомнительная	10 (9,4)/13	4 (3,8)/4	14 (6,6)/17
Условная	2 (1,9)/2	4 (3,8)/4	6 (2,8)/6
Неопределенная	9 (8,5)/9	12 (11,3)/14	21 (9,9)/23

*Двусторонний точный тест Фишера; n – число пациентов (рассчитывается отдельно для каждой категории), m – количество случаев.

В обсервационном исследовании А. Jain и соавт. (2020 г.) при участии 40 пациентов с ОА КС сообщено о снижении боли и улучшении функции при введении НК-II (40 мг/сут) в сочетании с экстрактом босвеллии (1500 мг/сут) в течение 90 дней [32].

В целом исследования, оценивающие использование НК-II при ОА, показали положительные результаты с точки зрения облегчения боли и улучшения функции суставов, несмотря на огромные различия в дизайне исследований и методологиях. Следует отметить, что во всех приведенных исследованиях использовали БАД с одной и той же дозировкой – 40 мг/сут, состоящие из коллагена куриного происхождения.

В сентябре 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялось открытое междисциплинарное заседание Совета экспертов, в котором приняли участие ведущие ревматологи, травматологи, ортопеды, хирурги, терапевты, геронтологи и реабилитологи.

литологи из различных субъектов Российской Федерации. Одним из вопросов данного заседания стало обсуждение результатов исследований и перспектив применения комбинации НК-II, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D₃ (Артнео) в составе комплексной терапии ОА. Эксперты, опираясь на результаты исследования, заключили, что Артнео у пациентов с ОА КС I–III стадий не только не уступает по эффективности комбинации ХС и ГГ, но и превосходит ее по уменьшению признаков синовита по данным магнитно-резонансной томографии и динамике снижения тяжести течения ОА КС по индексу Лекена [33]. Доказанная эффективность, а также высокий профиль безопасности позволяют рекомендовать данный препарат к широкому внедрению в клиническую практику, в первую очередь при лечении пациентов с признаками умеренного синовита и/или с отягощенным коморбидным фоном [34].

Таким образом, НК-II позиционируется как развивающийся объект исследований в области здоровья суставов. Доклинические и клинические исследования демонстрируют его хорошую эффективность и безопасность. В рамках исследования не проведена оценка различных фенотипов ОА, что можно отнести к его ограничениям. Соответственно, для оценки потенциальной пользы профилактического применения в группах населения с факторами риска ОА, а также применения у пациентов с различными фенотипами ОА и связанными с ними нарушениями, с точки зрения не только улучшения симптомов, но и прогрессирования заболевания, требуются дополнительные исследования для выявления групп, у которых комбинация Артнео будет наиболее эффективна.

Заключение

В нашем исследовании комплекс Артнео показал высокую эффективность и хороший профиль безопасности применения у пациентов с ОА II и III степени, а также про-

демонстрировал более значимое влияние на уменьшение боли, скованности в суставах, улучшение функции и КЖ по сравнению с плацебо, что позволяет рекомендовать его в комплексной терапии пациентам с 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.

Источник финансирования. Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Государственное задание №1021051403074-2.

Funding source. The article was prepared as part of the research work of Nasonova Research Institute of Rheumatology. State assignment No. 1021051403074-2.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

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

Список сокращений

БАД – биологически активная добавка
 ВАШ – Визуальная аналоговая шкала
 ГГ – глюкозамина гидрохлорид
 ДИ – доверительный интервал
 ИМТ – индекс массы тела
 КЖ – качество жизни
 КС – коленный сустав
 КТ – конечная точка
 НК-II – неденатурированный (нативный) куриный коллаген II типа

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
 НЯ – нежелательное явление
 ОА – остеоартрит
 ПД – пищевая добавка
 ПКТ – первичная конечная точка
 ФН – функциональная недостаточность
 ХС – хондроитина сульфат
 ЦКС – целевой коленный сустав

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745–59. DOI:10.1016/S0140-6736(19)30417-9
- Vos T, Allen C, Arora M. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1545–602.
- Markets and Markets (2020) Osteoarthritis Therapeutics Market – Global Forecast to 2025. Available at: https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/osteoarthritis-therapeutics-market-209565994.html?gclid=CjwKCAjw2bmLBhBREiwAZ6ugo5Mqec4ajgZ8UxP4N6eR59eIluOockof56d8Qu1ivJEQxmLS79_PVxoCKksQAvD_BwE. Accessed: 25.11.2023.
- Liew JW, King LK, Mahmoudian A, et al. A scoping review of how early-stage knee osteoarthritis has been defined. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023;31(9):1234–41. DOI:10.1016/j.joca.2023.04.015
- Yusuf E. Pharmacologic and Non-Pharmacologic Treatment of Osteoarthritis. *Curr Treat Options Rheum*. 2016;2:111–25. DOI:10.1007/s40674-016-0042-y
- Curtis E, Fuggle N, Shaw S, et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl. 1):25–44. DOI:10.1007/s40266-019-00664-x
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
- Reginster JY, Veronese N. Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(1):37–47. DOI:10.1007/s40520-020-01643-8

9. Honvo G, Lengelé L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther.* 2020;7(4):703-40. DOI:10.1007/s40744-020-00240-5
10. Nimni ME, Harkness RD. Collagen. Volume 1. CRC Press; Boca Raton, FL, USA. 2018.
11. Mahmood A, Patel D, Hickson B, et al. Recent Progress in Biopolymer-Based Hydrogel Materials for Biomedical Applications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3). DOI:10.3390/ijms23031415
12. Castile JD, Taylor KM, Buckton G. The influence of incubation temperature and surfactant concentration on the interaction between dimyristoylphosphatidylcholine liposomes and poloxamer surfactants. *Int J Pharm.* 2001;221(1-2):197-209. DOI:10.1016/s0378-5173(01)00685-8
13. Sbricoli L, Guazzo R, Annunziata M, et al. Selection of Collagen Membranes for Bone Regeneration: A Literature Review. *Materials (Basel).* 2020;13(3). DOI:10.3390/ma13030786
14. Xu Q, Torres JE, Hakim M, et al. Collagen- and hyaluronic acid-based hydrogels and their biomedical applications. *Mater Sci Eng R Rep.* 2021;146. DOI:10.1016/j.mser.2021.100641
15. El Bliidi O, Omari NE, Balahbib A, et al. Extraction Methods, Characterization and Biomedical Applications of Collagen: A Review. *Biointerface Res Appl Chem.* 2021;11:13587-613. DOI:10.33263/BRIAC115.1358713613
16. Rajabimashhadi Z, Gallo N, Salvatore L, Lionetto F. Collagen Derived from Fish Industry Waste: Progresses and Challenges. *Polymers (Basel).* 2023;15(3). DOI:10.3390/polym15030544
17. Carr BP, Chen Z, Chung JHY, Wallace GG. Collagen Alignment via Electro-Compaction for Biofabrication Applications: A Review. *Polymers (Basel).* 2022;14(20). DOI:10.3390/polym14204270
18. Sklenářová R, Akla N, Latorre MJ, et al. Collagen as a Biomaterial for Skin and Corneal Wound Healing. *J Funct Biomater.* 2022;13(4). DOI:10.3390/jfb13040249
19. Gelse K, Pöschl E, Aigner T. Collagens – structure, function, and biosynthesis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2003;55(12):1531-46. DOI:10.1016/j.addr.2003.08.002
20. Inoue Y, Itoh H, Aoki M, et al. Accelerating effect of soy peptides containing collagen peptides on type I and III collagen levels in rat skin. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(8):1549-51. DOI:10.1271/bbb.120088
21. Minor AJ, Coulombe K. Engineering a collagen matrix for cell-instructive regenerative angiogenesis. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020;108(6):2407-16. DOI:10.1002/jbm.b.34573
22. Abedinia A, Mohammadi Nafchi A, Sharifi M, et al. Poultry Gelatin: Characteristics, Developments, Challenges, and Future Outlooks as a Sustainable Alternative for Mammalian Gelatin. *Trends Food Sci Technol.* 2020;104:14-26. DOI:10.1016/j.tifs.2020.08.001
23. Oliveira VDM, Assis CRD, Costa BDAM, et al. Physical, Biochemical, Densitometric and Spectroscopic Techniques for Characterization Collagen from Alternative Sources: A Review Based on the Sustainable Valorization of Aquatic by-Products. *J Mol Struct.* 2021;1224:129023. DOI:10.1016/j.molstruc.2020.129023.
24. Fu Y, Therkildsen M, Aluko RE, Lametsch R. Exploration of collagen recovered from animal by-products as a precursor of bioactive peptides: Successes and challenges. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019;59(13):2011-27. DOI:10.1080/10408398.2018.1436038
25. Park KS, Park MJ, Cho ML, et al. Type II Collagen Oral Tolerance; Mechanism and Role in Collagen-Induced Arthritis and Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol.* 2009;19:581-9. DOI:10.3109/s10165-009-0210-0
26. Kumar P, Bansal P, Rajnish RK, et al. Efficacy of undenatured collagen in knee osteoarthritis: review of the literature with limited meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2023;15(9):5545-55.
27. Gwinnutt JM, Wiczorek M, Rodríguez-Carrio J, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022;8(2). DOI:10.1136/rmdopen-2021-002167
28. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl. 11:S240-52. DOI:10.1002/acr.20543
29. Лила А.М., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., и др. Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии. *Современная ревматология.* 2023;17(6):136-42 [Lila AM, Alekseeva LI, Belyaeva IB, et al. Resolution of the Council of Experts “Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis”. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(6):136-42 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2023-6-136-142
30. 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
31. 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
32. Jain AV, Jain KA, Vijayaraghavan N. AflaB2[®] and Osteoarthritis: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. *Int J Res Orthop.* 2020;7:110. DOI:10.18203/issn.2455-4510.IntJResOrthop20205570
33. 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2023;95(12):1141-50 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2023.12.202540
34. Мазуров В.И., Алексеева Л.И., Беляева И.Б., и др. 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):68-74 [Mazurov VI, Alekseeva LI, Belyaeva IB, et al. 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2024;96(1):68-74 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.1.202590

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.05.2024



OMNIDOCTOR.RU