

Трудный для лечения остеоартрит – обоснование для мультимодальной тактики лечения

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Эффективный контроль боли — основная задача лечения остеоартрита (ОА). Международный совет экспертов, обсуждавший возможность внедрения принципа «Лечение до достижения цели» (Treat to Target) при ОА, признал наиболее обоснованным критерием успеха терапии показатель PASS (Patient Acceptable State Status) — состояние симптомов, приемлемое для пациента. Однако, по данным ряда популяционных исследований, у 20–30% больных ОА не удается добиться существенного улучшения состояния. К факторам, которые могут определять недостаточный ответ на терапию при ОА, относятся тяжелые структурные изменения суставов, дисфункция ноцицептивной системы (нейропластические изменения, центральная сенситизация), психоэмоциональные нарушения, коморбидная патология. Поэтому выбор лечебной тактики у пациентов с ОА, испытывающих умеренную или сильную боль, должен быть индивидуальным и учитывать фенотип болезни, особенности клинической ситуации и наличие коморбидной патологии. Ведущие эксперты в области ОА признают наиболее рациональным мультимодальный подход к лечению этого заболевания, включающий комплексное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, локальной инъекционной терапии, симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) и немедикаментозных методов.

Имеется серьезная доказательная база эффективности и безопасности SYSADOA (в частности, комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата). Это позволяет рассматривать препараты этой группы как обязательный компонент лечения ОА, независимо от его стадии, фенотипа и наличия сопутствующей патологии.

Новым направлением терапии ОА является использование препаратов нативного (неденатурированного) коллагена, действие которых связано с формированием иммунологической толерантности к аутоантигенам этого белка и снижением выраженности хронического суставного воспаления. Эффективность препаратов нативного коллагена подтверждена в серии клинических исследований. Появление новой биологически активной добавки, содержащей нативный коллаген, глюкозамин, хондроитин, витамины группы В, витамин С и экстракт имбиря, расширяет возможности фармаконутрицевтической поддержки пациентов с ОА.

Ключевые слова: остеоартрит; умеренная/выраженная боль; мультимодальный подход; глюкозамин; хондроитин; нативный (неденатурированный) коллаген.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Трудный для лечения остеоартрит — обоснование для мультимодальной тактики лечения. Современная ревматология. 2023;17(6):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-128-135

Difficult-to-treat osteoarthritis — justification for multimodal treatment tactics **Karateev A.E.**

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Effective pain control is the most important clinical task in the treatment of osteoarthritis (OA). The International Expert Council, which discussed the possibility of introducing the principle of "treatment to target" to OA treatment, recognized the PASS (patient acceptable symptoms state) index as the most reasonable criterion for the successful treatment of this disease. However, according to several population studies, it is not possible to achieve a significant improvement in OA in 20–30% of patients. Factors that may be responsible for an inadequate response to the treatment of OA are severe structural changes in the joints, dysfunction of the nociceptive system (neuroplastic changes, central sensitization), psychoemotional disorders and comorbid pathologies. Therefore, the choice of therapeutic tactics in patients with OA who have moderate or severe pain should be individualized and take into account the phenotype of the disease, the characteristics of the clinical situation and the presence of comorbid pathologies. Leading experts in OA believe that the most rational approach to the management of this disease is a multidisciplinary, multimodal treatment that includes the complex use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, local injection therapy, Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA) and non-pharmacological approaches. There is currently a strong evidence base confirming the efficacy and safety of SYSADOA (particularly the combination of glucosamine and chondroitin). This allows us to consider SYSADOA as a mandatory component of OA treatment, regardless of stage, phenotype and concomitant pathology. A new direction of OA therapy is the use of native (undenatured) collagen preparations, the effect of which is associated with the formation of immunological tolerance to autoantigens of this protein and a reduction in the severity of chronic joint inflammation. Several clinical studies have confirmed the effectiveness

of native collagen supplements. The appearance of a new dietary supplement containing native collagen, glucosamine, chondroitin, B vitamins and ginger extract expands the possibilities of pharmaconutraceutical support for patients with OA.

Keywords: osteoarthritis; moderate/severe pain; multimodal approach; glucosamine; chondroitin; native (undenatured) collagen.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Difficult-to-treat osteoarthritis — justification for multimodal treatment tactics. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2023;17(6):128–135. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-128-135

Остеоартрит (ОА) — наиболее распространенное хроническое заболевание суставов, определяющее серьезные страдания, потерю трудоспособности и снижение качества жизни миллионов жителей Земли [1, 2]. По данным серии эпидемиологических исследований, число больных клинически выраженным и рентгенологически позитивным ОА достигает 500–600 млн (примерно 7% общей популяции) [3]. Исследование глобального бремени болезней (Global Burden of Diseases), проводившееся ВОЗ, показало, что на 2019 г. в мире насчитывалось 365 млн пациентов с ОА коленного сустава (КС), 142 млн с ОА суставов кистей и 33 млн с ОА тазобедренного сустава (ТБС) [4].

Неизбежное старение популяции (в 2022 г. доля лиц ≥ 65 лет достигала почти 10% [5]) и увеличение продолжительности жизни приводят к росту числа больных ОА. Так, в сравнении с 90-ми годами прошлого столетия распространенность ОА к третьему десятилетию 21 в. выросла на 9%. В частности, если в 1995 г. в США насчитывался 21 млн пациентов с ОА, то в 2005 — уже 27 млн [6].

ОА традиционно рассматривается как заболевание преимущественно людей старших возрастных групп; однако его дебют обычно приходится на 40–50 лет, т. е. на активный трудоспособный возраст. В этот период боль, скованность и нарушение функции суставов становятся одними из ведущих факторов, ограничивающих социальную и функциональную активность «среднего класса», составляющего основу общества развитых стран [3, 6].

ОА, таким образом, представляет собой глобальную медицинскую и социальную проблему. ОА — тяжелое бремя для государства и общества, учитывая его растущую распространенность и огромные затраты не только на диагностические и лечебные мероприятия (в том числе на миллионы дорогостоящих операций тотального эндопротезирования, ТЭ), но и на медицинскую и социальную поддержку инвалидов и пожилых пациентов.

Поэтому разработка новых и оптимизация уже существующих методов профилактики, медикаментозной и немедикаментозной терапии, а также реабилитации больных ОА относится к числу принципиальных задач, стоящих перед современной медициной.

Проблема Difficult-to-Treat (D2T) ОА

ОА — непрерывно прогрессирующее заболевание. К сожалению, до настоящего времени не существует четко разработанной системы его патогенетической терапии, позволяющей добиться стойкой «ремиссии» (да и сам этот термин при ОА представляется спорным) и остановить развитие характерных для этой болезни необратимых структурных изменений суставов [7, 8].

Весьма показательно, что состоявшийся в 2019 г. совет ведущих экспертов по проблеме ОА, возглавляемый A. Migliore и призванный выработать концепцию «Лечение

до достижения цели» (Treat to Target) для этого заболевания, признал наиболее рациональной целью лечения ОА показатель PASS (patient acceptable symptom state) — состояние симптомов, приемлемое для пациента. По сути, тем самым было указано на приоритет контроля симптомов, а не предупреждения прогрессирования заболевания как основной задачи терапии ОА [9].

Однако добиться эффективного контроля симптомов ОА удается далеко не всегда. В последнее время в ревматологии активно обсуждается проблема «трудного для лечения» (D2T) ревматического заболевания. Первым в центре внимания ревматологов оказался D2T ревматоидный артрит — фенотип болезни, характеризующийся недостаточным ответом на синтетические базисные противовоспалительные препараты и два и более последовательно назначенных генно-инженерных биологических препарата с разным механизмом действия или ингибитора Янус-киназ [10]. Затем проблема D2T стала рассматриваться применительно к псориатическому артриту и аксиальному спондилоартриту [11, 12], а в настоящее время — и применительно к ОА. Термин «D2T ОА» был предложен в статье известного специалиста по лечению хронической боли L. Arendt Nielsen и соавт. [13], в которой проанализированы данные масштабного популяционного исследования BISCUIITS. Эта работа проводилась в течение 5 лет в Дании, Норвегии, Финляндии и Швеции и охватила 288 174 пациентов с ОА. Авторы выделили ряд критериев, под которые должны подходить пациенты с D2T ОА: 1) наличие ≥ 2 хронических сопутствующих заболеваний; 2) топ 10% пользователей ресурсов здравоохранения; 3) использование ≥ 3 видов отпускаемых по рецепту обезболивающих препаратов в течение года с интервалами в ≥ 30 дней; 4) наличие противопоказаний к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Эти критерии ассоциировались с высоким риском (порядка 50%) перехода к постоянному приему опиоидов [13].

Исследование BISCUIITS, включающее данные о 1,4 млн пациентов с ОА, показало высокую потребность в анальгетиках: 20,9% больных регулярно и длительно принимали НПВП, а 44,7% — опиоиды [14].

Проблемы лечения ОА наглядно демонстрирует недавно опубликованная работа испанских исследователей F. Castro-Dominguez и соавт. [15]. Оценив назначения лекарств 136 556 больным ОА (национальная база данных IQVIA's), они отметили сохранение умеренной/сильной боли у 29 866 из них (26%). Эти пациенты преимущественно использовали комбинацию НПВП со «слабыми» опиоидами (трамадол, тапентадол), однако они прибегали и к сильным опиоидам (оксикодон, гидроморфон, трансдермальные формы фентанила и др.). Любопытно, что, экстраполировав полученные данные на все население Испании, авторы пришли к выводу, что в стране должно быть более 1,5 млн «трудных для лечения» пациентов с ОА.

Больные ОА со стойкой умеренной и выраженной болью представляют серьезную медицинскую и социальную проблему. Это демонстрирует работа P. Schermpa и соавт. [16], которые сравнили ряд клинических параметров у 3798 пациентов с ОА, испытывающих умеренную/сильную боль, и 2038 пациентов с ОА со слабой болью. Пациенты с умеренной/сильной болью ощущали ее практически ежедневно (соответственно в 80,8% и 48,8% случаев), имели больше коморбидных состояний (ожирение, нарушение сна, бессонница, депрессия и тревожность), худшее состояние здоровья (по HRQoL), им значительно чаще требовались обезболивающие препараты (в 41,0% и 17,0% случаев соответственно), при этом они были менее удовлетворены результатами лечения ($p < 0,001$). У таких пациентов значительно выше оказалось количество посещений врача и госпитализаций ($p < 0,05$).

Британские исследователи G. Coates и соавт. [17] проанализировали стоимость лечения 5931 больного ОА с умеренной/сильной болью. Затраты системы здравоохранения оказались весьма существенными: в среднем на каждого такого пациента ежегодно «уходит» £4199, в то время как на пациентов без ОА и боли — всего £781.

Трудности лечения больных ОА могут быть связаны с тремя основными причинами: тяжелыми структурными изменениями с выраженными нарушениями биомеханики и функции; дисфункцией ноцицептивной системы и центральной сенситизацией (ЦС), определяющей низкий болевой порог и более высокую ноцицептивную реакцию; психоэмоциональными нарушениями (депрессия, тревога, катарификация, негативные поведенческие реакции).

Большая часть пациентов с ОА обращается на прием к врачу (даже первично) уже в продвинутой стадии заболевания. В известном проспективном международном исследовании Osteoarthritis Initiative (OAI) изучались факторы развития и прогрессирования раннего ОА. Так, при первичном включении в группу наблюдения OAI 4796 амбулаторных пациентов III–IV стадия по Kellgren–Lawrence (K–L) была зафиксирована у 24,7% (!) из них [18]. При дальнейшем наблюдении когорты из 4674 больных ОА, у которых исходно имелась II стадия или ниже по K–L в среднем в течение 4,3 года (максимально до 8 лет), ТЭ было выполнено у 8,3% пациентов, а III–IV стадия по K–L была выявлена у 8,9% пациентов, которым операция не была проведена [19].

ОА может быстро прогрессировать. По данным двух когортных наблюдений — OAI ($n=3760$) и MOST ($n=2562$), — в течение 5 лет частота прогрессирования с I до III–IV стадий по K–L составила соответственно 3,1% и 9,9% [20].

В ряде случаев наблюдаются очень высокие темпы прогрессирования ОА, что создает серьезные диагностические и терапевтические проблемы. Так, выделяется особая быстропрогрессирующая форма ОА (Rapidly Progressive Osteoarthritis, RPOA), при которой отмечается сужение суставной щели на 2 мм или $>50\%$ за 1 год. Для этой формы характерны преимущественное поражение ТБС и плечевого сустава, интенсивная боль, быстрая утрата функции и высокая потребность в ТЭ [21].

Наличие признаков ЦС (ноципластическая боль), которая сопровождается значительным снижением болевого порога, более интенсивными болевыми ощущениями и их невропатической «окраской» (боль, «как удар током», «холодящая», «разрезающая» и др.), — отнюдь не редкость при ОА. Согласно

данным метаанализа 39 исследований, проведенного L. Zolio и соавт. [22], выявление у пациентов с ОА КС и ТБС высоковероятной ЦС по опроснику PainDETECT отмечалось в 20,0% и 9,0% случаев, по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory) — в 36,0% и 29,0% соответственно.

Многие пациенты с ОА имеют и психоэмоциональные нарушения. Так, по данным метаанализа 49 исследований, выполненного B. Stubbs и соавт. [23], наличие клинически значимой депрессии отмечается у 19,9%, тревоги — у 21,3% лиц с этим заболеванием. При этом психоэмоциональные нарушения четко ассоциированы с выраженностью боли, что подтверждает метаанализ 121 исследования ($n=38\,085$), представленный D. Fonseca-Rodrigues и соавт. [24]. Согласно полученным данным, коэффициент корреляции (r) между выраженностью боли (WOMAC боль) и психоэмоциональных нарушений (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) для тревоги составил 0,31 ($p < 0,001$), для депрессии — 0,36 ($p < 0,001$).

Существенно ограничивает возможности эффективного лечения ОА и вносит вклад в формирование D2T ОА коморбидный фон, который закономерно сопровождает данное заболевание. Это иллюстрирует работа S. Swain и соавт. [25], которые оценили бремя коморбидности при ОА по результатам метаанализа 42 исследований. Было показано, что в сравнении с общей популяцией при ОА риск наличия >3 коморбидных заболеваний выше в 1,9 раза, ишемического инсульта — в 2,6 раза, язвы желудка — в 2,4 раза, метаболического синдрома — в 1,9 раза.

Мультимодальная модель терапии ОА

Патогенез хронической боли при ОА сложен и включает множество взаимовлияющих параметров. Это вызванное механическим стрессом повреждение и некробиоз высокодифференцированных клеток (хондроциты, остециты, синовиальные фибробласты, теноциты) и межклеточного матрикса под влиянием матриксных металлопротеиназ (ММП) и ADAMTS; хроническое воспаление, захватывающее все области сустава (синовит, остеоит, энтезит); дегенеративные процессы, связанные с активацией M2-макрофагов и гиперпродукцией факторов роста (неоангиогенез, фиброз, гетеротопическая оссификация), упомянутая выше дисфункция ноцицептивной системы (ЦС), биомеханические нарушения и психосоциальные проблемы [26–28].

В настоящее время практикующие врачи располагают широким спектром лекарственных средств, которые могут использоваться для контроля боли при ОА [29]. К ним относятся НПВП (селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2 — ЦОГ2 — для локального и системного применения) [30], SYSADOA [31, 32], глюкокортикоиды (ГК) для локальных (внутри- и околосуставных) инъекций, препараты гиалуроновой кислоты [33, 34], антидепрессанты (которые можно использовать при наличии ЦС и психоэмоциональных нарушений) [35], опиоидные анальгетики [36], а также различные немедикаментозные средства и методы медицинской и социальной реабилитации [37]. Определенное значение может иметь назначение парацетамола (который в настоящее время считается относительно малоэффективным анальгетиком), миорелаксантов и антиконвульсантов (габепентиноиды) [38]. В случае сохранения рефрактерной боли все шире применяются локальная инъекционная терапия с использованием аутологичных клеточных препаратов (обо-

гащенная тромбоцитами плазма, мезенхимальные стволовые клетки, аутологичная хондропластика), а также такие интервенционные методы, как радиочастотная денервация и селективная транскатетерная артериальная эмболизация [33, 34, 39–41].

Однако, поскольку прогрессирование ОА и развитие хронической боли при ОА — многофакторный процесс, добиться существенного улучшения с помощью какого-либо одного средства едва ли возможно. Поэтому лечение этого заболевания должно основываться на комплексном применении различных методов и лекарственных средств, влияющих на разные звенья патогенеза. Отражением такого подхода стал опубликованный в 2022 г. консенсус ведущих специалистов по ОА «Мультимодальное мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной и сильной болью при остеоартрите коленного сустава: необходимо соответствовать ожиданиям пациентов» [42]. Эта публикация постулирует принципиально новую концепцию контроля боли при ОА: ступенчатый подход («если не помогает предыдущее назначение, перейти к следующему»), представленный в международных рекомендациях [43–45], заменяется на индивидуализированный подбор изначально комплексной терапии. Так, N. Veronesi и соавт. [42] пишут: «Все пациенты различны: необходимо титровать и адаптировать лечение при всех клинических ситуациях». «Мультимодальный/мультикомпонентный подход должен базироваться, во-первых, на различных комбинациях нефармакологических и фармакологических вмешательств. Потенциальные фармакологические комбинации включают SYSADOA и НПВП, НПВП и слабые опиоиды, внутрисуставную терапию с SYSADOA/НПВП». По сути, предлагается переход к системе лечения хронической боли (также комплексный и мультидисциплинарный подход), которая в течение последних лет активно внедряется в реальную клиническую практику российскими и зарубежными специалистами [38, 46, 47].

Обязательный компонент терапии ОА

По мнению российских и многих зарубежных экспертов, важное место в комплексном лечении ОА занимают SYSADOA — глюкозамин и хондроитин. Эти препараты обладают значимым анальгетическим эффектом, а также структурно-модифицирующим действием, позволяющим замедлить прогрессирование заболевания. Важнейшим их достоинством является весьма благоприятный профиль безопасности, который дает возможность использовать SYSADOA у пациентов с серьезными коморбидными заболеваниями и состояниями, у которых применение других противоревматических средств (НПВП и локальные инъекции ГК) существенно ограничено или невозможно [1, 31, 32].

Учитывая соотношение терапевтического потенциала, хорошей переносимости и относительно невысокой стоимости SYSADOA, а также их благоприятное влияние на коморбидную патологию, препараты данной группы следует рассматривать как необходимую составляющую комплексной терапии ОА при любой его стадии и фенотипе [1].

Одним из наиболее популярных SYSADOA является комбинация глюкозамина и хондроитина. Оба активных компонента оказывают влияние на механизмы хронического воспаления, ноцицепции, клеточного апоптоза и катаболизма. Предполагается, что глюкозамин и хондроитин обладают синергическим эффектом благодаря взаимодействию этих

молекул с поверхностными рецепторами хондроцитов, остеобластов и синовиальных фибробластов: толл-подобными рецепторами (TLR 2,4), интегринами, ICAM1, CD44, рецептором (R) I интерлейкина (ИЛ) 1 β и ИЛ1 β RII (опосредовано), HAS2. Это взаимодействие препятствует эпигеномным эффектам универсального ядерного фактора NF- κ B (вероятно, за счет влияния на компоненты внутриклеточных сигнальных путей ERK1/2 и p38MAPK), стимулирующего апоптоз; усиливает синтез эндогенных протеогликанов (принципиально важного компонента межклеточного матрикса хряща, связок и сухожилий, а также синовиальной жидкости), подавляет экспрессию генов провоспалительных цитокинов, медиаторов воспаления и боли, а также ряда агрессивных протеолитических ферментов: фактора некроза опухоли α , ИЛ1 β , ИЛ6, интерферона γ , ADAMTS, матриксной ММП13, iNOS, ЦОГ2 и др. [31, 32].

Реализация этих эффектов обеспечивает уменьшение боли, снижает интенсивность хронического воспаления и стимулирует анаболические процессы. Терапевтический потенциал комбинации глюкозамина и хондроитина подтвержден в большой серии хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). Так, недавно была опубликована работа Z. Meng и соавт. [48], представляющая собой метаанализ эффективности лечения ОА по данным 8 РКИ (1076 пациентов, получавших комбинацию глюкозамина и хондроитина, и 2726 пациентов, находившихся на другой терапии). Было показано, что комбинированная терапия обеспечивала значимое преимущество в отношении облегчения боли — различие средних значений ее интенсивности (по индексу WOMAC боль) составило -12,04 (95% доверительный интервал, ДИ от -22,33 до -1,75; $p=0,02$).

В нашей стране комбинация глюкозамина и хондроитина используется давно и завоевала доверие врачей и пациентов как эффективное, надежное и безопасное средство, о чем свидетельствуют данные ряда российских клинических работ [49, 50]. Так, большой интерес представляет недавно опубликованное в World Journal of Orthopedics российское наблюдательное исследование, в котором оценивалась эффективность комбинации глюкозамина гидрохлорида 500 мг и хондроитина сульфата 400 мг (по 3 капсулы в день первые 3 нед, затем по 2 капсулы в день) у 1102 пациентов с ОА КС и ТБС. При обеих локализациях ОА в течение наблюдения (56–64 нед) отмечалось выраженное и статистически значимое уменьшение боли и функциональной недостаточности по индексам KOOS (Knee Injury And Osteoarthritis Outcome Score) и HOOS (Hip Disability and Osteoarthritis Outcome Score), для всех параметров $p<0,001$ (рис. 1) [51].

Недавно состоялся совет российских экспертов под председательством акад. В.И. Мазурова, посвященный проблемам мультиморбидности при ОА. Российские эксперты в своем заключении отметили, что комбинация глюкозамина и хондроитина (препарат Терафлекс®) является «универсальным средством» лечения ОА. Причем преимущества этого SYSADOA заключаются не только в его терапевтическом потенциале и безопасности, но и в плеiotропных эффектах, оказывающих благоприятное действие на коморбидную кардиоваскулярную патологию и метаболические нарушения [52].

Роль пероральных препаратов коллагена

В последнее время большой интерес ученых и практикующих врачей вызывают препараты на основе натурального

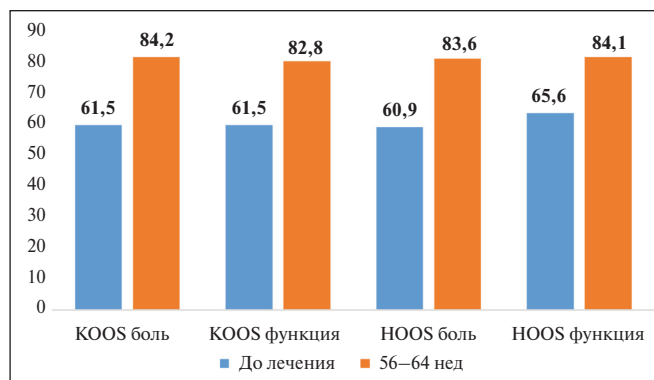


Рис. 1. Динамика индексов KOOS и HOOS у 1102 пациентов с ОА КС и ТБС на фоне лечения комбинацией глюкозамина и хондроитина [51]

Fig. 1. Dynamics of KOOS and HOOS indices in 1102 patients with knee and hip OA during treatment with a combination of glucosamine and chondroitin [51]

(неденатурированного) коллагена. Коллаген — основной структурный белок человеческого организма (25–40% общей белковой массы), образующий продольно ориентированные пучки шестигранных фибрилл тропоколлагена (левозакрученная спираль из трех α -цепей), фиксированные агрегатами и протеогликанами. Коллаген (преимущественно II типа) обеспечивает механическую стабильность суставов и связочного аппарата, выполняет роль матрикса для хондроцитов и остеобластов, определяет динамическую устойчивость капсулы сустава, сухожилий и связок [53]. Патологические процессы, обуславливающие поражение скелетно-мышечной системы, неразрывно связаны с деградацией макромолекул коллагена. Ведущую роль в разрушении этого белка играют ММП — вначале ММП1, ММП8 и ММП13 (коллагеназы), затем ММП2 и ММП9 (желатиназы) и ММП3, ММП10 (стромелизины). «Обломки» коллагена являются важным элементом развития хронического воспаления при ОА и тендинитах [54].

При первичном повреждении короткие фрагменты коллагена выступают в роли одного из компонентов DAMP (молекулярного паттерна повреждения), неспецифически активирующего через TLR4 резидентные макрофаги, что становится пусковым моментом для экспрессии генов инфлам-масы (NLRP3), продукции ИЛ1 β и триггером синтеза каскада провоспалительных цитокинов, хемокинов, медиаторов боли и воспаления [28, 55].

Поврежденный коллаген с измененной структурой, особенно на фоне эпигеномных нарушений «стареющих» (сенесцентных) клеток, становится источником аутоантигенной стимуляции для адаптивного иммунитета. Появляющийся в процессе тканевой деструкции растворимый нативный коллаген (фрагменты массой до 300 kDa, несущие соответствующий эпитоп) может восприниматься макрофагами как чужеродный и вызывать активацию Т-хелперов с последующим развитием клеточной и гуморальной аутоиммунной реакции, направленной на компоненты скелетно-мышечной системы. Этот механизм входит в число причин развития воспаления, связанного со старением (Inflammaging), и играет важную

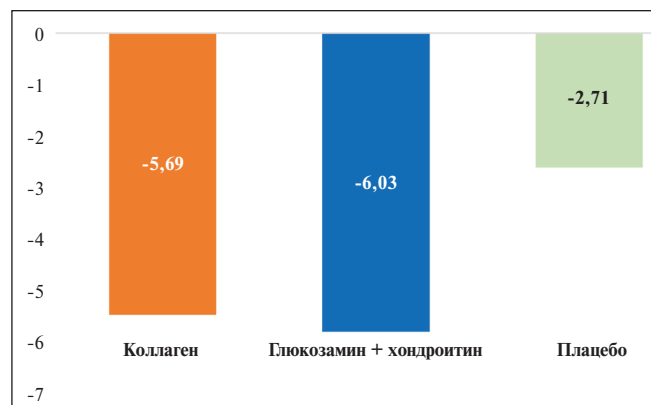


Рис. 2. Динамика боли (индекс WOMAC боль) на фоне 12 нед применения препарата нативного коллагена (40 мг/сут), комбинации глюкозамина и хондроитина (1500 + 1200 мг/сут) и плацебо при ОА (n=101) [61]

Fig. 2. Pain dynamics (WOMAC pain index) during the 12-week intake of a native collagen preparation (40 mg/day), a combination of glucosamine and chondroitin (1500 + 1200 mg/day) and placebo in OA (n=101) [61]

роль в поддержании «низкоинтенсивного» хронического воспаления при ОА [56, 57].

Понимание этого механизма стало основой для разработки оригинального терапевтического подхода, направленного на подавление аутоиммунной агрессии против фрагментов коллагена II типа (формирование оральной толерантности). Суть метода заключается в регулярном приеме небольшой дозы неденатурированного (т. е. сохраняющего трехмерную структуру и несущего соответствующий набор антигенов) коллагена II типа. Этот белок как носитель потенциально важной антигенной структуры захватывается дендритными клетками лимфоидной ткани, ассоциированной с кишечником (GALT). Здесь он становится объектом «тренировки» иммунной системы (формирования иммунной толерантности), в ходе которой образуется соответствующий клон Т-регуляторных клеток, способных подавлять Т-хелперы и Т-киллеры и выделять ряд противовоспалительных субстанций, таких как ИЛ10 и трансформирующий фактор роста β . Тем самым фрагменты коллагена, образующиеся при повреждении соединительной ткани, перестают быть «мишенью» для аутоиммунной реакции и больше не поддерживают хроническое воспаление при ОА [56, 58].

В настоящее время проведена серия клинических исследований, подтверждающих эффективность препаратов, содержащих нативный (неденатурированный) коллаген. Так, недавно была опубликована работа Р. Kumar и соавт. [59], представляющая собой метаанализ 8 РКИ (n=243) продолжительностью от 3 до 6 мес. В этих исследованиях препараты нативного коллагена сравнивались с плацебо и другими SYSADOA при ОА. Согласно полученным данным, новый препарат обеспечивал уменьшение боли на 30–40% по сравнению с исходным уровнем. При этом препараты коллагена статистически значимо превосходили по эффективности плацебо и препараты сравнения. Так, различие средних составило для динамики боли (оценка по числовой рейтинговой шкале 0–10) -1,65 (95% ДИ от -2,77 до -0,54; p=0,004); для динамики индекса WOMAC боль -8,91 (95% ДИ от -13,74 до -4,08; p=0,0003).

Ранее J.M. Garcia-Coronado и соавт. [60] представили метаанализ 5 РКИ продолжительностью 10–48 нед (n=519), в которых также оценивалась эффективность препаратов, содержащих коллаген при ОА. Как оказалось, это средство имело значимое преимущество в сравнении с плацебо: средневзвешенное различие средних для снижения интенсивности боли составило -16,57 (95% ДИ от -26,24 до -6,89; $p<0,001$), динамики индекса WOMAC общий – -8,00 (95% ДИ от -13,04 до -2,95; $p=0,002$).

В качестве примера можно привести также 12-недельное исследование С. Luo и соавт. [61], которые сопоставляли результаты применения препарата, содержащего 40 мг нативного коллагена, комбинации глюкозамина и хондроитина 1500 + 1200 мг/сут и плацебо у 101 пациента с ОА, испытывавшего выраженную боль (>60 мм ВАШ). К концу наблюдения эффект препарата коллагена не уступал комбинации глюкозамина и хондроитина, и существенно превосходил плацебо (рис. 2).

Заключение

Эффективный контроль боли – первая и основная задача ведения пациентов с ОА. Добиться хорошего результата удастся не всегда, так как патогенез боли при ОА носит многокомпонентный, комплексный характер; наличие тяжелых структурных изменений, элементов ЦС и психоэмоциональных нарушений может существенно усложнять ситуацию и снижать ответ на терапию. Серьезным ограничением при использовании ряда противоревматических препаратов является наличие коморбидных заболеваний, которые неизбежно имеются у большинства пациентов с ОА.

Наиболее правильная тактика ведения пациентов с ОА, испытывающих умеренную или выраженную боль, – индивидуальный выбор лекарственных препаратов и нефармакологических методов с учетом особенностей клинической ситуации и коморбидного фона. Применение SYSADOA (комбинация глюкозамина и хондроитина) следует рассматривать как обязательный компонент комплексной терапии ОА, независимо от его стадии и фенотипа.

Использование препаратов нативного коллагена – перспективное направление лечения ОА. В настоящее время в практику российских врачей входит новая биологически активная добавка к пище, содержащая нативный коллаген, глюкозамин, хондроитина сульфат, комплекс витаминов группы В, витамин С и гингерол из экстракта имбиря (Терафлекс® Ультра), которая специально разработана для комплексной интенсивной фармаконутрицевтической поддержки при воспалительных и дегенеративно-дистрофических процессах в тканях суставов и позвоночника. Терапевтически эффективные дозы глюкозамина (1500 мг) и хондроитина сульфата (1000 мг) в комбинации с нативным коллагеном II типа и гингеролом из экстракта имбиря в сочетании с комплексом витаминов группы В и аскорбиновой кислотой оказывают благоприятное влияние на восстановительные процессы в хрящевой ткани суставов и позвоночника, при этом разные механизмы действия компонентов дополняют друг друга, что повышает эффективность их действия на метаболические процессы и симптомы ОА, такие как боль.

Представляется, что Терафлекс® Ультра за счет синергического действия его активных компонентов станет эффективным инструментом в комплексном ведении пациентов с ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА и др. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. Терапия. 2022;(5):119–128. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, et al. Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Terapiya*. 2022;(5):119–128. (In Russ.)].
2. Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019 Apr 27;393(10182):1745–1759. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
3. Scheuing WJ, Reginato AM, Deeb M, Acer Kasman S. The burden of osteoarthritis: Is it a rising problem? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2023 Aug 24;101836. doi: 10.1016/j.berh.2023.101836.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204–1222. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30925.
5. <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SP.POP.65UP.TO.ZS&country=>
6. Safiri S, Kolahi AA, Smith E, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990–2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jun;79(6):819–828. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
7. Englund M. Osteoarthritis, part of life or a curable disease? A bird's-eye view. *J Intern Med*. 2023 Jun;293(6):681–693. doi: 10.1111/joim.13634. Epub 2023 Apr 2.
8. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018 Dec;23(4):331–347. doi: 10.1080/14728214.2018.1547706. Epub 2018 Dec 3.
9. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
10. Conran C, Kolfenbach J, Kuhn K, et al. A Review of Difficult-to-Treat Rheumatoid Arthritis: Definition, Clinical Presentation, and Management. *Curr Rheumatol Rep*. 2023 Sep 30. doi: 10.1007/s11926-023-01117-6. Epub ahead of print.
11. Philippoteaux C, Marty-Ane A, Cailliau E, et al. Characteristics Of Difficult-To-Treat Psoriatic Arthritis: A Comparative Analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2023 Oct 5;63:152275. doi: 10.1016/j.semarthrit.2023.152275. Epub ahead of print.
12. Fakhri O, Desmarests M, Martin B, et al. Difficult-to-treat axial spondyloarthritis is associated with psoriasis, peripheral involvement and comorbidities: results of an observational nationwide study. *RMD Open*. 2023 Nov 23;9(4):e003461. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003461.
13. Arendt Nielsen L, Schepman P, Hygge Blakeman K, et al. Prescription patterns and predictors of unmet pain relief in patients with difficult-to-treat osteoarthritis in the Nordics: analyses from the BISCUITS study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 22;23(1):149–160. doi: 10.1515/sjpain-2021-0211.
14. Hallberg S, Rolfson O, Karppinen J, et al. Burden of disease and management of osteoarthritis and chronic low back pain: healthcare utilization and sick leave in Sweden, Norway, Finland and Denmark (BISCUITS): study design and patient characteristics of a real world data study. *Scand J Pain*. 2022 Jul 20;23(1):126–138. doi: 10.1515/sjpain-2021-0212.
15. Castro-Dominguez F, Vargas-Negrin F, Perez C, et al. Unmet Needs in the Osteoarthritis Chronic Moderate to Severe Pain Management in Spain: A Real World Data

- Study. *Rheumatol Ther.* 2021 Sep;8(3):1113-1127. doi: 10.1007/s40744-021-00327-7.
16. Schepman P, Thakkar S, Robinson R, et al. Moderate to Severe Osteoarthritis Pain and Its Impact on Patients in the United States: A National Survey. *J Pain Res.* 2021 Jul 28;14:2313-2326. doi: 10.2147/JPR.S310368.
17. Coates G, Clewes P, Lohan C, et al. Health economic impact of moderate-to-severe chronic pain associated with osteoarthritis in England: a retrospective analysis of linked primary and secondary care data. *BMJ Open.* 2023 Jul 12;13(7):e067545. doi: 10.1136/bmjopen-2022-067545.
18. Törmälehto S, Aarnio E, Mononen ME, et al. Eight-year trajectories of changes in health-related quality of life in knee osteoarthritis: Data from the Osteoarthritis Initiative (OAI). *PLoS One.* 2019 Jul 19;14(7):e0219902. doi: 10.1371/journal.pone.0219902. eCollection 2019.
19. Dorais M, Martel-Pelletier J, Raynauld JP, et al. Impact of oral osteoarthritis therapy usage among other risk factors on knee replacement: a nested case-control study using the Osteoarthritis Initiative cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018 Aug 7;20(1):172. doi: 10.1186/s13075-018-1656-2.
20. Riddle DL, Stratford PW, Perera RA. The incident tibiofemoral osteoarthritis with rapid progression phenotype: development and validation of a prognostic prediction rule. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Dec;24(12):2100-2107. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.021.
21. Flemming DJ, Gustas-French CN. Rapidly Progressive Osteoarthritis: a Review of the Clinical and Radiologic Presentation. *Curr Rheumatol Rep.* 2017 Jul;19(7):42. doi: 10.1007/s11926-017-0665-5.
22. Zolito L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Aug;29(8):1096-1116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
23. Stubbs B, Aluko Y, Myint P, Smith T. Prevalence of depressive symptoms and anxiety in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing.* 2016 Mar;45(2):228-35. doi: 10.1093/ageing/afw001. Epub 2016 Jan 20.
24. Fonseca-Rodrigues D, Rodrigues A, Martins T, et al. Correlation between pain severity and levels of anxiety and depression in osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Dec 24;61(1):53-75. doi: 10.1093/rheumatology/keab512.
25. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7.
26. Serge P, Anne-Priscille T. Pain in osteoarthritis from a symptom to a disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2023 May 24;101825. doi: 10.1016/j.berh.2023.101825. Epub ahead of print.
27. Ohashi Y, Uchida K, Fukushima K, et al. Mechanisms of Peripheral and Central Sensitization in Osteoarthritis Pain. *Cureus.* 2023 Feb 22;15(2):e35331. doi: 10.7759/cureus.35331.
28. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med.* 2022 May;38(2):221-238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013.
29. Richard MJ, Driban JB, McAlindon TE. Pharmaceutical treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2023 Apr;31(4):458-466. doi: 10.1016/j.joca.2022.11.005. Epub 2022 Nov 19.
30. Cadet C, Maheu E; French AGRHUM Group (Association Geriatric and Rheumatology). Non-steroidal anti-inflammatory drugs in the pharmacological management of osteoarthritis in the very old: prescribe or proscribe? *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021 Jun 18;13:1759720X211022149. doi: 10.1177/1759720X211022149.
31. du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
32. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, et al. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2014 Aug 30;109:126-38. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.03.033. Epub 2014 Mar 27.
33. Лила АМ, Загородний НВ, Каратеев АЕ и др. Локальная инъекционная терапия в комплексном лечении болезней костно-мышечной системы: основные принципы использования, доказательная база, безопасность. Современная ревматология. 2023;17(4):120-137.
- [Lila AM, Zagorodny NV, Karateev AE, et al. Local injection therapy in the complex treatment of musculoskeletal disorders: principles of application, evidence base, safety. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(4):120-137. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-4-120-137
34. Phillips M, Bhandari M, Grant J, et al. A Systematic Review of Current Clinical Practice Guidelines on Intra-articular Hyaluronic Acid, Corticosteroid, and Platelet-Rich Plasma Injection for Knee Osteoarthritis: An International Perspective. *Orthop J Sports Med.* 2021 Aug 31;9(8):23259671211030272. doi: 10.1177/23259671211030272.
35. Leaney AA, Lyttle JR, Segal J, et al. Anti-depressants for hip and knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Oct 21;10(10):CD012157. doi: 10.1002/14651858.CD012157.pub2.
36. Abdel Shaheed C, Awal W, Zhang G, et al. Efficacy, safety, and dose-dependence of the analgesic effects of opioid therapy for people with osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Med J Aust.* 2022 Apr 4;216(6):305-311. doi: 10.5694/mja2.51392. Epub 2022 Feb 9.
37. Ferreira RM, Torres RT, Duarte JA, Gonçalves RS. Non-Pharmacological and Non-Surgical Interventions for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Acta Reumatol Port.* 2019 Jul 29;44(3):173-217.
38. Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-265.
- [Nasonov EL, Yakho NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2016;54(3):247-265. (In Russ.)].
39. Mayoral Rojals V, Amescua Garcia C, Denegri P, et al. The Invasive Management of Pain: Diagnosis and New Treatment Options. *Cureus.* 2023 Jul 31;15(7):e42717. doi: 10.7759/cureus.42717.
40. Liu J, Wang T, Zhu ZH. Efficacy and safety of radiofrequency treatment for improving knee pain and function in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2022 Jan 15;17(1):21. doi: 10.1186/s13018-021-02906-4.
41. Epelboym Y, Mandell JC, Collins JE, et al. Genicular Artery Embolization as a Treatment for Osteoarthritis Related Knee Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023 Jun;46(6):760-769. doi: 10.1007/s00270-023-03422-0. Epub 2023 Mar 29.
42. Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs.* 2022 Sep;82(13):1347-1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
43. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019 Nov;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
44. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Feb;72(2):220-233. doi: 10.1002/art.41142. Epub 2020 Jan 6.
45. Bruyere 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 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.

46. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 2021 May 29;397(10289):2082-2097. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00393-7.
47. D'Souza RS, Langford B, Wilson RE, et al. The state-of-the-art pharmacotherapeutic options for the treatment of chronic non-cancer pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2022 May;23(7):775-789. doi: 10.1080/14656566.2022.2060741. Epub 2022 Apr 4.
48. Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jan;143(1):409-421. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9. Epub 2022 Jan 13.
49. Лила АМ, Мазуров ВИ, Шидловская ОВ, Шостак НА. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *Русский Медицинский Журнал*. 2005; 13(24):1618-1622.
[Lila AM, Mazurov VI, Shidlovskaya OV, Shostak NA. Teraflex in the complex therapy of osteoarthritis of the knee joints and osteochondrosis of the spine (results of a clinical study). *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2005;13(24):1618-1622. (In Russ.)].
50. Чичасова НВ. Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе. *Современная ревматология*. 2010;4(4):59-64.
[Chichasova NV. Clinical justification of the use of various forms of the drug Teraflex in osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2010;4(4): 59-64. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2010-639
51. Lila AM, Alekseeva LI, Baranov AA, et al. Chondroitin sulfate and glucosamine combination in patients with knee and hip osteoarthritis: A long-term observational study in Russia. *World J Orthop*. 2023 Jun 18;14(6):443-457. doi: 10.5312/wjo.v14.i6.443.
52. Мазуров ВИ, Лила АМ, Алексеева ЛИ и др. Мультиморбидность при остеоартрите и плеiotропные эффекты симптоматических средств замедленного действия. Резолюция международного мультидисциплинарного совета экспертов. *Современная ревматология*. 2023;17(5):123-131.
[Mazurov VI, Lila AM, Alekseeva LI, et al. Multimorbidity in osteoarthritis and pleiotropic effects of slow-acting symptomatic drugs. Resolution of the multidisciplinary International Expert Council. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):123-131. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-5-123-131
53. Siadat SM, Ruberti JW. Mechanochemistry of collagen. *Acta Biomater*. 2023 Jan 17;S1742-7061(23)00025-9. doi: 10.1016/j.actbio.2023.01.025.
54. Mohindra R, Mohindra R, Agrawal DK, Thankam FG. Bioactive extracellular matrix fragments in tendon repair. *Cell Tissue Res*. 2022 Nov;390(2):131-140. doi: 10.1007/s00441-022-03684-z. Epub 2022 Sep 8.
55. Xu M, Ji Y. Immunoregulation of synovial macrophages for the treatment of osteoarthritis. *Open Life Sci*. 2023 Jan 31;18(1):20220567. doi: 10.1515/biol-2022-0567.
56. Martinez-Puig D, Costa-Larrion E, Rubio-Rodriguez N, Galvez-Martin P. Collagen Supplementation for Joint Health: The Link between Composition and Scientific Knowledge. *Nutrients*. 2023 Mar 8;15(6):1332. doi: 10.3390/nu15061332.
57. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Apr;64(2):222-238. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1. Epub 2022 Jun 18.
58. Rezende RM, Weiner HL. Oral tolerance: an updated review. *Immunol Lett*. 2022 May; 245:29-37. doi: 10.1016/j.imlet.2022.03.007. Epub 2022 Apr 5.
59. 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 Sep 15;15(9):5545-5555.
60. Garcia-Coronado JM, Martinez-Olvera L, Elizondo-Omana RE, et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int Orthop*. 2019 Mar;43(3):531-538. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5. Epub 2018 Oct 27.
61. Luo C, Su W, Song Y, Srivastava S. Efficacy and safety of native type II collagen in modulating knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *J Exp Orthop*. 2022 Dec 23;9(1):123. doi: 10.1186/s40634-022-00559-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

04.11.2023/02.12.2023/03.12.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Байер». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Bayer. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>