

DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657



# ОСТЕОАРТРИТ: ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЯХ

Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, М.О. Анищенко, М.С. Джауари

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова 1

**Контакты:** Наталья Григорьевна Правдюк [pravda547@yandex.ru](mailto:pravda547@yandex.ru)

Остеoarthritis (OA) – мультифакториальное заболевание, развитию которого способствуют генетические факторы, ожирение, микротравматизация суставов, избыточные физические усилия. Ключевой особенностью OA является постепенная потеря суставного хряща и ремоделирование костной ткани с образованием остеофитов и развитием субхондрального склероза. Потеря гликозаминогликанов, дезорганизация коллагена, развитие воспалительной реакции, опосредованной цитокиновым каскадом, – основа патогенеза этого заболевания. OA можно рассматривать как комплексное заболевание, поражающее не только хрящевую ткань, но и внутрисуставные и периартикулярные ткани. В совокупности указанные изменения приводят к нарушению функции суставов и развитию хронической боли. В последнее время большое внимание уделяется фенотипированию OA для формирования персонализированного подхода к ведению пациентов. Фенотипы применимы к трем наиболее распространенным периферическим локализациям OA: гонартрозу, коксартрозу и OA суставов кистей. Международная группа экспертов для врачей первичного звена создала алгоритмы ведения пациентов с OA, включающие критерии диагностики, варианты оказания медицинской помощи, а также условия направления больного к специалисту (ревматологу). Современные рекомендации по лечению OA предлагают использовать немедикаментозную терапию, фармакологические методы и хирургическое лечение. В настоящее время большой интерес вызывают фитотерапевтические препараты, которые включают гетерогенный класс молекул с большим потенциалом подавления воспаления, окислительного стресса, боли и улучшения функции суставов. Одним из современных комплексных средств с фитонутрицивными компонентами являются капсулы Мукосат® («ДИАМЕД-фарма», Россия). В его состав входят комплекс NEM® (natural eggshell membrane), экстракт корня гарпагофитума, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, марганца сульфата моногидрат. Учитывая высокую распространенность и социальную значимость OA, значимым преимуществом обладают препараты многокомпонентного действия, способные эффективно контролировать симптомы боли и воспаления, а также замедлять прогрессирование болезни (основные точки приложения лекарственных методов лечения OA).

**Ключевые слова:** остеоартрит, гонартроз, коксартроз, остеоартрит суставов кистей, фитотерапевтические препараты, Мукосат-капсулы, гарпагофитум, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат

**Для цитирования:** Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Анищенко М.О., Джауари М.С. Остеoarthritis: особенности ведения больных при различных локализациях. Клиницист 2022;16(1):K657. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657.

## Osteoarthritis: management strategies depending on the location of lesions

*N.A. Shostak, N.G. Pravdyuk, M.O. Anischenko, M.S. Dzhauari*

*Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia*

**Contacts:** Natalia Grigorievna Pravdyuk [pravda547@yandex.ru](mailto:pravda547@yandex.ru)

Osteoarthritis (OA) is a multifactorial disease that can be caused by genetic factors, obesity, joint microtrauma, and excessive physical exercises. The key features of OA include gradual loss of articular cartilage, bone tissue remodeling, development of osteophytes, and subchondral sclerosis. The pathogenesis of OA is based on the loss of glycosaminoglycans, collagen disorganization, and inflammation mediated by a cytokine cascade. OA is a complex disease affecting not only cartilage, but also intraarticular and periarticular tissues. Together, these changes compromise joint function and cause chronic pain. Considerable attention has been recently paid to OA phenotyping in order to introduce a tailored approach into patient management. Phenotypes are applicable to the three most common peripheral OA locations: gonarthrosis, coxarthrosis, and hand OA. An international group of experts of primary care has developed algorithms for OA patient management, including diagnostic criteria, treatment options, and criteria for referring the patient to a specialist

(rheumatologist). Current guidelines recommend non-drug therapy, pharmacotherapy, and surgery. There is a growing interest in phytopharmaceuticals, a heterogeneous group of molecules with a high capacity of suppressing inflammation, oxidative stress, and pain, as well as improving joint function. Mucosate® in capsules (DIAMED-pharma, Russia) is one of currently available complex products with phytocompounds. It contains the NEM® complex (natural eggshell membrane), Harpagophytum root extract, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate, and manganese sulfate monohydrate.

**Keywords:** osteoarthritis, gonarthrosis, coxarthrosis, hand osteoarthritis, phytopharmaceuticals, Mucosate capsules, harpagophytum, glucosamine sulfate, chondroitin sulfate

**For citation:** Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Anischenko M.O., Dzhauari M.S. Osteoarthritis: management strategies depending on the location of lesions. *Klinitsist = The Clinician* 2022;16(1):K657. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-1-K657.

## Введение

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которым в настоящее время страдает примерно 58 млн взрослых в США, а к 2040 г. число случаев возрастет до 78,4 млн в результате увеличения ожидаемой продолжительности жизни и влияния факторов риска, таких как ожирение и гиподинамия [1]. В отчете «Глобальное бремя болезней» за 2020 г. показано увеличение на 9,3 и 8,2 % соответственно стандартизированной по возрасту распространенности ОА и ежегодного коэффициента заболеваемости с 1990 по 2017 гг. [2].

Ключевой особенностью ОА является постепенная потеря суставного хряща и ремоделирование костной ткани с образованием остеофитов и развитием субхондрального склероза. Потеря гликозаминогликанов, дезорганизация коллагена, развитие воспалительной реакции, опосредованной цитокиновым каскадом, — основа патогенеза ОА. В совокупности указанные изменения приводят к нарушению функции суставов и развитию хронической боли [2].

ОА можно рассматривать как комплексное заболевание, поражающее не только хрящевую ткань, но и внутрисуставные и периапателлярные ткани. При ОА может наблюдаться (на примере гонартроза):

- 1) дегенерация мениска с потерей биомеханических свойств;
- 2) гипертрофия синовиальной оболочки, приводящая к увеличению концентрации воспалительных цитокинов и катаболических ферментов (металлопротеаз);
- 3) повреждение субхондральной кости, характеризующееся наличием участков фиброза и остеонекроза, образованием остеофитов;
- 4) воспаление и фиброз инфрапателлярного жирового тела с потерей механической амортизации;
- 5) ремоделирование околосуставных связок и сухожилий (повышение жесткости и снижение механической прочности) [3–5].

В частности, суставной хрящ является важной составляющей суставного аппарата; вовлечение его в патологический процесс наблюдается у всех пациентов с ОА. На начальной стадии ОА форма протеогликанов начинает изменяться, уменьшается процентный состав

нормальных макромолекулярных комплексов, при этом увеличивается содержание воды в матриксе, что приводит к изменению биомеханических свойств хряща. Данные изменения дополнительно индуцируют аномальную активность хондроцитов, избыточную секрецию протеолитических ферментов и воспалительных маркеров. Основными провоспалительными цитокинами, вовлеченными в ОА, являются интерлейкин (ИЛ) — 1 $\beta$ , фактор некроза опухоли (ФНО)- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-15, ИЛ-17 и ИЛ-18, способные тормозить синтез ингибиторов энзимов. В свою очередь, это приводит к увеличению их активности, запуску лизосомального пути клеточного повреждения с разрушением коллагеновых волокон II типа и деградацией макромолекул протеогликана. В ответ на повышение уровня воспалительных маркеров в синовиальной жидкости возникает опосредованная ферментами дегенерация хряща, а в синовиальной жидкости снижается содержание гиалуроновой кислоты и лубрицина. Основными противовоспалительными цитокинами при ОА, которые могут подавлять действия ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ , являются ИЛ-4, инсулиноподобный фактор роста, ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста  $\beta$  [6].

В настоящее время уделяется также большое внимание состоянию субхондральной кости как фактору риска развития и прогрессирования ОА. Исследования на животных показали, что ангиогенная активность субхондральной кости достигает наивысшего уровня на ранней и прогрессирующей стадиях ОА, а затем снижается до нормального на поздней стадии [7]. Субхондральный костный ангиогенез индуцируется аномальным повышением тромбоцитарного фактора роста  $\beta$ . Более того, накопленные данные показали, что гиперваскуляризация и отек субхондральной кости возникают раньше, чем поражение хряща [8].

## Факторы риска остеоартрита

На развитие ОА влияет множество факторов:

- *системные:* пол, этническая принадлежность, гормональный статус, генетические причины, минеральная плотность костной ткани;
- *локальные:* травмы, слабость мышц, нарушение оси сустава, аномалии развития костно-мышечной системы, в частности гипермобильность, дисплазия суставов;

- *внешние*: ожирение, специфическая спортивная нагрузка, профессиональные.

Современные данные в области изучения факторов риска свидетельствуют о наличии более тонких механизмов влияния пола на развитие заболевания. Низкий уровень эстрогенов у женщин в постменопаузе, который, как известно, связан с развитием ОА, может способствовать прогрессированию заболевания из-за увеличения потери мышечной массы и функции, провоцирующих нестабильность сустава, а также из-за потери костной массы. Этот процесс у женщин в постменопаузе напоминает изменения в послеродовом периоде, когда за резким падением уровня эстрогена следует активация остеокластов для обеспечения достаточного уровня кальция при лактации. Имеются данные, что ОА ассоциируется с повышением костной плотности, а не с дефицитом костной массы, однако, вероятнее всего, первое способствует прогрессированию ОА, а второе инициирует ОА (переход от высокого метаболизма кости на ранних стадиях к его снижению на поздних стадиях). Еще одним важным открытием является различие в конгруэнтности коленного сустава у мужчин и женщин. Было продемонстрировано, что у женщин нормализованная площадь контакта выше, а значения индекса конгруэнтности ниже по сравнению с мужчинами, что подтверждает более высокий риск развития ОА у лиц женского пола [9, 10]. Обоб-

щенные данные о факторах риска в зависимости от локализаций представлены в табл. 1.

### Клинические проявления

Основные клинические проявления ОА — *боль, деформация и тугоподвижность суставов*. Боль носит неоднородный характер и имеет разнообразные механизмы:

- *механический тип* характеризуется возникновением боли под влиянием дневной физической нагрузки и ее уменьшением в период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур;
- *непрерывный ночной* проявляется чаще в первой половине ночи, связан с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления;
- *«стартовые боли»* — этот тип характеризуется кратковременными (15–20 мин) болями, которые возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности. «Стартовые боли» обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит — фрагменты хрящевой и костной деструкции;
- *постоянные боли* обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих мышц, а также развитием синовиита, остейта;

Таблица 1. Факторы риска развития остеоартрита в зависимости от локализаций [11]

Table 1. Risk factors for osteoarthritis depending on its location [11]

| ОА суставов кистей<br>Hand OA   | Гонартроз<br>Gonarthrosis  | Коксартроз<br>Coxarthrosis  |
|---|--|---|
| 1. Возраст<br>2. Age<br>2. ИМТ<br>2. BMI<br>3. Интенсивные спортивные нагрузки<br>3. Intense physical exercise<br>4. Женский пол<br>4. Female sex<br>5. Профессиональная деятельность<br>5. Professional activity<br>6. Травмы в анамнезе<br>6. Injuries<br>7. Сила сжатия кисти<br>7. Grip strength<br>8. Гипермобильность суставов<br>8. Joint hypermobility<br>9. Семейный анамнез по ОА<br>9. Family history of OA hand | 1. Возраст<br>1. Age<br>2. ИМТ<br>2. BMI<br>3. Интенсивные спортивные нагрузки<br>3. Intense physical exercise<br>4. Женский пол<br>4. Female sex<br>5. Физическая активность<br>5. Physical activity<br>6. Травмы в анамнезе<br>6. Injuries<br>7. МПК<br>7. BMD<br>8. Деформации<br>8. Deformations<br>9. Слабость четырехглавой мышцы<br>9. Quadriceps weakness<br>10. Узелки Гебердена<br>10. Heberden's nodes<br>11. Семейный анамнез по ОА<br>11. Family history of OA<br>12. Гипермобильность<br>12. Joint hypermobility | 1. Возраст<br>1. Age<br>2. ИМТ<br>2. BMI<br>3. Интенсивные спортивные нагрузки<br>3. Intense physical exercise<br>4. Физическая активность<br>4. Physical activity<br>5. Профессиональная деятельность<br>5. Professional activity<br>6. Травмы в анамнезе<br>6. Injuries |

**Примечание.** ИМТ — индекс массы тела; МПК — минеральная плотность костной ткани; ОА — остеоартрит.  
Note. BMI — body mass index; BMD — bone mineral density; OA — osteoarthritis.

- *нейропатическая боль* проявляется в виде жжения, болевых ощущений в ответ на воздействие неболевого стимула в проекции сустава (аллодиния). Нейропатическая боль реализуется посредством механизмов периферической и центральной сенсилизации.

При синовите, помимо боли в суставе, отмечаются утренняя скованность (менее 30 мин) и припухлость сустава. По мере прогрессирования заболевания рецидивы синовита учащаются. Постепенно развиваются деформация и тугоподвижность суставов. На снижение объема движений влияют сухожильно-мышечные контрактуры и нарушение конгруэнтности суставных поверхностей.

В последние годы большое внимание уделяется фенотипированию ОА для формирования персонализированного подхода к ведению пациентов в условиях первичного звена. Среди многообразия фенотипов ряд авторов выделяют следующие варианты, применимые к трем наиболее распространенным периферическим локализациям ОА: **гонартрозу, коксартрозу и ОА суставов кистей** [12]:

- *воспалительный;*
- *механический (травма, дисплазия, избыточный вес и ожирение, гипермобильность суставов);*
- *ОА с ранним началом;*
- *системный ОА (метаболический, микрокристаллический, гормональный).*

### Лечение

Международной группой экспертов были созданы алгоритмы ведения пациентов с ОА, предназначенные для врачей первичного звена, включающие критерии диагностики, варианты оказания медицинской помощи, а также условия направления больного к специалисту (ревматологу). При первичном обращении пациента с болью в суставах необходимо оценить наличие симптомов, называемых «красными флагами» (наличие припухлости суставов, утренней скованности, лихорадки и др.), и направить на консультацию к ревматологу. При отсутствии таковых лечение может проводить врач общей практики в соответствии с клиническими рекомендациями по ОА. Диагностические критерии ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов кистей и алгоритм диагностики представлены в табл. 2 [12].

Поскольку при ОА происходит прогрессирующая потеря структуры и функциональности суставного хряща из-за дисбаланса между анаболическими и катаболическими процессами в хрящевой ткани, необходимы профилактические и терапевтические вмешательства, направленные на улучшение регенерационных способностей суставного хряща. Быстрорастущая распространенность ОА подчеркивает острую необходимость в более эффективной стратегии лечения и поиске новых механизмов возникновения и прогрессирования ОА.

Современные рекомендации по лечению ОА предлагают использовать немедикаментозную терапию (табл. 3), фармакологические методы и хирургическое лечение. Спектр немедикаментозных и медикаментозных подходов в лечении гонартроза, коксартроза и ОА суставов кистей представлен в табл. 4. В последние годы большой интерес вызвали фитотерапевтические препараты и средства природного происхождения, которые включают гетерогенный класс молекул с большим потенциалом подавления воспаления, боли и улучшения функции суставов [19] (табл. 5).

Преимуществом большинства нутрицевтических молекул является плейотропный механизм действия [30], направленный на подавление воспаления и окислительного стресса. Синергетическая интеграция фитотерапевтических препаратов с традиционной терапией может снизить дозировку лекарственных средств и минимизировать вероятность развития побочных эффектов (например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов) [31].

Одним из современных комплексных средств с фитонутрицевтическими компонентами являются капсулы Мукосат® («ДИАМЕД-фарма», Россия). В его состав входит натуральная мембрана яичной скорлупы (комплекс NEM® – natural eggshell membrane – запатентованная разработка ESM Technologies, LLC, США) – 125 мг, экстракт корня гарпагофитума (200 мг), глюкозамина сульфат (125 мг), хондроитина сульфат (25 мг), марганца сульфата моногидрат (3,08 мг). Принимается по 4 капсулы в день во время еды, которые запивают достаточным количеством воды.

Ключевыми компонентами капсул Мукосат® являются экстракт корня гарпагофитума и комплекс NEM®. Фармакологическая активность *Harpagophytum procumbens* (Мартиния душистая) обусловлена фитокomплексом, содержащим иридоидные глюкозиды (гарпагозид), фенольные гликозиды (актеозид и изоактеозид), моно- и полисахариды, тритерпены (олеаноловая кислота, 3β-ацетилолеаноловая кислота и урсоловая кислота), фитостеролы, фенольные кислоты (кофейновая, коричная и хлорогеновая кислоты), флавоноиды и летучие соединения. Исследование *in vitro* показало, что *H. procumbens* способен снижать выработку провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ФНО-α) и ингибировать активность металлопротеаз (матриксная металлопротеиназа (ММП) – 1, ММП-3 и ММП-9) в моноцитах человека [20].

Исследования, проведенные на животных, показали, что водный экстракт *H. procumbens* проявлял дозозависимую анальгетическую и противовоспалительную активность [25]. Использование экстракта при лечении пациентов с ОА тазобедренного и коленного суставов представляется эффективным, в том числе благодаря его благоприятному профилю безопасности [32, 33]. Токсикологические оценки *Harpagophytum* указывают на низкую токсичность в моделях на животных

**Таблица 2.** Алгоритм диагностики остеоартрита различных локализаций в практике врача первичного звена (*Diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts, 2019*) [12]

**Table 2.** *Diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts, 2019* [12]

| Гонартроз<br>Gonarthrosis   |  | Коксартроз<br>Coxarthrosis  |   | ОА суставов кистей<br>Hand OA   |   |
|---|--|---|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• боль в коленном суставе;<br/>• knee pain;</li> <li>• возраст старше 50 лет;<br/>• age &gt; 50 years;</li> <li>• остеофиты и/или сужение суставной щели на рентгенограмме (давностью &lt;6 мес);</li> <li>• osteophytes and/or joint space narrowing on X-ray (within the last 6 months)</li> </ul> |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• боль;<br/>• pain;</li> <li>• сужение суставной щели и/или наличие остеофитов при рентгенографии;</li> <li>• joint space narrowing and/or osteophytes on X-ray</li> </ul> |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• боль в кисти/суставах пальцев;<br/>• hand finger pain;</li> <li>• остеофиты с/без сужения суставной щели на рентгенограмме;</li> <li>• osteophytes with/without joint space narrowing on X-ray;</li> <li>• семейный анамнез ОА кистей</li> <li>• family history of AO</li> </ul> |   |
| Лечение у врача общей практики<br>Treatment by a general practitioner   | Показания для консультации ревматолога<br>Indications for consultation with a rheumatologist   | Лечение у врача общей практики<br>Treatment by a general practitioner   | Показания для консультации ревматолога<br>Indications for consultation with a rheumatologist  | Лечение у врача общей практики<br>Treatment by a general practitioner   | Показания для консультации ревматолога<br>Indications for consultation with a rheumatologist  |
| Типичные рентгенологические признаки ОА<br>Typical radiological signs of OA<br>Соответствие критериям заболевания<br>Meeting diagnostic criteria  | Синовит<br>Synovitis<br>Интерпретация результатов анализа синовиальной жидкости<br>Interpretation of the results of synovial fluid analysis<br>Аномальная, необычная интенсивная боль<br>Abnormal, unusual intense pain<br>Рецидив боли/неэффективность НПВП<br>Recurrent pain/inefficacy NSAIDs | Возраст >50 лет<br>Age > 50 years<br>Типичные рентгенологические признаки ОА<br>Typical radiological signs of OA<br>Соответствие критериям заболевания<br>Meeting diagnostic criteria                             | Возраст <50 лет<br>Age > 50 years<br>Аномальная и/или продолжительная боль<br>Abnormal and or long-lasting pain<br>Наличие дисплазии сустава, ортопедических нарушений<br>Joint dysplasia, orthopedic disorders | Возраст >50 лет<br>Age > 50 years<br>Женщины в менопаузе<br>Menopausal women<br>Поражение МФС ЗПС<br>IPJs<br>CMCJs affected<br>Деформация суставов<br>Joint deformity   | Возраст <50 лет<br>Age > 50 years<br>Женщины до менопаузы; и/или Наличие припухлости<br>Premenopausal women; and/or Swelling<br>Поражение ПФС<br>MCPJs affected<br>Псориаз<br>Psoriasis<br>Поражение нескольких суставов<br>Several joints affected<br>Постоянная боль<br>Constant pain |

**Примечание.** МФС – межфаланговые суставы; ЗПС – запястно-пястные суставы; ПФС – пястно-фаланговые суставы; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

*Note.* IPJs—interphalangeal joints; CMCJs—carpometacarpal joints; MCPJs—metacarpophalangeal joints; NSAIDs—nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

[25]. Длительное применение экстракта мартинии душистой безопасно и не связано с развитием токсических эффектов. Краткосрочное и длительное его использование (в среднем 30–60 дней, в нескольких исследованиях – до 54 нед) было представлено как безопасное средство. В публикации обзора 28 клинических испытаний побочные эффекты регистрировались как легкие, носили диспептический характер, что может быть связано с антихолинэстеразным действием гарпагофитума, и встречались лишь у 3 % пациентов. *Harpagophytum procumbens* одобрен немецкой комиссией E (German Commission E, немецкий аналог Food and Drug Administration, FDA) для применения при дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата; также традиционно используется в Европе как противовоспалительное и обезболивающее средство растительного происхождения [34, 35].

Так, в сравнительных рандомизированных клинических исследованиях была подтверждена сопоставимость анальгетического эффекта 60 мг гарпагозидов и 12,5 мг рофекоксиба, принимаемых для лечения хронической боли в пояснице; а также гарпагозидов с диацереином у пациентов с остеоартритом [36, 37].

Профиль клинической эффективности и безопасности гарпагофитума представлен широким спектром клинических исследований (табл. 6).

Другим современным нутрицевтиком является комплекс NEM®, созданный на основе мембраны яичной скорлупы (выделенная мембрана частично гидролизует с использованием шадящих ферментативных реакций, что способствует улучшению ее всасывания в желудочно-кишечном тракте при сохранении естественной биологической активности компонентов препарата) [33].

Таблица 3. Немедикаментозная терапия остеоартроза [13]

Table 3. Non-drug therapy of osteoarthritis [13]

|  |   |
|--|---|
| Лечебная физкультура<br>Therapeutic exercise                       | Водные упражнения. Аэробика.<br>Упражнения на устойчивость. Мульти-<br>модальные упражнения. Комбинирован-<br>ные упражнения<br>Water exercises. Aerobics. Stability exercises.<br>Multimodal exercises. Combined exercises |
| Управление физическими факторами<br>Management of physical factors | Терапия ультразвуком.<br>Электрическая стимуляция.<br>Гидротерапия.<br>Криотерапия.<br>Термотерапия<br>Ultrasound therapy.<br>Electrical stimulation.<br>Hydrotherapy.<br>Cryotherapy.<br>Thermotherapy                     |
| Вспомогательные устройства<br>Auxiliary devices                    | Ортезы.<br>Трости для ходьбы.<br>Функциональная обувь<br>Orthoses.<br>Walking sticks.<br>Functional shoes   |
| Школы для пациентов<br>Patients' education                         | Обучение и изменение образа жизни<br>Education and lifestyle changes  |
| Альтернативная медицина<br>Alternative medicine                    | Акупунктура и мануальная терапия<br>Acupuncture and manual therapy  |

NEM® содержит природные глюкозамингликаны, включая хондроитин сульфат, глюкозамин, гиалуроновую кислоту, коллаген 1-го типа, кальций, магний, аминокислоты. Механизм действия комплекса NEM® реализуется через механизм пероральной десенсибилизации за счет воздействия на NF-κB, в ходе которого происходит модуляция иммунного ответа, уменьшение воспаления и окислительного стресса (за счет подавления экспрессии циклооксигеназы-2 и индуцибельной NO-синтазы) [25, 40, 41]. Кроме того, комплекс NEM® воздействует на систему провоспалительных цитокинов – ФНО-α, интерферон-γ, IL-1β, IL-6, матричных металлопротеиназ (MMP-2, MMP-9), простагландин E2, что приводит к снижению воспаления, боли и торможению деградациии суставного хряща (снижение маркеров деградациии суставного хряща в моче – олигомерного матриксного белка хряща и фрагментов коллагена 2-го типа – CTX-II, увеличение объема суставного хряща на животных моделях) [42]. Эффективность комплекса NEM® показана в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании, где участвовали 67 пациентов с гонартрозом I–III стадий (500 мг комплекса NEM®/плацебо, ежедневный пероральный прием в течение 8 нед). Использование NEM® продемонстрировало статистически значимый ответ на терапию по сравнению с плацебо во всех временных точках в отношении боли и скованности. Динамика среднего показателя боли (снижение на 15,9 %,  $p = 0,036$ )

Таблица 4. Обзор международных рекомендаций по лечению гонартроза, коксартроза, остеоартроза суставов кистей (ACR, EULAR, AAOS, OARSI, ESCEO) [15–18]

Table 4. Overview of international treatment guidelines for hand gonarthrosis, coxarthrosis, and osteoarthritis (ACR, EULAR, AAOS, OARSI, ESCEO) [15–18]

| Рекомендации<br>Recommendations   | ACR 2019 г.<br>ACR 2019 |          |              | EULAR 2018 г.<br>EULAR 2018 |          |                 | AAOS 2013 г.<br>AAOS 2013 |          | OARSI 2019 г.<br>OARSI 2019 |          | ESCEO<br>(GA)<br>2019 г.<br>ESCEO<br>(GA) 2019 |
|---|-------------------------|----------|--------------|-----------------------------|----------|-----------------|---------------------------|----------|-----------------------------|----------|--|
|   | ГА<br>GA                | КА<br>CA | ОА СК<br>HOA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA | ОА<br>СК<br>HOA | ГА<br>GA                  | КА<br>CA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA |  |
| <b>Немедикаментозное лечение</b><br>Non-drug therapies  |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |
| Снижение веса рекомендуется для людей с избыточной массой тела и ожирением<br>Weight loss is recommended for overweight and obese people  | ○                       | ○        |              | ○                           | ○        |                 | ○                         |          | ○                           | △        |  |
| Программы самоуправления/<br>обучения<br>Self-management/education programs   | ○                       | ○        | ○            | ○                           | ○        | ○               | ○                         |          | ○                           | ○        | ○  |
| Физические упражнения – аэробные упражнения, нервно-мышечные тренировки, изометрические упражнения, рекомендуются комбинации<br>Physical exercises – aerobic neuromuscular, and isometric exercises; a combination is recommended | ○                       | ○        | ○            | ○                           | ○        | ○               | ○                         |          | ○                           | ○        | ○  |
| Сбалансированная тренировка<br>Balanced exercises   | △                       | △        |              |                             |          |                 |                           |          | ○                           | ○        |  |

Продолжение табл. 4

Continuation of table 4

| Рекомендации<br>Recommendations   | ACR 2019 г.<br>ACR 2019 |          |              | EULAR 2018 г.<br>EULAR 2018 |          |                 | AAOS 2013 г.<br>AAOS 2013 |          | OARSI 2019 г.<br>OARSI 2019 |          | ESCEO<br>(Г) 2019 г.<br>ESCEO<br>(GA) 2019 |
|---|-------------------------|----------|--------------|-----------------------------|----------|-----------------|---------------------------|----------|-----------------------------|----------|--|
|   | ГА<br>GA                | КА<br>CA | ОА СК<br>HOA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA | ОА<br>СК<br>HOA | ГА<br>GA                  | КА<br>CA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA |  |
| <b>Немедикаментозное лечение</b><br>Non-drug therapies  |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |
| <b>Йога</b><br>Yoga   | △                       |          |              |                             |          |                 |                           |          | ○                           | ○        |  |
| <b>Тай Чи</b><br>Tai Chi  | ○                       | ○        |              |                             |          |                 |                           |          | ○                           | ○        | ○  |
| <b>Когнитивная поведенческая терапия</b><br>Cognitive behavioral therapy  | △                       | △        | △            |                             |          |                 |                           |          |                             | ⊕        |  |
| <b>Акупунктура</b><br>Acupuncture   | △                       | △        | △            |                             |          |                 | ⊗                         |          | ⊕                           | ⊕        |  |
| <b>Ортезирование</b> (настоятельно рекомендовано для 1 ЗПС, условная рекомендация – для других суставов кистей)<br>Orthosis (strongly recommended for 1 CM CJ; conditionally recommended for other hand joints) |                         |          | △<br>○       |                             |          | ○               |                           |          |                             |          | ○  |
| <b>Чрескожная электрическая стимуляция нервов</b><br>Percutaneous electrical nerve stimulation  | ⊗                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ◇                         |          |                             |          |  |
| <b>Термотерапия</b><br>Thermotherapy  |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |
| <b>Парафинотерапия</b><br>Paraffin therapy  |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |
| <b>Кинезиотейпирование</b> (для 1 ЗПС)<br>Kinesio taping (for 1 CM CJ)  |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |
| <b>Медикаментозное лечение</b><br>Pharmacotherapy   |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |
| <b>Оральные НПВП</b><br>Oral NSAIDs   | ○                       | ○        | ○            |                             | ○        | ○               | ○                         | ○        | ○                           | △        | ○  |
| <b>Топические НПВП</b><br>Topical NSAIDs  | ○                       |          | △            |                             |          | ○               | ○                         | ○        | ○                           |          | ○  |
| <b>Ацетаминофен</b><br>Acetaminophen  |                         |          | △            |                             |          |                 |                           |          |                             |          | △  |
| <b>Трамadol</b><br>Tramadol   | △                       | △        | △            |                             |          |                 | ○                         |          |                             |          | △  |
| <b>Другие опиоиды</b><br>Other opioids  | ⊕                       | ⊕        |              |                             |          |                 |                           |          | ⊕                           | ⊕        | △  |
| <b>Дулоксетин</b><br>Duloxetine   | △                       | △        | △            |                             |          |                 |                           |          | △                           | ⊕        | △  |
| <b>Гиалуроновая кислота (в/с)</b><br>Hyaluronic acid (intra-articular)  | ⊕                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ⊗                         | ⊗        | △                           | ⊕        | △  |
| <b>Глюкокортикоиды (в/с)</b><br>Glucocorticoids (intra-articular)   | ○                       | ○        | △            |                             |          | △               | ◇                         | ○        | △                           | △        | △  |
| <b>Хондроитина сульфат</b><br>Chondroitin sulfate   | ⊗                       | ⊗        | △            |                             |          | ○               | ⊗                         |          |                             |          | ○  |

Окончание табл. 4

End of table 4

| Рекомендации<br>Recommendations   | ACR 2019 г.<br>ACR 2019 |          |              | EULAR 2018 г.<br>EULAR 2018 |          |                 | AAOS 2013 г.<br>AAOS 2013 |          | OARSI 2019 г.<br>OARSI 2019 |          | ESCEO<br>(ГА)<br>2019 г.<br>ESCEO<br>(GA) 2019 |
|---|-------------------------|----------|--------------|-----------------------------|----------|-----------------|---------------------------|----------|-----------------------------|----------|--|
|   | ГА<br>GA                | КА<br>CA | ОА СК<br>HOA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA | ОА<br>СК<br>HOA | ГА<br>GA                  | КА<br>CA | ГА<br>GA                    | КА<br>CA |  |
| <b>Медикаментозное лечение</b><br>Pharmacotherapy   |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |
| <b>Глюкозамин сульфат</b><br>Glucosamine sulfate  | ⊗                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ⊗                         |          |                             |          | ○  |
| <b>Инъекции факторов роста или обогащенной тромбоцитами плазмы</b><br>Injections with growth factors or platelet-rich plasma  | ⊗                       | ⊗        |              |                             |          |                 | ◊                         |          |                             |          |  |
| <p>○ Настоятельно рекомендовано<br/>Strongly recommended</p> <p>△ Условно рекомендовано<br/>Conditionally recommended</p> <p>⊕ Условно рекомендовано против<br/>Conditionally recommended against</p> <p>⊗ Настоятельно рекомендовано против<br/>Strongly recommended against</p> <p>◊ Неубедительно<br/>No evidence for recommendation</p> |                         |          |              |                             |          |                 |                           |          |                             |          |  |

**Примечание.** ГА – гонартроз; КА – коксартроз; в/с – внутрисуставно; ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology; AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons; OARSI – Osteoarthritis Research Society International; ESCEO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis; Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; ЗПС – запястно-пястный сустав; ОАСК – остеоартрит суставов кистей.

Note. GA – gonarthrosis; CA – coxarthrosis; ACR – American College of Rheumatology; EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology; AAOS – American Academy of Orthopaedic Surgeons; OARSI – Osteoarthritis Research Society International; ESCEO – The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis; Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; CMJ – carpometacarpal joints; HOA – hand osteoarthritis.

Таблица 5. Обзор фитофармацевтических препаратов и нутрицевтических средств, используемых в лечении остеоартроза (на примере гонартроза)

Table 5. Overview of phytopharmaceuticals and nutraceuticals used in the treatment of osteoarthritis (on the example of gonarthrosis)

| Фитосоединение<br>Phytochemical  | Суточная доза<br>Daily dose | Фармакологические точки приложения<br>Pharmacological targets | Влияние на ОА<br>Effect on OA   |
|--|-----------------------------|---|---|
| Антоцианы из гранатового сока [20]<br>Anthocyanins from pomegranate juice [20]   | 300–600 мг/mg               | IL-1β, TNF-α, CCR2, NF-κB, JNK-МАРК, ROS, NO, COX-2, PGE2     | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)   |
| Ацетил-кето-β-босвеллиевая кислота (из <i>Boswellia serrata</i> ) [21]<br>Acetyl-keto-β-boswellic acid (from <i>Boswellia serrata</i> ) [21] | 150–250 мг/mg               | iNOS, NF-κB, COX, LOX   | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)   |
| Капсаицин (из перца чили) [22]<br>Capsaicin (from chili pepper) [22]   | 10 мг/mg                    | TRPV1 agonist   | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)   |
| Куркумин (из <i>Curcuma longa</i> ) [23]<br>Curcumin (from <i>Curcuma longa</i> ) [23]   | 1000–3000 мг/mg             | IL-1β, TNF-α, NF-κB, COX-2, PGE2                              | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC, скованность, функция и общее состояние,<br>↓ использование анальгетиков и НПВП<br>↓ pain (VAS, WOMAC), stiffness, function, and general condition<br>↓ use of analgesics and NSAIDs |
| Эпигаллокатехин 3-галлат (из зеленого чая) [24]<br>Epigallocatechin-3-gallate (from green tea) [24]  | 400–1000 мг/mg              | IL-1β, TNF-α, CCR2, NF-κB, JNK-МАРК, ROS, NO, COX-2, PGE2     | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)   |



Окончание табл. 5

End of table 5

| Фитосоединение<br>Phytochemical  | Суточная доза<br>Daily dose   | Фармакологические<br>точки приложения<br>Pharmacological targets  | Влияние на ОА<br>Effect on OA   |
|--|---|---|---|
| Гарпагофитум (мартиния душистая) [25]<br>Harpagophytum procumbens [25] | В пересчете на гарпагозид от <30 до >100 мг<br>Between <30 and >100 mg in harpagoside | IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$ , COX-2, iNOS, NF- $\kappa$ B | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC, ↓ потребность в НПВП, ↓ синтез ММП, хондропротекторное действие<br>↓ pain (VAS, WOMAC)<br>↓ need for NSAIDs<br>↓ production of MMPs<br>chondroprotective effect   |
| Гингеролы (из имбиря) [26, 27]<br>Gingerols (from ginger) [26, 27]     | 250–400 мг имбиря (5 % гингеролов)<br>250–400 mg of ginger (5 % gingerols)            | iNOS, NF- $\kappa$ B, агонист TRPV1/TRPV1 agonist                 | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)   |
| Метилсульфонилметан [28]<br>Methylsulfonylmethane [28]                 | 500–1500 мг/мг  | NF- $\kappa$ B, IL-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ROS, COX | ↓ боль по ВАШ, боль по шкале WOMAC, скованность, функция, ↑ качества жизни по шкале SF-36, ↑ общей оценки состояния здоровья пациента и врачами<br>↓ pain (VAS, WOMAC), stiffness, function<br>↑ quality of life (SF-36)<br>↑ general health condition (both estimated by doctors and patient-reported) |
| Пикногенол [29]<br>Pycnogenol [29]                                     | 100–200 мг/мг   | MMPs, COX-1, – 2, NF- $\kappa$ B, ROS                             | ↓ боль по ВАШ, боль по WOMAC<br>↓ pain (VAS, WOMAC)   |

**Примечание.** CCR2 – СС хемокиновый рецептор типа 2; CD44 – кластер дифференцировки 44; COX – циклооксигеназа; IL – интерлейкин; GAGs – гликозаминогликаны; ICAM-1 – молекула межклеточной адгезии; MMPs – матриксные металлопротеиназы; LOX – липоксигеназа; NF- $\kappa$ B – ядерный фактор каппа В; NO – оксид азота; НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат; ОА – остеоартрит; PGE2 – простагландин E2; RHAMM – рецептор подвижности, опосредованной гиалуроновой кислотой; ROS – активные формы кислорода; SF-36 – короткая анкета из 36 вопросов; TGF – фактор роста опухоли; TLR4 – Toll-подобный рецептор 4; TNF – фактор некроза опухоли; VAS – визуальная аналоговая шкала; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов; WOMAC – университет Западного Онтарио и Макмастера; ↓ – снижение; ↑ – улучшение.

**Note.** CCR2 – C–C chemokine receptor type 2; CD44 – cluster of differentiation 44; COX – cyclooxygenase; IL – interleukin; GAGs – glycosaminoglycans; ICAM-1 – inter-cellular adhesion molecule 1; MMPs – matrix metalloproteinases; LOX – lipoxygenase; NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa B; NO – nitric oxide; NSAID – nonsteroidal anti-inflammatory drug; OA – osteoarthritis; PGE2 – prostaglandin E2; RHAMM – receptor for hyaluronan-mediated motility; ROS – reactive oxygen species; SF 36 – Short Form-36; TGF – tumor growth factor; TLR4 – toll-like receptor 4; TNF – tumor necrosis factor; VAS – visual analog scale; VEGF – vascular endothelial growth factor; WOMAC – Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index; ↓ – decrease; ↑ – improvement.

**Таблица 6.** Доказательная база по оценке клинической эффективности и безопасности *Harpagophytum procumbens* при различных заболеваниях (с 1971 по 2021 гг.) [25]

**Table 6.** Evidence confirming clinical efficacy and safety of *Harpagophytum procumbens* in patients with different diseases (published between 1971 and 2021) [25]

| Количество исследований<br>Number of studies               | Нозология<br>Disease   | Число пациентов<br>Number of patients |
|--|--|---------------------------------------|
| 11 РКИ<br>11 RCTs  | Остеоартрит<br>Osteoarthritis  | 826                                   |
| 7 РКИ<br>7 RCTs  | Мышечно-скелетная боль (боль в нижней части спины)<br>Musculoskeletal pain (lower back pain)   | 672                                   |
| 39 наблюдательных исследований<br>39 observational studies | Остеоартрит, мышечно-скелетная боль, эндометриоз, сахарный диабет, гиперхолестеринемия<br>Osteoarthritis, musculoskeletal pain, endometriosis, diabetes mellitus, hypercholesterolemia | 12 000                                |

**Примечание.** РКИ – рандомизированное клиническое исследование.

**Note.** RCT – randomized clinical trial.

и среднего показателя скованности (снижение на 12,8 %,  $p = 0,024$ ) по сравнению с плацебо была клинически значимой уже на 10-й день применения [43]. В открытом клиническом исследовании, проведенном в Италии, пациентов с ОА коленного сустава ( $n = 25$ ) было показано, что прием 500 мг в день комплекса NEM® в течение 4 нед способствует не только уменьшению боли (на 40,6 % через 10 дней приема и на 66,4 % через 30 дней приема;  $p < 0,001$ ) и скованности (на 22,2 %,  $p = 0,009$ ; и на 59,7 %,  $p < 0,001$  соответственно), но и статистически значимому снижению на 78,3 % ( $p = 0,017$ ) использования анальгезирующей терапии в течение 30 дней исследования [44].

По данным многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования (Турция, 160 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии), прием 500 мг/сут комплекса NEM® способствовал уменьшению боли по WOMAC на 22 % ( $p < 0,0001$ ) и скованности на 24 % ( $p = 0,004$ ) от исходного уровня уже через 7 дней [45].

Это имело существенное значение, так как уменьшение потребления нестероидных противовоспалительных препаратов повышало безопасность терапии пациентов с ОА.

### Закключение

Учитывая высокую распространенность и социальную значимость ОА, эффективный контроль симптомов боли и воспаления, замедление прогрессирования болезни – основные точки приложения фармакологических методов лечения ОА, значимым преимуществом обладают средства, состоящие из синергично дополняющих друг друга компонентов, такие как капсулы Мукосат®. Их применение перспективно с точки зрения повышения эффективности и безопасности комбинированной терапии ОА, что особенно важно для пациентов с высокими рисками развития кардиоваскулярных катастроф и побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и почек, ассоциированных с нестероидными противовоспалительными препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hootman J.M., Helmick C.G., Barbour K.E. et al. Updated projected prevalence of self-reported doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation among US Adults, 2015–2040. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(7):1582–7. DOI: 10.1002/art.39692.
- Safiri S., Kolahi A.A., 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;79(6):819–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515.
- Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R. et al. Osteoarthritis: A disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum* 2012;64:1697–707. DOI: 10.1002/art.34453.
- Belluzzi E., Macchi V., Fontanella C.G. et al. Infrapatellar fat pad gene expression and protein production in patients with and without osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2020;21:6016. DOI: 10.3390/ijms21176016.
- Englund M., Guermazi A., Lohmander S.L. The role of the meniscus in knee osteoarthritis: A cause or consequence? *Radiol. Clin N Am* 2009;47:703–12. DOI: 10.1016/j.rcl.2009.03.003.
- Liu S., Deng Z., Chen K. et al. Cartilage tissue engineering: From proinflammatory and anti-inflammatory cytokines to osteoarthritis treatments. *Mol Med Rep* 2022;25(3):99. DOI: 10.3892/mmr.2022.12615.
- Saito M., Sasho T., Yamaguchi S. et al. Angiogenic activity of subchondral bone during the progression of osteoarthritis in a rabbit anterior cruciate ligament transection model. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(12):1574–82. DOI: 10.1016/j.joca.2012.08.023.
- Beverly M.C., Murray D.W. Subchondral physiology and vasculo-mechanical factors in load transmission and osteoarthritis. *Bone Joint Res* 2021;10(9):571–3. DOI: 10.1302/2046-3758.109.BJR-2021-0031.R1.
- Hardcastle S.A., Dieppe P., Gregson C.L. et al. Osteoarthritis and bone mineral density: Are strong bones bad for joints? *BoneKey Rep* 2015;4:624. DOI: 10.1038/bonekey.2014.119.
- Peshkova M., Lychagin A., Lipina M. et al. Gender-related aspects in osteoarthritis development and progression: A Review. *Int J Mol Sci* 2022;23(5):2767. DOI: 10.3390/ijms23052767.
- Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашева-рова Н.Г. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология* 2019;13(2):9–21. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21. [Alekseeva L.I., Taskina E.A., Kasheva-rova N.G. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Modern Rheumatology Journal* 2019;13(2):9–21 (In Russ.).]
- Martel-Pelletier J., Maheu E., Pelletier J.P. et al. A new decision tree for diagnosis of osteoarthritis in primary care: international consensus of experts. *Aging Clin Exp Res* 2019;31(1):19–30. DOI: 10.1007/s40520-018-1077-8.
- Лила А.М., Алексеева Л.И., Бабаева А.Р. и др. Возможности фармакологического лечения остеоартрита: фокус на симптоматические медленно действующие препараты (SYSADOA) и индивидуальные особенности пациента. Резолюция международного совещания экспертов. *Современная ревматология* 2019;13(4):143–7. DOI: 10/14412/1996-7012-2019-4-143-147. [Lila A.M., Alekseeva L.I., Babaeva A.R. et al. Pharmacological treatment options for osteoarthritis: focus on symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) and individual patient characteristics: Resolution of the International Expert Meeting. *Modern Rheumatology Journal* 2019;13(4):143–7 (In Russ.).]
- Mao L., Wu W., Wang M. et al. Targeted treatment for osteoarthritis: drugs and delivery system. *Drug Deliv* 2021;28(1):1861–76. DOI: 10.1080/10717544.2021.1971798.
- Katz J.N., Arant K.R., Loeser R.F. Diagnosis and treatment of hip and knee osteoarthritis: A review *JAMA* 2021;325(6):568–78. DOI: 10.1001/jama.2020.22171.
- Kloppenborg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR

- recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2019;78(1):16–24.  
DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
17. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American college of rheumatology/arthritis foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(2):149–62.  
DOI: 10.1002/acr.24131.
  18. Arden N.K., Perry T.A., Bannuru R.R. et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol* 2020;17(1):59–66.  
DOI: 10.1038/s41584-020-00523-9.
  19. Colletti A., Cicero A.F.G. Nutraceutical Approach to chronic osteoarthritis: From molecular research to clinical evidence. *Int J Mol Sci* 2021;22(23):12920.  
DOI: 10.3390/ijms222312920.
  20. Kaye A.D., Baluch A., Kaye A.M. Mineral, vitamin, and herbal supplements // Saunders W.B., Fleisher L.A. (ed.). *Anesthesia and Uncommon Diseases (Sixth Ed.)*. 2012. Pp. 470–87.
  21. Ghoochani N., Karandish M., Mowla K. et al. The effect of pomegranate juice on clinical signs, matrix metalloproteinases and antioxidant status in patients with knee osteoarthritis. *J. Sci. Food Agric* 2016; 96:4377–381. DOI: 10.1002/jsfa.7647.
  22. Belcaro G., Dugall M., Luzzi R. et al. FlexiQule (Boswellia extract) in the supplementary management of osteoarthritis: A supplement registry. *Minerva Med* 2014;105 (6 Suppl 2):9–16.  
PMID: 26076376.
  23. Schnitzer T.J., Pelletier J.P., Haselwood D.M. et al. Civamide cream 0.075% in patients with osteoarthritis of the knee: A 12-week randomized controlled clinical trial with a longterm extension. *J. Rheumatol* 2012;39(3):610–20. DOI: 10.3899/jrheum.110192.
  24. Kuptniratsaikul V., Dajpratham P., Taechaarpornkul W. et al. Efficacy and safety of Curcuma domestica extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: A multicenter study. *Clin. Interv. Aging* 2014;9:451–8.  
DOI: 10.2147/CIA.S58535.
  25. Hashempur M.H., Sadrneshin S., Mosavat S.H. et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for patients with knee osteoarthritis: A randomized open-label active-controlled clinical trial. *Clin Nutr* 2018;37(1):85–90.  
DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.004.
  26. Brendler T. From Bush Medicine to Modern Phytopharmaceutical: A Bibliographic Review of Devil's Claw (*Harpagophytum* spp.). *Pharmaceuticals (Basel)* 2021;14(8):726.  
DOI: 10.3390/ph14080726.
  27. Altman R.D., Marcussen K.C. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44(11):2531–8. DOI: 10.1002/1529-0131 (200111)44:11<2531:aid-art433>3.0.co; 2-j.
  28. Rondanelli M., Riva A., Morazzoni P. et al. The effect and safety of highly standardized Ginger (*Zingiber officinale*) and echinacea (*Echinacea angustifolia*) extract supplementation on inflammation and chronic pain in NSAIDs poor responders. A pilot study in subjects with knee arthrosis. *Nat Prod Res* 2017;31(11):1309–13.  
DOI: 10.1080/14786419.2016.1236097.
  29. Pagonis T.A., Givissis P.A., Kritis A.C. et al. The effect of methylsulfonylmethane on osteoarthritic large joints and mobility. *Int J Orthop* 2014;1(1):19–24.  
DOI: 10.6051/j.issn.2311-5106.2014.01.7.
  30. Cisar P., Jany R., Waczulikova I. et al. Effect of pine bark extract (Pycnogenol) on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res* 2008;22(8):1087–92.  
DOI: 10.1002/ptr.2461.
  31. Castrogiovanni P., Trovato F.M., Loreto C. et al. Nutraceutical supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Int J Mol Sci* 2016;17(12):2042.  
DOI: 10.3390/ijms17122042.
  32. Chantre P., Cappelaere A., Leblan D. et al. Efficacy and tolerance or *Harpagophytum procumbens* versus diacerein in treatment of osteoarthritis. *Phytomedicine* 2000;7(3):177–84.  
DOI: 10.1016/S0944-7113(00)80001-X.
  33. Chrubasik S., Model A., Pollak S. et al. A randomised double-blind pilot study comparing Doloteffin and Vioxx in the treatment of low back pain. *Rheumatology*. 2003;42:141–8.  
DOI: 10.1093/rheumatology/keg053.
  34. Ruff K.J., Morrison D., Duncan S.A. et al. Beneficial effects of natural eggshell membrane versus placebo in exercise-induced joint pain, stiffness, and cartilage turnover in healthy, postmenopausal women. *Clin Interv Aging* 2018;13:285–95. DOI: 10.2147/CIA.S153782.
  35. Chrubasik S., Thanner J., Kunzel O. et al. Comparison of outcome measures during treatment with the proprietary *Harpagophytum* extract doloteffin in patients with pain in the lower back, knee or hip. *Phytomedicine* 2002;9(3):181–94.  
DOI: 10.1078/0944-7113-00140.
  36. Wegener T., Lupke N.P. Treatment of patients with arthrosis of hip or knee with an aqueous extract of devil's claw (*Harpagophytum procumbens* DC). *Phytother Res* 2003;17(10):1165–72.  
DOI: 10.1002/ptr.1322.
  37. Blumenthal M. *The Complete German Commission Monographs*. Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
  38. Herbal medicine: summary for the public: Devil's claw root. *Harpagophytum procumbens* DC. and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., radix. 2016, 22 November. EMA/571858/2016. Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/devils-claw-root-summary-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/devils-claw-root-summary-public_en.pdf).
  39. Wedekind K.J., Ruff K.J., Atwell C.A. et al. Beneficial effects of natural eggshell membrane (NEM) on multiple indices of arthritis in collagen-induced arthritic rats. *Mod Rheumatol* 2017;27(5):838–48.  
DOI: 10.1080/14397595.2016.125972.
  40. Ruff K.J., Durham P.L., O'Reilly A. et al. Eggshell membrane hydrolyzates activate NF- $\kappa$ B *in vitro*: possible implications for *in vivo* efficacy. *J Inflamm Res* 2015;8:49–57.  
DOI: 10.2147/JIR.S78118.
  41. Sim B.Y., Bak J.W., Lee H.J. et al. Effects of natural eggshell membrane (NEM) on monosodium iodoacetate-induced arthritis in rats. *J Nutr Health* 2015;48(4):310–8.  
DOI: 10.4163/JNH.2015.48.4.310.
  42. Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S. Effects of natural eggshell membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor- $\alpha$  levels after *in vitro* digestion. *J Med Food* 2012;15(4):360–8.  
DOI: 10.1089/jmf.2011.0197.
  43. Ruff K.J., Winkler A., Jackson R.W. et al. Eggshell membrane in the treatment of pain and stiffness from osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Clin Rheumatol* 2009;28(8):907–14. DOI: 10.1007/s10067-009-1173-4.
  44. Brunello E., Masini A. NEM® Brand Eggshell Membrane Effective in the Treatment of Pain and Stiffness Associated with Osteoarthritis of the Knee in an Italian Study Population. *Int. J of Clinical Med* 2016;7:169–75.
  45. Eskiuyurt N., Saridoğan M., Senel K. et al. Efficacy and Safety of Natural Eggshell Membrane (NEM®) in Patients with Grade 2/3 Knee Osteoarthritis: A Multi-Center, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Single-crossover Clinical Study. *J Arthritis* 2019;8:285.

**Вклад авторов:**

Н.А. Шостак: подготовка к рукописи, анализ данных, редактирование рукописи;

Н.Г. Правдюк: анализ литературы, написание рукописи.

М.О. Анищенко, М.С. Джауари: подготовка материалов для рукописи, работа с текстом и списком литературы.

**Authors' contributions**

N.A. Shostak: preparation for the manuscript, data analysis, editing the article;

N.G. Pravduk: text writing, search for literary sources.

M.O. Anischenko, M.S. Dzhauari: preparation of materials for the manuscript, work with the text and the list of references.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Н.А. Шостак / N.A. Shostak: <https://orcid.org/0000-0003-4669-1006>

Н.Г. Правдюк / N.G. Pravduk: <https://orcid.org/0000-0002-9710-699X>

М.О. Анищенко / M.O. Anischenko: <https://orcid.org/0000-0001-6462-0899>

М.С. Джауари / M.S. Dzhauari: <https://orcid.org/0000-0002-6329-5200>

**Конфликт интересов.** Публикация поддержана компанией «ДИАМЕД-фарма», что не повлияло на собственное мнение авторов.

**Conflict of interest.** The publication was supported by DIAMED-pharma, which did not affect the authors' conclusions.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Funding.** No funding was received for conducting this study.