

Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии»

**Ли́ла А.М.^{1,2}, Алексе́ева Л.И.^{1,2}, Бе́ляева И.Б.³, Виногра́дова И.Б.⁴,
Демидова Н.А.⁵, Калю́жин О.В.⁶, Нестеро́вич И.И.⁷, Соро́цкая В.Н.⁸,
Широ́кова Л.Ю.⁹, Яку́пова С.П.¹⁰**

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск; ⁵ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва; ⁶ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», Москва; ⁷ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁸ФГБОУ ВО «Тульский государственный университет», Медицинский институт, Тула; ⁹ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ¹⁰ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ⁴Россия, 432063, Ульяновск, ул. 3-го Интернационала, 7; ⁵Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1; ⁶Россия, 119048, Москва, Трубецкая ул. 8, стр. 2;

⁷Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8; ⁸Россия, 300028, Тула, ул. Болдина, 128;

⁹Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ¹⁰Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49

31 августа 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» состоялось заседание Совета экспертов с участием главных исследователей и соисследователей по протоколу Artneo-2021 «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии». Разработана согласованная позиция в отношении возможности и целесообразности использования комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витамин С и D (комплекс Артнео) в клинической практике. Основываясь на результатах исследования, в составе комплексной терапии пациентов с остеоартритом может быть рекомендовано применение комплекса Артнео общим курсом до 6 мес. Результаты исследования могут быть интерпретированы только по отношению к Артнео и не могут распространяться на композиции с иным составом.

Ключевые слова: остеоартрит; гонартроз; Артнео; неденатурированный (нативный) коллаген II типа; оральная иммунная толерантность; босвеллиевые кислоты.

Контакты: Александр Михайлович Ли́ла; amlila@mail.ru

Для ссылки: Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Бе́ляева ИБ, Виногра́дова ИБ, Демидова НА, Калю́жин ОВ, Нестеро́вич ИИ, Соро́цкая ВН, Широ́кова ЛЮ, Яку́пова СП. Резолюция Совета экспертов «Итоги многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии». Современная ревматология. 2023;17(6):136–142. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-136-142

Resolution of the Council of Experts “Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis”

**Lila A.M.^{1,2}, Alekseeva L.I.^{1,2}, Belyaeva I.B.³, Vinogradova I.B.⁴, Demidova N.A.⁵,
Kalyuzhin O.V.⁶, Nesterovich I.I.⁷, Sorotskaya V.N.⁸, Shirokova L.Yu.⁹, Yakupova S.P.¹⁰**

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ⁵Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁶I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia; ⁷Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University (Pavlov University), Ministry of Health of Russia, Saint-Petersburg; ⁸Tula State University, Medical Institute, Tul; ⁹Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ¹⁰Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan ¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ⁴7, III Internatziional Street, Ulyanovsk 432063, Russia; ⁵1, Ostrovitianov Street, Moscow 117997, Russia; ⁶8, Trubetskaya Street, Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁷6–8, Lva Tolstogo Street, Saint-Petersburg 197022, Russia; ⁸128, Boldin Street, Tula 300028, Russia; ⁹5, Revolutzionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ¹⁰49, Butlerov Street, Kazan 420012, Russia

On August 31, 2023 in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology a meeting of the Expert Council was held at which the principal investigators and co-investigators of the ARTNEO-2021 protocol "Multicenter randomized double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II-III primary knee osteoarthritis" was held. A consensus position was developed on the possibility and feasibility of using a combination of undenatured (native) type II collagen, methylsulfonylmethane, boswellic acids, vitamins C and D (ARTNEO complex) in clinical practice. Based on the results of the study, the use of the ARTNEO complex can be recommended as part of a complex therapy for patients with osteoarthritis as a course treatment with total duration up to 6 months. The results of the study can only be interpreted in relation to ARTNEO and cannot be transferred to preparations with a different composition.

Keywords: osteoarthritis; gonarthrosis; ARTNEO; undenatured (native) type II collagen; oral immune tolerance; boswellic acids.

Contact: Alexander Mikhailovich Lila; amlila@mail.ru

For reference: Lila AM, Alekseeva LI, Belyaeva IB, Vinogradova IB, Demidova NA, Kalyuzhin OV, Nesterovich II, Sorotskaya VN, Shirokova LYu, Yakupova SP. Resolution of the Council of Experts "Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of ARTNEO in patients with stage II–III primary knee osteoarthritis". *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):136–142. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-136-142

31 августа 2023 г. в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» под председательством члена-корреспондента РАН, главного внештатного специалиста-ревматолога Минздрава России, д.м.н., профессора А.М. Лила состоялось заседание Совета экспертов по протоколу Artneo-2021, версия 1.2 от 20.09.2022 «Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование Артнео у пациентов с первичным остеоартритом коленного сустава II–III стадии» с участием главных исследователей и соисследователей: Л.И. Алексеевой, И.Б. Беляевой, В.Н. Сороской, Н.А. Демидовой, Л.Ю. Широковой, И.И. Нестерович, С.П. Якуповой и И.Б. Виноградовой. Целью заседания была разработка согласованной позиции в отношении возможности и целесообразности использования комбинации неденатурированного (нативного) коллагена II типа, метилсульфонилметана, босвеллиевых кислот, витаминов С и D (комплекс Артнео) в клинической практике на основании результатов рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Состоялась дискуссия об итогах исследования и исходах отдельных клинических случаев; проанализированы возможные и доказанные механизмы действия неденатурированного коллагена II типа, данные экспериментальных работ и феномен оральной иммунной толерантности; рассмотрены результаты доклинических и клинических исследований нативного коллагена II типа и других компонентов Артнео. В резолюции отмечены рекомендации экспертов для внедрения инновационного комплекса в рутинную клиническую прак-

тику при ведении пациентов с первичным ОА коленного сустава II–III стадии.

ОА является одним из наиболее распространенных заболеваний в мире. Исследование глобального бремени болезней показало, что число больных ОА составило около 300 млн в 2017 г. и быстро выросло до 530 млн в 2019 г. Ожидается, что к 2032 г. распространенность ОА достигнет 29,5% [1]. Она быстро повышается из-за увеличения продолжительности жизни и частоты ожирения [2], ее пиковый уровень регистрируется в возрастной группе 60–64 лет [1]. В настоящее время каждый 3-й человек старше 65 лет (непропорционально больше женщин, чем мужчин) страдает ОА [2].

Предполагается, что рост заболеваемости ОА станет тяжелым бременем для общества и системы здравоохранения [3]. ОА приводит к ограничению активности, ухудшению качества жизни, являясь основной причиной боли и инвалидности взрослых пациентов во всем мире. Отмечается снижение удовлетворенности больных ОА лечением по мере увеличения тяжести заболевания, несмотря на применение современных препаратов, включая опиоиды [4]. Боль в суставах – самый распространенный симптом ОА, и, по данным когортного исследования (n=12 859), через 1 год после тотальной замены сустава 41% и 23% пациентов продолжали принимать соответственно нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и опиоиды [5]. Растущее бремя и ущерб здоровью, связанные с ОА, требуют дополнительных усилий по оказанию эффективной и безопасной медицинской помощи пациентам с этим заболеванием [2].

В последние годы было опубликовано несколько вариантов клинических рекомендаций по лечению ОА. Они разрабатываются на основе анализа данных литературы и консенсуса экспертов и обычно включают нефармакологические (например, физические упражнения и обучение пациента), фармакологические (например, анальгетики и НПВП) и хирургические методы. Клинические руководства способствуют улучшению результатов лечения и уменьшению вариативности при принятии клинических решений [6]. Вместе с тем лечение ОА в реальной практике должно быть основано на индивидуальной оценке пациента с учетом его потребностей, предпочтений и наличия мультиморбидности [7].

Терапия ОА направлена на уменьшение симптомов и замедление прогрессирования заболевания, однако ограничения фармакологических методов препятствуют достижению основных ее целей. Ограничения связаны, помимо прочего, с проблемами эффективности, биодоступности, скорости наступления эффекта и нежелательными явлениями (НЯ). По данным исследования, в котором участвовали 489 специалистов (врачи первичной медико-санитарной помощи, ревматологи, ортопеды) из пяти стран ЕС (Франция, Германия, Италия, Испания и Великобритания), наиболее часто назначаемыми препаратами были НПВП (31%) и опиоиды (27%) [4]. В то же время хорошо известно, что использование широкодоступных НПВП и парацетамола связано с риском гепатотоксичности, сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных НЯ, что ограничивает возможности длительного применения этих препаратов, особенно у пациентов с сопутствующей патологией.

Существует ряд других опций в лечении ОА, которые используются во многих странах и нередко обсуждаются с пациентами при подборе терапии, но единого экспертного мнения и прямых указаний в клинических руководствах относительно возможности и целесообразности их назначения пока нет. История фармацевтической разработки и клинического применения соединений глюкозамина и хондроитина, которые уже более двух десятилетий используются во всем мире в качестве нутрицевтиков или лекарственных средств (в зависимости от регистрационного статуса), свидетельствует о наличии предпосылок для разработки и клинической оценки подобных вариантов лечения [8].

Потенциал коллагена II типа как биологически активной субстанции, пригодной для клинического применения, всесторонне изучается уже много лет, и его использование при ОА расширяется. Только за последнее десятилетие было опубликовано более 20 тыс. статей о коллагене [8]. Сообщалось о некоторых преимуществах неденатурированного коллагена II типа в сравнении с комбинацией глюкозамина и хондроитина у пациентов с ОА II–III стадии, однако, учитывая его текущую принадлежность к нутрицевтикам и регистрационный статус лекарственного средства у комбинации глюкозамина и хондроитина при обращении на территории России, настоятельность относительно реальной терапевтической эффективности неденатурированного (нативного) коллагена II типа неизбежна. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании J.P. Lugo и соавт. [9] в группе больных ОА, получавших неденатурированный (нативный) коллаген II типа, были отмечены значимо более выраженные снижение боли и улучшение функции коленного сустава по WOMAC, а также улучшение общего счета WOMAC в сравнении с группой, в которой

проводилось стандартное лечение комбинацией хондроитина сульфата (1200 мг/сут) и глюкозамина гидрохлорида (1500 мг/сут). В двухцентровом двойном слепом рандомизированном канадском исследовании D.C. Crowley и соавт. [10] также обнаружено, что неденатурированный коллаген II типа в большей степени, чем комбинация глюкозамина и хондроитина, уменьшает выраженность боли и улучшает показатели функции сустава. В обеих указанных работах объектом исследования был неденатурированный коллаген II типа куриного происхождения в дозе 40 мг с содержанием активного ингредиента UC-II® 10 мг. По данным метаанализа исследований нутрицевтиков, применяющихся при ОА и представленных веществами растительного и животного происхождения, гидролизат коллагена, экстракт *Curcuma longa*, экстракт *Boswellia serrata*, куркумин, пикногенол и L-карнитин демонстрировали высокий (величина эффекта >0,80) и клинически значимый эффект по уменьшению боли в краткосрочной перспективе. Неденатурированный коллаген II типа, неомыляемые соединения сои и авокадо, метилсульфонилметан, диацереин, глюкозамин и хондроитин обеспечивали статистически значимое уменьшение боли при ОА. В среднесрочной перспективе значимое воздействие на боль отмечено у неденатурированного коллагена II типа [11].

Производные коллагена, изученные на данный момент, представлены гидролизованной и неденатурированной (нативной) формой. Доступные исследования предполагают четкую связь между химической структурой коллагена и механизмом его действия. Неденатурированный (нативный) коллаген сохраняет структуру тройной спирали, в том числе активные пространственные эпитопы. В свою очередь, гидролизированный коллаген представляет собой потерявшие пространственную конфигурацию и лишённые активных эпитопов олигопептиды или аминокислоты коллагена. Нативный коллаген II типа индуцирует иммуноопосредованный ответ, известный как оральная толерантность, — совершенно другой саногенетический механизм по сравнению с описанным для гидролизированных коллагенов [8]. Эти различия и оральная толерантность при использовании коллагена II типа впервые продемонстрированы С. Nagler-Anderson и соавт. [12] в 1986 г. Этими авторами было показано, что пероральное введение нативной (неденатурированной) формы коллагена II типа, но не его денатурированной формы, снижает частоту развития артрита *in vivo*. Это свидетельствует о важности неизменной трехцепочечной структуры и сохранности активных пространственных эпитопов для реализации механизма оральной иммунной толерантности.

Индукция оральной толерантности к собственному коллагену типа II теоретически может оказывать положительное влияние при ОА, поскольку продукты развивающейся у таких пациентов дегградации коллагена II типа являются потенциальными источниками аутоантигенов [8]. Аутоиммунная составляющая может присутствовать при ОА любого генеза. Ее провоцируют повреждения хряща, которые обуславливают утрату толерантности к его основному белку — коллагену II типа. Эта иммунологически привилегированная молекула в норме скрыта от иммунной системы, поскольку в гиалиновом хряще нет кровеносных сосудов. При повреждении хряща происходит его разволокнение, фрагменты коллагена попадают в синовиальную жидкость и воздействуют на синовиальную оболочку. Здесь они становятся «добычей» макрофагоподобных синовиальных и дендритных клеток. Захватив фрагменты

неденатурированного коллагена, эти клетки мигрируют в дренирующие лимфатические узлы и запускают аутоиммунные механизмы. В результате по организму начинают циркулировать клоны аутореактивных Т- и В-лимфоцитов. Толерантность к собственному коллагену утрачивается. В зонах воспалительных реакций, в частности в пораженном суставе, активно выделяются хемокины, привлекающие аутореактивные лимфоциты. Миграция этих клеток в воспаленные суставы поддерживает в них аутоиммунную составляющую патологического процесса [13].

Известно, что продолжительная нагрузка низкими дозами определенных антигенов *per os* может впоследствии предотвращать развитие избыточной иммунной реакции на эти антигены [14]. Иными словами, происходит формирование толерантности к этим антигенам и подавление aberrантных иммунных реакций. В основе этого процесса лежит феномен оральной иммунной толерантности. Обычно этот феномен обеспечивает отсутствие гиперергических реакций на регулярно поступающие в организм чужеродные пищевые антигены, однако он может реализовываться не только в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), но и на уровне организма в целом. Его используют в терапии для подавления аутоиммунитета и аллергии, например в аллерген-специфической иммунотерапии [15].

При приеме *per os* неденатурированный коллаген II типа устойчив к действию соляной кислоты и пищеварительных ферментов [16]. Эта молекула имеет жесткую природную (нативную) трехпечечную спиральную структуру и повреждается медленно, до определенного предела [17]. В таком виде она способна достигать тонкого кишечника и сохранять антигенные свойства. Они обусловлены наличием эпитопов, которые являются участками распознавания.

В зонах пейеровых бляшек, которые покрывают значительную часть тонкой кишки, присутствуют М-клетки (микроскладчатые клетки, от англ. microfold) [18]. М-клетка за счет активного эндоцитоза способна захватывать на своей апикальной поверхности разные, в том числе крупные, молекулы из просвета ЖКТ и доставлять их к базальной плазмалемме, которая формирует «портал», обеспечивающий передачу захваченных молекул клеткам иммунной системы — дендритным клеткам и макрофагам. Последние могут захватывать крупные молекулы непосредственно из просвета ЖКТ и без участия М-клеток, с помощью своих отростков, которые поднимаются на поверхность слизистой оболочки, — процесс, описанный как «перископинг». Макрофаги или дендритные клетки, участвующие в первичном захвате антигенов, передают их нижележащим в собственной пластинке слизистой оболочки толерогенным дендритным CD103+ клеткам, которые мигрируют в дренирующие лимфатические узлы.

Внутри толерогенных дендритных клеток крупные молекулы подвергаются частичному разрушению. Ключевые активные эпитопы, важные как для иммунного ответа, так и для индукции иммунной толерантности, при этом сохраняются. Толерогенные дендритные клетки представляют активные эпитопы антигенов незрелым Т-лимфоцитам, которые имеют рецепторы к этим эпитопам. Выработывая интерлейкин (ИЛ) 10, ретиноевую кислоту и другие толерогенные молекулы, дендритные CD103+ клетки создают микроокружение, обеспечивающее дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в регуляторные Т-клетки. В данном случае происходит селекция, дифференцировка и экспансия регуляторных Т-клеток с рецепторами к эпитопам коллагена II типа. В итоге формируются клоны таких регуляторных Т-клеток [19], которые из лимфатических узлов, дренирующих тонкий кишечник, попадают в системный кровоток и обеспечивают толерантность к соответствующим антигенам в различных тканях [20].

Выработка хемокинов при воспалительном процессе привлекает циркулирующие регуляторные Т-клетки в пораженные суставы и дренирующие их лимфатические узлы. Поскольку Т-клетки обладают рецепторами к активным эпитопам коллагена II типа, то при встрече с ним в суставе они активируются, вырабатывая *in situ* противовоспалительные медиаторы (ИЛ10, трансформирующий фактор роста β) и подавляя выброс и негативное воздействие провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли α — ФНОα, — ИЛ1 и др.) [16]. Все это в конечном счете способствует восстановлению утраченной толерантности по отношению к собственному коллагену и блокировке и аутовоспалительной, и аутоиммунной составляющих ОА.

Недавно были предложены первые варианты лечения ОА с учетом молекулярных механизмов патогенеза. Z. Lv и соавт. [21] выделяют различные подтипы ОА (см. таблицу) и наряду с глюкозамином, хондроитином и гиалуроновой кислотой предлагают рассматривать неденатурированный (нативный) коллаген II как средство для лечения подтипа ОА, в основе которого лежит дегградация хряща.

Большая гетерогенность ОА обуславливает актуальность подобной стратификации для принятия более эффективных клинических решений после оценки состояния пациента. Однако при этом важно принимать во внимание, что, согласно современным представлениям, дегенеративные и воспалительные процессы имеют сложные взаимосвязи. Поэтому разработка мультимодальной терапии, направленной сразу на несколько аспектов патогенеза, представляет особый интерес.

Комбинированный состав препаратов позволяет воздействовать на различные патогенетические механизмы од-

Потенциальные варианты лечения подтипов прогрессирующего ОА КС [21] Potential treatment options for subtypes of advanced knee OA [21]

Прогрессирующий подтип ОА КС	Потенциальные варианты лечения
Подтип, в основе которого лежит дегградация хряща	Гиалуроновая кислота, глюкозамин, хондроитин, неденатурированный коллаген II типа
Подтип, в основе которого лежит ремоделирование кости	Бисфосфонаты, остеопротегерин, кальцитонин, MIV-711
Воспалительный подтип	Ингибиторы ИЛ1, ингибиторы ФНОα, ингибиторы ЦОГ2, НПВП
Подтип с интенсивной болью	Опиоиды, НПВП, ингибиторы NGF, ингибиторы CGRP, капсаицин

Примечание. КС — коленный сустав; ЦОГ — циклооксигеназа.

новременно или влиять только на один аспект заболевания, но с большей, чем при использовании компонентов по отдельности, эффективностью. Однако разработка комбинированного состава затруднена. Чтобы доказать наличие синергического эффекта, подобрать корректные дозы каждого из соединений, учитывая потенциальные взаимодействия и повышение риска развития НЯ, а также определить оптимальный режим применения в отношении комбинированного состава в целом, необходимы валидированные доклинические модели и правильно организованные клинические исследования [22].

Сочетание неденатурированного (нативного) коллагена II типа и стандартизированного по босвеллиевым кислотам экстракта *Boswellia serrata* можно рассматривать как один из примеров мультимодального подхода к лечению ОА [23]. И если первый компонент влияет преимущественно на хрящ, то экстракт *Boswellia serrata*, исходя из описанного механизма действия его активных веществ (босвеллиевых кислот), может снижать активность воспаления. Босвеллиевые кислоты селективно ингибируют одну из ветвей каскада арахидоновой кислоты, связанную с выработкой лейкотриенов — медиаторов воспаления. Смола *Boswellia serrata* содержит β-босвеллиевую кислоту, ацетил-β-босвеллиевую кислоту, 11-кето-β-босвеллиевую кислоту и ацетил-11-кето-β-босвеллиевую кислоту. Инновационный терапевтический подход с применением комбинации неденатурированного коллагена II типа и экстракта *Boswellia serrata* показал положительные результаты как у больных ОА, так и на животных моделях [24]. Например, в многоцентровом observationalном пострегистрационном исследовании больных ОА наблюдалось уменьшение боли и улучшение функции сустава при использовании такой комбинации в течение 90 дней [25]. Систематические обзоры с метаанализом исследований демонстрируют эффективность применения 40 мг/сут куриного неденатурированного коллагена II типа [11, 26] и стандартизированных экстрактов *Boswellia serrata* у пациентов с ОА [11, 27, 28]. В метаанализе сообщалось об умеренном положительном влиянии неденатурированного коллагена II типа на боль (стандартизированная разница средних, СРС -0,67; 95% доверительный интервал, ДИ от -1,01 до -0,33) и функцию (СРС -0,55; 95% ДИ от -0,94 до -0,17) [11]. В трех метаанализах [11, 27, 28] проведена оценка эффективности и безопасности экстракта *Boswellia serrata*. В них отмечено значительное влияние на боль и функцию: в одном — большой размер эффекта (боль: СРС 1,61; 95% ДИ от -2,10 до -1,13; функция: СРС -1,15; 95%; ДИ от -1,63 до -0,68); в другом — умеренный размер эффекта (боль, 100-балльная шкала: СРС -17; 95% ДИ от -26 до -8; функция, 100-балльная шкала: СРС -8; 95% ДИ от -14 до -2); в третьем, метаанализе рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, также указано на анальгетический эффект *Boswellia serrata* и ее экстрактов (боль по ВАШ: СРС -8,33; 95% ДИ от -11,19 до -5,46; $p < 0,00001$; боль по WOMAC: СРС -14,22; 95% ДИ от -22,34 до -6,09; $p = 0,0006$), влияние на скованность (скованность по WOMAC: СРС -10,04; 95% ДИ от -15,86 до -4,22; $p = 0,0007$), улучшение функции сустава (функция по WOMAC: СРС -10,75; 95% ДИ от -15,06 до -6,43; $p < 0,00001$; индекс Лекена: СРС -2,27; 95% ДИ от -3,08 до -1,45; $p < 0,00001$).

Рабочая группа EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) 2021 г., проанализировав опубли-

кованные исследования, пришла к выводу, что существуют умеренные доказательства пользы в отношении определенных нутрицевтиков, но, несмотря на накопленные данные об уменьшении симптомов ОА, требуются более качественные и обширные доказательства для их использования в лечении [29].

Проведение российских клинических исследований высокого методологического качества, несмотря на наличие многочисленных зарубежных исследований, остается ключевым требованием для внедрения нового препарата в российскую клиническую практику. Данной позиции придерживается российское экспертное сообщество в целом и Ассоциация ревматологов России в частности.

Рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования считаются «золотым стандартом» доказательной медицины для подтверждения эффективности и безопасности. При разработке дизайна таких исследований у пациентов с ОА следует учитывать высокий эффект плацебо [30] и необходимость продолжительного периода наблюдения — не менее 8 нед [31]. В настоящее время OARSI (Osteoarthritis Research Society International) рекомендует длительность клинических исследований не менее 12 нед [32].

Проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование препарата Артнео, который содержит неденатурированный коллаген II типа (UC-II) и не имеет в настоящее время аналогов в России. Исследование зарегистрировано в реестре clinicaltrials.gov (NCT05975879). Хотя имеются теоретические основания и доказательства эффективности и безопасности компонентов Артнео по отдельности, исследования с высоким методологическим качеством для комбинации компонентов ранее не проводились.

Эффективность, безопасность и переносимость комплексного состава, представленного неденатурированным коллагеном II типа (UC-II) куриного происхождения (40 мг), экстрактом *Boswellia serrata* (50 мг, из них не менее 32,5 мг босвеллиевых кислот), метилсульфонилметаном (300 мг), витамином С (80 мг) и витамином D₃ (10 мкг), оценивали в двойном слепом режиме в течение 6 мес. 212 больных первичным ОА КС II–III стадии, отвечающих критериям включения, были рандомизированы на две группы. Одна из них получала Артнео по 1 капсуле в сутки в течение 6 мес, а другая — плацебо, внешне идентичное исследуемому препарату. Через 2 мес в группе Артнео наблюдались значимо более выраженные улучшение общего счета WOMAC и KOOS (Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), снижение интенсивности боли по подшкале WOMAC-A и улучшение функции сустава по подшкале WOMAC-C по сравнению с плацебо ($p < 0,05$) со значимой положительной динамикой по этим показателям после 6 мес лечения, при этом в группе Артнео снижение общего счета WOMAC на 50% (WOMAC-50T) отмечено у 76,9% пациентов, уменьшение боли по WOMAC на 50% (WOMAC-50P) — у 48,1%, уменьшение боли, или скованности, или функциональных нарушений по WOMAC на 50% (WOMAC-50PFS) — у 41,3%.

Исследуемый препарат при приеме внутрь по 1 капсуле в день в течение 6 мес продемонстрировал благоприятный профиль безопасности, подтвержденный низкой частотой и легкой степенью НЯ. Статистически значимых различий между группами по числу пациентов с НЯ не выявлено.

Участники Экспертного совета постановили:

1. Комплексный препарат Артнео показал эффективность и безопасность у пациентов с первичным ОА КС II–III стадии: отмечены значимое снижение боли, в том числе при ходьбе, уменьшение скованности и функциональных нарушений. Положительные результаты получены после 2 мес применения. В течение последующих 4 мес терапии сохранялась положительная динамика. Продемонстрированы хорошая переносимость и высокая безопасность применения Артнео на протяжении 6 мес.

2. Основываясь на результатах многоцентрового рандо-

мизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, проведенного у пациентов с первичным ОА КС II–III стадии, применение Артнео в составе комплексной терапии у пациентов с ОА может быть рекомендовано общим курсом до 6 мес.

3. Согласно принципам доказательной медицины, результаты данного исследования могут быть интерпретированы только по отношению к фиксированной комбинации пяти определенных субстанций в исследуемых дозах и режиме применения (Артнео) и не могут распространяться на композиции с иным составом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yao Q, Wu X, Tao C, et al. Osteoarthritis: pathogenic signaling pathways and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Feb 3;8(1):56. doi: 10.1038/s41392-023-01330-w.
2. Hawker GA, King LK. The Burden of Osteoarthritis in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2022 May;38(2):181-192. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.005.
3. Favero M, Belluzzi E, Ortolan A, et al. Erosive hand osteoarthritis: latest findings and outlook. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 Mar;18(3):171-183. doi: 10.1038/s41584-021-00747-3. Epub 2022 Feb 1.
4. Conaghan PG, Abraham L, Graham-Clarke P, et al. OP0190 Understanding current prescription drug treatment paradigms for patients with osteoarthritis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:118.
5. Namba RS, Inacio MC, Pratt NL, et al. Postoperative opioid use as an early indication of total hip arthroplasty failure. *Acta Orthop*. 2016 Jul;87 Suppl 1(Suppl 1):37-43. doi: 10.1080/17453674.2016.1181820. Epub 2016 May 11.
6. Conley B, Bunzli S, Bullen J, et al. Core Recommendations for Osteoarthritis Care: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Sep;75(9):1897-1907. doi: 10.1002/acr.25101. Epub 2023 Mar 17.
7. Резолюция консенсуса экспертов Российской Федерации по диагностике и лечению остеоартрита для врачей первичного звена. *Терапия*. 2022;8(5):119-128. [Resolution of the consensus of experts of the Russian Federation on the diagnosis and treatment of osteoarthritis for primary care physicians. *Терапия*. 2022;8(5):119-128. (In Russ.)].
8. Honvo G, Lengele L, Charles A, et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther*. 2020 Dec;7(4):703-740. doi: 10.1007/s40744-020-00240-5. Epub 2020 Oct 17.
9. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J*. 2016 Jan 29;15:14. doi: 10.1186/s12937-016-0130-8.
10. Crowley DC, Lau FC, Sharma P, et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci*. 2009 Oct 9;6(6):312-21. doi: 10.7150/ijms.6.312.
11. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018 Feb;52(3):167-175. doi: 10.1136/bjsports-2016-097333. Epub 2017 Oct 10.
12. Nagler-Anderson C, Bober LA, Robinson ME, et al. Suppression of type II collagen-induced arthritis by intragastric administration of soluble type II collagen. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986 Oct;83(19):7443-6. doi: 10.1073/pnas.83.19.7443.
13. Milojevic D, Nguyen KD, Wara D, Mellins ED. Regulatory T cells and their role in rheumatic diseases: a potential target for novel therapeutic development. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2008 Dec 1:6:20. doi: 10.1186/1546-0096-6-20.
14. Tordesillas L, Berin MC. Mechanisms of Oral Tolerance. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018 Oct;55(2):107-117. doi: 10.1007/s12016-018-8680-5.
15. Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance: therapeutic implications for autoimmune diseases. *Clin Dev Immunol*. 2006 Jun-Dec;13(2-4):143-57. doi: 10.1080/17402520600876804.
16. Bagchi D, Misner B, Bagchi M, et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res*. 2002;22(3-4):101-10.
17. Collagenase and rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1968 Oct 24;279(17):942-3. doi: 10.1056/NEJM196810242791710.
18. Mabbott NA, Donaldson DS, Ohno H, et al. Microfold (M) cells: important immunosurveillance posts in the intestinal epithelium. *Mucosal Immunol*. 2013 Jul;6(4):666-77. doi: 10.1038/mi.2013.30. Epub 2013 May 22.
19. Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol*. 2012 May;5(3):232-9. doi: 10.1038/mi.2012.4. Epub 2012 Feb 8.
20. Wambre E, Jeong D. Oral Tolerance Development and Maintenance. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018 Feb;38(1):27-37. doi: 10.1016/j.iac.2017.09.003. Epub 2017 Oct 26.
21. Lv Z, Yang YX, Li J, et al. Molecular Classification of Knee Osteoarthritis. *Front Cell Dev Biol*. 2021 Aug 27;9:725568. doi: 10.3389/fcell.2021.725568.
22. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Developing Multimodal Therapies for Brain Disorders: Proceedings of a Workshop. Washington: The National Academies Press; 2017.
23. Mahajan R, Rathod NR, Narayanan V. (2019). Multimodal Anti-Inflammatory Approach to Osteoarthritis Management – Review of T Cell Immunomodulation with Undenatured (Native) Collagen Type II, and LOX Inhibition with Boswellia. *Nov Tech Arthritis Bone Res*. 2019;3(4):555618. doi: 10.19080/NTAB.2019.03.555618.
24. Zapata A, Fernandez-Parra R. Management of Osteoarthritis and Joint Support Using Feed Supplements: A Scoping Review of Undenatured Type II Collagen and Boswellia serrata. *Animals (Basel)*. 2023 Feb 27;13(5):870. doi: 10.3390/ani13050870.
25. Jain AV, Jain KA, Vijayaraghavan N. AflaB2® and Osteoarthritis: A Multicentric, Observational, Post-Marketing Surveillance Study in Indian Patients Suffering from Knee Osteoarthritis. *Int J Res Orthop*. 2021 Jan;7(1):110-115. doi: 10.18203/issn.2455-4510. IntJResOrthop20205570.
26. Sadigursky D, Sanchez M, Garcia N, et al. Effectiveness of the use of non-hydrolysed type II collagen in the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brazilian Journal of Health Review*. 2023;6(1):1649-1660. doi:10.34119/bjhrv6n1-131.
27. Yu G, Xiang W, Zhang T, et al. Effectiveness of Boswellia and Boswellia extract for osteoarthritis patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Complement Med Ther*. 2020 Jul 17;20(1):225. doi: 10.1186/s12906-020-02985-6.
28. Cameron M, Chrubasik S. Oral herbal therapies for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 22;2014(5):CD002947. doi: 10.1002/14651858.CD002947.pub2.
29. Gwinnutt JM, Wiecek M,

Rodriguez-Carrio J, et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022 Jun; 8(2):e002167. doi: 10.1136/rmdopen-2021-002167.

30. Neogi T, Colloca L. Placebo effects in os-

teoarthritis: implications for treatment and drug development. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Oct;19(10):613-626. doi: 10.1038/s41584-023-01021-4. Epub 2023 Sep 11.

31. Wen X, Luo J, Mai Y, et al. Placebo Response to Oral Administration in Osteoarthritis Clinical Trials and Its Associated Factors: A Model-Based Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022 Oct 3;5(10):e2235060.

doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.35060.

32. Lane NE, Hochberg MC, Nevitt MC, et al. OARSI clinical trials recommendations: design and conduct of clinical trials for hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 May;23(5):761-71. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.006.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.10.2023/19.11.2023/23.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией ООО «НПО Петровакс Фарм». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Petrovax. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Беляева И.Б. <https://orcid.org/0000-0002-7981-6349>

Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>

Демидова Н.А. <https://orcid.org/0000-0001-6890-8777>

Калюжин О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3628-2436>

Нестерович И.И. <https://orcid.org/0000-0002-3199-9537>

Сороцкая В.Н. <https://orcid.org/0000-0003-3684-7310>

Широкова Л.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-7058-9410>

Якупова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8590-4839>