

# Доказовість, ефективність та безпечність застосування хондропротективних парафармацевтиків у системі лікування пацієнтів з остеоартрозом ранніх стадій

О.А. Бур'янов<sup>1</sup>, Л.В. Хіміон<sup>2</sup>, Т.М. Омельченко<sup>1</sup>, М.В. Вакулич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Остеоартроз (ОА) є найпоширенішим захворюванням суглобів, яке істотно впливає на якість життя пацієнтів та потребує значних медико-соціальних витрат на лікування і реабілітацію. На сучасному етапі не існує фармакотерапевтичних засобів, за допомогою яких можна було б відновити втрачений чи пошкоджений гіаліновий хрящ.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності та безпеки застосування хондропротективного парафармацевтичного засобу Флексогіал у комплексному лікуванні пацієнтів з ОА ранніх стадій.

**Матеріали та методи.** Дванадцятитижневе дослідження проведено за участю 60 пацієнтів із ОА колінних суглобів віком  $53,7 \pm 2,9$  року, жінок – 36 (60%), чоловіків – 24 (40%) з початковими стадіями захворювання (I–II рентгенологічна стадія). До основної клінічної групи увійшли 30 пацієнтів, які в складі лікування ОА приймали хондропротективний комплексний засіб Флексогіал 15 мл 1 раз на добу. До групи порівняння включено 30 пацієнтів, яким було призначено глюкозаміну сульфат 1500 мг 1 раз на добу.

Ефективність лікування оцінювали за шкалами ВАШ, шкалою Тегнера, шкалою Лісхольма на початку лікування, через 6 та 12 тиж з динаміці з наступним статистичним обробленням одержаних результатів.

**Результати.** Продемонстровано досягнення кращих показників функціональної активності та меншу вираженість болювого синдрому у пацієнтів основної групи, які приймали парафармацевтичний засіб Флексогіал, порівняно із групою хворих, які приймали монопрепарат глюкозаміну при однаковому рівні зафіксованих небажаних явищ (легких) в обох досліджуваних групах (5%).

**Заключення.** Доведено перевагу застосування комбінованого хондропротективного питного комплексу Флексогіал порівняно з терапією монофармацевтичним глюкозаміну сульфат в лікуванні хворих на ОА колінних суглобів початкових стадій щодо зменшення інтенсивності болювого синдрому та покращення показників функціональної активності пацієнтів через 6 і 12 тиж лікування при однаковій частоті зареєстрованих небажаних явищ.

**Ключові слова:** остеоартроз колінних суглобів, хондропротективні засоби, Флексогіал, лікування ОА, SYSADOA.

## Evidence, efficacy and safety of the chondroprotective parapharmaceuticals in treatment of the early stages of osteoarthritis

О.А. Burianov, L.V. Khimion, T.M. Omelchenko, M.V. Vakulich

Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease that significantly affects the patients' quality of life and requires significant medical and social investments for treatment and rehabilitation. There are no therapeutic agents which would be able to regenerate lost or damaged hyaline cartilage.

**The objective:** to assess the efficacy and safety of the chondroprotective parapharmaceutical agent Flexogial in the complex treatment of patients with initial stages of the knee OA.

**Materials and methods.** 12-weeks study was conducted with the participation of 60 patients with knee OA aged  $53,7 \pm 2,9$  years, women – 36 (60%), men – 24 (40%) with the initial stages of the disease (I–II radiological stage). The main clinical group consisted of 30 patients who took the chondroprotective complex agent Flexogial 15 ml once a day; the comparison group included 30 patients who were administered glucosamine sulfate 1500 mg in a monopreparation taken once a day.

Efficacy of the treatment was evaluated using the VAS scale, Tegner's scale, Lisholm scale at the beginning of treatment, after 6 and 12 weeks in dynamics with subsequent statistical processing of the results.

**Results.** The study demonstrated better indicators of functional activity and less pain intensity in the affected joints in patients of the main group who took the parapharmaceutical agent Flexogial compared to the group of patients who took glucosamine monopreparation with the same number of registered adverse events in both groups of patients (5%).

**Conclusions.** The results of the presented clinical study proved the advantage of use of the combined chondroprotective drinking complex Flexogial in comparison with the monopharmaceutical preparation glucosamine sulfate in the treatment of patients with early stages knee OA in terms of the effect on the intensity of pain and improvement in the parameters of the functional activity of patients after 6 and 12 weeks with the same frequency of registered adverse events.

**Keywords:** knee osteoarthritis, chondroprotective drugs, Flexogial, OA treatment, SYSADOA.

## Доказательность, эффективность и безопасность применения хондропротективных парафармацевтиков в системе лечения пациентов с остеоартрозом ранних стадий

А.А. Бурьянов, Л.В. Химион, Т.М. Омельченко, М.В. Вакулич

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, которое негативно влияет на качество жизни пациентов и требует значительных медико-социальных затрат на лечение и реабилитацию. Не существует фармакотерапевтических средств, с помощью которых можно было бы восстановить утраченный или поврежденный гиалиновый хрящ.

**Цель исследования:** оценка эффективности и безопасности применения хондропротекторного парафармацевтического средства Флексогіал в комплексном лечении пациентов с ОА коленных суставов начальных стадий.

**Матеріали і методи.** Дванадцятинедельное исследование проведено при участии 60 пациентов с ОА коленных суставов в возрасте  $53,7 \pm 2,9$  года, женщин – 36 (60%), мужчин – 24 (40%) с начальными стадиями заболевания (I–II рентгенологическая стадия). В основную клиническую группу вошли 30 пациентов, которые в составе лечения ОА принимали хондропротективное комплексное средство Флексогіал 15 мл 1 раз в день. В группу сравнения включены 30 пациентов, которым назначали глюкозамин сульфат 1500 мг в монопрепарате 1 раз в день. Эффективность лечения оценивали с использованием шкалы ВАШ, шкалы Тегнера, шкалы Лисхолма в начале лечения, через 6 и 12 нед в динамике с последующей статистической обработкой полученных результатов.

**Результаты.** Продемонстрировано достижение лучших показателей функциональной активности и меньшую выраженность болевого синдрома среди пациентов основной группы, которые принимали парафармацевтическое средство Флексогіал, по сравнению с группой пациентов, которые принимали монопрепарат глюкозамина при одинаковом количестве зарегистрированных нежелательных реакций в обеих группах (5%).

**Заключення.** Доказано преимущество использования комбинированного хондропротективного питьевого комплекса Флексогіал по сравнению с монофармацевтическим препаратом глюкозамина сульфат в лечении пациентов с ОА коленных суставов начальных стадий относительно уменьшения интенсивности болевого синдрома и улучшения показателей функциональной активности пациентов через 6 и 12 нед при одинаковой частоте зарегистрированных нежелательных реакций.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленных суставов, хондропротективные препараты, Флексогіал, лечение ОА, SYSADOA.

Остеоартроз (остеоартрит) є найпоширенішою формою дегенеративно-дистрофічних уражень суглобів і характеризується прогресуючою деградацією матриксу суглобового хряща, склерозом субхондральної кістки та утворенням остеофітів [9, 18]. У глобальному масштабі прогнозується зростання поширеності остеоартрозу (ОА), особливо великих суглобів, таких, як кульшовий, колінний, гомілковостопний суглоби [7]. На сьогодні ОА є однією з актуальних проблем охорони здоров'я в світі. Згідно із сучасними статистичними даними, ОА уражає понад 10% чоловіків та 18% жінок віком понад 55 років [9].

Попередні дослідження довели, що старіння, генетична схильність, ожиріння, запалення та надмірне механічне навантаження обумовлюють ранній розвиток та швидке прогресування ОА [33]. Структурні зміни в суглобах призводять до болю та скруті суглобів, їхньої дефірації, набряків та деформації, що з часом може призвести до інвалідності та істотно вплинути на якість життя пацієнтів [20].

Сучасні стратегії лікування ОА включають нефармакологічну, фармакологічну терапію та хірургічне лікування. Серед фармакологічних методів лікування анагетими та нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) є сучасними варіантами лікування ОА через їхню встановлену ефективність. Однак вони діють переважно як симптоматичне лікування та не забезпечують модифікації захворювання ОА. Водночас найголовнішим аспектом, що обмежує їхнє застосування, є значний ризик несприятливих ефектів та ускладнень, насамперед з боку травного тракту та/або серцево-судинної системи, але не лише [6]. З цієї причини в усьому світі протягом 2–3 останніх десятиріч головну увагу було зосереджено на так званому ідеальному лікуванні, яке може усунути або значно зменшити клінічні симптоми ОА, має високий профіль безпеки та добре переноситься пацієнтами. Зокрема, мова йде про препарати групи SYSADOA – симптоматичні препарати повільної дії [32]. Так, до цієї групи насамперед включені сполуки глюкозаміну і хондрітину, що є природними сполуками в організмі і функціонують як основні субстрати в біосинтезі протеоглікану – основного елемента хрящового матриксу [4, 24].

#### Доказова база

Низкою досліджень було доведено, що сполуки глюкозаміну і хондрітину частково всмоктуються в кишечнику, стимулюють синтез повноцінних молекул протеогліканів хондроцитами суглобового хряща, справляють помірний протизапальний ефект та покращують продукцію повноцінної за хімічними та фізичними показниками синовіальної рідини синовіоцитами синовіальної оболонки суглобів. Таким чином дані сполуки здатні забезпечувати зменшення болю в суглобах і уповільнювати швидкість дегенеративно-дистрофічного ураження суглобів і втрати суглобового хряща.

Сполуки глюкозаміну та хондрітину є двома основними категоріями агентів, які потенційно діють як хондропротектори, змінюючи перебіг хвороби [24, 31]. Оцінювання ефективності застосування глюкозаміну та хондрітину, що базується на результатах низки рандомізованих клінічних досліджень, опубліковане в 2013 році, засвідчило, що застосування глюкозаміну та хондрітину позитивно впливає на зменшення болю в суглобах та покращення їхньої функції [32]. Низка досліджень, проведених у 2017–2019 рр., довели відсутність переваги комбінованої терапії хондрітином та глюкозаміном над плацебо [26]. Водночас багато досліджень продемонстрували значний ефект лікування, що супроводжується високим профілем безпеки, хоча в літературі зустрічаються дискусії щодо ефективності цих сполук порівняно з плацебо [26, 32].

Низка міжнародних організацій з вивчення ефективності лікування пацієнтів з ОА з використанням глюкозаміну та хондрітину, таких, як EULAR, 2020 (European League against Rheumatism); ACR, 2019 (American College of Rheumatology); OARSI, 2019 (Osteoarthritis Research Society International); NICE, 2020 (National Institute for Health and Care Excellence, UK); AAFP, 2018 (Американська академія сімейних лікарів), дали однозначну рекомендацію щодо глюкозаміну та хондрітину, і вони виключені з рецептурних препаратів для лікування ОА [14, 23, 27, 35]. Їхнє застосування дозволено в якості біологічно активних харчових добавок (БАД). Водночас, згідно з рекомендаціями іншої міжнародної організації з вивчення лікування ОА – ESCEO, 2019 (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis), сполуки глюкозаміну та хондрітину як рецептурні фармакологічні препарати разом з парацетамолом включені в перший крок алгоритму лікування симптоматичного ОА ранніх стадій [22].

Крім сполук глюкозаміну та хондрітину до препаратів групи SYSADOA також належать сполуки гіалуронової кислоти (ГК). Однак для лікування пацієнтів з ОА сполуки ГК не входять до переліку рецептурних фармакологічних препаратів, а включені до БАД (оральні форми) або до препаратів, що покращують синовіальне середовище суглобів (ін'єкційні форми). Як відомо, ГК є полісахаридом, а організму важко засвоїти полісахарид. Доведено, що ГК не всмоктуються в кишечнику як високомолекулярний полімер після вживання всередину. Зокрема тест із використанням модельних клітин епітелію кишечника (клітини Сако-2) засвідчив, що ГК із середньою молекулярною масою, що перевищує  $1 \times 10^5$ , рідко поглинається. Навпаки, кількість ГК, поглиненої клітинами Сако-2, збільшується із зменшенням середньої молекулярної маси до  $7 \times 10^4$ – $2 \times 10^4$  або  $5 \times 10^3$  [12].

Kurihara H. та ін. продемонстрували, що ГК розкладається на 2–6 кількісних полісахариди кишковими бактеріями, і ці полісахариди всмоктуються в організм тонкою кишкою [17]. Вони довели, що після розкладання ГК кишковими бак-

теріями до форми з низькою молекулярною масою, її складові мігрують у суглоби та інші тканини.

Також механізм ГК при ОА був досліджений у роботі A. Asari та співавт. у 2010 р. [1]. За результатами дослідження було встановлено сигнальний каскад, при якому рецептори на клітинах епітелію кишечника активуються оральними формами ГК, що в підсумку приводить до зменшення болю. Так, ГК з молекулярною масою  $9 \times 10^5$  (Hyabest® (J), Kewpie Corporation, Токіо, Японія) вводили перорально мишам MRL-lpr/lpr (модель аутоімунного захворювання типу Th-1). Оральна ГК зв'язується з кишковим рецептором (Toll-like receptor-4; TLR-4). Аналіз масивів цитокінів продемонстрував, що ГК посилює вироблення інтерлейкіну-10 (IL-10), протизапального цитокіну. Аналіз масиву ДНК тканини товстого кишечника засвідчив, що ГК підвищує супресор експресії сигналізації 3 цитокінів (SOCS3) і знижує експресію плейотропіну. Ці результати дозволяють припустити, що зв'язування ГК з TLR-4 сприяє експресії IL-10 та SOCS3 та пригнічує експресію плейотропіну, що приводить до проти-запального ефекту при ОА [21].

До сучасних перспективних засобів лікування ОА належить також колаген та його похідні. Результати низки досліджень з вивчення ефективності його застосування у пацієнтів з ОА продемонстрували, що в короткостроковій та довгостроковій перспективі результати застосування колагену та його похідних є обнадійливими як в аспекті зменшення прогресування дегенеративного процесу, так і щодо функціонального стану суглоба та зменшення больового синдрому.

У мета-аналізі з оглядом 41 дослідження (16 доклінічних та 25 клінічних – з них 4 систематичні огляди), що опублікований у 2020 році, Honvo G., Lengel L., Charles A.N. та співавт. доведено, що найбільш поширеними в світі колагеново-пептидними комплексами, що застосовуються при лікуванні ОА, є гідролізат колагену (СН) та неденатурований колаген (UC). За їхніми висновками, незважаючи на те, що наявні дані свідчать про певний потенціал використання колагенових похідних як варіанту ведення пацієнтів з ОА, необхідним є проведення більш потужних доказових досліджень та систематизація отриманих даних до того, як можна буде зробити остаточний висновок щодо їхньої ефективності [13].

Втрата колагену в організмі починається з 18–29 років, після 40 років людський організм може втрачати близько 1% на рік, а у віці 70–80 років вироблення колагену в організмі може зменшитися загалом на 75% порівняно з молодими [30]. Цьому сприяють такі фактори, як вільнорадикальна ліпопероксидація, порушення дієти, куріння, алкоголізм та супутні захворювання. Роль колагену в організмі дуже важлива, оскільки він сприяє розвитку органів, загоєнню ран, відновленню судин і тканин організму (кісткової, хрящової, м'язової, шкіри та ін.) [11].

У терапії ОА найбільш широкого застосування набув гідролізований колаген I типу (hydrolyzed type 1 collagen (HC)). Гідролізат колагену I типу – це суміш пептидів колагену I типу різної молекулярної маси, які утворюються шляхом ферментативного розщеплення колагену типу I, екстрагованого із сполучних тканин тварин. Суміш пептидів, яка містить велику кількість гідроксипроліну, проліну та гліцину, абсорбується залежно від дози після болісного перорального введення [28]. При цьому ряд ди- та трипептидів досягає максимуму в циркуляції протягом однієї години після споживання [15].

За даними FDA, гідролізат колагену вважається безпечним як пероральна добавка [8], і при щоденному споживанні корисний ефект спостерігається у пацієнтів з ушкодженнями і захворюваннями кісток, суглобів, шкіри [2, 10]. Raabe O., Reich C. та ін. довели, що гідролізат колагену I типу має

хондрогенні ефекти in vitro [25]. Ці дані узгоджуються з дослідженнями Van Vijven J.P., Luijsterburg P.A. та співавт. про те, що похідні колагену можуть виявляти позитивний хондрометаболічний ефект при ОА [29]. Jiang J.X., Yu S., Huang Q.R. та співавт. у 6-місячному рандомізованому подвійному плацебо-контрольованому дослідженні довели, що похідні колагену, зокрема гідролізат колагену, забезпечують зменшення болю та збільшення об'єму рухів в ураженому суглобі у пацієнтів, які страждають на ОА колінного суглоба [16]. McAlindon T.E. та співавт. за допомогою MPT з посиленням гадолінієм довели, що пероральна добавка з гідролізатом колагену I типу структурно покращує товщину суглобового хряща при ОА, що свідчить про потенційну здатність цього агента модифікувати захворювання [19].

Отже, на підставі наявних доказових досліджень стає очевидним, що препарати групи SYSADOA, зокрема сполуки глюкозаміну, хондрітину, гіалуронової кислоти, а також колаген та його похідні, є одними з найбільш вивчених у лікуванні ОА і достовірно мають найвищий профіль безпеки серед інших протиартрозних препаратів. Через неоднозначність результатів доказових досліджень та необхідність тривалого застосування для отримання позитивного клінічного ефекту щодо зменшення больового синдрому, підвищення функціональної активності та уповільнення прогресування дегенеративного процесу в суглобі при ОА ці сполуки здебільшого переходять до групи біологічно активних харчових добавок (БАД). Це не лише не зменшує їхньої поширеності та застосовуваності у світі, а й збільшує у зв'язку з більшою доступністю та безпекою застосування.

Згідно із сучасною дефініцією, біологічно активна харчова добавка – це спеціальний харчовий продукт, призначений для вживання або введення в межах фізіологічних норм до раціонів харчування чи харчових продуктів з метою надання їм дієтичних, оздоровчих, лікувально-профілактичних властивостей для забезпечення нормальних та відновлення порушених функцій організму людини. Біологічно активні добавки випускають у різних фармацевтичних формах: порошки, таблетки, капсули, сиропи, екстракти, настої, концентрати із рослинної, тваринної або мінеральної сировини, виготовлених хімічним та біотехнологічним способами. Традиційно БАД поділяються на три групи: нутрицевтики (вітаміни, мінерали та ін.), еубіотики (пробіотики), парафармацевтики. Парафармацевтики – біологічно активні речовини, які володіють певною фармакологічною активністю та застосовуються для підтримки у фізіологічних межах функціональної активності органів та систем, профілактики патологічних станів та допоміжної терапії.

Одним із хондропротективних парафармацевтиків, що признається в системі профілактики та лікування ОА та має унікальну комбінацію ефективних і безпечних діючих речовин, зручну форму застосування та високий профіль безпеки, є Флексогіал. Хондропротективний питний комплекс Флексогіал випускається в пакетах (стіках) по 15 мл та призначається 1 раз на добу протягом 2–3 міс. До його складу входить збалансований та стабілізований комплекс речовин з групи SYSADOA (глюкозаміну сульфат – 1500 мг, хондрітину сульфат – 500 мг, гіалуронова кислота – 30 мг), а також метилсульфонілметан (МСМ) – 400 мг та колаген Pertan – 1200 мг.

**Мета дослідження:** оцінювання клінічної ефективності та безпеки застосування хондропротективного парафармацевтичного засобу Флексогіал у комплексному лікуванні пацієнтів з ОА ранніх стадій (I–II за Келгрена та Лоуренса).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене клінічне дослідження за дизайном є не рандомізованим, проспективним в двох паралельних групах з рівнем доказовості II-B.

Загальна кількість пацієнтів в обох групах – 60 осіб, середній вік становив  $53,7 \pm 2,9$  року, пацієнтів жіночої статі було 36 (60%), чоловічої – 24 (40%).

Усі пацієнти мали клінічно та рентгенологічно підтверджений ОА колінного суглоба (гонартроз) I–II стадії за класифікацією Келгрена та Лоуренса поза періодом загострення. Пацієнти не мали інших ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку печінки, нирок, серцево-судинної та ендокринної систем. На підставі проведених додаткових інструментальних методів до обстеження (УЗД, МРТ) та лабораторних методів обстеження були виключені можливі інші ревматологічні хвороби та uszkodження внутрішньосуглобових структур колінного суглоба, що могли створювати подібну до ОА клінічну картину.

До групи дослідження (основна клінічна група) було включено 30 пацієнтів, яким під час комплексного лікування призначали питний хондропротективний комплексний засіб Флексогіал 15 мл 1 раз на добу після прийому їжі в першій половині дня. Тривалість курсу становила 12 тиж (3 міс).

До групи порівняння включено 30 пацієнтів, яким з метою хондрометаболічного впливу було призначено глюкозаміну сульфат 1500 мг у монопрепараті 1 раз на добу після їди в першій половині дня.

Якщо пацієнти зверталися по допомогу в період загострення ОА з клінічно значущими ознаками синовііту або артриту, що підтверджувалося даними УЗД та/або МРТ досліджень, з метою лікування загострення призначали НПЗЗ Алсокам (мелоксикам) у дозі 15 мг 1 раз на добу внутрішньом'язово протягом 7–10 діб. Після контрольного огляду з підтвердженням купування загострення допускалося включення пацієнта до клінічного дослідження.

#### Критерії включення в дослідження:

- пацієнти, що увійшли до групи дослідження, не мали інших ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку травного тракту, печінки, нирок, серцево-судинної та ендокринної систем;
- наявність підписаної поінформованої згоди на участь у дослідженні.

#### Критерії виключення з дослідження:

- порушення пацієнтом рекомендацій щодо режиму, навантажень та вживання препаратів;
- порушення пацієнтом графіку контрольних оглядів та обстежень під час курсу лікування;
- наявність істотних негативних побічних ефектів від лікування з бажанням з боку пацієнта припинити лікування або необхідність застосування інших фармакологічних або хірургічних методів лікування;
- втрата контакту з пацієнтом.

**Біоетичний аспект.** При включенні до груп клінічного спостереження всі пацієнти надавали поінформовану згоду. Дослідження було виконане з дотриманням вимог та принципів біоетики Гельсінської Декларації. Протокол дослідження погоджений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) при НМУ імені О.О. Богомольця (м. Київ).

#### Періоди та критерії оцінювання результату.

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів проводили при первинному зверненні та через 6 і 12 тижнів після початку лікування.

Під час оцінювання результату лікування використовували наступні критерії:

- оцінка інтенсивності больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (*Visual analog pain scale (VAS), Huskisson*);

- оцінка функціонального стану колінного суглоба методом підрахунку балів за шкалою Лісхолма (*The Lysholm knee scoring scale*);
- оцінка рівня активності пацієнта за шкалою Тегнера (*Tegner Activity Level scale*);
- облік побічних ефектів та небажаних проявів у групах спостереження.

*Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) (Visual analog pain scale (VAS), Huskisson)* є загальним інструментом оцінки ступеня больового синдрому при багатьох патологічних станах. Це горизонтальна лінія з позначками від 0 до 100 мм, початок якої відповідає відсутності больових відчуттів, а закінчення – максимальному болю. Для відповіді на запитання про ступінь своїх больових відчуттів пацієнту пропонується позначити точку на шкалі [27].

*Шкала підрахунку балів колінного суглоба Лісхолма (The Lysholm knee scoring scale)* була запропонована Lysholm та Gillquist у 1982 році. Вона призначена для заповнення пацієнтом за участю лікаря. У 1985 році була видана остання версія шкали, яка застосовується і сьогодні. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний: 0–64 бали», «задовільний: 65–83 бали», «добрий: 84–94 бали», або «відмінний: 95–100 балів». Абсолютно здоровому колінному суглобу відповідає показник у 100 балів. Показник 84 бала вважається нижньою межею відмінних/добрих результатів [27].

*Шкала рівня активності Тегнера (Tegner Activity Level scale)* запропонована в 1985 році. Ця шкала подана у вигляді запитань, які досліджують 11 рівнів можливої активності пацієнта. Пацієнту пропонується самостійно вибрати рівень активності, якій співпадає з його можливостями на момент огляду. При цьому «0» відповідає максимальним порушенням, а рівень «10» – повним функціональним можливостям колінного суглоба [27].

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з визначенням середніх значень і середньоквадратичного відхилення за відповідними критеріями оцінки, а достовірність різниці в групах спостереження оцінювали на підставі розрахунку значень  $p$  за критеріями Манна-Уїтні та Хі-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження за хворими обох груп проводили в динаміці: перед початком лікування, а також через 6 та 12 тиж після початку лікування. Враховуючи, що всі пацієнти увійшли в дослідження поза періодом загострення та мали ранні рентгенологічні стадії ОА (I–II за Келгрена та Лоуренса), вихідний рівень порушення функції, активності та інтенсивність больового синдрому не були суттєво вираженими та мали порівнювані значення в обох клінічних групах без суттєвої статистичної різниці ( $p > 0,5$ ) (табл. 1, 2, 3).

Через 6 тиж після початку лікування було встановлено, що больовий синдром у пацієнтів основної групи спостереження знизився майже вдвічі від вихідного стану (табл. 1, рис. 1), а різниця з аналогічним показником у групі порівняння набула статистичної значущості ( $p < 0,05$ ). Через 12 тиж від початку лікування вираженість больового синдрому продовжила знижуватися як в основній, так і в контрольній групах клінічного спостереження (див. табл. 1, рис. 1), проте різниця між порівнюваними групами стала ще більшою ( $p < 0,01$ ) з достовірністю 99%.

Наведене вище свідчить про істотну перевагу комбінованого парафармацевтичного засобу Флексогіал над фармакологічним монопрепаратом, що містить глюкозаміну сульфат в аспекті контролю та зменшення болю при ОА ранніх стадій. Зазначена перевага обумовлена наявністю в складі Флексогіа-



Оцінювання больового синдрому за VAS в групах у динаміці

Параметри оцінки	Група спостереження					
	До лікування		Через 6 тиж		Через 12 тиж	
	Основна	Контроль	Основна	Контроль	Основна	Контроль
Візуальна аналогова шкала болю (ВАС), Huskisson	45,1±2,4	44,8±1,9	22,4±1,3	27,1±1,8	14,1±1,4	21,7±0,9
	p=1,94		p=0,021		p=0,0092	

Примітка. Значення «р» при порівнянні основної та контрольної груп за критерієм Манна-Уїтні.

лу таких речовин, як метилсульфонілметан, що проявляє протизапальну дію, а також колагенового комплексу, що здатний посилювати знеболювальний ефект при лікуванні ОА.

Аналогічні дані були отримані Jiang J.X., Yu S., Huang Q.R. (2014). У проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні у жінок похилого віку з ранніми (легка та помірна) стадіями ОА колінного суглоба було продемонстровано, що застосування гідролізату колагену І типу («Рертан» на основі колагену від Rousselot) ефективно для зменшення болю в суглобах [16]. У цьому дослідженні було засвідчено зменшення болю та ранкової скутості за індексом WOMAC та підвищення функціональної здатності ураженого колінного суглоба за шкалою Лісхольма у пацієнтів, які приймали 8 г пептану на день протягом 6 міс [16].

Оцінювання функціонального стану колінного суглоба за шкалою Лісхольма (табл. 2, рис. 2) засвідчило, що як в основній, так і в групі порівняння через 6 тиж з початку лікування функція ураженого суглоба із «задовільної» стала «доброю». Результати оцінювання підтверджують клінічну ефективність препаратів групи SYSADOA.

Проте в основній групі пацієнтів середнє значення функціонального стану суглоба статистично значуще (p=0,018) переважало аналогічний показник у групі порівняння (див. табл. 2). При цьому через 12 тиж тенденція до переважання функціонального результату в основній групі зберігалася, а статистична значущість різниці в групах зросла (p=0,0089) (див. табл. 2, рис. 2).

Дане спостереження також доводить вищу ефективність комбінованого засобу Флексогіал порівняно з терапією монопрепаратом на основі глюкозаміну сульфат, що забезпечується синергічним впливом компонентів препарату, зокрема колагеновим комплексом, МСМ та гіалуронатом. Подібні дані наводять Qurratul-Ain Dar, Eric M. Schott та співавт. (2017). У своїй публікації з результатами експериментального дослідження ефективності гідролізату колагену І типу на тваринах та літературним оглядом його ефектів вони продемонстрували позитивний хондропротективний та протизапальний вплив СН І при індукованому посттравматичному ОА [5].

Під час аналізу ступеня активності пацієнтів з ранніми стадіями ОА колінного суглоба за шкалою Тегнера (табл. 3, рис. 3) було виявлено, що за відсутності істотної різниці по даному показнику перед початком лікування вже через 6 тиж спостерігалася істотне переважання рухової активності у

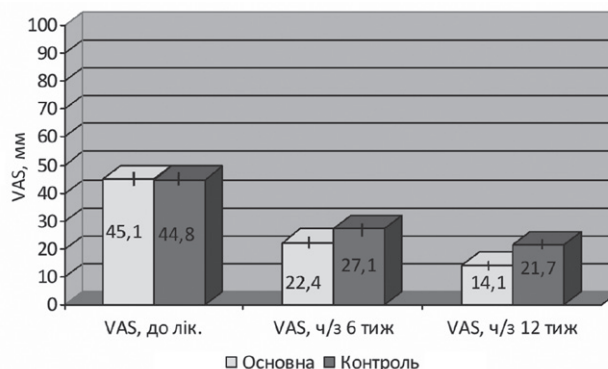


Рис. 1. Динаміка інтенсивності больового синдрому (за VAS) у групах

пацієнтів основної групи спостереження із статистичною достовірністю понад 98% (p=0,0054) (табл. 3).

Так, пацієнти основної групи могли дозволити собі такі елементи фізичної активності, як велоспорт, ходьба по нерівній поверхні, помірно важка праця (водій вантажівки) та ін. При цьому в групі порівняння пацієнти обмежувалися лише легкою фізичною працею та недовготривалими прогулянками. Через 12 тиж після лікування фізична активність продовжила зростати в обох групах, що також

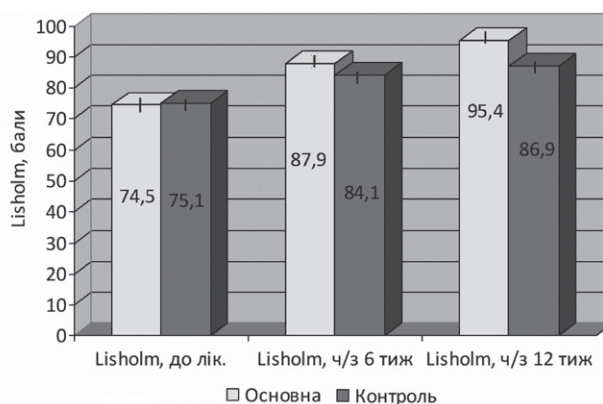


Рис. 2. Динаміка зростання функціонального стану ураженого суглоба за шкалою Lisholm у групах спостереження

Оцінювання функціональної здатності колінного суглоба при ОА за шкалою Лісхольма в групах у динаміці

Параметри оцінки	Група спостереження					
	До лікування		Через 6 тиж		Через 12 тиж	
	Основна	Контроль	Основна	Контроль	Основна	Контроль
Середній показник за шкалою Lysholm ( у балах)	74,5±4,8	75,1±5,2	87,9±2,4	84,1±3,1	95,4±7,1	86,9±8,4
	p=0,98		p=0,018		p=0,0089	

Примітка. Значення «р» при порівнянні основної та контрольної груп за критерієм Манна-Уїтні.

Оцінювання ступеня активності пацієнтів з ранніми стадіями ОА колінного суглоба за шкалою Тегнера в групах у динаміці

Параметри оцінки	Група спостереження					
	До лікування		Через 6 тиж		Через 12 тиж	
	Основна	Контроль	Основна	Контроль	Основна	Контроль
Шкала визначення рівня активності ( у балах) (Tegner Activity Level scale)	1,9±0,8	2,0±0,6	4,8±1,1	3,7±1,3	7,6±1,6	6,1±1,4
	p=1,76		p=0,0054		p=0,0029	

Примітка. Значення «р» при порівнянні основної та контрольної груп за критерієм Манна-Уїтні.

демонструє ефективність протиартрозних препаратів повільної дії, але статистична різниця між основною групою та групою порівняння (p=0,0029) засвідчила переважання ефекту від застосування комбінованого засобу Флексогіал (див. табл. 3, рис. 3).

Очевидно, що саме комбінація активних діючих компонентів групи SYSADOA з колагеновим пептидним комплексом (гідролізатом колагену I типу) та МСМ забезпечує кращий клінічний ефект препарату. Аналогічні дані щодо ефективності та безпеки застосування гідролізату колагену наводять О. Вуцюре, В. Zegels, J.Y. Reginster та співавт. [3]. За результатами 6-місячного рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження щодо впливу гідролізату колагену на суглобовий біль та активність пацієнтів було зафіксовано, що при застосуванні НС у дозі 1200 мг на добу протягом 6 міс, частка клінічних респондентів з позитивною відповіддю, згідно з оцінками VAS, була значно вища у групі гідролізату колагену (СН) 51,6%, порівняно з групою плацебо 36,5% (p<0,05). Між двома групами не було помічено істотних відмінностей у плані безпеки та переносимості.

Отже, було доведено, що гідролізат колагену 1200 мг на добу забезпечує покращення принаймні на 20% зменшення болю (VAS) та підвищення активності пацієнтів з ранніми стадіями ОА порівняно з плацебо [3].

Облік побічних ефектів та небажаних проявів у групах спостереження продемонстрував, що їхня частота в обох групах не перевищувала 5% та характеризувалася загалом диспенсичними явищами, що легко усувалися корекцією режиму та часу вживання лікарських засобів (табл. 4). При цьому в жодному випадку побічні ефекти не викликали необхідності зміни препарату або відмови від курсу лікування.

### ВИСНОВКИ

1. Аналіз доказової бази щодо застосування препаратів групи SYSADOA (хондроїтину, глюкозаміну, гіалуронової кислоти), а також колагену та його похідних при лікуванні

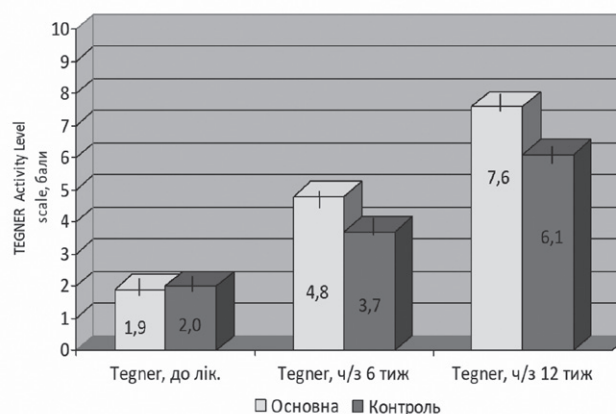


Рис. 3. Динаміка зростання фізичної активності в групах спостереження за шкалою Тегнера

остеоартрозу (ОА) продемонстрував, що незважаючи на неоднозначність рекомендацій міжнародних організацій з вивчення ефективності лікування ОА, ці препарати є одними з найбільш вивчених, мають високий профіль безпеки та проявляють доведену ефективність у ранніх стадіях ОА за умови довготривалого їхнього застосування. Перехід зазначених вище препаратів до групи безрецептурних парафармацевтичних речовин (БАД) не лише не зменшує їхню застосовуваність і поширеність, а навпаки збільшує їх вживання, підвищуючи доступність та враховуючи високий рівень безпеки при довготривалому використанні.

2. За результатами проведеного клінічного дослідження доведено перевагу застосування комбінованого хондропротективного питного комплексу Флексогіал порівняно з терапією монофармацевтичним препаратом на основі глюкозаміну сульфат. Ця перевага виявляється в аспекті зменшення болювого синдрому, підвищенні функціонального стану ураженого суглоба та фізичній активності пацієнта.

Частота виникнення небажаних побічних реакцій у пацієнтів основної групи та групи порівняння (n<sub>1,2</sub> = 30)

Побічна реакція	Основна (n <sub>1</sub> =30)		Контрольна (n <sub>2</sub> =30)		p (χ <sup>2</sup> )
	Абс. число	%	Абс. число	%	
Головний біль	0	0	0	0	-
Порушення сну, сонливість	0	0	0	0	-
Запаморочення	0	0	0	0	-
Відчуття нудоти	1	3	1	3	-
Біль та дискомфорт в епігастральній ділянці	1	3	2	6	p=0,004
Метеоризм	0	0	0	0	
Діарея	1	3	0	0	p=0,0001
Закреп	0	0	1	3	p=0,0001
Алергічні реакції	0	0	0	0	

Примітка: значення «р» при порівнянні основної та контрольної груп у відповідні терміни – різниця статистично значуща, якщо p<0,05 (за критерієм χ<sup>2</sup>).

Вона проявляється вже через 6 тиж лікування і, за даними статистичного аналізу, достовірно посилюється через 12 тиж лікування.

3. Характер та частота виникнення побічних реакцій та небажаних проявів засвідчили, що їхня частота в обох групах не перевищувала 5% та характеризувалася загалом диспепсичними явищами, що легко усувалися корекцією режиму та часу вживання лікарських засобів. Водночас у жодному випадку побічні ефекти не викликали необхідності зміни препарату або відмови від курсу лікування. Зазначене вище підтверджує безпечність та ефективність застосування Флексогіалу у системі лікування пацієнтів з ОА ранніх стадій за умови дотримання рекомендацій щодо частоти вживання,

дозы препарату, режиму застосування та дієти. Отже, наведена вище інформація повинна допомогти клініцистам при ухваленні рішення щодо призначення терапії.

**Перспективи подальших досліджень.** Одним із перспективних напрямків подальших досліджень є дослідження механізмів дії пероральної гіалуронової кислоти при лікуванні ОА, а також визначення та систематизація оптимального комплексу немедикаментозного лікування у пацієнтів з ранніми стадіями ОА для попередження рецидивів загострення за даними систематизованих клінічних оглядів та власних спостережень.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Бур'янов Олександр Анатолійович** – Кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (067) 796-68-76. E-mail: [kaftaum@ukr.net](mailto:kaftaum@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

**Хімїон Людмила Вікторівна** – Кафедра сімейної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9; тел.: (050) 469-33-96. E-mail: [ludmilahimion@hotmail.com](mailto:ludmilahimion@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-7699-8725>

**Омельченко Тарас Миколайович** – Кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (067) 945-03-63. E-mail: [tnomelchenko@gmail.com](mailto:tnomelchenko@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0803>

**Вакуліч Мирослав Володимирович** – Кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (067) 945-03-63. E-mail: [kaftaum@ukr.net](mailto:kaftaum@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-2918-0901>

### Information about the author

**Burianov Oleksandr A.** – Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str.; tel.: (067) 796-68-76. E-mail: [kaftaum@ukr.net](mailto:kaftaum@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

**Khimion Liudmyla V.** – Department of Family Medicine, Shupik National Healthcare University of Ukraine, 04112, Kyiv, 9 Dorohozhytska Str.; tel. (050) 469-33-96. E-mail: [ludmilahimion@hotmail.com](mailto:ludmilahimion@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-7699-8725>

**Omelchenko Taras M.** – Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str.; tel.: (067) 945-03-63. E-mail: [tnomelchenko@gmail.com](mailto:tnomelchenko@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0803>

**Vakulych Myroslav V.** – Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 27 Bulvarno-Kudriavska Str.; tel.: (067) 945-03-63. E-mail: [kaftaum@ukr.net](mailto:kaftaum@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-2918-0901>

### Сведения об авторах

**Бурьянов Александр Анатольевич** – Кафедра травматологии и ортопедии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (067) 796-68-76. E-mail: [kaftaum@ukr.net](mailto:kaftaum@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

**Химсион Людмила Викторовна** – Кафедра семейной медицины Национального университета здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 469-33-96. E-mail: [ludmilahimion@hotmail.com](mailto:ludmilahimion@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0001-7699-8725>

**Омельченко Тарас Николаевич** – Кафедра травматологии и ортопедии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (067) 945-03-63. E-mail: [tnomelchenko@gmail.com](mailto:tnomelchenko@gmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0803>

**Вакуліч Мирослав Владимирович** – Кафедра травматологии и ортопедии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (067) 945-03-63. E-mail: [kaftaum@ukr.net](mailto:kaftaum@ukr.net)  
<https://orcid.org/0000-0002-2918-0901>

### ПОСИЛАННЯ

- Asari A, Kanemitsu T, Kurihara H. Oral administration of high molecular weight hyaluronan (900 kDa) controls immune system via Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium. *J Biol Chem.* 2010;285:24751–8. DOI: 10.1074/jbc.M110.104950.
- Asserin J, Lati E, Shioya T, Prawitt J. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Cosmet Dermatol.* 2015;14(4):291–301. DOI: 10.1111/jocd.12174
- Bruyère O, Zegels B, Leonori L, Rabenda V, Janssen A, Bourges C, Reginster JY. Effect of collagen hydrolysate in articular pain: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled study. *Complement Ther Med.* 2012 Jun;20(3):124-30. DOI: 10.1016/j.ctim.2011.12.007. Epub 2012 Jan 20. PMID: 22500661.
- Conte A, Volpi N, Palmieri L, Bahous I, Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung.* 1995;45(8):918–25.
- Dar Q.A., Schott E.M., Catheline S.E., Maynard R.D., Liu Z., Kamal F., Farnsworth C. W., Ketz J.P., Mooney R.A., Hilton M.J., Jonason J.H., Prawitt J., & Zuscik M.J. (2017). Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. *PLoS one*, 12(4), e0174705. DOI: [org/10.1371/journal.pone.0174705](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174705)
- Essex MN, O'Connell MA, Behar R, Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal

- anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(3):262–70.
7. Felson DT, Zhang Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum.* 1998;41(8):1343–55.
8. FDA. Database of Select Committee on GRAS Substances (SCGRAS) Opinion: Gelatin 1975. updated 09/29/2015
9. Glyn-Jones S, Palmer AJ, Agricola R, et al. Osteoarthritis. *Lancet.* 2015;386(9991):376–87.
10. Guillerminet F, Beaupied H, Fabien-Soule V, Tome D, Benhamou CL, Roux C, et al. Hydrolyzed collagen improves bone metabolism and biomechanical parameters in ovariectomized mice: an in vitro and in vivo study. *Bone.* 2010;46(3):827–34. DOI 10.1016/j.bone.2009.10.035
11. Hays N.P., Kim H., Wells A.M., Kojkenova O., Evans W.J. Effects of whey and fortified collagen hydrolysate protein supplements on nitrogen balance and body composition in older women. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009;109:1082–7. DOI: 10.1016/j.jada.2009.03.003.
12. Hisada N, Satsu H, Mori A, Totsuka M, Kamei J, Nozawa T, et al. Low-Molecular-Weight Hyaluronan Permeates through Human Intestinal Caco-2 Cell Monolayers via the Paracellular Pathway. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008;72:1111–4. DOI: 10.1271/bbb.70748.
13. Horvo, G., Lengelé, L., Charles, A. et al. Role of Collagen Derivatives in Osteoarthritis and Cartilage Repair: A Systematic Scoping Review With Evidence Mapping. *Rheumatol Ther* 7:703–40 (2020). DOI: 10.1007/s40744-020-00240-5
14. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/osteoarthritis> NICE Pathway last updated: 04 June 2020.
15. Ichikawa S, Morifuji M, Ohara H, Matsumoto H, Takeuchi Y, Sato K. Hydroxyproline-containing dipeptides and tripeptides quantified at high concentration in human blood after oral administration of gelatin hydrolysate. *Int J Food Sci Nutr.* 2010;61(1):1–9.
16. Jiang J-X, Yu S, Huang Q-R, Zhang X-L, Zhang C-Q, Zhou J-L, et al. Collagen peptides improve knee osteoarthritis in elderly women: A 6-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Agro food industry Hi Tech.* 2014;25(2):19–23.
17. Kurihara H, Kawada C, Yoshida H, Kimura M, Kanemitsu T, Masuda Y, et al. Absorption and effect on the skin of oral hyaluronan. 2014.
18. Lotz M, Martel-Pelletier J, Christiansen C, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1756–63.
19. McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N, Ruthazer R, Price LL, Burstein D, et al. Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011;19(4):399–405. DOI: 10.1016/j.joca.2011.01.001
20. Nuesch E, Dieppe P, Reichenbach S, Williams S, Iff S, Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *Bmj.* 2011;342:d1165.
21. Oe M., Tashiro, T., Yoshida, H., Nishiyama, H., Masuda, Y., Maruyama, K., Koikeda, T., Maruya, R., & Fukui, N. (2016). Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutrition journal*, 15, 11. DOI: org/10.1186/s12937-016-0128-2.
22. Olivier Bruyere et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO), *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 000 (2019) 1/14.
23. Osteoarthritis: Rapid Evidence Review Mark H. Ebell, MD, MS, University of Georgia College of Public Health, Athens, Georgia.
24. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthr Cartil.* 2007;15(7):764–72.
25. Raabe O, Reich C, Wenisch S, Hild A, Burg-Roderfeld M, Siebert HC, et al. Hydrolyzed fish collagen induced chondrogenic differentiation of equine adipose tissue-derived stromal cells. *Histochem Cell Biol.* 2010;134(6):545–54. DOI: 10.1007/s00418-010-0760-4
26. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. Combined treatment with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate shows no superiority over placebo for reduction of joint pain and functional impairment in patients with knee osteoarthritis: a six-month multicenter, randomized, double-blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):77–85.
27. Sharon L. Kolasinski et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee, *Arthritis Care & Research* Vol. 72, No. 2, February 2020 *poxy*, pp 149–62.
28. Shigemura Y, Kubomura D, Sato Y, Sato K. Dose-dependent changes in the levels of free and peptide forms of hydroxyproline in human plasma after collagen hydrolysate ingestion. *Food Chem.* 2014;159:328–32. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.02.091
29. Van Vijven JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP, van Osch GJ, Kloppenburg M, Bierma-Zeinstra SM. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(8):809–21. DOI: 10.1016/j.joca.2012.04.008
30. Varani J., Dame M.K., Rittie L, Figgel S.E.G., Kang S., Fisher G.J., Voorhees J.J. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am. J. Pathol.* 2006;168:1861–1868. DOI: 10.2353/ajpath.2006.051302.
31. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthr Cartil.* 1998;6 Suppl A:37–8.
32. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr Cartil.* 2013;21(1):22–7.
33. Zeggini E, et al. Identification of new susceptibility loci for osteoarthritis (arcO-GEN): a genome-wide association study. *Lancet.* 2012;380(9844):815–23.
34. Bur'ianov O.A., Omelchenko T.M., Mikhnevych O.E.. Osteoarthritis: genesis, diagnosis, treatment. K.: Lenvit, 2009:203. il. Bibliogr.: 175–200.
35. Osadchii O. Osteoarthritis, ankylosing spondylitis and psoriasis: new in treatment. *Ukrainian medical journal.* 2019;4(1):13–5. Available from: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh\\_2019\\_4%281%29\\_5](http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2019_4%281%29_5)

*Стаття надійшла до редакції 05.05.2021. – Дата першого рішення 11.05.2021. – Стаття подана до друку 20.07.2021*