Колени и коллаген: обзор научной литературы

Preprint · November 2024

DOI: 10.13140/RG.2.2.33310.96326

1 author:

Sergei F Pravdin

N.N. Krasovskii Institute of Mathematics and Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

44 PUBLICATIONS **259** CITATIONS

SEE PROFILE

С.Ф. Правдин

Колени и коллаген: обзор научной литературы

Оглавление

Предисловие

Настоящий обзор посвящён вопросу о влиянии пищевых добавок с коллагеном на здоровье коленных суставов в широком смысле слова: от дискомфорта в коленях у здоровых людей, занимающихся физкультурой и спортом, до хронического болевого синдрома при остеоартрите, требующего постоянной медикаментозной терапии. В качестве источников рассмотрены только научные статьи в рецензируемых научных журналах за последние 16 лет, с 2008 по 2024 год.

Обзор делится на разделы и устроен следующим образом. В разделе I описывается, как были найдены статьи для анализа, и приводится их перечень. Раздел II посвящён собственно анализу статей, сначала по формальным признакам: релевантности, наличию полных текстов, по связи авторов с производителями добавок и по иным признакам конфликта интересов. Завершая формальный анализ, мы обращаемся к названиям и аннотациям статей и выясняем, что́ в первую очередь желают сообщить авторы *pro et contra* применения добавок с коллагеном для улучшения здоровья коленей. После этого мы скрупулёзно изучим тексты статей и выясним, насколько полно и точно аннотации отразили полученные авторами результаты и насколько корректно эти результаты были получены и представлены. Наконец, заключительный раздел III подведёт итоги нашему исследованию.

Автор выражает благодарность Татьяне Даниловой за пробуждение интереса к данной теме и Александре Элбакян за её небезызвестный проект.

I. Источники

Отбор источников

Поиск в базе Pubmed по ключевым словам "knee collagen dietary supplement".

В результаты поиска попало 53 статьи. Статью на испанском языке исключили. Статья на русском языке также оказалась нерелевантна и была исключена. Остальная 51 статья написана на английском языке. Вместо обзорной работы [5 Garcia-Coronado] в анализ были включены её исходные работы [52: Benito-Ruiz 2009], [10: Kumar 2014], [1: Lugo 2016], [53: McAlindon 2011], [43: Schauss 2012].

Перечень источников

1: 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. PMID: 26822714; PMCID: PMC4731911.

2: Clark KL, Sebastianelli W, Flechsenhar KR, Aukermann DF, Meza F, Millard RL, Deitch JR, Sherbondy PS, Albert A. 24-Week study on the use of collagen hydrolysate as a dietary supplement in athletes with activity-related joint pain. Curr Med Res Opin. 2008 May;24(5):1485-96. doi: 10.1185/030079908x291967. Epub 2008 Apr 15. PMID: 18416885.

3: Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. 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. PMID: 29018060.

4: Zdzieblik D, Oesser S, Gollhofer A, König D. Improvement of activity-related knee joint discomfort following supplementation of specific collagen peptides.

Appl Physiol Nutr Metab. 2017 Jun;42(6):588-595. doi: 10.1139/apnm-2016-0390. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: Appl Physiol Nutr Metab. 2017 Nov;42(11):1237. doi: 10.1139/apnm-2017-0693. PMID: 28177710.

5: García-Coronado JM, Martínez-Olvera L, Elizondo-Omaña RE, Acosta-Olivo CA, Vilchez-Cavazos F, Simental-Mendía LE, Simental-Mendía M. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Int Orthop. 2019 Mar;43(3):531-538. doi: 10.1007/s00264-018-4211-5. Epub 2018 Oct 27. PMID: 30368550.

6: Martello E, Bigliati M, Adami R, Biasibetti E, Bisanzio D, Meineri G, Bruni N. Efficacy of a dietary supplement in dogs with osteoarthritis: A randomized placebo-controlled, double-blind clinical trial. PLoS One. 2022 Feb 16;17(2):e0263971. doi: 10.1371/journal.pone.0263971. PMID: 35171954; PMCID: PMC8849458.

7: Mertz KH, Reitelseder S, Bechshoeft R, Bulow J, Højfeldt G, Jensen M, Schacht SR, Lind MV, Rasmussen MA, Mikkelsen UR, Tetens I, Engelsen SB, Nielsen DS, Jespersen AP, Holm L. The effect of daily protein supplementation, with or without resistance training for 1 year, on muscle size, strength, and function in healthy older adults: A randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2021 Apr 6;113(4):790-800. doi: 10.1093/ajcn/nqaa372. PMID: 33564844.

8: Puigdellívol Grifell J, Comellas Berenguer C, Steinbacher G, Kranjcec T, Álvarez Díaz P, López Pujol A, Acosta Pereira A, Sánchez Martos M, Fernández Velázquez JR, Esparza Pagán MÁ, Lainez Romo V, Payán Martín L, Giménez Gonzalo J, Carreras Vidal C, Sulbarán JD, Oliveras Riera J. Open, Observational, Single-Arm, Multicenter Study Assessing the Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine for Osteoarthritis Pain Reduction. J Diet Suppl. 2024;21(3):374-388. doi: 10.1080/19390211.2023.2284982. Epub 2024 Jan 5. PMID: 38180010.

9: Kviatkovsky SA, Hickner RC, Cabre HE, Small SD, Ormsbee MJ. Collagen peptides supplementation improves function, pain, and physical and mental outcomes in active adults. J Int Soc Sports Nutr. 2023 Dec;20(1):2243252. doi: 10.1080/15502783.2023.2243252. PMID: 37551682; PMCID: PMC10411303.

10: Kumar S, Sugihara F, Suzuki K, Inoue N, Venkateswarathirukumara S. A double-blind, placebo-controlled, randomised, clinical study on the effectiveness of collagen peptide on osteoarthritis. J Sci Food Agric. 2015 Mar 15;95(4):702-7. doi: 10.1002/jsfa.6752. Epub 2014 Jun 24. PMID: 24852756.

11: Kuwaba K, Kusubata M, Taga Y, Igarashi H, Nakazato K, Mizuno K. Dietary collagen peptides alleviate exercise-induced muscle soreness in healthy middle-aged males: a randomized double-blinded crossover clinical trial. J Int Soc Sports Nutr. 2023 Dec;20(1):2206392. doi: 10.1080/15502783.2023.2206392. PMID: 37133292; PMCID: PMC10158542.

12: Apostu D, Lucaciu O, Mester A, Oltean-Dan D, Baciut M, Baciut G, Bran S, Onisor F, Piciu A, Pasca RD, Maxim A, Benea H. Systemic drugs with impact on osteoarthritis. Drug Metab Rev. 2019 Nov;51(4):498-523. doi: 10.1080/03602532.2019.1687511. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31726891.

13: Thomas DT, Prabhakar AJ, Eapen C, Patel VD, Palaniswamy V, Dsouza MC, R S, Kamat YD. Comparison of Single and Combined Treatment with Exercise Therapy and Collagen Supplementation on Early Knee Arthritis among Athletes-A Quasi-Randomized Trial. Int J Environ Res Public Health. 2023 Nov 21;20(23):7088. doi: 10.3390/ijerph20237088. PMID: 38063519; PMCID: PMC10706409.

14: Devasia S, Joseph JT, P S S, Koizumi S, Clarke L, V T S, Kailas AP, Madhavan S. Management and Amelioration of Knee Joint Osteoarthritis in Adults Using a Novel High-Functional Bovine Collagen Peptide as a Nutritional Therapy: A Double-Blind, Prospective, Multicentric, Randomized, Active and Placebo Controlled, Five-Arm, Clinical Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability. Cartilage. 2024 Dec;15(4):363-374. doi: 10.1177/19476035231221211. Epub 2024 Jan 18. PMID: 38235711; PMCID: PMC11520019.

15: Puigdellivol J, Comellas Berenger C, Pérez Fernández MÁ, Cowalinsky Millán JM, Carreras Vidal C, Gil Gil I, Martínez Pagán J, Ruiz Nieto B, Jiménez Gómez F, Comas Figuerola FX, Aguilar Hernández ME. Effectiveness of a Dietary Supplement Containing Hydrolyzed Collagen, Chondroitin Sulfate, and Glucosamine in Pain Reduction and Functional Capacity in Osteoarthritis Patients. J Diet Suppl. 2019;16(4):379-389. doi: 10.1080/19390211.2018.1461726. Epub 2018 Apr 27. PMID: 29701488.

16: Yves H, Herman J, Uebelhoer M, Wauquier F, Boutin-Wittrant L, Donneau AF, Monseur J, Fotso VM, Duquenne M, Wagner M, Bouvret E, Costes B, Wittrant Y. Oral supplementation with fish cartilage hydrolysate in an adult population suffering from knee pain and function discomfort: results from an innovative approach combining an exploratory clinical study and an ex vivo clinical investigation. BMC Musculoskelet Disord. 2023 Sep 21;24(1):748. doi: 10.1186/s12891-023-06800-4. PMID: 37735385; PMCID: PMC10512646.

17: Kanzaki N, Saito K, Maeda A, Kitagawa Y, Kiso Y, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamaguchi H. Effect of a dietary supplement containing glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and quercetin glycosides on symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Sci Food Agric. 2012 Mar 15;92(4):862-9. doi: 10.1002/jsfa.4660. Epub 2011 Oct 3. PMID: 21969261.

18: Kanzaki N, Ono Y, Shibata H, Moritani T. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin Interv Aging. 2015 Oct 28;10:1743-53. doi: 10.2147/CIA.S93077. PMID: 26604721; PMCID: PMC4631410.

19: Bongers CCWG, Ten Haaf DSM, Catoire M, Kersten B, Wouters JA, Eijsvogels TMH, Hopman MTE. Effectiveness of collagen supplementation on pain scores in healthy individuals with self-reported knee pain: a randomized controlled trial. Appl Physiol Nutr Metab. 2020 Jul;45(7):793-800. doi: 10.1139/apnm-2019-0654. Epub 2020 Jan 28. PMID: 31990581.

20: Kanzaki N, Otsuka Y, Izumo T, Shibata H, Nagao H, Ogawara K, Yamada H, Miyazaki S, Nakamura Y. Glucosamine-containing supplement improves locomotor functions in subjects with knee pain - a pilot study of gait analysis. Clin

Interv Aging. 2016 Jun 20;11:835-41. doi: 10.2147/CIA.S103943. PMID: 27382267; PMCID: PMC4920228.

21: Robberechts R, Poffé C, Ampe N, Bogaerts S, Hespel P. Partly Substituting Whey for Collagen Peptide Supplementation Improves Neither Indices of Muscle Damage Nor Recovery of Functional Capacity During Eccentric Exercise Training in Fit Males. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2023 Oct 31;34(2):69-78. doi: 10.1123/ijsnem.2023-0070. PMID: 37922892.

22: Mohammed A, He S. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy of a Hydrolyzed Chicken Collagen Type II Supplement in Alleviating Joint Discomfort. Nutrients. 2021 Jul 18;13(7):2454. doi: 10.3390/nu13072454. PMID: 34371963; PMCID: PMC8308696.

23: Yu M, Park C, Son YB, Jo SE, Jeon SH, Kim YJ, Han SB, Hong JT, Son DJ. Time-Dependent Effect of Eggshell Membrane on Monosodium-Iodoacetate-Induced Osteoarthritis: Early-Stage Inflammation Control and Late-Stage Cartilage Protection. Nutrients. 2024 Jun 14;16(12):1885. doi: 10.3390/nu16121885. PMID: 38931240; PMCID: PMC11206400.

24: Oliviero F, Ramonda R, Hoxha A, Scanu A, Galozzi P, Favero M, Frallonardo P, Punzi L. Effect of an oral preparation containing hyaluronic acid, chondroitin sulfate, hydrolyzed collagen type II and hydrolyzed keratin on synovial fluid features and clinical indices in knee osteoarthritis. A pilot study. Reumatismo. 2020 Nov 19;72(3):125-130. doi: 10.4081/reumatismo.2020.1272. PMID: 33213125.

25: Nakasone Y, Watabe K, Watanabe K, Tomonaga A, Nagaoka I, Yamamoto T, Yamaguchi H. Effect of a glucosamine-based combination supplement containing chondroitin sulfate and antioxidant micronutrients in subjects with symptomatic knee osteoarthritis: A pilot study. Exp Ther Med. 2011 Sep;2(5):893-899. doi: 10.3892/etm.2011.298. Epub 2011 Jun 27. PMID: 22977594; PMCID: PMC3440771.

26: Iliuță D, Tarniță D, Petcu A, Zlatian O, Rogoveanu O, Tarniță DN. Research on the Influence of MUVON PLUS Treatment Upon the Biomechanical Behavior of the Human Osteoarthritic Knee. Curr Health Sci J. 2023 Jan-Mar;49(1):75-84. doi: 10.12865/CHSJ.49.01.75. Epub 2023 Mar 31. PMID: 37786768; PMCID: PMC10541506.

27: Hewlings S, Kalman D, Schneider LV. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Prospective Clinical Trial Evaluating Water-Soluble Chicken Eggshell Membrane for Improvement in Joint Health in Adults with Knee Osteoarthritis. J Med Food. 2019 Sep;22(9):875-884. doi: 10.1089/jmf.2019.0068. Epub 2019 Aug 5. PMID: 31381494; PMCID: PMC6748399.

28: Lugo JP. Letter to the editor UC-II® Undenatured type II collagen: update to analytical methods. J Int Soc Sports Nutr. 2019 Jul 16;16(1):29. doi: 10.1186/s12970-019-0298-3. PMID: 31311550; PMCID: PMC6636149.

29: Much ML, Leatherwood JL, Martinez RE, Silvers BL, Basta CF, Gray LF, Bradbery AN. Evaluation of an oral joint supplement on gait kinematics and biomarkers of cartilage metabolism and inflammation in mature riding horses. Transl Anim Sci. 2020 Aug 24;4(3):txaa150. doi: 10.1093/tas/txaa150. PMID: 32968713; PMCID: PMC7497898.

30: Dar QA, Schott EM, Catheline SE, Maynard RD, Liu Z, Kamal F, Farnsworth CW, Ketz JP, Mooney RA, Hilton MJ, Jonason JH, Prawitt J, Zuscik MJ. Daily oral consumption of hydrolyzed type 1 collagen is chondroprotective and anti-inflammatory in murine posttraumatic osteoarthritis. PLoS One. 2017 Apr 6;12(4):e0174705. doi: 10.1371/journal.pone.0174705. PMID: 28384173; PMCID: PMC5383229.

31: Yoshimura M, Aoba Y, Watari T, Momomura R, Watanabe K, Tomonaga A, Matsunaga M, Suda Y, Lee WY, Asai K, Yoshimura K, Nakagawa T, Yamamoto T, Yamaguchi H, Nagaoka I. Evaluation of the effect of a chicken comb extract-containing supplement on cartilage and bone metabolism in athletes. Exp Ther Med. 2012 Oct;4(4):577-580. doi: 10.3892/etm.2012.646. Epub 2012 Jul 24. PMID: 23170108; PMCID: PMC3501371.

32: Gu H, Li K, Li X, Yu X, Wang W, Ding L, Liu L. Oral Resveratrol Prevents Osteoarthritis Progression in C57BL/6J Mice Fed a High-Fat Diet. Nutrients. 2016 Apr 20;8(4):233. doi: 10.3390/nu8040233. PMID: 27104565; PMCID: PMC4848701.

33: Rindom E, Nielsen MH, Kececi K, Jensen ME, Vissing K, Farup J. Effect of protein quality on recovery after intense resistance training. Eur J Appl Physiol. 2016 Dec;116(11-12):2225-2236. doi: 10.1007/s00421-016-3477-9. Epub 2016 Sep 20. PMID: 27650605.

34: Park MH, Jung JC, Hill S, Cartwright E, Dohnalek MH, Yu M, Jun HJ, Han SB, Hong JT, Son DJ. FlexPro MD®, a Combination of Krill Oil, Astaxanthin and Hyaluronic Acid, Reduces Pain Behavior and Inhibits Inflammatory Response in Monosodium Iodoacetate-Induced Osteoarthritis in Rats. Nutrients. 2020 Mar 30;12(4):956. doi: 10.3390/nu12040956. PMID: 32235618; PMCID: PMC7230382.

35: Schulze C, Schunck M, Zdzieblik D, Oesser S. Impact of Specific Bioactive Collagen Peptides on Joint Discomforts in the Lower Extremity during Daily Activities: A Randomized Controlled Trial. Int J Environ Res Public Health. 2024 May 27;21(6):687. doi: 10.3390/ijerph21060687. PMID: 38928934; PMCID: PMC11203623.

36: Liu C, Lin L, Cui W, Wang L, Ai M, Zhao Z, Ma X, Li S. Lactiplantibacillus plantarum HG20 attenuates II type collagen-induced rheumatoid arthritis in rats via anti-inflammatory and inhibition of apoptosis. J Appl Microbiol. 2022 Mar;132(3):2323-2330. doi: 10.1111/jam.15333. Epub 2021 Nov 22. PMID: 34689406.

37: López-Vidriero E, Olivé-Vilas R, López-Capapé D, Varela-Sende L, López-Vidriero R, Til-Pérez L. Efficacy and Tolerability of Progen, a Nutritional Supplement Based on Innovative Plasma Proteins, in ACL Reconstruction: A Multicenter Randomized Controlled Trial. Orthop J Sports Med. 2019 Feb 27;7(2):2325967119827237. doi: 10.1177/2325967119827237. PMID: 30834280; PMCID: PMC6393838.

38: Catanzaro R, Lorenzetti A, Solimene U, Zerbinati N, Milazzo M, Celep G, Sapienza C, Italia A, Polimeni A, Marotta F. Testing a novel bioactive marine nutraceutical on osteoarthritis patients. Acta Biomed. 2013 Jun 1;84(1):30-7. PMID: 24189760.

39: Amr M, Mallah A, Abusharkh H, Van Wie B, Gozen A, Mendenhall J, Idone V, Tingstad E, Abu-Lail NI. In vitro effects of nutraceutical treatment on human osteoarthritic chondrocytes of females of different age and weight groups. J Nutr Sci. 2021 Sep 24;10:e82. doi: 10.1017/jns.2021.79. PMID: 34616553; PMCID: PMC8477349.

40: Spinks K, Scaffidi JJ. In Vivo Osteoinduction: Evaluating 2-Beta Coxatene as an Immunoinductive Compound and Novel Ingredient for Joint Support. Integr Med (Encinitas). 2016 Oct;15(5):34-44. PMID: 27980494; PMCID: PMC5145012.

41: Qian YQ , Feng ZH , Li XB , Hu ZC , Xuan JW , Wang XY , Xu HC , Chen JX . Downregulating PI3K/Akt/NF-κB signaling with allicin for ameliorating the progression of osteoarthritis: in vitro and vivo studies. Food Funct. 2018 Sep 19;9(9):4865-4875. doi: 10.1039/c8fo01095a. PMID: 30160278.

42: Min Z, Zhao W, Zhong N, Guo Y, Sun M, Wang Q, Zhang R, Yan J, Tian L, Zhang F, Han Y, Ning Q, Meng L, Sun J, Lu S. Abnormality of epiphyseal plate induced by selenium deficiency diet in two generation DA rats. APMIS. 2015 Aug;123(8):697-705. doi: 10.1111/apm.12404. Epub 2015 May 25. PMID: 26011228.

43: Schauss AG, Stenehjem J, Park J, Endres JR, Clewell A. Effect of the novel low molecular weight hydrolyzed chicken sternal cartilage extract, BioCell Collagen, on improving osteoarthritis-related symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Agric Food Chem. 2012 Apr 25;60(16):4096-101. doi: 10.1021/jf205295u. Epub 2012 Apr 16. PMID: 22486722.

44: Müller F, Appelt KA, Meier C, Suhm N. Zoledronic acid is more efficient than ibandronic acid in the treatment of symptomatic bone marrow lesions of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2020 Feb;28(2):408-417. doi: 10.1007/s00167-019-05598-w. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31273410; PMCID: PMC6995988.

45: Ferrándiz ML, Terencio MC, Carceller MC, Ruhí R, Dalmau P, Vergés J, Montell E, Torrent A, Alcaraz MJ. Effects of BIS076 in a model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection in ovariectomised rats. BMC Musculoskelet Disord. 2015 Apr 17;16:92. doi: 10.1186/s12891-015-0547-9. PMID: 25903377; PMCID: PMC4407298.

46: Candow DG, Little JP, Chilibeck PD, Abeysekara S, Zello GA, Kazachkov M, Cornish SM, Yu PH. Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. Med Sci Sports Exerc. 2008 Sep;40(9):1645-52. doi: 10.1249/MSS.0b013e318176b310. PMID: 18685526.

47: Siriarchavatana P, Kruger MC, Miller MR, Tian HS, Wolber FM. The Preventive Effects of Greenshell Mussel (Perna canaliculus) on Early-Stage Metabolic Osteoarthritis in Rats with Diet-Induced Obesity. Nutrients. 2019 Jul 15;11(7):1601. doi: 10.3390/nu11071601. PMID: 31311115; PMCID: PMC6683089.

48: Korotkyi OH, Vovk AA, Dranitsina AS, Falalyeyeva TM, Dvorshchenko KO, Fagoonee S, Ostapchenko LI. The influence of probiotic diet and chondroitin sulfate administration on Ptgs2, Tgfb1 and Col2a1 expression in rat knee cartilage during monoiodoacetate-induced osteoarthritis. Minerva Med. 2019

Oct;110(5):419-424. doi: 10.23736/S0026-4806.19.06063-4. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30938133.

49: Shaw G, Serpell B, Baar K. Rehabilitation and nutrition protocols for optimising return to play from traditional ACL reconstruction in elite rugby union players: A case study. J Sports Sci. 2019 Aug;37(15):1794-1803. doi: 10.1080/02640414.2019.1594571. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30967011.

50: Chua KH, Lee TH, Nagandran K, Md Yahaya NH, Lee CT, Tjih ET, Abdul Aziz R. Edible Bird's nest extract as a chondro-protective agent for human chondrocytes isolated from osteoarthritic knee: in vitro study. BMC Complement Altern Med. 2013 Jan 22;13:19. doi: 10.1186/1472-6882-13-19. PMID: 23339380; PMCID: PMC3558384.

51: Beren J, Hill SL, Diener-West M, Rose NR. Effect of pre-loading oral glucosamine HCl/chondroitin sulfate/manganese ascorbate combination on experimental arthritis in rats. Exp Biol Med (Maywood). 2001 Feb;226(2):144-51. doi: 10.1177/153537020122600213. PMID: 11446439.

52: Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo-Arcentales JN et al (2009) A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. Int J Food Sci Nutr 60:99–113. https://doi.org/10.1080/09637480802498820

53: McAlindon TE, Nuite M, Krishnan N et al (2011) Change in knee osteoarthritis cartilage detected by delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging following treatment with collagen hydrolysate: a pilot randomized controlled trial. Osteoarthr Cartil 19: 399–405. https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.01.001

II. Анализ статей

Анализ по формальным признакам

1. Релевантность статей

После просмотра аннотаций из анализа исключили обзоры и нерелевантные статьи [6, 8, 12, 15-18, 20, 23-32, 34, 36-42, 44-51] (исследования добавок, содержащих коллаген и другие активные компоненты, без сравнения с коллагеном; нет исследования коллагена; исследования in vitro). Осталось 18 статей.

2. Доступ к полным текстам

Были получены полные тексты всех 18 отобранных статей.

3. Заинтересованность авторов. Аффилиации и финансирование

Авторы считались заинтересованными в конкретных (положительных) результатах исследования, если хотя бы один из них работал (судя по аффилиациям в статье) или как-либо сотрудничал с фирмой-производителем анализируемой добавки или имел патент на добавку или фирма-производитель поддержала исследование (финансово грантом или обеспечением добавкой).

В таблице данные о признаках возможной заинтересованности авторов. Включены также данные по нескольким нерелевантным статьям (выделены серым).

Статья	Автор, аффилированный с производителем добавки	Автор, иначе сотрудничавший с производителем добавки	Автор, имевший патент на добавку	Фирма поддержала исследование	Итого
1: Lugo 2016	James P. Lugo, Zainulabedin M. Saiyed	Nancy E. Lane		Да	+
2: Clark 2008	Flechsenhar KR			Да	+
3: Liu 2018		David J Hunter			+
4: Zdzieblik 2017			Oesser S	Да	+
5: García-Coronado 2019					
6: Martello 2022	Raffaella Adami, Natascia Bruni			Да	
7: Mertz 2021	Ulla R Mikkelsen			Да	−
8: Puigdellívol Grifell 2024					
9: Kviatkovsky 2023				Да	+
10: Kumar 2014	Все 5			Да	+
11: Kuwaba 2023	5 из 6				+
12: Apostu 2019					
13: Thomas 2023					
14: Devasia 2024	7 из 8			Да	+
15: Puigdellivol 2019					
16: Yves 2023	Elodie Bouvret			Да	
17: Kanzaki 2012	Noriyuki Kanzaki, Kayo Saito, Akifumi Maeda, Yoshinori Kitagawa, Yoshinobu Kiso				
18: Kanzaki 2015	Noriyuki Kanzaki, Yoshiko Ono, Hiroshi Shibata	Toshio Moritani		Да	

Статья	Автор, аффилированный с производителем добавки	Автор, иначе сотрудничавший с производителем добавки	Автор, имевший патент на добавку	Фирма поддержала исследование	Итого
19: Bongers 2020				Да	+
20: Kanzaki 2016	Noriyuki Kanzaki, Yuta Otsuka, Takayuki Izumo, Hiroshi Shibata			Да	
21: Robberechts 2023					
22: Mohammed 2021		Все 2		Да	+
33: Rindom 2016				Да	−
35: Schulze 2024		Steffen Oesser	Steffen Oesser	Да	+
43: Schauss 2012	Joosang Park			Да	+
52: Benito-Ruiz 2009				Да	+
53: McAlindon 2011	K. Flechsenhar	T.E. McAlindon		Да	+
ИТОГО	8	5	2	14	16

Итак, в 16 статьях из 18 имеются признаки заинтересованности авторов в конкретных результатах исследования. Интересно, что в статьях [7, 33] авторы получили поддержку не от производителя коллагена, а от его конкурента, поэтому заинтересованы в отрицательных результатах тестирования коллагена.

4. Педалируемые и полные результаты статьи. Связь заинтересованности авторов и педалируемых результатов статьи

У нас нет доступа ни к исходным данным опросников и измерений, полученных исследователями, ни к записям их реального общения с испытуемыми, ни к расчётам сводной статистики, поэтому мы предполагаем, что все исследования были проведены правильно и честно. Тем не менее, в полной версии статей приводятся все результаты, а в аннотацию и в название статьи выносится лишь малая часть реально полученных результатов. Будем называть результаты, вынесенные в аннотацию и название статьи, **педалируемыми**. Целью нашего обзора является выяснение того, насколько полно и адекватно педалируемые результаты отражают полные и как заинтересованность авторов влияет на отбор педалируемых результатов.

Таблица "знаков" заинтересованности авторов и педалируемых результатов.

Статья	1	2	3	4	7	9	10	11	13	14	19	21	22	33	35	43	52	53
Заинт.	+	+	+	+	-	+	+	+	0	+	+	0	+	-	+	+	+	+
Пед.р.	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	0	+	0	+	+	+	+

Итоги для 18 статей:

Количество статей		Педалируемые результаты			
		0		+	
Заинтересованность авторов	+	1	[19]	13	
	0	1	[21]	1	[13]
	−	2	[7, 33]	0	

Обращает на себя внимание, что непроплаченных производителями добавок исследований очень мало - всего 2, а их результаты противоположные: одна статья [13] пишет, что коллаген полезен, а другая [21] - что бесполезен. Также особенно интересно прочесть проплаченную статью [19], в которой приведён вывод о бесполезности коллагена.

Содержательный анализ статей

В подразделе 1 мы изложим приёмы анализа результатов статистической обработки данных из типичной статьи. В подразделе 2 приведём перечень часто используемых инструментов исследователей: шкал, опросников и т.д., - а также сокращений и аббревиатур.

После этого будет проведён анализ каждой из отобранных статей по отдельности.

1. Методика анализа результатов статьи

1. Есть ли значимая разница между средними значениями некоторого показателя X в двух выборках? Исходные данные недоступны, но известны размеры выборок n1, n2, средние значения X1, X2 и стандартные отклонения s1, s2.

Предположим, выборки достаточно велики (или можно ожидать, что случайная величина имеет нормальное распределение), а выбросов нет. Тогда можно вычислить p-value теста Стьюдента. (Формулы можно найти в Википедии или другой литературе по статистике. Есть формулы для парных выборок и непарных с одинаковой и разной дисперсией.) Обычно считают, что p-value < 0.05 свидетельствует о том, что средние значения X *достаточно* различны. Если же p-value > 0.05, то считают, что *значимой* разницы в средних значениях X не обнаружено. Также обычно считают, что при промежуточных значениях p-value от 0.01 до 0.1 уверенный однозначный вывод сделать затруднительно.

Пример.

Статья [1], таблица 3. Данные по возрасту испытуемых в группах плацебо и GC. Можно ли считать, что средний возраст испытуемых для этих двух групп значительно отличается?

Table 3 Demographic and baseline characteristics of the trial subjects

Characteristics	Placebo ($n = 58$)	GC ($n = 65$)
Sex ((n) male + (n) female)	28M + 30F	28M + 37F
Age (years)	53.1 ± 1.02	52.6 ± 1.02

Значение p-value = 0.008 (непарные выборки с одинаковой дисперсией). Можно считать, что средний возраст испытуемых для этих двух групп значительно отличается. Тем не менее, отличие в 0.5-1 год для такого возраста реальной роли не играет.

2. Анализ p-value, полученных тестом Стьюдента или другими статистическими методами.

Если выборки невелики, или в данных есть выбросы, или выборки отличаются по размеру в несколько раз, или распределение далеко от нормального, или данные качественные (нули и единицы, ответы "хуже/лучше/не знаю" и т.п.), применяют не тест Стьюдента, а иные, непараметрические методы статистики. В статье приводят значение p-value, которое мы интерпретируем так же, как в п. 1.

Если p-value < 0.05, средние значения X *достаточно* различны.

Если p-value > 0.05, *значимой* разницы в средних значениях X не обнаружено.

Если 0.01 < p-value < 0.1, уверенный однозначный вывод сделать затруднительно.

Пример.

Статья [1], таблица 4. Данные по баллам шкалы WOMAC в группах плацебо (PBO), GC (глюкозамин+хондроитин) и UC-II (коллаген). Приведены p-value для тестов отличия прироста баллов после приёма добавок \ плацебо. Что можно сказать о средних баллах WOMAC для этих трёх групп?

Table 4 Change in total WOMAC score from baseline

Analytical method	Type of analysis	Time point (Days)	Placebo ($n = 53$)	GC ($n = 57$)	UC-II ($n = 54$)
ANCOVA	mITT	180	−414 ± 28.5	−454 ± 27.5	−551 ± 28.2

p value (95 % CI)			
Overall[a]	GC vs PBO	UC-II vs PBO[b]	UC-II vs GC
0.002	0.56 (−134 to 53)	0.002 (−232 to −42)	0.04[c] (−190 to −3)

Overall p-value = 0.002 => есть значимые отличия между тремя группами.
GC vs PBO p-value = 0.56 => нет значимых отличий между группами GC и PBO.
UC-II vs PBO p-value = 0.002 => есть значимые отличия между группами UC-II и PBO.
UC-II vs GC p-value = 0.04 => трудно сказать, есть ли значимые отличия между группами UC-II и GC.

Таким образом, показано, что баллы WOMAC для PBO и GC не отличаются, а для PBO и UC-II отличаются. Отсюда логически следует, что баллы WOMAC для групп UC-II и GC должны отличаться, но p-value = 0.04 не позволяет сделать такой четкий вывод.

3. Размер эффекта. Клинически значимый эффект

Пусть имеются две выборки значений некоторой величины и пусть соответствующий статистический тест позволяет сделать вывод, что средние значения в выборках (A и B) значимо отличаются. Важно знать, *насколько* они отличаются. Более того, величины в разных исследованиях имеют разные размерности (граммы, моли/литр и т.п.) и было бы полезно иметь безразмерную характеристику меры отличия средних с учетом дисперсии s^2 и объёма выборки. Для этого пользуются такой величиной, как *размер эффекта D* (другое обозначение *ES, effect size, размер эффекта*). Она равна D = ES = (A - B) / s. Легко понять, как интерпретируют её знак:

Если D < 0, средние значения A меньше B.

Если D > 0, средние значения A больше B.

Теперь (без ограничения общности) будем считать, что D > 0. Чем больше D, тем сильнее отличие средних. Устанавливают различные границы для величины D, характеризующие малые, умеренные и большие отличия. Для нашего обзора ключевой является минимальная клинически значимая разница MCID = 0.37. Итак,

если 0 < D < 0.37, *клинически значимой* разницы в средних значениях нет; и

если D > 0.37, можно говорить о *клинически значимой* разнице в средних.

Кроме того, сама величина D является случайной величиной, поэтому требуют ещё, чтобы весь 95% доверительный интервал [CImin, CImax] для D лежал *правее* MCID = 0.37. При обычных требованиях на нормальность или "почти нормальность" выборок это условие можно проверить, имея лишь обычные сводные данные из статьи: объём выборки, среднее и стандартное отклонение.

Пример.

Статья [35], таблица 2. Данные по баллам шкалы боли в группах коллагена (CP-G) и плацебо (P-G). Приведены величины *p* и d для тестов отличия баллов после приёма добавки \ плацебо. Что можно сказать о размере эффекта снижения баллов для этих двух групп?

Table 2. Efficacy outcomes at baseline and following supplementation with collagen peptides or placebo.

	CP-G (n = 74)			P-G (n = 80)				
	V0	V12	ΔNRS (abs.)	V0	V12	ΔNRS (abs.)	p Value	Cohen's d
Evaluation of pain by the physician								
At rest	2.92 ± 2.09	1.77 ± 1.18 ***	1.15 ± 1.80	2.90 ± 1.83	2.35 ± 1.66 ***	0.550 ± 1.74	0.018	0.339

Полученное p-value = 0.018, поэтому средние статистически значимо отличаются. В то же время, d = 0.339 < MCID = 0.37 (а левая граница доверительного интервала ещё меньше), поэтому отличия клинически не значимы.

2. Шкалы, показатели и прочий инструментарий исследований. Сокращения и аббревиатуры

WOMAC, опросники для пациентов с артритом\артрозом\болью в суставах.

LFI, Lequesne's Functional Index, опросник для пациентов с болью в коленных суставах.

VAS, Visual analog score, шкала для оценки боли.

RCT, Randomised placebo-controlled trial, рандомизированное клиническое испытание (РКИ).

MCID, Minimum clinically important difference, минимальный порог клинической значимости.

Биохимические показатели крови

КФК, креатинфосфокиназа, фермент, катализирующий образование из АТФ и креатина высокоэнергетического соединения креатинфосфата, который расходуется организмом при увеличенных физических нагрузках (Википедия).

ЛДГ, лактатдегидрогеназа, фермент, предотвращающий мышечное утомление (Википедия).

Маркеры системного воспаления: IL-6 (интерлейкин-6), TNF-alpha (фактор некроза опухоли-альфа), MCP-1 (цитокин, участвующий в развитии некоторых аутоиммунных заболеваний), CRP (С-реактивный белок).

CTX-II - маркер разрушения хрящей
P2CP - маркер синтеза хрящей
CTX - маркер разрушения костей
PINP - маркер синтеза костей

3. Статья [1]

Сравнивали три группы пациентов с остеоартритом\артрозом коленей: 1 - группа плацебо (Placebo, PBO), 2 - глюкозамин+хондроитин (GC), 3 - коллаген (UC-II). Исследование длилось 180 дней (6 мес.). Вот типичный график изменения интенсивности жалоб пациентов (ось Y) от времени (ось X), три линии - это три группы пациентов.

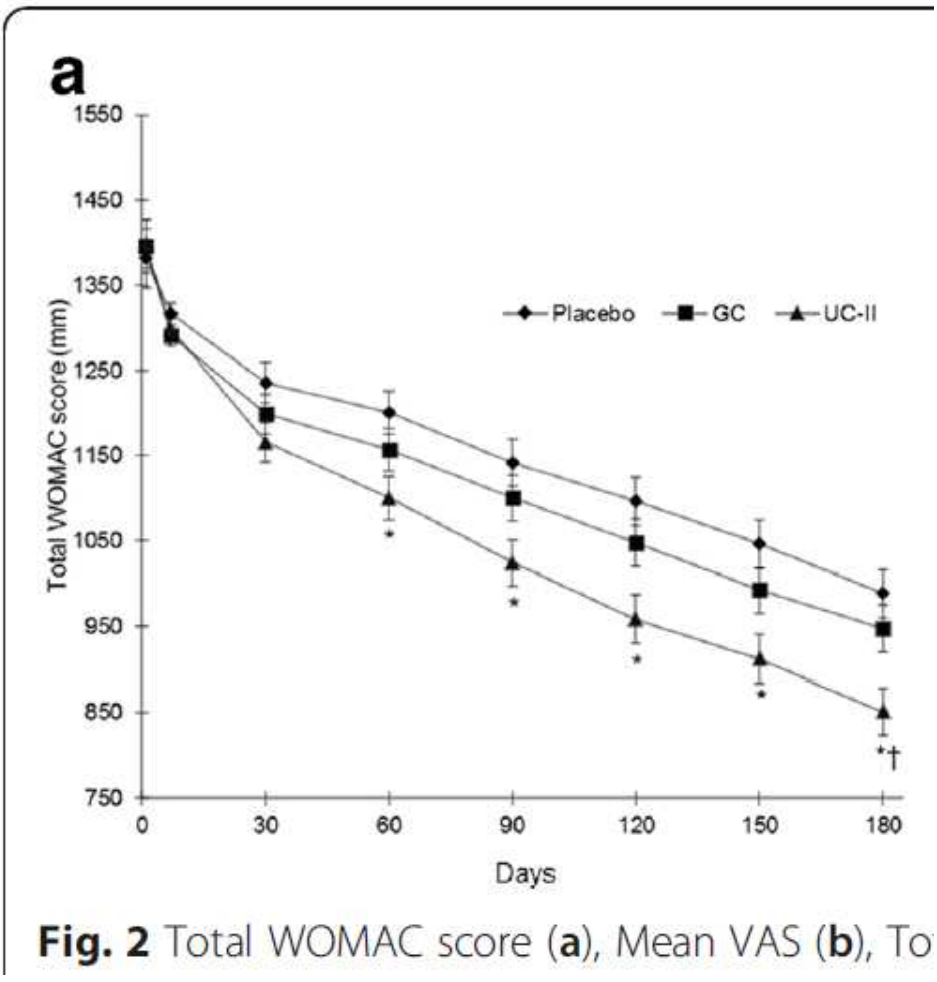


Fig. 2 Total WOMAC score (**a**), Mean VAS (**b**), To

Интересно, что наблюдается очень сильный эффект плацебо, не ослабевающий со временем (см. верхнюю линию с ромбиками).

Рассмотрим результаты по опросникам, которые заполняли пациенты.

(1) Опросник WOMAC, сумма всех шкал

Опросник WOMAC давал результат от 0 (нет жалоб) до 2400 (максимальные жалобы).

Среднее изменение WOMAC для групп пациентов составило:

1, -414; 2, -454; 3, -551.

В процентах от максимума (2400=100%):

1, -17.25%; 2, -18.92%; 3, -22.96%.

Эффект плацебо обеспечил уменьшение на 17.25%, а дополнительный эффект от коллагена - 5.71%. То есть **чистый эффект коллагена в 3 раза слабее эффекта плацебо.** Заметим, что чистый эффект глюкозамина+хондроитина оказался в 10 раз слабее эффекта плацебо.

(2) Опросник WOMAC, шкала "боль"

Шкала даёт результат от 0 (нет боли) до 100 (максимальные жалобы).

Среднее изменение шкалы боли WOMAC для групп пациентов (баллы = %):

1, -17; 2, -19.2; 3, -24.

Эффект плацебо обеспечил уменьшение на 17%, а дополнительный эффект от коллагена - 7%. **Чистый эффект коллагена в 2.4 раза слабее эффекта плацебо.** Чистый эффект глюкозамина+хондроитина оказался в 7.7 раз слабее эффекта плацебо.

(3) Опросник WOMAC, шкала "тугоподвижность"

Шкала даёт результат от 0 (нет жалоб) до 100 (максимальные жалобы).

Среднее изменение этой шкалы WOMAC для групп пациентов (баллы = %):

1, -17.8; 2, -19.4; 3, -23.8.

Эффект плацебо обеспечил уменьшение на 17.8%, а дополнительный эффект от коллагена - 6%. **Чистый эффект коллагена в 3 раза слабее эффекта плацебо.** Чистый эффект глюкозамина+хондроитина оказался в 11 раз слабее эффекта плацебо.

(4) Опросник WOMAC, шкала "функция"

Шкала даёт результат от 0 (норма) до 100 (максимальные жалобы).

Среднее изменение этой шкалы WOMAC для групп пациентов (баллы = %):

1, -17.3; 2, -18.8; 3, -22.5.

Эффект плацебо обеспечил уменьшение на 17.3%, а дополнительный эффект от коллагена - 5.2%. **Чистый эффект коллагена в 3.3 раза слабее эффекта плацебо.** Чистый эффект глюкозамина+хондроитина оказался в 11.5 раз слабее эффекта плацебо.

(5) Шкала боли VAS

Шкала даёт результат от 0 (нет боли) до 100 (максимальные жалобы).

Среднее изменение этой шкалы для групп пациентов составило (баллы = %):

1, -17.0; 2, -18.4; 3, -22.6.

Видим, что цифры примерно те же, что и в предыдущих случаях.

(6) Шкала LFI

Шкала даёт результат от 0 (нет жалоб) до 24 (максимальные жалобы).
Среднее изменение этой шкалы для групп пациентов составило, баллы:
1, -2.1; 2, -2.2; 3, -2.9.
В процентах от максимума (24=100%):
1, -8.75%; 2, -9.17%; 3, -12.08%.
Эффект плацебо обеспечил уменьшение на 8.75%, а дополнительный эффект от коллагена - 3.33%. **Чистый эффект коллагена в 2.6 раза слабее эффекта плацебо.** Чистый эффект глюкозамина+хондроитина оказался в 20 раз слабее эффекта плацебо.

Выводы

В данной статье действительно показано, что статистически изменения баллов по всем шкалам для группы принимавших коллаген значимо отличались от изменений баллов для группы плацебо. Тем не менее, наш дальнейший простой анализ показал, что влияние плацебо было намного существеннее, чем влияние добавки с коллагеном. Фактически, чистое влияние коллагена за вычетом плацебо-эффекта оказалось ненулевым, но пренебрежимо малым.

4. Статья [2]

Сравнивали две группы пациентов-спортсменов, которые получали: 1 - плацебо, 2 - коллаген-гидролизат. В исследование включали только тех, кто в начале уже имел жалобы на боль в каком-либо суставе. Исследование длилось 24 недели (5.6 мес.). Оценивали дискомфорт в суставах по опросникам и по результатам осмотра врачом. В результаты данной статьи включили только тех, кто жаловался на боль в колене.

Вот таблицы с данными по группам и симптомам на старте исследования.

Table 5. Patient parameters assessed by physicians, knee arthralgia subgroup analysis (n = 63)

Joint pain type	All subjects	Treatment	Placebo	*p*-value
At rest	2.28 ± 1.94	2.67 ± 2.23	1.91 ± 1.55	0.028
Related to exertion	5.41 ± 1.77	5.49 ± 1.82	5.34 ± 1.73	0.588
Restricted ability to move	1.44 ± 1.57	1.36 ± 1.56	1.52 ± 1.59	0.229
State of inflammation	1.98 ± 1.54	2.17 ± 1.80	1.80 ± 1.23	0.269

2 3 4 5

Table 6. Subjects' self-report of symptoms of the lower extremities, subgroup analysis (n = 63)

Joint pain type	All subjects	Treatment	Placebo	*p*-value
When walking	2.32 ± 2.10	2.64 ± 2.45	2.02 ± 1.67	0.333
When standing	2.18 ± 2.07	2.43 ± 2.34	1.95 ± 1.77	0.565
At rest	1.96 ± 1.91	2.19 ± 2.22	1.74 ± 1.55	0.489
When running a straight line	3.00 ± 2.19	3.29 ± 2.60	2.74 ± 1.69	0.293
When running and changing direction	3.72 ± 2.42	4.02 ± 2.68	3.43 ± 2.11	0.096

2 3 4 5

Группы в среднем примерно совпадают по всем симптомам, кроме боли в покое по оценке врача. В тексте статьи приведены данные по статистике показателей на старте (столбцы 2-5, показаны числами в рамке) и по их изменению. Мы вычислили статистику показателей на финише исследования:

среднее "финиш" = среднее "старт" + среднее "изменение"

дисперсия "финиш" = дисперсия "старт" + дисперсия "изменение" (это корректно, так как случайные величины "старт" и "изменение" независимы)

Числа в столбцах 6-9 взяли из текста статьи. Для некоторых жалоб результаты не приведены авторами.

When the primary end point was calculated on the basis of the analysis population for knee arthralgia, a statistically significant difference became apparent for the following parameters: joint pain at rest, with a $p = 0.001$ (CH: –1.67 ± 1.89, placebo: –0.86 ± 1.77) (Figure 5); joint pain when walking, with a $p = 0.003$ (CH: –1.38 ± 2.12, placebo: –0.54 ± 1.65) (Figure 6); joint pain when standing, with a $p = 0.015$ (CH: –1.17 ± 2.06, placebo: –0.50 ± 1.68); joint pain at rest (subject), with a $p = 0.021$ (CH: –1.01 ± 1.92, placebo: –0.47 ± 1.63); joint pain when running a straight line, with a $p = 0.027$ (CH: –1.50 ± 1.97, placebo: –0.80 ± 1.66); and joint pain when running and changing direction, with a $p = 0.026$ (CH: –1.87 ± 2.18, placebo: –1.20 ± 2.10).

Жалобы на колени	coll Start Mean	coll Start sd	Plc Start mean	Plc Start sd	coll delta mean	coll delta sd	Plc delta mean	Plc delta sd
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Боль в покое (оценка врача)	2,67	2,23	1,91	1,55	-1,67	1,89	-0,86	1,77
Боль при нагрузке	5,49	1,82	5,34	1,73				
Ограничение подвижности	1,36	1,56	1,52	1,59				
Воспаление	2,17	1,80	1,80	1,23				
Боль при ходьбе	2,64	2,45	2,02	1,67	-1,38	2,12	-0,54	1,65
Боль при стоянии	2,43	2,34	1,95	1,77	-1,17	2,06	-0,50	1,68
Боль в покое (оценка пациента)	2,19	2,22	1,74	1,55	-1,01	1,92	-0,47	1,63
Боль при беге по прямой	3,29	2,60	2,74	1,69	-1,50	1,97	-0,80	1,66
Боль при беге с поворотом	4,02	2,68	3,43	2,11	-1,87	2,18	-1,20	2,10

В следующей таблице мы приводим свои расчёты для статистики симптомов после окончания исследования. Мы вычислили средние значения и стандартные отклонения для групп коллагена (столбцы 10 и 11) и плацебо (столбцы 12 и 13). Это позволило нам найти p-value для теста Стьюдента о равенстве средних значений для двух этих выборок (столбец 14). Видим, что отличия между финальными значениями по всем 6 величинам между группой коллагена и группой плацебо оказались незначимы (p-value > 0.05).

Жалобы на колени	coll fin mean	coll fin sd	Plc fin mean	Plc fin sd	p-value для coll / plc finish
1	10	11	12	13	14
Боль в покое (оценка врача)	1,00	2,92	1,05	2,35	0,92
Боль при нагрузке					
Ограничение подвижности					
Воспаление					
Боль при ходьбе	1,26	3,24	1,48	2,35	0,66
Боль при стоянии	1,26	3,12	1,45	2,44	0,70
Боль в покое (оценка пациента)	1,18	2,94	1,27	2,25	0,85
Боль при беге по прямой	1,79	3,26	1,94	2,37	0,77
Боль при беге с поворотом	2,15	3,45	2,23	2,98	0,89

Заведомо неполное описание полученных результатов

Как видно из приведённых выше таблиц 5 и 6, в задачи исследования вошла оценка таких симптомов, как "боль при нагрузке", "ограничение подвижности" и "воспаление". Тем не менее, в итоговые таблицы, рисунки и текст статьи оценка этих симптомов после применения коллагена и плацебо вообще не вошла. Это преднамеренное искажение результатов, которое в науковедческой литературе называют английскими терминами "Cherry picking" (аналогия со сбором только спелых вишен, который искажает впечатление об имеющихся ягодах на всём кусте), "Outcome switching" (замена результатов, то есть смена конкретных задач исследования после его окончания для сокрытия некоторых полученных результатов и педалирования других, которые получать не собирались), "Reporting bias" (наиболее общий термин из этих трёх - предвзятость в отчётах о научных исследованиях).

Выводы

Авторы статьи грешат умалчиванием нежелательных результатов, то есть преднамеренным искажением результатов исследования, которое, впрочем, вполне ожидаемо, учитывая, что работа оплачена фирмой-производителем БАДа с коллагеном.

В тексте статьи подчёркивается, что изменение каждой из 6 характеристик симптомов оказалось значимо разным в группах плацебо и коллагена. В то же время, отличия между финальными значениями по всем 6 величинам между группой коллагена и группой плацебо оказались незначимы. Авторы легко могли провести такие расчёты для финальных значений, но не стали их публиковать по понятным причинам.

5. Статья [3]

Эта работа является мета-анализом 4 других отчётов о рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) добавок с коллагеном на пациентах с остеоартритом. Из них: 3 отчёта о гидролизате коллагена (КГ) и 1 отчёт о неденатурированном коллагене II типа (НДК). Кроме того, мета-анализ включал отчёты о множестве других БАДов, добавок и нелекарственных препаратов, всего 69 РКИ. В работе сравнивали эффект добавок и эффект плацебо для трёх периодов наблюдения за пациентами: короткий, средний и длинный (до 3 мес., от 4 до 6 мес., более 6 мес. соотв.). Важно, что разность показателей коллагена и плацебо сравнивали не только на равенство 0 и знак "+" / "-", но и на превышение порога клинической значимости.

Классификация эффекта добавки по значимости
1. Клинически значимый эффект
2. Неясный эффект
3. Эффект, значимый статистически, но не клинически
4. Неэффективно

Только клинически значимый эффект может служить основанием для рекомендации добавки к применению.

Полный перечень извлечённых результатов (порядок соответствует тексту статьи)

Добавка, длительность периода наблюдения	Клинически значимый эффект	Неясный эффект	Эффект, значимый статистически, но не клинически	Неэффективно
Шкала боли				
НДК, кор.				
КГ, кор.				
КГ, сред.				
НДК, сред.				
КГ, длит.				
Шкала физической функции				
НДК, кор.				
КГ, сред.				
НДК, сред.				
КГ, длит.				

Зелёным отмечены случаи клинически значимого эффекта (необходимо для рекомендации добавки к применению), красным - остальные случаи (не дают оснований для рекомендации добавки к применению). Также можно взглянуть на эти же результаты в разрезе видов коллагена в добавках:

Добавка, длительность периода наблюдения	Клинически значимый эффект	Неясный эффект	Эффект, значимый статистически, но не клинически	Неэффективно
Неденатурированный коллаген II типа				
Шкала боли				
НДК, кор.				
НДК, сред.				
НДК, длит.				
Шкала физической функции				
НДК, кор.				
НДК, сред.				
НДК, длит.				
Гидролизат коллагена				
Шкала боли				
КГ, кор.				
КГ, сред.				
КГ, длит.				
Шкала физической функции				
КГ, кор.				
КГ, сред.				
КГ, длит.				

НДК представлен как эффективное средство только против боли в колене, без клинически значимого улучшения физической функции. Качество оценки доказательств по шкале GRADE - "низкое", то есть "очень похоже, что дальнейшие исследования

изменят наш уровень уверенности в выводах данного исследования и изменят сами эти выводы" (указано в статье [3, доп. материалы]). Исходная статья, по которой был сделан этот вывод, - это уже проанализированная выше работа [1: Lugo 2016]. Напомним, что по её результатам чистый эффект коллагена оказался в 3 раза слабее эффекта плацебо.

Показано, что КГ достаточно эффективен только в краткосрочной перспективе и неэффективен при сроках наблюдения от 4 мес. Источники - работы № 10, 52, 53 из нашего списка.

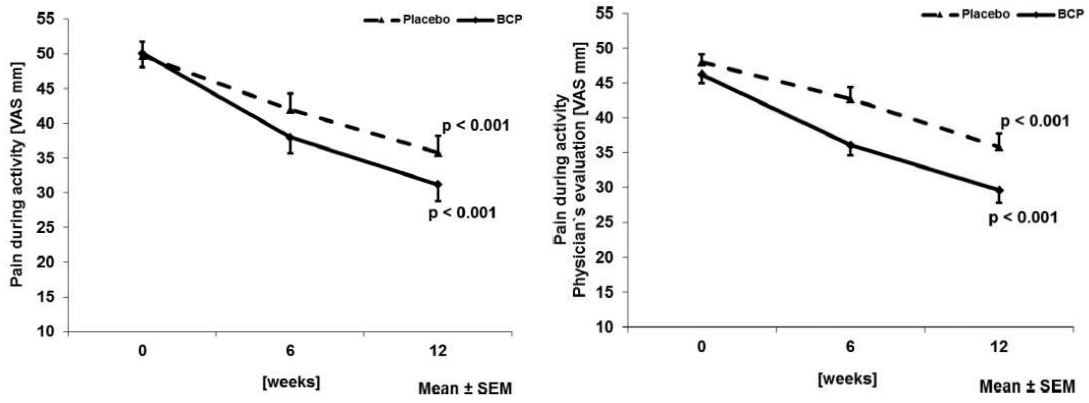
Выводы

Нет надёжных доказательств достаточной клинической эффективности коллагена в форме НДК и КГ при остеоартрите.

6. Статья [4]

Эта работа, подобно статье [1: Lugo 2016], сравнивает две группы спортсментов с функциональными болями в коленях. Одна группа принимала плацебо, другая - коллаген. Исследование длилось 12 недель (3 мес.). Оценивали боль в колене при нагрузке (с помощью шкалы VAS), а также: боль в покое, мобильность коленного сустава (диапазон движения от разгибания до сгибания), использование иных методов лечения коленей.

Вот скопированные из статьи графики изменения боли в колене при нагрузке (слева - оценка испытуемым, справа - врачом). Как и в статье [1], очень велик эффект плацебо. Пометки "p<0.001" подчёркивают, что боль статистически значимо уменьшилась во всех 4 случаях.



Авторы некорректно отобразили стандартное отклонение в данных: в легенде указано "± SEM", но на графике линия SEM уходит только вниз от сплошной линии "BCP" (коллаген), как бы понижая уровень боли, и только вверх от пунктирной линии "плацебо", как бы повышая его.

Как и в анализе статьи [1], вычислим чистые эффекты плацебо и коллагена. Эффект плацебо составил -12...-14 баллов (максимум по шкале - 100 баллов), "грязный" эффект коллагена -17...-19 баллов, чистый эффект коллагена -4.4...-5.0 баллов. Итак, **чистый эффект коллагена в 2.8 раза слабее эффекта плацебо для боли при нагрузке**.

Аналогичный расчёт для боли в покое дал эффект плацебо в -13.1 баллов, "грязный" эффект коллагена -17.2 баллов, чистый эффект коллагена -4.1 баллов. Итак, **чистый эффект коллагена в 3.2 раза слабее эффекта плацебо для боли в покое**.

Значимых изменений мобильности коленного сустава не было обнаружено. Обе группы значимо меньше использовали иные методы лечения коленей.

Есть явные противоречия в результатах статьи, представленных в тексте и в таблице. Вот лишь некоторые из них (результаты, обведенные овалами одного цвета, должны совпадать).

Changes in knee pain were evaluated by VAS scores as assessed by the participants and the attending physicians.

At the baseline level, no statistically significant differences between the test groups could be detected ($p = 0.766$). All individuals reported a pronounced activity-related pain (50.1 ± 17.0 in the BCP group; 49.7 ± 17.5 for placebo). This assessment was confirmed by attending physicians. Here an initial VAS score of 46.2 ± 9.5 was evaluated for the treatment group and 48.0 ± 10.4 for the placebo group (group differences $p = 0.225$).

Table 2. Changes in knee joint pain after 12 weeks.

	Group	n	$\bar{X}_0 \pm SEM_0$	$\bar{X}_{12} \pm SEM_{12}$	VAS	Value	d_{Cohen}
Primary endpoint							
Pain during activity	BCP	68	50.1±2.1	31.2±2.4*	19.5±2.4	0.046**	−0.298
	Placebo	71		35.8±2.5*	13.9±2.1		
Pain during activity (physician's evaluation)	BCP	68		29.6±1.9*	16.7±1.8	0.021**	−0.302
	Placebo	71	48.0±1.2	35.8±1.8*	12.2±1.8		
Secondary endpoint							
Pain at rest	BCP	68	32.9±3.0	15.7±3.0*	10.2±2.2	0.209	−0.339
	Placebo	71	30.4±3.5	17.3±3.3*	7.4±1.8		

Note: Data are presented as mean VAS Scores ± SEM at baseline (t_0) and after 12 weeks (t_{12}). *$p < 0.001$ for an intra-group analysis. **Significant group differences after Bonferroni–Holm correction. d_{Cohen} = effect size compared with placebo. VAS, visual analogue scale; BCP, bioactive collagen peptides.

For the secondary endpoint "pain at rest", participants reported much lower mean pain score values compared with the activity-related pain. In the treatment group, a mean VAS score of only 20.8 ± 22.4 was measured. Compared with placebo (17.1 ± 22.5), no statistically significant group differences could be detected ($p = 0.253$) at baseline.

Выводы

Чистое влияние коллагена за вычетом плацебо-эффекта оказалось ненулевым, но пренебрежимо малым. Противоречия в представлении результатов, видимо, вызванные ошибками в расчётах, не позволяют рассматривать это исследование всерьёз.

7. Статья [7]

Эта статья была спонсирована фирмой-производителем добавок с сывороточным (молочным) белком и доказывает их преимущество по сравнению с добавкой с коллагеном.

Исследование длилось 1 год, сравнивали 5 групп здоровых людей старшего возраста (65+). Группы различались по занятиям физкультурой и получаемым добавкам:
(1) никакой физкультуры + добавка с углеводами,
(2) никакой физкультуры + добавка с коллагеном,
(3) никакой физкультуры + добавка с сывороточным белком,
(4) домашние тренировки небольшой интенсивности + добавка с сывороточным белком,
(5) занятия на тренажёрах в режиме "сила" с тренером + добавка с сывороточным белком.

COLL and WHEY did not affect any measured parameter compared to CARB. Compared to WHEY, HRTW improved the qCSA size

Conclusions: Recommending protein supplementation as a stand-alone intervention for healthy older individuals seems ineffective in improving muscle mass and strength. Only HRTW was effective in both preserving muscle mass and increasing strength. Thus, we

Измеряли такие параметры: площадь поперечного сечения квадрицепса на МРТ, динамический максимальный вращающий момент при концентрических сокращениях квадрицепса и максимальных произвольных изометрических сокращениях колена, скорость роста силы, мощность квадрицепса, время ходьбы на 400 м, показатели самооценки качества жизни, среднее число шагов в день, белок и калорийность рациона, анализы крови: гликогемоглобин, холестерин, триглицериды, креатинин.

Выводы

Добавки с коллагеном и сывороточным белком повлияли на измеренные параметры так же, как добавка с углеводами. Сами по себе две эти белковые добавки не увеличили ни массу, ни силу мышц. Только тренировки в режиме "сила" сохранили мышечную массу и увеличили мышечную силу.

8. Статья [9]

В исследовании приняли участие 75 человек, систематически занимающихся физкультурой и спортом, в возрасте 40-65 лет без остеоартрита, но с хроническими болезненными ощущениями в суставах или мышцах. Они были разделены на 3 группы и в течение 6-9 месяцев принимали (1) 20 г коллагена в день, (2) 10 г коллагена в день, (3) плацебо. Исследователи с помощью опросников оценивали боль, функцию коленных суставов, общее психологическое и физическое здоровье и уровень физической активности; отслеживали также рацион питания. Использовали опросники KOOS (о симптомах со стороны коленей, 0 - наихудший результат, 100 - норма), VR-12 (общее психологическое и физическое здоровье, 0 - наихудший результат, 50 - средний для населения, 100 - максимум) и собственный опросник уровня физической активности.

Результаты

Вот диаграмма изменения баллов по шкале KOOS для 3-х групп испытуемых. График (a) - уровень повседневной активности, график (b) - боль в подгруппе редко занимающихся физкультурой (до 188 минут в неделю), график (c) - боль в подгруппе часто занимающихся физкультурой (более 188 мин/нед). Чем больше баллов, тем лучше. Левые части диаграмм - группа плацебо, средние - группа испытуемых, получавших 10 г добавки в день, правые - 20 г в день. В аннотации полученные результаты описаны так: "при потреблении 10 г коллагена в день в течение 6 мес улучшились результаты по уровню повседневной активности и боли, хотя боль уменьшилась только в подгруппе часто занимающихся физкультурой" (Improvements in ADLs (...) and pain (...) were observed with 10 g/d CP over 6 months, although pain only improved in high frequency exercisers (...)).

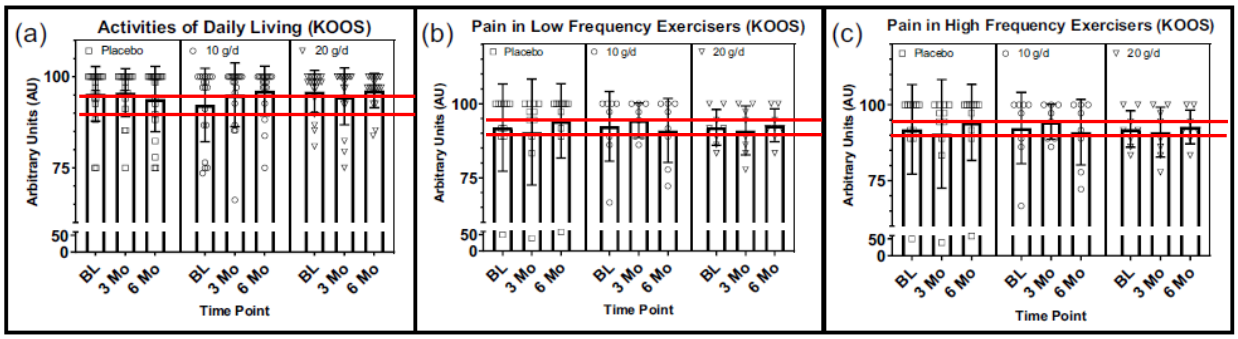


Figure 2. (a) Differences between treatment groups in KOOS ADLs at baseline, 3 months, and 6 months, with reported *p*-value for group by time interaction. (b) Differences between low frequency exercisers in treatment groups in KOOS Pain at baseline, 3 months, and 6 months. (c) Differences between high frequency exercisers in treatment groups in KOOS Pain at baseline, 3 months, and 6 months. AU = arbitrary units, g = grams, d = day, ADLs = activities of daily living, KOOS = Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score, LF = low frequency, HF = high frequency.

Посмотрим теперь, была ли разница между группами на старте и финише исследования. Для этого добавим горизонтальные линии на графики и сравним средние показатели по граппам из таблиц статьи. Линии показывают уровни 90 и 95 баллов по каждой из шкал. Видно, что изменения во всех группах по всем шкалам очень малы, менее 5 баллов. Авторы не отразили в аннотации и в основном тексте многие из полученных результатов, например:
* в группе 10 г показатели по шкале ADL за 3 и 6 мес одинаковые, так что принимать добавку с 4-го по 6-й месяц не было смысла;
* в группе 20 г изменений по шкале ADL не было ни за 3 мес, ни за 6 мес;
* боль в группе плацебо за 6 мес уменьшилась сама собой (графики (b) и (c));
* в группе 10 г боль увеличилась с 4-го по 6-й месяц приёма добавки (графики (b) и (c));
* в группе 20 г изменений по шкале боли практически не было ни за 3 мес, ни за 6 мес.
Также видно, что на старте средние показатели по шкале ADL различались, будучи в группе 10 г меньше, чем в группах плацебо и 20 г. Это ставит корректность сравнений по этой шкале под сомнение.

Теперь проанализируем числовые данные из таблицы 3 с целью перепроверить, подтверждаются ли выводы из аннотации тестом Стьюдента. Заметим, что его применеие корректно, так как баллы по всем шкалам находятся на некотором заранее заданном отрезке, поэтому распределение, хоть и явно отличается от нормального, но не имеет "тяжёлых хвостов". Также в выборке нет "выбросов", то есть одиночных ситуаций с баллами, резко отличающимися от средних.

Вывод 1: "при потреблении 10 г коллагена в день в течение 6 мес улучшились результаты по уровню повседневной активности".

Перепроверка: отметим данные, которые будем сравнивать

Table 3. Average survey measure scores for the KOOS subdomains.

Parameter	Treatment Group	Baseline	3 Months	6 Months	9 Months
KOOS: ADLs	20 g/d	95.9 ± 5.8	94.6 ± 7.8	96.2 ± 4.7	95.6 ± 8.1
	Males	94.5 ± 6.9	92.6 ± 9.4	94.5 ± 5.5	91.8 ± 9.8
	Females	97.8 ± 3.4	97.7 ± 2.7	98.5 ± 1.8	100.0 ± 0.0
	LF	95.2 ± 6.7	94.9 ± 6.0	96.3 ± 5.2	95.3 ± 8.1
	HF	[illegible]	94.4 ± 9.3	[illegible]	95.8 ± 8.8
	10 g/d	92.3 ± 10.1	95.0 ± 8.7	96.1 ± 6.8[L]	93.9 ± 10.3

С учетом размера выборок и близости выборочных дисперсий получили p-value теста Стьюдента 0.156. Это не позволяет сделать вывод о существенной разнице средних. Таким образом, вывод авторов тестом Стьюдента не подтверждается.

Вывод 2: "при потреблении 10 г коллагена в день в течение 6 мес улучшились результаты по шкале боли в подгруппе часто занимающихся физкультурой".

Перепроверка: отметим данные, которые будем сравнивать

KOOS: Pain	20 g/d	91.5 ± 8.3	90.9 ± 9.2	92.8 ± 6.8	92.1 ± 11.5
	Males	88.6 ± 8.8	88.6 ± 10.1	94.5 ± 5.5	87.3 ± 14.0
	Females	95.5 ± 5.7	94.4 ± 7.0	96.2 ± 4.4	97.7 ± 3.7
	LF	92.0 ± 6.0	91.0 ± 8.2	92.7 ± 5.5	89.8 ± 12.5
	HF	91.2 ± 9.8	90.8 ± 10.4	92.9 ± 7.8	94.0 ± 11.2
	10 g/d	90.9 ± 12.0	91.8 ± 9.9	92.5 ± 10.8	88.7 ± 16.1
	Males	97.6 ± 5.2	95.2 ± 5.2	94.0 ± 10.2	85.0 ± 19.7
	Females	87.0 ± 13.3	89.8 ± 11.5	91.7 ± 11.5	91.0 ± 14.4
	LF	[illegible]	94.4 ± 5.8	[illegible]	88.4 ± 16.0
	HF	89.9 ± 10.1	89.9 ± 11.9	93.7 ± 11.2	88.9 ± 17.4[L]

С учетом размера выборок и близости выборочных дисперсий получили p-value теста Стьюдента 0.225. Это не позволяет сделать вывод о существенной разнице средних. Таким образом, вывод авторов тестом Стьюдента не подтверждается.

Вывод 3: "при потреблении 10 г коллагена в день в течение 3-9 мес улучшились результаты по шкале психологического состояния VR-12" ("VR-12 mental component scores (MCS) improved with 10 g/d of CP over 3–9 months").

Перепроверка: отметим данные, которые будем сравнивать

Table 4. Average VR-12 mental and physical component scores.

Parameter	Tx Group	Baseline	3 Months	6 Months	9 Months
VR-12: MCS	20 g/d	87.9 ± 7.6	84.2 ± 19.6	86.9 ± 11.7	81.9 ± 14.7
	Males	87.9 ± 9.9	84.2 ± 24.8	87.9 ± 12.6	78.3 ± 18.9
	Females	88.0 ± 4.0	84.2 ± 8.2	85.6 ± 11.1	86.1 ± 7.2
	LF	88.6 ± 9.0	82.9 ± 22.3	90.3 ± 8.0	79.9 ± 16.7
	HF	[illegible]	85.2 ± 18.3	84.5 ± 13.7	[illegible]
	10 g/d	82.0 ± 8.6	88.6 ± 9.1	89.7 ± 6.0*[L]	86.1 ± 9.4*[L]

С учетом размера выборок и близости выборочных дисперсий получили p-value теста Стьюдента 0.17. Это не позволяет сделать вывод о существенной разнице средних. Таким образом, вывод авторов тестом Стьюдента не подтверждается.

Вывод 4: "при потреблении 20 г коллагена в день в течение 3-9 мес улучшились результаты по шкале физического состояния VR-12, но только у женщин" ("physical component scores (PCS) improved with 20 g/d of CP over 3-9 months, but only in females").

Перепроверка: отметим данные, которые будем сравнивать

VR-12: PCS	20 g/d	87.1 ± 12.1	85.8 ± 15.8	83.8 ± 13.9	89.7 ± 14.4
	Males	[illegible]	89.5 ± 9.0	87.5 ± 12.8	[illegible]
	Females	83.9 ± 13.2	79.8 ± 22.5	78.8 ± 14.7	91.1 ± 14.3

С учетом размера выборок и близости выборочных дисперсий получили p-value теста Стьюдента 0.124. Это не позволяет сделать вывод о существенной разнице средних. Таким образом, вывод авторов тестом Стьюдента не подтверждается.

Сравнение результатов по всем группам и подгруппам на старте и через несколько месяцев применения коллагена.

Авторы приводят в общей сложности 150 пар средних значений разных шкал в группах людей, употребивших добавку (старт - финиш 3 / 6 / 9 мес), которые можно сравнивать. Даже сомнительный анализ авторов даёт лишь 12 пар, для которых средние оказались значимо различны. Значит, остальные как минимум 138 пар (92%) практически не отличаются, и употребление коллагена ни к чему не привело. Тем не менее, такие результаты в аннотацию, конечно, не выносятся.

Выводы

Ни один из результатов, приведённых авторами в аннотации, не подтверждается тестом Стьюдента. 92 % результатов в группе коллагена отрицательные (коллаген бесполезен), но аннотация отражает только тенденциозно отобранные положительные результаты. Кроме того, из-за эффекта плацебо нашлись положительные результаты в группе плацебо.

9. Статья [10]

Сравнивали три группы пациентов 30-65 лет, по 20 человек в каждой, с остеоартритом \ артрозом коленей: 1 - группа плацебо (Placebo, PBO), 2 - коллаген BCP, 3 - коллаген PCP. Исследование длилось 14 нед (3,5 мес.). Использовали шкалы WOMAC, VAS, QOL.

Проблема этого исследования в том, что пациентам разрешалось принимать НПВС ацеклофенак при усилении боли в коленях. Отчет о результатах не содержит никакой информации о фактическом использовании ацеклофенака. Поэтому неизвестно, к действию какого препарата нужно относить полученные результаты: коллагена или ацеклофенака.

Выводы

Результаты исследования не позволяют отделить действие коллагена от действия ацеклофенака. Заглавие и аннотация статьи не содержат ни слова об ацеклофенаке, что заставляет усомниться в этичности и корректности работы.

10. Статья [11]

В исследовании приняли участие 18 мужчин-японцев, занимавшихся физкультурой и спортом задолго до исследования, в возрасте 40-65 лет без остеоартрита и без жалоб на здоровье. Они были разделены на 2 группы: (1) 8 и (2) 10 человек. Группа (1) принимала

плацебо 33 дня, затем никаких добавок 23 дня, затем коллаген 33 дня, группа (2) - то же в обратном порядке. Испытуемые выполняли 5 подходов по 40 приседаний без отягощений в среднем темпе с отдыхом 20 сек между подходами. Исследователи с помощью опросника VAS (0 - нет жалоб, 100 - максимальные жалобы) оценивали мышечную боль и мышечную усталость. Также измеряли максимальную силу разгибания коленей в изометрическом режиме, максимальный угол сгибания в тазобедренных суставах лёжа, ЛФК и ЛДГ крови, параметры рациона питания, качество жизни по опроснику SF-8.

Заявленные результаты статьи

1. "Коллаген уменьшает боль в мышцах сразу после выполнения приседаний". Авторы приводят числовые данные в аннотации, в табл. 3 и на рис. 4: средние показатели в группах (2) и (1) составили "32.0 ± 25.0 mm versus 45.8 ± 27.6 mm, p < 0.001". Пересчёт p-value теста Стьюдента дал результат p=0.125, что опровергает вывод авторов. Коллаген значимо не повлиял на боль в мышцах ни сразу после выполнения приседаний, ни в более поздние сроки.

2. "Коллаген уменьшает чувство усталости мышц сразу после выполнения приседаний". Авторы приводят числовые данные в аннотации и в табл. 4: средние показатели в группах (2) и (1) составили "47.3 ± 25.0 mm versus 59.0 ± 22.3 mm, p < 0.001". Пересчёт p-value теста Стьюдента дал результат p=0.148, что опровергает вывод авторов. Коллаген значимо не повлиял на чувство усталости мышц ни сразу после выполнения приседаний, ни в более поздние сроки.

3. "Коллаген увеличивает силу мышц через 48 ч после выполнения приседаний". Авторы приводят числовые данные в аннотации, в табл. 5 и на рис. 5: средние показатели в группах (2) и (1) составили "85.2 ± 27.8 kg versus 80.5 ± 25.3 kg, p = 0.035". Пересчёт p-value теста Стьюдента дал результат p=0.6, что опровергает вывод авторов. Коллаген значимо не повлиял на силу мышц ни через 48 ч после выполнения приседаний, ни в другие сроки, когда авторы её измеряли (0, 1 и 3 дня).

Особо отмечу, что, просто взглянув на рис. 5, я засомневался в выводах авторов: дисперсия результатов слишком велика, чтобы говорить о значимом отличии средних.

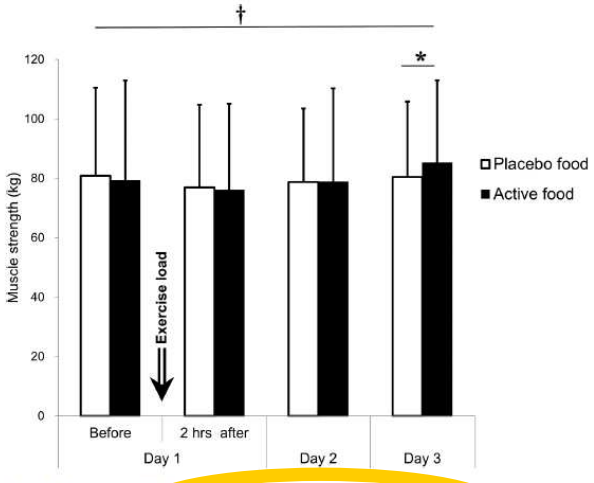


Figure 5. Muscle strength… maximum knee extension force was evalua… ing a leg muscle strength–measuring ch… The active group: n = 18; the placebo group: n = 18. … p < 0.05 for an interaction effect by the li… model analysis. *: p < 0.05 by Sidak's multiple … parison test. Before: before the exercise load, Just after: just … after. 2 hours after the exercise load.

Авторы используют сложную схему проведения исследований, в которой каждый испытуемый в конечном итоге получал и плацебо, и коллаген, но в разном порядке (см. следующий рис. Figure 1). То есть людей, получавших плацебо (когда-либо), было 18, и

людей, получавших коллаген (когда-либо), было 18 - это одни и те же люди (см. выделенный фрагмент на рис. 5). Эта запутанность в терминах позволила авторам "мухлевать" с объёмами выборки, утвердая, что в группу плацебо входило 18 человек, и в группу коллагена входило 18 человек. Объём выборки сильно влияет на p-value: чем больше выборки, тем больше мы можем быть уверены, что отличия в средних не случайны даже при высоких дисперсиях.

Мне представляется, что только первая серия экспериментов, которая названа "First period", должна быть проанализирована для оценки роли коллагена, так как во второй серии влияние коллагена исключить невозможно, а "Washout period" не обеспечивает "вымывание" принятого набора аминокислот из организма. Пересчёт p-value для объёмов выборок 8 и 10 привёл, как и ожидалось, к ещё большим значениям показателя p.

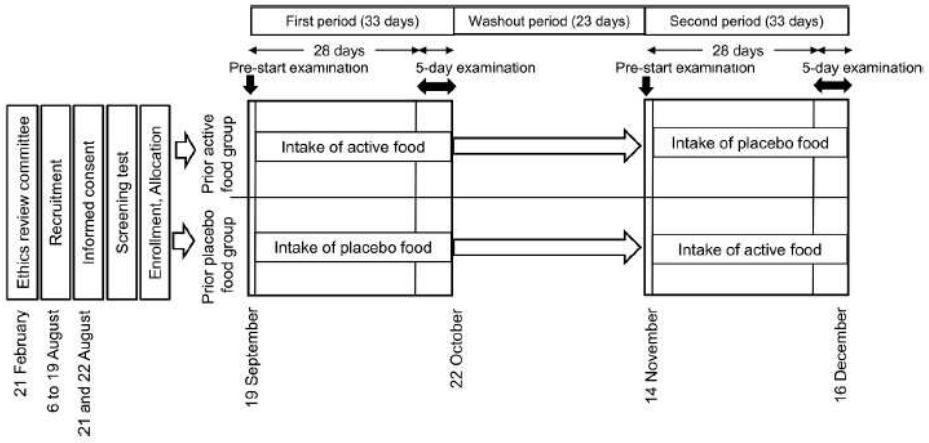


Figure 1. Schedule of the clinical trial. This clinical trial was carried out from 21 August to 16 December 2020. Each intervention lasted for 33 days, with the main examinations conducted during the last 5 days. On day 1 of the 5-day examination in each period, participants performed the same set number of bodyweight squats as on the screening-test day.

Прочие полученные результаты, которые не педалируются

Авторы получили множество результатов, которые говорят о бесполезности коллагена. Тем не менее, их не упоминают в аннотации, а лишь показывают на графиках. Для полноты картины приведём их формулировки.

Коллаген значимо не отличается от плацебо по влиянию на боль в мышцах:
через 2 ч после нагрузки,
наутро после нагрузки,
через день после нагрузки,
через 2 дня после нагрузки,
через 3 дня после нагрузки,
через 4 дня после нагрузки;

коллаген значимо не отличается от плацебо по влиянию на чувство усталости в мышцах:
сразу после нагрузки,
через 2 ч после нагрузки,
наутро после нагрузки,
через день после нагрузки,
через 2 дня после нагрузки,
через 3 дня после нагрузки,
через 4 дня после нагрузки;

коллаген значимо не отличается от плацебо по влиянию на силу мышц:
через 2 ч после нагрузки,
через день после нагрузки,
через 2 дня после нагрузки;

коллаген значимо не отличается от плацебо по влиянию на объём движений в тбс:
через 2 ч после нагрузки,
через день после нагрузки,
через 2 дня после нагрузки;

коллаген никак не влияет ни на один показатель шкалы SF-8, измеряющей общий уровень качества жизни:
физические функции, повседневная активность, телесная боль, общее здоровье, жизненная энергия, социальное функционирование, эмоциональные проблемы, психологические проблемы, итог по телесному здоровью, итог по психическому здоровью.

Выводы

Результаты авторов, вынесенные в аннотацию, не подтвердились. Коллаген ничего не улучшил, хотя и не ухудшил, по сравнению с плацебо. Выявлены противоречия в данных и тенденциозный отбор результатов для аннотации.

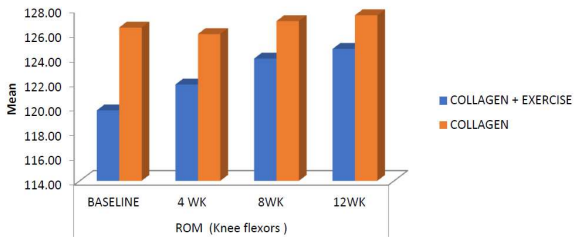
11. Статья [13]

В исследовании приняли участие 48 человек, занимавшихся физкультурой, но не спортом, в возрасте 18-55 лет, с жалобами на боль или тугоподвижность коленей. После обследования им был поставлен диагноз "ранний остеоартрит". Они были разделены на 3 группы: 1 (ColEx) 17 человек получали коллаген и занимались фитнесом; 2 (Col) 17 человек получали коллаген и НЕ занимались фитнесом; 3 (Ex) 16 человек занимались фитнесом и НЕ получали коллаген. Фитнес включал силовые упражнения на мышцы ног, растяжку и велотренажер. Исследователи оценивали боль в коленях (опросник VAS), функцию коленных суставов (опросник KOOS), силу и объём движений в коленях.

Анализ результатов статьи

1. "Есть существенная разница между объёмом движений в коленях по данным для групп Col и Ex через 12 недель после начала исследования" ("The between-group analysis for knee ROM revealed a significant difference (p = 0.022) in the Col vs. Ex group at 12 weeks").

Рассмотрим рис. 1: показано среднее значение объёма движений в градусах в группах ColEx и Ex в разные моменты времени.



Приём коллагена не меняет объём движений. В группе ColEx объём движений рос, отсюда вывод: объём движений рос благодаря упражнениям, а не коллагену. Это

подтверждают и авторы в тексте, хотя данные для группы Ex на гистограмму не были вынесены. Таким образом, вывод правильный, но авторы почему-то "забыли" указать, что сравнение не в пользу приёма коллагена.

2. "Сила сгибателей и разгибателей коленей и показатели шкалы KOOS существенно выросли по данным для групп Ex и ColEx ($p < 0.05$) через 12 недель после начала исследования" ("The knee flexor and extensor strength and the KOOS scores improved considerably in the Ex and the ColEx group ($p < 0.05$) at 12 weeks").

Это правда, но авторы почему-то "забыли" указать, что в группе Col изменений не было. Приведём для примера данные таблицы 1 для показателя "боль в покое":

Table 1. Within-group difference comparison of pain outcomes using the VAS scale and KOOS—functional outcomes among the three groups over time, i.e., baseline, 4 weeks, 8 weeks, and 12 weeks, along with corresponding *p*-values to indicate statistical significance. * A *p*-value of <0.05 is considered statistically significant. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$, wherein the *p* values are compared to the baseline score.

Outcome	Time	ColEx	Col	Ex	*p*-Value ColEx	*p*-Value Col	*p*-Value Ex
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	($p < 0.05$)	($p < 0.05$)	($p < 0.05$)
VAS on rest	Baseline	3.05 ± .649	3.26 ± .628	2.94 ± .769			
	4 WK	2.63 ± 1.802	2.79 ± 1.437	2.38 ± 1.544	0.119	0.008 **	0.007 **
	8 WK	± 1.349	± 1.504	± 1.204	0.0001 ****	0.0001 ****	0.0001 ****
	12 WK	0.37 ± .597	2.00 ± 1.291	0.56 ± .629	0.0001 ****	0.0001 ****	0.0001 ****

Здесь жёлтым обведены данные на старте исследования (средние значения довольно близки), а красным - данные через 12 недель. Чем выше показатель VAS, тем сильнее боль. Видно, что в группах ColEx и Ex значения упали намного ниже, чем в группе Col. Таблица 1 позволяет сделать тот же вывод для всех шкал боли VAS и опросника KOOS.

3. "Упражнения улучшили показатели боли, силу мышц и функцию коленного сустава у пациентов с ранним остеоартритом; представляется, что добавление коллагена усиливает клинически благоприятную роль упражнений" ("Exercise therapy improved pain, strength and function in subjects with EOA, whereas the association of collagen seems to have accentuated the effects of exercise in bringing about clinical improvements").

Проанализируем, что меняет добавление коллагена, если пациент выполняет упражнения. Для этого сравним данные для групп пациентов ColEx и Ex. В статье приведены соответствующие данные (табл. 3, p-value, 12 недель), но значение p показывает, есть ли значимые отличия между средними в группах, без указания, какая из групп лучше, если отличия значимы. Мы провели более детальный анализ табл. 1, 2 и 3, вот результаты. Напомним, что значение p-value<0.05 говорит о значимости отличий средних, а p-value>0.1 - о близости средних.

Показатель	ColEx < ? > Ex	p-value	Вывод: коллаген...
Боль в покое	<	1	Бесполезен
Боль при нагрузке	>	0.023	Вреден! Усиливает боль
Повседневная активность	<	1	Бесполезен
Боль	<	1	Бесполезен
Качество жизни	<	1	Бесполезен
Спорт	<	1	Бесполезен
Выраженность симптомов	<	1	Бесполезен
Объём движений	<	0.983	Бесполезен
Сила сгибателей	<	1	Бесполезен
Сила разгибателей	<	1	Бесполезен

Представляется, что приведённая крайне осторожная формулировка авторов является сознательной ложью. Результаты из таблиц 1-3 статьи говорят, что по всем показателям, кроме одного, коллаген ничего не меняет, если пациент занимается ЛФК, а по показателю "боль при нагрузке", наоборот, значимо ухудшает состояние больного.

Выводы

Неутешительны. В случаях, когда одни упражнения были лучше, чем один коллаген, авторы осмелились только лишь упомянуть, что различия найдены. В случаях, когда во всех группах наблюдался прогресс, авторы "забыли" посчитать, во сколько раз эффект коллагена слабее эффекта упражнений. Ну а в случае боли в коленях при нагрузках авторы выяснили, что коллаген вносит некий вклад, но не стали излишне заострять внимание на том, что он негативный. Мой вывод: коллаген показал свою бесполезность во всех проанализированных случаях и по всем показателям, а для боли в коленях выявлена его отрицательная роль.

12. Статья [14]

В исследовании приняли участие 115 человек, ведущих достаточно активный образ жизни, в возрасте 30-65 лет, с жалобами на боль в коленях, с ранее установленным диагнозом "остеоартрит". Они были разделены на 5 групп: группы 1-4 получали различные добавки с коллагеном в различной дозе; группа 5 получала плацебо. Исследователи использовали опросник WOMAC (0 - нет жалоб), шкалу боли (0 - нет боли), опросник качества жизни (QoL, 0 - худший балл), врачебный опросник PICS (0 - нет изменений на R-снимках, + / -- - позитивные / негативные изменения, субъективная оценка врача), биохимический анализ крови на остеоартрит CTX-II (возрастает при прогрессировании болезни), тест MOAKS (состояние коленей на снимках МРТ). Пациенты могли использовать "SOS-препараты" (любые, в том числе НПВС), требовалось только сообщать исследователям частоту приёма и дозу препаратов.

Как и в статье [10], проблема этого исследования в неконтролируемом влиянии НПВС на все результаты тестов и обследований. Отчет о результатах не содержит никакой информации о фактическом использовании НПВС. Поэтому полученные результаты невозможно отнести к действию коллагена.

Отметим, что НПВС упомянуты в статье дважды. Первый раз в следующей громоздкой и вычурной фразе во Введении:

"The secondary objectives were to evaluate the safety of high-functional Type J bovine CPs; the usage, dosage, and frequency of SOS (si opus sit (which in latin means - if necessary/as needed) or in general term as save our soul/rescue medication) medication during the treatment period; and to evaluate the subject compliance and satisfaction"	Вторичными задачами были: оценка безопасности коровьего коллагена, [к какому слову относится?] использование, доза и частота SOS (si opus sit (что по-латыни означает - если нужно / при необходимости), или общеупотребительное "спасите наши души" / лекарство спасения) препаратов в течение периода лечения, и оценка приверженности и удовлетворённости пациентов лечением.

и второй раз в Методах:

"The frequency and dosage of SOS medication were monitored" (Отмечали частоту приёма и дозы SOS препаратов).

Выводы

Результаты исследования не позволяют отделить действие коллагена от действия НПВС. Заглавие и аннотация статьи не содержат ни слова об НПВС, что заставляет усомниться в этичности и корректности работы.

13. Статья [19]

Редкий случай: это исследование было поддержано производителем добавки с коллагеном, но его результаты полностью опровергают пользу добавки.

В исследовании приняли участие 167 человек, в возрасте 56-68 лет, с жалобами на боль в коленях, но без системных болезней опорно-двигательного аппарата. Испытуемые готовились к 4-дневному массовому пешему походу, но не совершали его в период исследования. Они были разделены на 2 групп: группа 1 получала добавку с коллагеном; группа 2 получала плацебо. Исследователи использовали опросник KOOS (5 подшкал, баллы по каждой от 0 - максимальные жалобы до 100 - нет проблем), шкалы боли в коленях VAS (0 - нет боли, 100 - максимальная боль) / NPRS (0 - нет боли, 10 - максимальная боль), опросник Lysholm о функции коленей (0 - худший балл, 100 - лучший), биохимический анализ крови на маркеры воспаления и остеоартрита (IL-6, TNF-alpha, MCP-1, CRP, CTX-II, P2CP, CTX, PINP).

Результаты авторов

В обеих группах снизился уровень боли по шкале VAS, но различие между группами было незначимо. Баллы по опросникам KOOS и Lysholm выросли (жалобы уменьшились) также в обеих группах, различие между группами было незначимо. Добавка с коллагеном никак не повлияла на биохимические маркеры воспаления, состояния хрящей и костей.

Выводы авторов

После курса коллагена / плацебо участники из обеих групп сообщали об умньшении боли в коленях, но значимого различия между группами не было найдено. Таким образом, приём добавки с коллагеном в течение 12 недель не уменьшает боль в коленях у здоровых активных людей среднего и старшего возраста.

14. Статья [21]

В исследовании приняли участие 22 мужчины, в возрасте ~20-30 лет, без проблем со здоровьем, не занимавшиеся до этого регулярно силовым спортом и прыжковыми упражнениями. Испытуемые 3 недели выполняли односторонние эксцентрические силовые и прыжковые упражнения на разгибатели колена и получали белковые добавки: 11 человек (группа 1) получали добавку с сывороточным протеином (45 г в день); 11 человек (группа 2) получали добавку с сывороточным протеином (25 г в день) и пептидом коллагена (20 г в день). Исследователи измеряли силовые и функциональные параметры испытуемых, использовали шкалу боли в мышцах (0 - нет боли, 10 - максимальная боль), провели биохимический анализ крови на маркеры разрушения мышц (КФК), воспаления (IL-6) и синтеза коллагена (P1NP). Всего было проведено 17 тренировок и 3 серии тестов: (I) перед 1-й трен., (II) между 1-й и 2-й (через 2 сут после 1-й трен.) и (III) через сутки после 17-й тренировки.

Результаты авторов

В тестах II по сравнению с тестами I силовые и функциональные параметры ухудшились на 10%, а уровень КФК вырос в 2 раза. В тестах III по сравнению с тестами I некоторые силовые и функциональные параметры значимо выросли, а уровень маркера синтеза коллагена (P1NP) значимо вырос. Эти изменения в равной мере касались обеих групп испытуемых. Никаких значимых отличий между группами 1 и 2 найдено не было.

Выводы авторов

Частичная замена сывороточного белка на пептид коллагена, с сохранением общей дозы, не улучшила ни показатели эксцентрического повреждения мышц, ни функциональные показатели при эксцентрических тренировках.

15. Статья [22]

В исследовании приняли участие 90 человек, в возрасте 40-65 лет, с жалобами на боль или тугоподвижность в суставах, не принимавшие обезболивающие препараты. Испытуемые были разделены на 2 группы: 47 человек (группа 1) получали добавку с коллагеном; 43 человека (группа 2) получали плацебо, исследование длилось 8 недель. Использовали опросник WOMAC для оценки боли, подвижности и функции суставов (0 - нет жалоб, 108 - максимальные жалобы; были добавлены 3 доп. вопроса о состоянии кистевых суставов), шкалу VAS для оценки боли (0 - нет боли, 10 - максимальная боль). Всего было проведено 3 серии тестов: (I) в начале исследования, (II) на 4-й неделе и (III) в конце, на 8-й неделе исследования.

Значимость отличия средних между группами оценивали с помощью теста Стьюдента.

Результаты

Приведём таблицы с результатами из статьи.

Table 2. WOMAC overall scores from the baseline to the follow-up weeks.

Time Point	Measurement [1]	Placebo [2]	AVC-H2 [2]	β Coefficient [3]	*p*-Value [4]
		(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(95% CI)	
Baseline	Raw score	30.9 ± 18.5	31.0 ± 15.9	—	0.975
Week 4	Raw score	24.3 ± 17.9	20.3 ± 15.4	—	0.261
	%Δ	−14.3 ± 53.0	−36.9 ± 39.4	−22.6 (−42.0, −3.3)	
Week 8	Score	20.2 ± 18.1	16.3 ± 15.1	—	0.278
	%Δ	−31.0 ± 46.4	−48.6 ± 41.6	−17.7 (−36.1, 0.7) [5]	0.065

[1] Raw score obtained from the WOMAC questionnaire; %Δ calculated as the difference between the baseline and the follow-up score, divided by the baseline score, and presented in percentage format. [2] Two participants were removed from this set of analysis, 1 in each group, both due to an implausible %Δ value. [3] β Coefficient and confidence intervals were obtained from la east squares regression analysis; the values were the AVC-H2 group minus the placebo group. [4] *p*-value was based on one of the following methods, where appropriate: Student's *t*-test for continuous variables with normal distribution; and the Mann–Whitney U test for continuous variables with non-normal distribution. Two-tailed *p*-value a prior was set at 0.05. [5] Significant at 90% CI level (−33.3, −2.1). Abbreviations: AVC-H2, Avicenna's Hydrolyzed Chicken Collagen Type II; CI, confidence interval; SD, standard deviation.

Баллы по тесту WOMAC уменьшились с ~31 до ~20-24 за первые 4 недели и до ~16-20 за все 8 недель. Видим, что сами средние значения в группах 1 и 2 за 8 недель стали отличаться больше, чем на старте. Но насколько значимо это отличие? Обратим внимание

на значения p-value (обведены красным). Как и в других примерах, $p<0.05$ показывает значимое отличие средних. Видим, что $p>0.05$ и даже $p>0.1$ в обоих случаях, что не позволяет говорить о значимости отличий.

Несложно провести аналогичное сравнение средних для всех остальных шкал и подшкал. Копии таблиц приведены ниже.

Table 3. WOMAC sub-score in the pain domain from the baseline to the follow-up weeks.

Time Point	Measurement [1]	Placebo [2]	AVC-H2 [2]	β Coefficient [3]	*p*-Value [4]
		(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(95% CI)	
Baseline	Raw score	7.0 ± 4.1	6.4 ± 3.6	—	0.300
Week 4	Raw score	4.9 ± 3.8	4.3 ± 3.4	—	0.419
	%Δ	−6.5 ± 125.3	−29.5 ± 58.8	−23.0 (−63.3, 17.3)	
Week 8	Score	4.1 ± 4.1	3.4 ± 3.3	—	0.362
	%Δ	−31.4 ± 73.3	−45.8 ± 48.7	−14.4 (−40.2, 11.4)	0.283

Table 4. WOMAC sub-score in the stiffness domain from the baseline to the follow-up weeks.

Time Point	Measurement [1]	Placebo [2]	AVC-H2 [2]	β Coefficient [3]	*p*-Value [4]
		(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(95% CI)	
Baseline	Raw score	4.4 ± 2.2	4.9 ± 1.8	—	0.243
Week 4	Raw score	3.7 ± 2.3	3.2 ± 2.1	—	0.263
	%Δ	−4.5 ± 68.1	−33.2 ± 44.1	−28.6 (−52.3, −5.0)	
Week 8	Score	3.1 ± 2.1	2.7 ± 2.0	—	0.274
	%Δ	−15.7 ± 69.8	−42.6 ± 44.0	−26.9 (−51.0, −2.9)	0.054

Table 5. WOMAC sub-score in the difficulty in physical activities domain from the baseline to the follow-up weeks.

Time Point	Measurement [1]	Placebo [2]	AVC-H2 [2]	β Coefficient [3]	*p*-Value [4]
		(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(95% CI)	
Baseline	Raw score	20.1 ± 13.0	19.8 ± 11.7	—	0.934
Week 4	Raw score	16.0 ± 12.9	12.8 ± 11.0	—	0.220
	%Δ	−12.9 ± 58.0	−40.2 ± 39.7	−27.3 (−48.0, −6.6)	
Week 8	Score	13.1 ± 12.9	10.2 ± 10.4	—	0.259
	%Δ	−30.4 ± 51.7	−49.4 ± 47.8	−19.0 (−39.9, 1.9) [5]	0.079

Table 6. VAS pain assessment scale from the baseline to the follow-up weeks.

Time Point	Measurement [1]	Placebo [2]	AVC-H2 [2]	β Coefficient [3]	*p*-Value [4]
		(Mean ± SD)	(Mean ± SD)	(95% CI)	
Baseline	Raw score	5.2 ± 1.4	5.4 ± 1.3	—	0.624
Week 4	Raw score	3.6 ± 2.1	2.8 ± 1.8	—	0.058
	%Δ	−32.4 ± 30.9	−44.8 ± 34.8	−12.4 (−26.1, 1.3) [5]	
Week 8	Score	2.9 ± 2.2	2.2 ± 1.8	—	0.091
	%Δ	−43.7 ± 35.0	−56.2 ± 33.6	−12.4 (−26.7, 1.8) [6]	0.092

Видим, что $p>0.05$, а во всех таблицах, кроме последней, $p>0.1$ в обоих случаях. Итак, данные не позволяют говорить о значимости отличий.

Выводы

Когда различия между группами оказались незначимыми, авторы воспользовались "незаконным" приёмом при анализе данных - перешли к относительным величинам.

Авторы провели новое сравнение уже не для самих баллов по шкалам, а для их изменений относительно стартовых значений для данного человека. Хотя педалируемые результаты из аннотации статьи формально и были получены, они не имеют клинического значения.

Все отличия изменений средних "сырых" баллов между группами оказались статистически незначимы. Неэтичное поведение авторов данной проплаченной статьи заключается ещё и в том, что они не упомянули об этом факте в аннотации.

16. Статья [33]

В исследовании приняли участие 12 мужчин, в возрасте ~20-30 лет, без проблем со здоровьем, занимавшиеся до этого регулярно высокоинтенсивными силовыми тренировками 2-3 раза в неделю. Исследование длилось 7 недель. Испытуемые выполняли определённые протоколом силовые упражнения на разные мышцы и получали белковые добавки: 6 человек (группа 1) получали добавку с сывороточным протеином; 6 человек (группа 2) получали добавку с коллагеном. Исследователи измеряли силовые и функциональные параметры испытуемых, использовали шкалу боли в мышцах (0 - нет боли, 100 - максимальная боль). Всего было проведено 2 недельные серии по 4 тренировки и 3 серии тестов: (I) перед 1-й трен., (II) в конце 1-й недели тренировок и (III) в конце 2-й недели тренировок.

Результаты и выводы авторов

После периодов интенсивных тренировок, функциональные и силовые показатели уменьшались на 4–24 %. Восстановление силы мышц, аэробных и анаэробных показателей работоспособности не зависит от типа протеина в добавке.

17. Статья [35]

В исследовании приняли участие 154 человека, в возрасте ~30-70 лет, без артрита/артроза, но с жалобами на боль в коленных и/или тб суставах. Исследование длилось 12 недель. Испытуемые были разделены на 2 группы: 74 человека (группа 1) получали добавку с коллагеном; 80 человек (группа 2) получали плацебо. Исследователи использовали шкалу боли / тугоподвижности / функциональных ограничений (1 - нет жалоб, 100 - максимальные жалобы) и оценивали жалобы на суставы в покое и при нагрузке. Опросники заполняли дважды: до начала приёма добавок и после 12 недель. Всего оценивали 17 параметров.

Результаты

Авторы сравнивают средние значения всех параметров между группами и приводят p-value и показатель d размера эффекта. Из 17 исследованных параметров, статистически значимо отличались ($p<0.05$) лишь 5, а из этих пяти имел хотя бы минимальную клиническую значимость (напомним, что её уровень принимают равным 0.37) - 1. Этот параметр - боль при стоянии на коленях, по оценке самих испытуемых.

Вспомнив, что минимальная клиническая значимость требуется не только от самого значения ES=d, но и от всего его доверительного интервала [CImin, CImax], вычислим $CImin = d - 2\sigma_{ES} = 0{,}146 > MCID = 0.37$. Итак, боль при стоянии на коленях уменьшилась клинически незначимо.

Выводы

Авторы не сочли нужным приводить в аннотации выводы, которые следуют из их результатов. Мы же сделаем эту работу и перечислим эти выводы здесь.

Боль в покое по оценке врача в группах коллагена и плацебо отличалась клинически незначимо.

Боль при ходьбе по оценке врача в группах коллагена и плацебо отличалась клинически незначимо.

Боль после 10 подъёмов по лестнице по оценке врача в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Боль в покое при лежании по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Боль в покое при сидении по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Боль в покое при стоянии по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Боль при ходьбе по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась незначимо.

Боль при подъёме по лестнице по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась клинически незначимо.

Боль при вставании со стула по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Боль при стоянии на коленях по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась клинически незначимо (неясный эффект, по классификации из [3]).

Боль при переноске тяжёлых сумок по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Тугоподвижность утром по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Тугоподвижность при вставании со стула по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалась статистически незначимо.

Ограничение функции коленей при ходьбе по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалось статистически незначимо.

Ограничение функции коленей при подъёме по лестнице по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалось статистически незначимо.

Ограничение функции коленей при вставании со стула по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалось статистически незначимо.

Ограничение функции коленей при приседании по оценке испытуемого в группах коллагена и плацебо отличалось клинически незначимо.

Комментарии к выводам из аннотации статьи

"Приём 5 г коллагена в течение 12 недель существенно снизил боль в покое ($p = 0.018$) и при ходьбе ($p = 0.032$), по оценке врача."

Да, но эффект оказался клинически незначимым.

"Пациенты, принимавшие коллаген, испытывали существенно меньше боли при подъёме по лестнице ($p = 0.040$) и при стоянии на коленях ($p < 0.001$) по сравнению с группой плацебо."

Да, но эффект оказался клинически незначимым.

"После 12 недель ограничение функций при приседании было существенно меньше в группе коллагена, чем в группе плацебо ($p = 0.014$)."

Да, но эффект оказался клинически незначимым.

"Ежедневный приём 5 г коллагена, кажется, приносит пользу здоровым взрослым людям с ощущением дискомфорта в тб и коленных суставах, уменьшая боль при повседневных занятиях."

Не доказано: эффект коллагена слишком слаб.

18. Статья [43]

В исследовании приняли участие 80 человек, в возрасте ~40-70 лет, с остеоартритом / артрозом тб и/или коленного сустава, с жалобами на боль в пораженных суставах (от 4 баллов из 10 на старте). Исследование длилось 10 недель. Испытуемые были разделены на 2 группы: 40 человек (группа 1) получали добавку с коллагеном; 40 человек (группа 2) получали плацебо. Исследователи использовали шкалу боли VAS и шкалу WOMAC и спрашивали испытуемых о побочных эффектах добавки и о приёме парацетамола. Опросники заполняли 3 раза: в дни 0, 35 и 70.

Пациенты могли использовать парацетамол, требовалось только заполнять дневник приёма препарата и принимать его не более 4 г в день.

Как и в статьях [10, 14], проблема этого исследования в неконтролируемом влиянии НПВС на все результаты тестов и обследований. Отчет о результатах не содержит необходимой информации о фактическом использовании НПВС. Не указано даже, сколько пациентов в принципе принимали парацетамол. Поэтому полученные результаты невозможно отнести к действию коллагена.

Выводы

Результаты исследования не позволяют отделить действие коллагена от действия парацетамола.

19. Статья [52]

В исследовании приняли участие 250 человек, в возрасте ~40-70 лет, с остеоартритом / артрозом коленного сустава, с жалобами на лёгкую боль в пораженных суставах (от 30 до 50 баллов из 100 на старте). Исследование длилось 6 мес. Испытуемые были разделены на 2 группы: 126 человек (группа 1) получали добавку с коллагеном; 124 человека (группа 2) получали плацебо. Исследователи использовали шкалу боли VAS, шкалу WOMAC, опросник SF-36 об общем состоянии здоровья и спрашивали испытуемых о потреблении

мяса и о приёме парацетамола. Опросники заполняли 3 раза: на старте исследования, затем через 3 и 5 месяцев.

Пациенты могли использовать парацетамол, данных о фактическом его приёме в тексте нет.

Как и в статьях [10, 14, 43], проблема этого исследования в неконтролируемом влиянии НПВС на все результаты тестов и обследований. Отчет о результатах не содержит никакой информации о фактическом использовании НПВС. Не указано даже, сколько пациентов в принципе принимали парацетамол. Поэтому полученные результаты невозможно отнести к действию коллагена.

Заметим, что авторы этой статьи различными способами нарушали этику исследований. Я уже сказал, что они скрыли информацию о фактическом использовании НПВС. Более того, они попытались сделать фразу о разрешении использовать парацетамол малозаметной, поместив её в середину абзаца, посвященного дозам коллагена, после обширного перечня ссылок на источники:

Patients were randomly assigned to receive either 10 g CH or a matching amount of placebo (lactose) for once-daily administration dissolved in a liquid of the patient's choice. The 10 g dose was based on the scientific literature data of previous OA clinical studies (Krug 1979; Oberschelp 1985; Seeligmuller and Heppel 1989; Adam 1991; Beucker et al. 1996; Mc Carthy et al. 2000; Moskowitz 2000; Zuckley et al. 2004; Carpenter et al. 2005a; Banzer et al. 2006; Bello and Oesser 2006). CH and placebo were provided in pre-sealed, labelled envelopes to ensure randomization. Pain rescue medication consisted of 500 mg tablets of paracetamol, and the use of 3 g paracetamol for 10 or more consecutive days was considered treatment failure. Protocol violation was considered when the investigation project was not followed.

During the 3-month and 6-month visits, the patients were questioned about any AE

Интересно, что в Методах "приём 3 г парацетамола в течение 10 и более дней подряд считали неудачей лечения", но в Результатах информации о случаях такой неудачи нет.

Выводы

Результаты исследования не позволяют отделить действие коллагена от действия парацетамола.

20. Статья [53]

В исследовании приняли участие 30 человек старше 49 лет, с остеоартритом/артрозом коленного сустава лёгкой или умеренной стадии, с жалобами на лёгкую боль в пораженных суставах (более 1 балла из 10 по шкале WOMAC на старте). Пациенты в моменту начала исследования уже были на стабильной противоболевой терапии. Основной задачей исследования было сравнить два режима МРТ с контрастом при визуализации гиалинового хряща коленного сустава. Исследование длилось 24 нед. Испытуемые были разделены на 2 группы: 15 человек (группа 1) получали добавку с коллагеном; 15 человек (группа 2) получали плацебо. Исследователи использовали шкалу боли VAS, шкалу WOMAC и оценивали функцию коленей с помощью тестов ходьбы на 20 м (измеряли время ходьбы) и 10 вставаний со стула (измеряли время, необходимое, чтобы 10 раз встать со стула и сесть без помощи рук). МРТ-обследование проводили 3 раза: на старте исследования, затем через 12 и 24 нед.

Результаты авторов

Все клинические показатели боли и функции коленей не зависели от получаемой добавки.

III. Заключение

Нами не обнаружено ни одной статьи, которая бы достаточно корректно и доказательно обосновала бы клиническую целесообразность применения добавок с коллагеном для здоровья коленей. Влияние коллагена слишком мало отличается от эффекта плацебо. Исследования, проведённые финансово заинтересованными авторами, грешат множеством отступлений от этики получения и представления научных результатов.

Общие методы искажения и некорректного представления результатов

Проведённый анализ статей показал, что их авторы нередко пользуются неэтичными приёмами, которые призваны:

1) сделать нежелательную информацию второстепенной, затушевать ненужные подробности,

2) выделить и усилить желательную информацию, сделав незначительные изменения более рельефными,

3) исказить общие результаты работы с помощью использования неподходящих методов анализа данных.

Вот, возможно, неполный, перечень таких приёмов с указанием источников.

1. Если эффект препарата хотя бы немного сильнее эффекта плацебо, презентовать эффект только препарата, забыв о доле плацебо-эффекта [1, 4, 35]

2. Если первичные данные (межгрупповой анализ баллов по шкале опросника после приёма препарата) показали "неинтересный" результат, конструировать из них вторичные данные в надежде получить требуемый результат (анализировать абсолютные изменения баллов, относительные изменения баллов...) [2, 19, 22]

3. Афишировать изменение средних, игнорируя его статистическую незначимость [9, 11]

4. Выборочно педалировать позитивные результаты с игнорированием (большей) части негативных результатов [2, 9, 11, 13, 35]

5. Афишировать статистически значимое изменение средних, игнорируя его клиническую незначимость [35]

6. Не использовать анализ "силы эффекта" (effect size, Cohen d и проч.), чтобы не прийти к выводу о клинической незначимости изменений [11]

7. В обзорах: педалировать слабо доказанные результаты как основные результаты обзора [3]

8. Некорректная визуализация данных:

1) откладывать стандартные отклонения только в одну, нужную авторам сторону [4]

2) подчёркивать незначительные изменения, используя шкалу не от 0 [9]

3) отображать только средние без стандартных отклонений [43]

4) расположить столбцы гистограммы так, чтобы затруднить нежелательное визуальное сравнение одних столбцов и облегчить сравнение других [19].

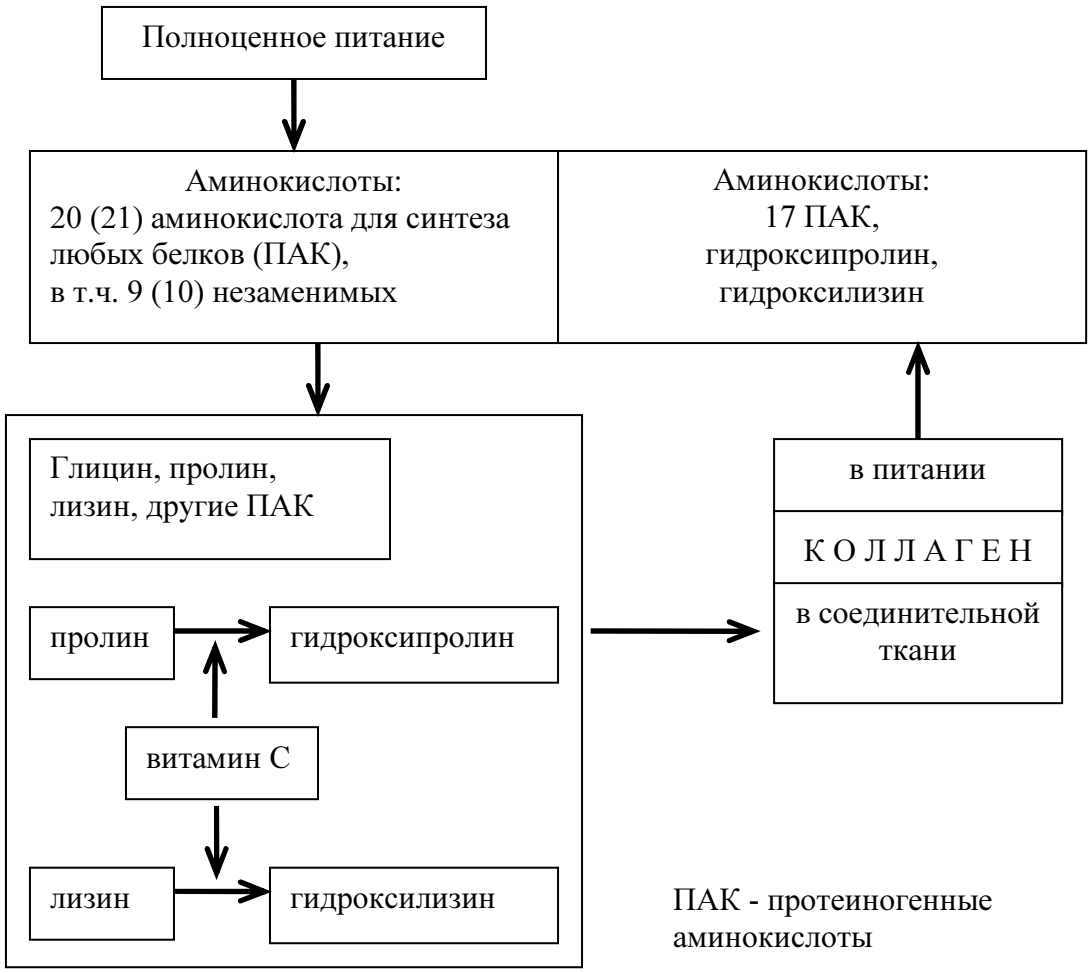
9. Спрятать "нежелательную" фразу в большом абзаце среди обилия посторонних фраз и данных [52]

10. Разделить "нежелательную" фразу на две части, вставив в середину словесный мусор [14]

Виды коллагена, попавшие в данный обзор

undenaturated type II collagen derived from chicken sternum cartilage	[1,3]
collagen hydrolysate	[2,3,52,53]
collagen peptides	[4,9]
bovine collagen protein hydrolysate	[7]
collagen peptides isolated from pork skin	[10]
collagen peptides isolated from bovine bone	[10]
fish-derived collagen peptides	[11]
bovine collagen peptides	[14]
bovine hide hydrolyzed collagen (Peptan(R))	[19,21,33]
hydrolyzed chicken collagen type II	[22,43]
porcine type I collagen	[35]

Схема синтеза и расщепления коллагена



Эта схема показывает, что для синтеза коллагена достаточно полноценного питания, которое обеспечивает человека всеми незаменимыми аминокислотами и витамином С. Хотя коллаген и содержит большой процент специфических аминокислот, которых практически нет в иных продуктах, он постоянно синтезируется в организме даже при их отсутствии в рационе.

Об авторе

Сергей Федорович Правдин - магистр математики и компьютерных наук, кандидат физико-математических наук (РФ), доктор естественных наук по направлению "физика" (Бельгия). Работает в Институте математики и механики УрО РАН зав. сектором математического моделирования в кардиологии, в Уральском федеральном университете - научным сотрудником научной лаборатории математического моделирования в физиологии и медицине.

Теоретический курс прикладной статистики прослушал в бакалавриате. Опыт исследований в области прикладной статистики в медицине приобрёл во время учёбы в магистратуре; магистерская диссертация была посвящена статистическому моделированию результатов эксимер-лазерных рефракционных операций на глазах.

Домашняя страница http://sfpravdin.uran.ru