

Системное воспаление и остеоартрит позвоночника (фасеточный синдром). Противовоспалительная и обезболивающая эффективность инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ® БИО

Результаты исследования

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва

И. М. Шугурова, канд. биол. наук, ИМГ РАН, г. Москва

Патологические изменения фасеточных суставов (ФС) позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения являются одной из причин острой и хронической неспецифической боли в спине и диагностируются у 15–66 % пациентов с болевым синдромом различной степени тяжести, локализации и продолжительности [1, 2].

ФАСЕТОЧНЫЙ СИНДРОМ

Фасеточный синдром (от фр. *facette* — малая поверхность; синонимы: спондилоартрит, спондилоартропатия, остеоартрит или остеоартроз ФС) — это симптомокомплекс с выраженной болью в нижней части спины, источником которой являются повреждения структурных компонентов межпозвоночных (фасеточных, апофизеальных, дугоотростчатых) суставов. ФС — истинные синовиальные суставы, они анатомически и функционально отличаются от фиброно-хрящевого соединения межпозвоночного диска (рис. 1). Структурными компонентами ФС являются фиброзная капсула, синовиальная мембрана, хрящ, а также околосуставные костные и мышечные ткани.

В большинстве случаев боль в ФС возникает как результат воздействия стресс-факторов и многолетней микротравматизации, связанной с неоптимальным объемом движений в суставах и повышением нагрузки на них вследствие дегенерации межпозвоночных дисков. Постепенно до 70 % нагрузки переходят



Рис. 1. Фиброно-хрящевые соединения межпозвоночных дисков и истинные синовиальные дугоотростчатые суставы.

с диска на суставы, вызывая синовит с накоплением жидкости, растягивание капсулы сустава, подвывихи в нем, эрозию и деструкцию хряща. Дальнейшая дегенерация в совокупности с микротравмами и перегрузками приводит к околосуставному фиброзу, формированию остеофитов и, в итоге, к практически полной потере хряща (рис. 2) [3–5].

РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ФАСЕТОЧНОГО СИНДРОМА

Результаты молекулярно-биологических исследований свидетельствуют о том, что параллельно с дегенеративными изменениями в ФС протекают воспалительные процессы, вклад которых в клини-

ческую картину фасеточного синдрома значителен, так как именно патологически измененный хрящ и синовиальная оболочка продуцируют провоспалительные цитокины. А возникновение боли связано с противовоспалительным ответом, в который вовлекаются простагландины, оксид азота и цитокины — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкины (ИЛ) различных подтипов.

В 2024 г. в журнале «Biomedicine and Pharmacotherapy» Xia Q. и соавт. опубликовали обзор «Progress in the Molecular Mechanisms of Intervertebral Disc Degeneration», в котором особое место было отведено новейшим данным о критической роли воспалительных факторов в патогенезе хронической неспе-

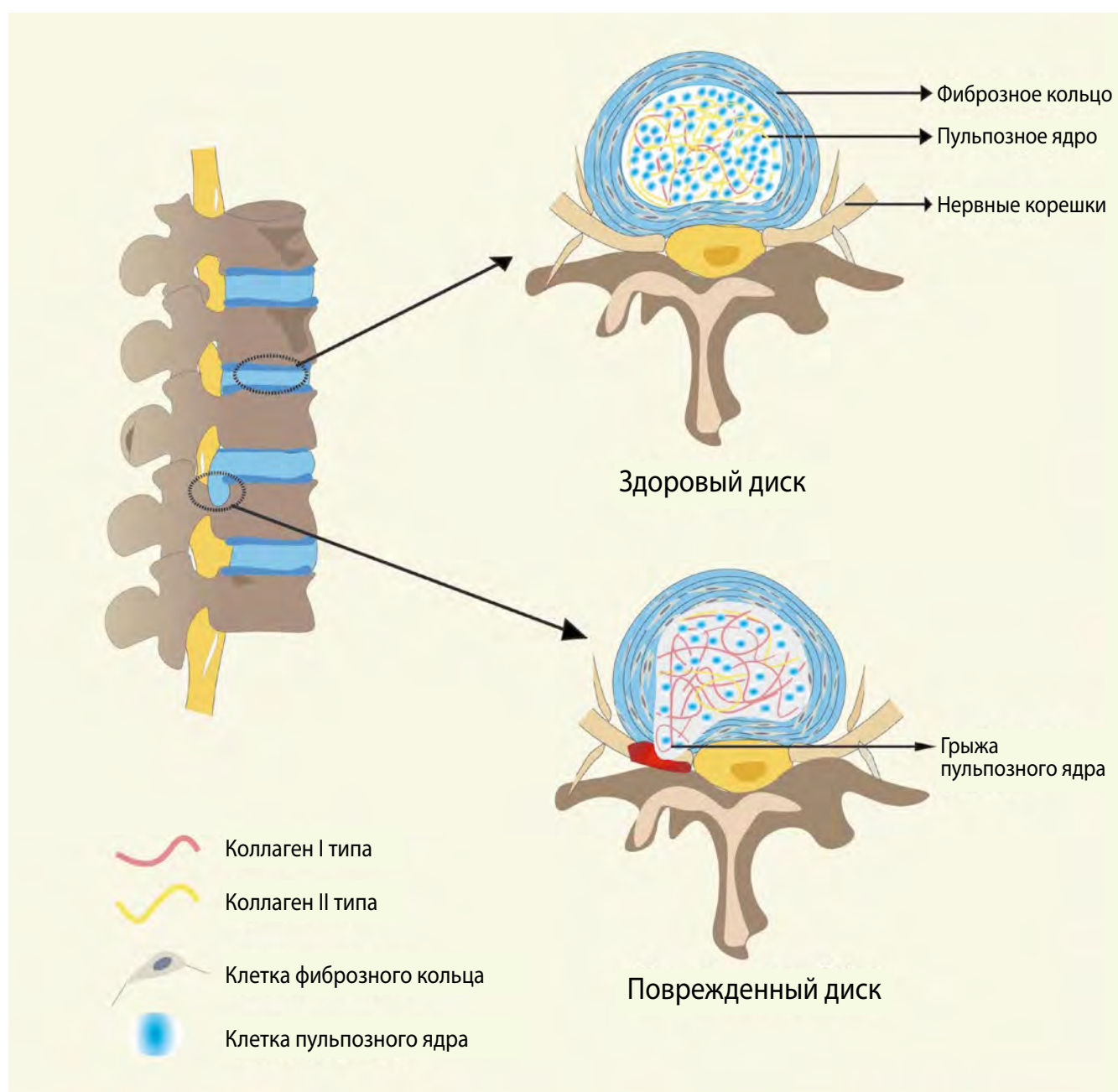


Рис. 2. Структурные изменения в поврежденном хряще по сравнению с нормой [3–5].

цифической боли в спине [5]. Авторами обзора было отмечено, что повышенная экспрессия практически всех подтипов интерлейкинов наблюдается в дегенерированных тканях диска, причем уровень ИЛ-1 увеличивается синхронно с усугублением тяжести процесса дегенерации. ИЛ-1, охватывающий подтипы ИЛ-1 β и ИЛ-1 α , выступает в качестве основного воспалительного медиатора деструкции диска. ИЛ-1 признан критически важным фактором воспаления и экспрессируется активированными моноцитами, макрофагами и фибробластами. Провоспалительные цитокины нарушают клеточное равновесие внеклеточного матрикса, способствуя синтезу и повышенной активности матриксных металлопротеиназ, ферментов, разрушающих матрикс [6, 7]. Универсальный цитокин ФНО- α стимулирует воспалительные реакции и усиливает боль, и его концентрация коррелирует со степенью дегенерации диска [8]. Сигнальный путь универсального ядерного фактора транскрипции NF- κ B (nuclear factor κ B) также имеет решающее значение в регуляции синтеза воспалительных медиаторов — аномальная регуляция NF- κ B фиксируется в поврежденных дисках [9]. Сигнальный путь митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК), включающей серин / треониновые фосфотрансферазы, играет важную роль в преобразовании внешних стимулов в различные внутриклеточные реакции. Этот путь активируется связыванием факторов роста, провоспалительных цитокинов с рецепторами клеточной поверхности, которые, в свою очередь, передают сигналы нижестоящим эффекторам в ядре, влияя на такие процессы, как воспаление, клеточная дифференцировка, пролиферация и апоптоз [10, 11].

Все вышеописанные молекулярно-биологические механизмы приводят к хроническому воспалению, которое вызывает необратимые структурные и биохимические изменения в межпозвоночных дисках, завершаясь гибелью клеток пульпозного ядра и прогрессированием дегенерации диска [6, 7]. Необходимо отметить, что механизмы воспалительно-дегенеративно-дистрофического процесса в ФС позвоночника соответствуют типичному патогенезу остеоартрита крупных суставов. Также есть предположение, что цитокины, вырабатываемые в синовиальной оболочке суставов, могут распространяться и на корешки близлежащих нервов, приводя к возникновению симптомов, характерных для радикулопатии [12, 13].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФАСЕТОЧНОМ СИНДРОМЕ

Учитывая новейшие молекулярно-биологические данные о роли воспаления в патогенезе остеоартрита позвоночника (фасеточный синдром), включение

в комплексную терапию пациентов с неспецифической болью в спине препаратов группы SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) является клинически обоснованным. Так как структурно-модифицирующее действие препаратов этой группы реализуется за счет инактивации провоспалительного транскрипционного фактора NF- κ B, то на фоне терапии происходит торможение воспалительных реакций. Также под влиянием компонентов препаратов группы SYSADOA наблюдается процесс ингибирования представителей семейства металлопротеинкиназ MMP1, MMP3, MMP16, MMP24, разрушающих внеклеточный матрикс [15].

Среди представителей данной группы препаратов отличительными характеристиками обладает биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы (препарат АМБЕНЕ® БИО). АМБЕНЕ® БИО является комплексным препаратом, обладающим биорегуляторной активностью за счет наличия в составе низкомолекулярных хондропептидов, а также включения необходимых аминокислот, важных для синтеза внеклеточного матрикса и поддержания основы волокнистого хряща межпозвоночного диска (в том числе глицина и пролина) [15]. Наличие минералов и органических ионов в составе АМБЕНЕ® БИО обеспечивает поддержание биохимических процессов, происходящих в тканях диска [15]. Выверенный состав АМБЕНЕ® БИО, высокая степень очистки и антигиалуронидазная активность обуславливают активацию восстановительных процессов в тканях хряща [16, 17].

На фоне применения препарата АМБЕНЕ® БИО уменьшается боль и воспаление, замедляется процесс дегенерации межпозвоночного диска, восстанавливается цитоархитектоника суставного хряща [18]. Клиническая эффективность препарата АМБЕНЕ® БИО в комплексной терапии неспецифической боли в спине и при различных патологических состояниях, которые сопровождаются процессом дегенерации позвоночных дисков, подтверждена результатами отечественных исследований [19–20].

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ И ОБЕЗБОЛИВАЮЩАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АМБЕНЕ® БИО. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2023–24 гг. на базе 15 клинических центров в различных городах России было проведено открытое проспективное многоцентровое исследование эффективности терапии хондропротектора АМБЕНЕ® БИО у пациентов с хронической неспецифической болью в спине. В исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 30 до 65 лет

Таблица 1. Характеристика распределения пациентов по тяжести боли по визуальной аналоговой шкале

| Визит | Нет боли (0-4) | Слабая (5-44) | Умеренная (45-74) | Сильная (75-100) | Тест Бхалпара, p-value* |
|-------|----------------|---------------|-------------------|------------------|-------------------------|
| 1 | 0 | 0 | 60 | 0 | |
| 2 | 3 | 53 | 4 | 0 | <0,0001 |
| 3 | 31 | 29 | 0 | 0 | <0,0001 |
| 4 | 46 | 14 | 0 | 0 | <0,0001 |

* Критерий статистической значимости изменения состава групп по силе боли между скринингом и визитами

Таблица 2. Анализ обезболивающей эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО с применением визуальной аналоговой шкалы методами описательной статистики*

| Визит | N | Среднее | Медиана | Мин. | Макс. | Q25 | Q75 | SD | CV | SE |
|-------|----|---------|---------|------|-------|-----|------|-------|--------|------|
| 1 | 60 | 56 | 55 | 45 | 65 | 50 | 60 | 6,04 | 10,78 | 0,78 |
| 2 | 60 | 20,83 | 20 | 3 | 50 | 10 | 30 | 13,81 | 66,29 | 1,78 |
| 3 | 60 | 7,33 | 0 | 0 | 30 | 0 | 12,5 | 9,2 | 125,45 | 1,19 |
| 4 | 60 | 2,68 | 0 | 0 | 20 | 0 | 0 | 5,47 | 203,72 | 0,71 |

* Q25 — первая квартиль 25 % процентиль, Q75 — третья квартиль 75 % процентиль, SD (Standart deviation) — стандартное отклонение, CV (Coefficient of variation) — коэффициент вариации, SE (Standart error) — стандартная ошибка

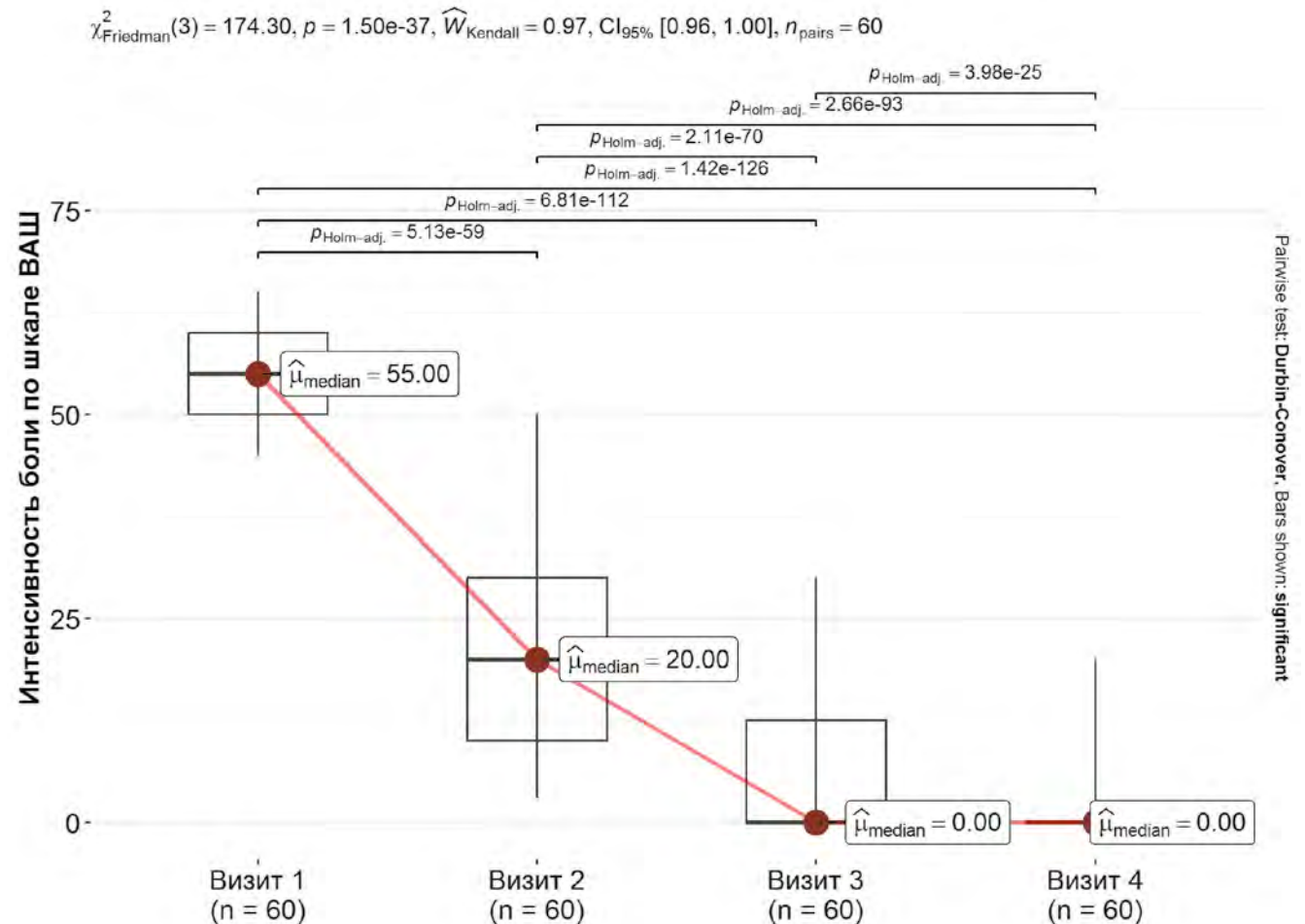


Рис. 3. Изменения значения показателя визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) по визитам*

* Приведены значения непараметрического теста Фридмана и p-value (значение вероятности) парного теста Дарбина — Коновера с поправкой Холма — Бонферрони.

$$t_{\text{Student}}(59) = 19,6, p = 1,76e-27, \hat{g}_{\text{Hedges}} = 2,49, \text{CI}_{95\%} [1,98, 3], n_{\text{pairs}} = 60$$

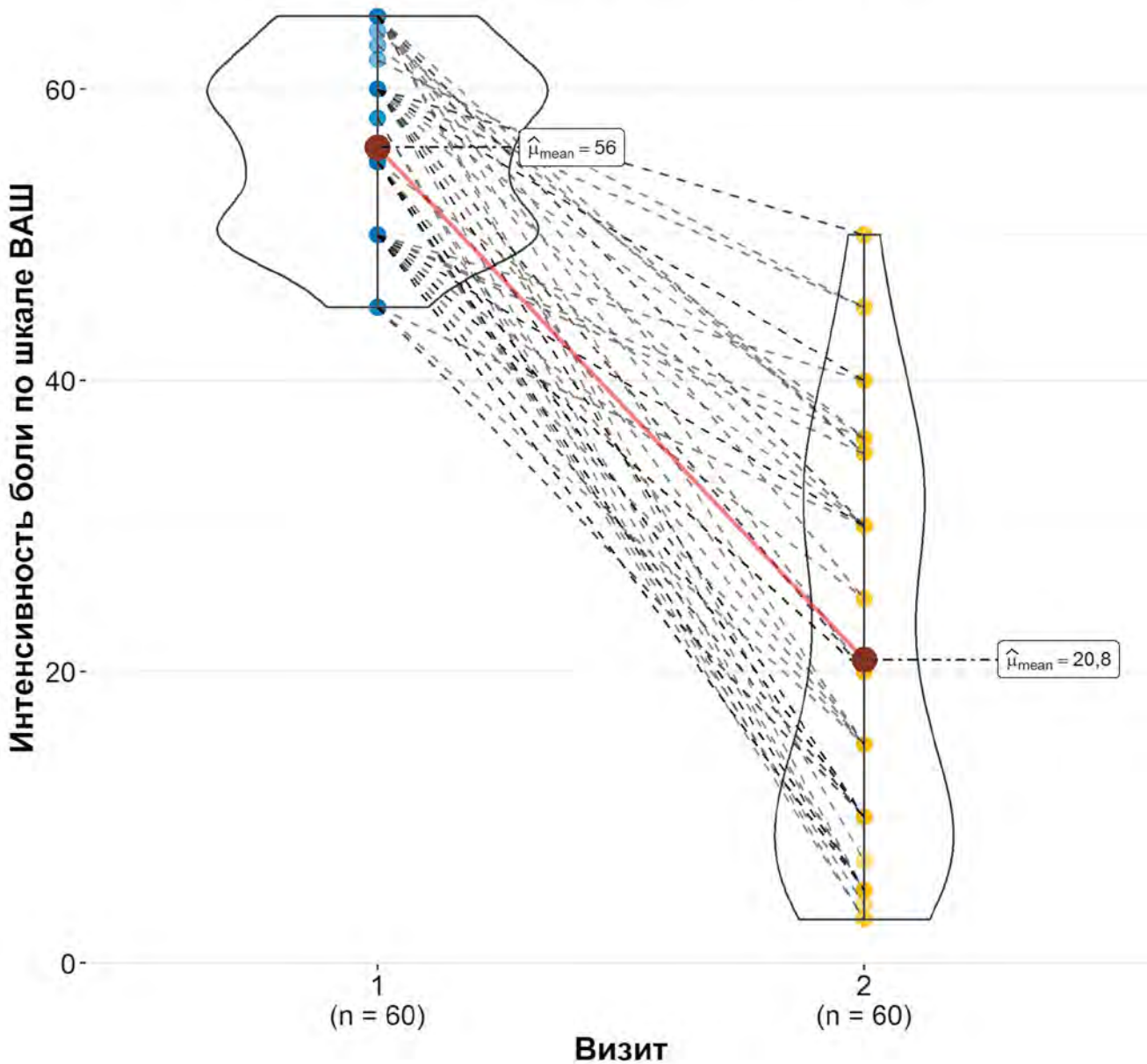


Рис. 4. Выраженное уменьшение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 3 недели после начала приема препарата по сравнению с исходными данными*

* Приведены значения критерия Стьюдента.

с жалобами на хронический болевой синдром в нижней части спины (среднее значение по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) $56 \pm 6,04$ мм).

Основная первичная цель проведенного исследования — оценка снижения уровня боли на фоне комплексной терапии с препаратом АМБЕНЕ® БИО.

В качестве первичной конечной точки использовали средний балл интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале ВАШ в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии по сравнению с исходными данными, полученными во время первого визита.

Дизайн исследования предусматривал формирование одной группы, участникам которой были назначены внутримышечные инъекции препарата АМБЕНЕ® БИО в дозе 0,1 г/ 1 мл по 2 мл однократно через день (10 инъекций) на фоне стандартной медикаментозной терапии, которая могла включать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), миорелаксанты и витамины группы В, а также следующие реабилитационные мероприятия — лечебную физкультуру, дыхательную гимнастику, механотерапию и диетотерапию.

Оценка *первичной конечной точки* при анализе результатов исследования выявила следующие показатели: средний балл интенсивности болевого синдрома по 100 мм шкале в состоянии покоя через 3 недели после начала терапии с включением препарата АМБЕНЕ® БИО демонстрирует клинически и статистически значимое снижение ($p < 0,0001$).

После окончания курса терапии АМБЕНЕ® БИО 93 % пациентов почувствовали выраженное снижение интенсивности боли (ВАШ $20,83 \pm 13,81$), из них у 5 % боль купировалась полностью. Через 3 и 6 месяцев от начала лечения улучшение наблюдалось у 100 % пациентов, а снижение значений показателя ВАШ составляло 87 % и 95 % соответственно, относительно значений от начала терапии.

Основным инструментом в анализе эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО была шкала самооценки боли — ВАШ, использование которой позволило собрать объективные данные об индивидуальных характеристиках болевого синдрома участников исследования. Распределение пациентов по тяжести боли по шкале ВАШ отражено в табл. 1. Анализ полученных данных осуществлялся методами описательной статистики и подтвердил достоверность полученных в результате исследования результатов (табл. 2).

На рисунке 3 представлена диаграмма изменения значения показателя ВАШ от первого до четвертого визитов — приведены значения непараметрического теста Фридмана и p -value парного теста Дарбина — Коновера с поправкой Холма — Бонферрони.

Выводы

На основании приведенных данных обезболивающей и противовоспалительной эффективности препарата АМБЕНЕ® БИО можно сделать следующие выводы:

- наблюдается клинически и статистически значимое снижение значения показателя ВАШ между визитами ($p < 0,0001$);
- ко второму визиту улучшение наблюдается у 93 % пациентов, а средний балл интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ составляет 20,83, то есть 37 % от исходного значения;
- на третьем и четвертом визитах улучшение наблюдается у 100 % пациентов, а снижение значений

показателя ВАШ составляет 87 % и 95 % соответственно, по сравнению со значениями, полученными во время первого визита.



Литература

1. Manchikanti L, Pampati VS, Fellows B, et al. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician*. 1999; 2:59–64.
2. Schwarzer AC, Wang S, Bogduk N, et al. Prevalence and clinical features of lumbar zygapophysial joint pain: A study in an Australian population with chronic low back pain. *Am Rheum Dis*. 1995; 54:100–6.
3. Bogduk N. Lumbar Facet Syndrome. In: Steven D. Waldman SD, ed. *Pain Management*. Philadelphia: W. B. Saunders; 2007. P. 769–76.
4. Varlotta GP, Lefkowitz TR, Schweitzer M, et al. The lumbar facet joint: a review of current knowledge: part 1: anatomy, biomechanics, and grading. *Skeletal Radiol*. 2011; 40 (1):13–23.
5. Xia Q, Zhao Y, Dong H, Mao Q, Zhu L, Xia J, Weng Z, Liao W, Hu Z, Yi J, Feng S, Jiang Y, Xin Z. Progress in the study of molecular mechanisms of intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*. 2024 May;174:116593. doi: 10.1016/j.biopha. 2024.116593. Epub 2024 Apr 15. PMID: 38626521
6. Monchoux M, Forterre S, Spreng D, Karol A, Forterre F, Wuertz-Kozak K. Inflammatory processes associated with canine intervertebral disc herniation *Front. Immunol.*, 8 (2017), p. 1681.
7. Ruiz-Fernández C, Francisco V, Pino J, Mera A, González-Gay M. A. et al. Molecular Relationships among Obesity, Inflammation and Intervertebral Disc Degeneration: are Adipokines the Common Link? *Int. J. Mol. Sci.*, 20 (8) (2019).
8. Guo Y, Li C., Shen B., Zhu Z., Chen X., Hu T., Wu D. Is There Any Relationship between Plasma IL-6 and TNF- α Levels and Lumbar Disc Degeneration? A Retrospective Single-Center Study *Dis. Markers*, 2022.
9. Zhang Y., Zhang Y. S., Li X. J., Huang C. R., Yu H. J., Yang X. X., Wang B. X. Overexpression of miR-150 Inhibits the NF- κ B Signal Pathway in Intervertebral Disc Degeneration through Targeting P2 \times 7, Cells, tissues, organs 207 (3-4) (2019) 165–176.
10. H. J. Zhang, H. Y. Liao, D. Y. Bai, Z. Q. Wang, X. W. Xie MAPK /ERK signaling pathway: a potential target for the treatment of intervertebral disc degeneration *Biomed. Pharmacother.*, 143 (2021), Article 112170
11. Morrison D. K. MAP kinase pathways *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 4.
12. Igarashi A, Kikuchi S, Konno S, Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004 Oct 1; 29 (19):2091-5.
13. Genevay S, Finckh A, Payer M, et al. Elevated levels of tumor necrosis factor-alpha in periradicular fat tissue in patients with radiculopathy from herniated disc. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Sep 1; 33 (19):2041–6.
14. Patrick du Souich. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142 (3):362–74.
15. Заболевания межпозвоночных дисков / Юрген Кремер; пер. с англ.; под общ. ред. проф. В. А. Широкова. — М.: МЕДпресс-информ, 2013. — 472 с.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата АМБЕНЕ® БИО.
17. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию-жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы».
18. Денисов Л. Н. с соавт. «Остеоартрит — аспекты фармакотерапии», *Современная ревматология* № 2, 2018.
19. Кузнецова Е. Б., Кузнецов Н. С. Хондропротекторы в комплексной терапии неспецифической боли в спине: оценка эффективности. *Consilium Medicum*. 2023;25 (11).
20. Фекистов А. Ю., Воробьева Л. Д., Алексеева О. Г. и др. Результаты неинтервенционного клинического исследования «Колибри» по оценке эффективности и безопасности применения препарата АМБЕНЕ® БИО у пациентов с первичным и вторичным остеоартритом различной локализации. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2022;6 (3):126–132.