

Стабилизация гомеостаза клеточного матрикса хряща, как предиктор эффективной терапии неспецифической боли в спине

А. Е. Барулин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации Института НМФО, ФГОУ ВПО ВолгГМУ, г. Волгоград

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

Боль в поясничной области различной этиологии — самый распространенный патологический симптом среди населения нашей планеты и составляет от 65 до 80 % в популяции. По оценкам медицинской статистики 28 % страдают от боли в нижней части спины (БНЧС) в течение всей жизни, 14 % жалуются на эпизоды боли, длящиеся не менее 2 недель, а 8 % становятся нетрудоспособными по причине комплексного нарушения жизнедеятельности на фоне боли в спине. Есть мнение, что большинство эпизодов боли в пояснице купируются в течение бнедель, независимо от типа лечения. Однако, многочисленные исследования продемонстрировали следующие результаты — рецидивирующая или хроническая боль в спине наблюдается через 3, 6 и 12 мес. с вероятностью от 35 до 79 % [1]. Эти цифры свидетельствуют о высокой вероятности рецидивов боли в спине и заставляют задуматься о факторах, предупреждающих саму возможность трансформации острой боли в хроническую. Несомненно, что в первую очередь необходима комплексная коррекция образа жизни, но это не всегда возможно, и поэтому особое значение приобретает фармакотерапия, которая воздействует на причину возникновения боли и способна восстанавливать поврежденные структуры опорно-двигательного аппарата. На сегодняшний день в арсенале российских врачей присутствует хондропротектор АМБЕНЕ®БИО производства отечественной компании ПРОМО-МЕД, который замедляет процесс дегенерации МПД и восстанавливает структуру тканей хряща, создавая

условия для защиты диска от деструктивных факторов [2, 3]. Одним из таких агрессивных процессов, повреждающих диск, является окислительный стресс (ОС). С молекулярной точки зрения комплексный препарат АМБЕНЕ®БИО не оказывает непосредственного тормозящего влияния на процессы, связанные с ОС. Но АМБЕНЕ®БИО компенсирует негативное влияние ОС на диск, снижая в тканях диска синтез провоспалительных медиаторов, уменьшая концентрацию интерлейкинов (ИЛ) — 1 β , ИЛ-6, подавляя экспрессию гена синтетазы окиси азота (NO-synthase), синтез PGE2, экспрессию металлопротеаз (МПП 1, 3, 13) и дезактивируя Nkr β [4–6]. Таким образом, на фоне терапии АМБЕНЕ®БИО стабилизируется гомеостаз клеточного матрикса хряща, что является предиктором эффективной безрецидивной терапии боли в спине [4–6].

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС И ДЕГЕНЕРАЦИЯ МЕЖПОЗВОНОЧНОГО ДИСКА

Окислительный стресс и воспаление играют ключевую роль в развитии хронических заболеваний, поэтому представляют собой важные цели для разработки стратегии терапии и профилактики заболеваний. Нарушение окислительно-восстановительного статуса клеток приводит к токсическим последствиям на фоне перепроизводства пероксидов и свободных радикалов, которые повреждают практически все клеточные компоненты, включая белки, липиды и ДНК. Есть данные, что ОС может вывести из строя нормальные механизмы передачи сигнала

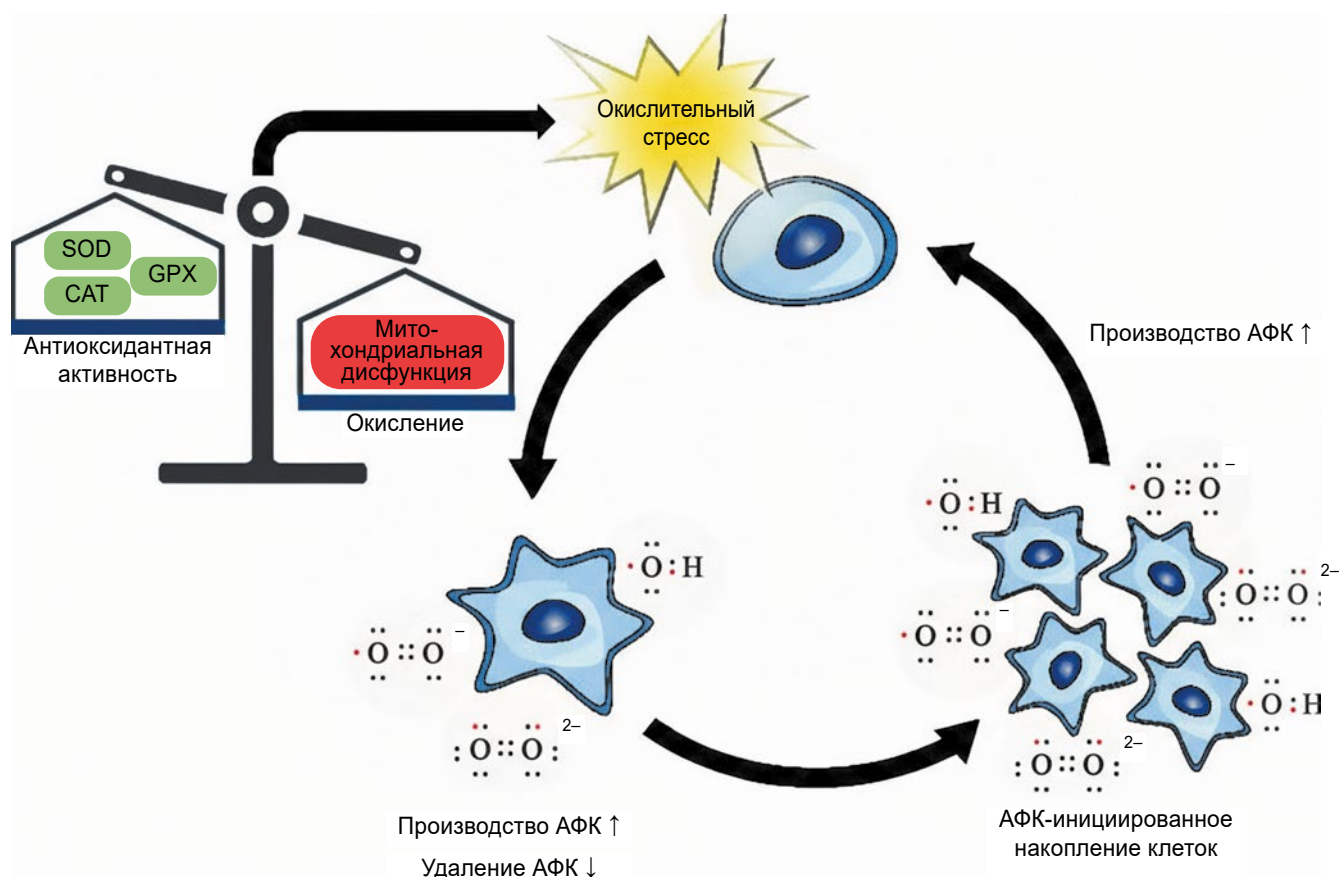


Рис. 1. Окислительный стресс и развитие сопутствующих заболеваний [8] *

* «Порочный круг» положительной обратной связи при окислительном стрессе (ОС). При нарушении баланса между окислением и антиоксидантной защитой организм подвергается ОС. С одной стороны, АФК повреждают клетки, находящиеся в состоянии ОС. С другой стороны, поврежденные клетки производят больше АФК, усугубляя ОС.

ОС: окислительный стресс; АФК: активные формы кислорода; SOD: супероксиддисмутаза; CAT: каталаза; GPX: глутатионпероксидаза.

в клетке [7]. В последние годы все больше исследований сообщают о том, что ОС участвует в патологическом процессе дегенерации межпозвоночного диска (МПД), который является основной причиной боли в спине при остеохондрозе [8].

Активные формы кислорода (АФК) генерируются как побочные продукты аэробного метаболизма и имеют более высокую реакционную способность, чем стабильный молекулярный кислород [9]. К АФК относят синглетный кислород, супероксид анион, перекись водорода и гидроксильный радикал. Большинство АФК возникают в процессе некорректного переноса электронов в дыхательной цепи, которая расположена на внутренней мембране митохондрий [10]. Дыхательная цепь включает три белковых комплекса (I, III и IV) и две подвижные молекулы-переносчики — убинон (кофермент Q) и цитохром C. В условиях нормы электроны от продуктов метаболизма переносятся через дыхательную цепь к молекулярному кислороду через комплексы I, III и IV с образованием воды, а комплекс IV также обеспечивает полное восстановление молекуляр-

ного кислорода, синтезируя АТФ. Однако, во время этого процесса некоторые электроны выходят из дыхательной цепи, что приводит к неполному восстановлению молекулярного кислорода и образованию АФК. Считается, что комплексы I и III являются основными местами генерации АФК [11]. Для нейтрализации АФК в организме существуют антиоксидантные системы, которые можно разделить на ферментные и неферментные. Ферментные системы включают супероксиддисмутазу (SOD), каталазу (CAT) и глутатионпероксидазу (GPX), а неферментные — это восстановленный глутатион (GSH) и витамины C/E [12]. В нормальном состоянии организм находится в гомеостазе окисления и антиоксидантной защиты, но существуют факторы, которые могут нарушить этот баланс (рис. 1)

В экспериментах было обнаружено — чем выше степень дегенерации МПД, тем ниже активность ферментных антиоксидантных систем, в частности, супероксиддисмутаза (SOD) [13]. Накопление клеток, пораженных АФК, еще больше ускоряет их генерацию и создает «порочный круг», который, в конеч-

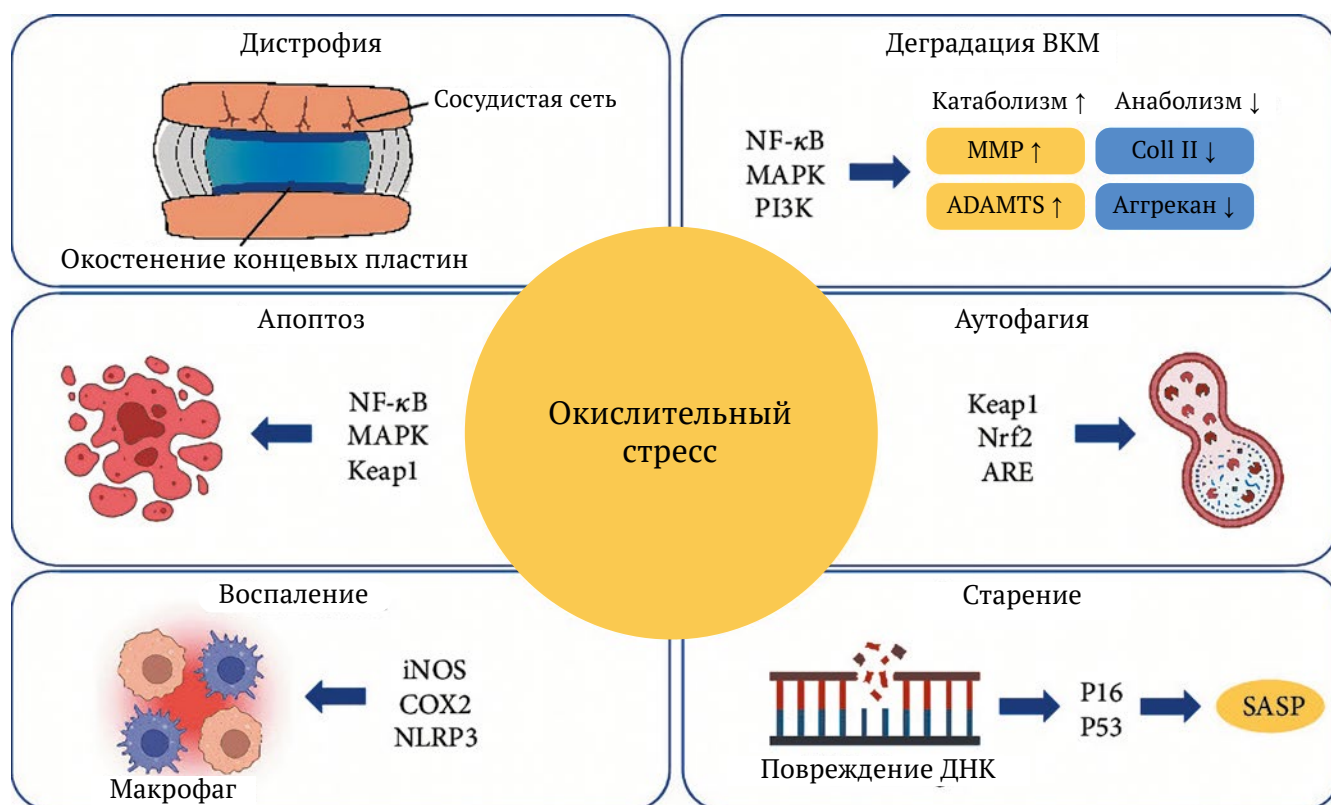


Рис. 2. Механизмы дегенерации межпозвоночного диска, вызванные окислительным стрессом [8] *

* В состоянии ОС вырабатывается избыточное количество АФК, провоцирующее дополнительную дегенерацию МПД посредством различных механизмов. АФК вызывают окостенение хрящевой замыкательной пластинки и препятствуют транспорту питательных веществ и метаболитов в пульпозное ядро. АФК вызывают деградацию внеклеточного матрикса, преобразуя анаболизм в катаболизм. Индуцированное АФК воспаление, апоптоз и аутофагия нарушают функцию клеток и уменьшают их число в пульпозном ядре. Повреждение ДНК, вызванное АФК, может активировать транскрипционные факторы P53 и P16, а затем приводить к старению клеток.
ОС: окислительный стресс; АФК: активные формы кислорода; ВКМ: внеклеточный матрикс; ММП: матриксная металлопротеиназа; ADAMTS: дезинтегрин и металлопротеиназа с мотивами тромбоспондина; Coll II: коллаген типа II. MAPK: митоген-активируемая протеинкиназа; iNOS: индуцируемая синтетаза оксида азота; COX2: ЦОГ2; NLRP3: пириновый домен, содержащий белок 3; Kear1-Nrf2: антиоксидантный путь; ARE: элементы антиоксидантного ответа; SASP: секреторный фенотип, ассоциируемый со старением.

ном итоге, приводит к развитию соответствующего заболевания. При фокусе внимания на возрастные проблемы с МПД, роль окислительного стресса в развитии остеохондроза, который влечет за собой симптомы неспецифической БНЧС, абсолютно очевидна (рис. 2).

МЕТАБОЛИЗМ ВНЕКЛЕТОЧНОГО МАТРИКСА

Только поддерживая здоровую структуру и состав ВКМ, МПД может нормально функционировать. Но на фоне дегенерации метаболизм ВКМ нарушается, процессы катаболизма доминируют над процессами анаболизма, а протеогликаны и коллаген II типа постепенно заменяются коллагеном I типа [14]. ОС может расцениваться как «спусковой курок» переключения метаболического состава ВКМ с нормы на патологию. В эксперименте, под воздействием окислителя, снижается уровень маркеров анаболизма (мРНК коллагена II типа и агрекана), повышается

уровень маркеров катаболизма, включая матриксную металлопротеиназу (ММП), дезинтегрин и металлопротеиназу с мотивами тромбоспондина (ADAMTS) (рис. 2) [15]. Есть данные, что в клетках фиброзного кольца, обработанных перекисью водорода, стимулируется экспрессия мРНК, связанная с катаболизмом таких важных защитных факторов как фактор некроза опухоли (ФНО) и циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) [16]. Подводя итог, можно сделать вывод, что ОС нарушает метаболический баланс ВКМ и приводит к патологическим изменениям в составе МПД.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНЪЕКЦИОННОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРА АМБЕНЕ®БИО

Метаболический дисбаланс ВКМ на фоне воздействия ОС является патогенетическим обоснованием для включения инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ®БИО в схемы лечения пациентов с неспецифической болью в спине [17]. На протяжении

ряда лет на базе различных медицинских учреждений России были проведены клинические исследования, подтвердившие эффективность и безопасность АМБЕНЕ®БИО у этой категории пациентов.

В 2022–23 гг. на базе Казанской государственной медицинской академии, которая является филиалом ФГБОУ ДПО «Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования» Минздрава России, было проведено исследование, целью которого была оценка эффективности комбинированной терапии БНЧС, ассоциированной с остеоартритом (ОА), с включением симптом-модифицирующего препарата замедленного действия АМБЕНЕ®БИО [19]. В исследование были включены 30 пациентов в возрасте от 40 до 65 лет. Все пациенты получали препарат АМБЕНЕ®БИО по 2,0 мл внутримышечно через день общим курсом 10 инъекций. Часть пациентов с выраженным болевым синдромом продолжала получать назначенные ранее нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). После окончания курса лечения препаратом АМБЕНЕ®БИО оценивался общий эффект от проведенной терапии, изменение индивидуальной потребности в НПВП и профиль безопасности. Все пациенты обратились за медицинской помощью в связи с обострением хронической БНЧС. По данным рентгенологического исследования дегенеративно-дистрофические изменения были выявлены в позвоночно-двигательных сегментах поясничного отдела позвоночника у всех пациентов и в крестцово-подвздошных суставах у части из них. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика — у 90 % (27) пациентов уменьшился болевой синдром не только в нижней части спины, но и в периферических суставах. Из 13 пациентов, изначально получавших НПВП, более половины, 53,8 % (7) уменьшили суточную дозу препарата, а 23,1 % (3) отказались от приема НПВП. Монотерапию препаратом АМБЕНЕ®БИО получали 56,7 % (17) больных. Удовлетворенность лечением выразили все пациенты, из них 60 % (18) оценили результат на «отлично», 23,4 % — на «хорошо», и всего 16,6 % (5) — на «удовлетворительно». Результаты проведенного исследования продемонстрировали уменьшение интенсивности БНЧС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и улучшение функции периферических суставов у всех пациентов. У 23,3 % (7) больных уменьшение боли наблюдалось уже после 2-й инъекции препарата — так называемый «эффект первой дозы», у остальных участников боль регрессировала в течение курса лечения. Высокая приверженность терапии у всех пациентов была ассоциирована с быстротой наступления обезболивающего эффекта и благоприятным профилем безопасности препарата АМБЕНЕ®БИО [19].

Исследование эффективности АМБЕНЕ®БИО было проведено на базе Кировского государственного медицинского университета у 30 пациентов с подтвержденным диагнозом «дорсопатия» с острым или хроническим болевым синдромом в поясничном отделе позвоночника. Пациенты получали инъекционный хондропротектор АМБЕНЕ®БИО в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. До и через 30 ± 5 дней от начала лечения проводили комплексное обследование участников исследования с измерением выраженности боли по 100-мм шкале ВАШ, а также общей оценкой состояния здоровья и удовлетворенности терапией. Также определялась выраженность тревожно-депрессивных расстройств по госпитальной шкале HADS и нарушения сна по шкале тяжести инсомнии. Были получены следующие результаты: исходные показатели уровня боли в среднем составляли 84 мм, а после проведенной терапии значения достоверно снизились до 23,33 мм ($p < 0,05$); объективная оценка общего состояния здоровья по ВАШ продемонстрировала рост с 55 до 86,67 мм ($p < 0,05$); удовлетворенность лечением выросла в течение периода наблюдения с 29 до 91,33 мм ($p < 0,05$). На фоне терапии тревожность пациентов снизилась в 3,5 раза, выраженность симптомов депрессии — в 1,3 раза, инсомнии — в 2 раза. На основании полученных данных были сделаны выводы о клинической эффективности и благоприятном профиле безопасности препарата АМБЕНЕ®БИО у пациентов с диагнозом «дорсопатия» [20].

АМБЕНЕ®БИО В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

На основании результатов клинических исследований, подтвердивших эффективность и безопасность инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ®БИО у пациентов с неспецифической болью в спине, было принято решение о включении препарата в Клинические рекомендации, которые были утверждены Российским научно-медицинским обществом терапевтов (РНМОТ) в 2023 г. и получили официальное название «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» [21]. Согласно этим рекомендациям, диагноз скелетно-мышечных (неспецифических) болей в спине ставится при отсутствии специфических причин, таких как переломы, инфекции, онкология или компрессия нервных корешков. Лечение включает ограничение постельного режима, увеличение физической активности и физиотерапию для укрепления мышц спины, смещая фокус внимания с медикаментозной коррекции болевого синдрома на восстановление нормальной анатомии и физиологии опорно-двигательного аппарата.



Рис. 3. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины» [21]

ДЛИТЕЛЬНЫЙ БЕЗРЕЦИДИВНЫЙ ПЕРИОД ПОСЛЕ КУРСА ТЕРАПИИ АМБЕНЕ®БИО. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Длительный безрецидивный период после курса терапии инъекционным хондропротектором комплексного действия АМБЕНЕ®БИО у пациентов с хронической неспецифической болью в спине был продемонстрирован в исследовании, которое прошло в 15 исследовательских центрах РФ [22]. В исследовании фиксировались новые эпизоды

боли интенсивностью более 40 мм по 100-мм шкале ВАШ, требующие приема НПВП на протяжении 3 мес. и 6 мес. Были получены следующие результаты — максимальная интенсивность боли через 3 мес. после окончания терапии по шкале ВАШ составила всего 30 мм, а через 6 мес. имела выраженную тенденцию к снижению и составила всего 20 мм. Полученные данные позволяют сделать вывод, что статистически значимых рецидивов боли в спине не наблюдалось в течение всего периода наблю-

Таблица 1. Характеристика новых эпизодов боли через 3 и 6 мес.

Период наблюдения	Новые эпизоды боли	Длительность новых эпизодов боли, дней	Число пациентов	Средняя длительность новых эпизодов боли, (SD*)	Тест Манна-Уитни, p
Через 3 мес	9 (15 %)	2	2	4,22 (2,49)	0,362
		3	3		
		5	3		
		10	1		
Через 6 мес	16 (27 %)	1	6	2,56 (1,63)	
		2	2		
		3	5		
		5	2		
		6	1		

* стандартное отклонение

Таблица 2. Динамика изменения числа новых эпизодов боли между визитами

Период наблюдения	Число пациентов (%)		
	С улучшением (эпизоды прекратились)	Без изменений между 3 мес. и 6 мес. наблюдений	Новые эпизоды боли
3 и 6 мес.	8 (13 %)	37 (61 %): Нет эпизодов: 35 (58 %) Есть эпизоды: 2 (3 %)	15 (25 %)

дений, который составил 6 мес. (табл. 1, 2). Если быть более точными в оценке полученных результатов, то необходимо отметить, что новые эпизоды боли фиксировались, но их интенсивность и продолжительность были значительно менее выраженными, по сравнению с исходными показателями, и не требовали назначения НПВП. Эти данные являются свидетельством эффективности проведенного лечения и обнадеживают пациентов с болью в спине фактом наличия препаратов, которые могут гарантировать длительные временные периоды без боли и физических ограничений. И это хорошие новости для обширной категории пациентов с неспецифической болью в спине различной этиологии.

ВЫВОДЫ

Стабилизация гомеостаза клеточного матрикса хряща является предиктором эффективной терапии неспецифической боли в спине. Окислительный стресс участвует в процессе дегенерации МПД, нарушая равновесие ВКМ на молекулярном уровне, усугубляя клинические проявления патологии опорно-двигательного аппарата, которые чаще всего проявляют себя болевым синдромом в нижней части спины. Инъекционный хондропротектор комплексного действия АМБЕНЕ®БИО стабилизирует гомеостаз ВКМ, компенсируя деструктивное влияние ОС на МПД. Клиническая эффективность и безопасность препарата при боли в спине подтверждена в многочисленных исследованиях. Особое внимание необходимо обратить на такой показатель как длительность безрецидивного периода после проведенного лечения с включением в схемы терапии АМБЕНЕ®БИО. Данные одного из масштабных исследований последних лет подтверждают отсутствие значимых эпизодов боли на протяжении длительного периода наблюдений после курса лечения данным хондропротектором. Это позволяет рекомендовать АМБЕНЕ®БИО для более широкого применения препарата у пациентов с острой болью в спине для предотвращения хронизации болевого синдрома.



Литература

1. Manchikanti L. Epidemiology of low back pain. *PainPhysician*. 2000 (2) 3, 167–92.
2. Chenot J.-F., Greitemann B., Kladny B., Petzke F., Pflingsten M., Schorr S. G. Non-specific low back pain. *DeutschesArzteblattInternational*. 2017;114 (51-52):883–890.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Амбене Био.
4. F. Legendre et al. Chondroitin sulfate modulation of matrix and inflammatory gene expression in IL-1 β -stimulated chondrocytes — study in hypoxic alginate bead cultures Osteoarthritis and Car.
5. P. S. Chan, J. P. Caron, G. J. Rosa, M. W. Orth Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E2 in articular cartilage explants Osteoarthritis Cartilage, 13 (2005), pp. 387–394.
6. Abdelhamid Liacini et al. Inhibition of interleukin-1-stimulated MAP kinases, activating protein-1 (AP-1) and nuclear factor kappa B (NF- κ B) transcription factors down-regulates matrix metalloproteinase gene expression in articular chondrocytes *Matrix Biology*, Volume 21, Issue 3, April 2002, Pages 251–262.
7. Меньшикова Е. Б., Ланкин В. З., Зенков Н. К., Бондарь И. А., Круговых Н. Ф., Труфакин В. А. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты — М.: «Слово», 2006. — 556 с.
8. Li Yanrun, Chen Lu, Gao Yu, Zou Xuenong, Wei Fuxin. Oxidative Stress and Intervertebral Disc Degeneration: Pathophysiology, Signaling Pathway, and Therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022 Oct 10;2022:1984742.
9. Нормативная документация: Фармакопейная статья на субстанцию — жидкость «Биоактивный экстракт из мелкой морской рыбы».
10. Rahal A., Kumar A., Singh V., et al. Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *BioMed Research International*. 2014;2014:19.
11. Giorgio M., Trinei M., Migliaccio E., Pelicci P. G. Hydrogen peroxide: a metabolic by-product or a common mediator of ageing signals? *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2007;8 (9):722–728.
12. Balaban R. S., Nemoto S., Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 2005;120 (4):483–495.
13. Gruber H. E., Watts J. A., Hoelscher G. L., et al. Mitochondrial gene expression in the human annulus: in vivo data from annulus cells and selectively harvested senescent annulus cells. *The Spine Journal*. 2011;11 (8):782–791.
14. Hou G., Lu H., Chen M., Yao H., Zhao H. Oxidative stress participates in age-related changes in rat lumbar intervertebral discs. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. 2014;59 (3):665–669.
15. Vergroesen P. P. A., Kingma I., Emanuel K. S., et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2015;23 (7):1057–1070.
16. Kang L., Xiang Q., Zhan S., et al. Restoration of autophagic flux rescues oxidative damage and mitochondrial dysfunction to protect against intervertebral disc degeneration. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019:27.
17. Suzuki S., Fujita N., Hosogane N., et al. Excessive reactive oxygen species are therapeutic targets for intervertebral disc degeneration. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17 (1):p. 316.
18. Patrick du Souich. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol-Ther*. 2014 Jun;142 (3):362–74.
19. Хайбуллина Д. Х., Максимов Ю. Н. Современные возможности терапии неспецифической боли в нижней части спины. *Клиницист*. 2023 (3), том 17, 12–20.
20. Шишкина Е. С. Боль в спине: есть ли решение? Лечащий врач. 2023 (12), том 26, 3–8.
21. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. РНМОТ, 2023.
22. Данилов Ан. Б., Шугурова И. М. Роль инъекционного хондропротектора комплексного действия в терапии хронической неспецифической боли в спине по результатам открытого проспективного многоцентрового исследования. *Manage Pain*, 2024, № 4, 50–57.