



Дископатия и спондилоартроз: от патогенеза к лечению

В.А. Широков

Адрес для переписки: Василий Афонасьевич Широков, vashirokov@gmail.com

В статье приводятся данные об успешном использовании Алфлутона в лечении болевых синдромов позвоночника и суставов, основанные на экспериментальных исследованиях. Алфлутон стимулирует пролиферацию хондроцитов, активность внеклеточной экспрессии генов провоспалительных цитокинов, что обуславливает симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие препарата.

Ключевые слова: боль в спине, спондилоартроз, локальная инъекционная терапия, провоспалительные цитокины, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия

Трудности эпидемиологического изучения распространенности спондилогенных болевых синдромов заболеваний обусловлены различными подходами в диагностике и трактовке полученных данных. По некоторым оценкам, в структуре болевых синдромов поясничного отдела 93% составляет нижнепоясничный болевой синдром, 5% – радикулярные синдромы и 2% – «настораживающие» заболевания. Наиболее разнородна группа пациентов с болью в нижней части спины, в которую могут быть включены пациенты с начальными изменениями межпозвонкового диска, мышечно-связочными изменениями, дегенеративными изменениями межпозвонковых суставов, миофасциальным болевым синдромом и другими клиническими синдромами. Последние в отечественной неврологической практике чаще определяются как рефлекторные болевые синдромы и, в отличие от компрессионных, не сопровождаются неврологическими расстройствами (дефицитами). Важно, что изменения высоты и объема диска всегда способствуют периферическим изменениям в мыш-

цах и связках и дегенеративным изменениям межпозвонковых суставов (спондилоартрозу). Поскольку эти проявления возникают только при выраженной дегенерации дисков, хронической болию в нижней части спины обычно страдают люди старше 35–40 лет. При этом после 60 лет спондилогенные болевые симптомы вызываются чаще не патологией дисков, а вторичными дегенеративными изменениями в виде спондилоартроза и дегенеративного стеноза позвоночного канала с хроническим синдромом раздражения корешков и/или спинальной (пережимающейся) хроматой.

Следует отметить, что врачи часто объясняют хроническую боль в спине обнаруженными при рентгенографии или магнитно-резонансной томографии изменениями, что, однако, не соответствует действительности. Многочисленные исследования показали отсутствие корреляции между наличием/выраженностью симптомов и изменениями дегенеративно-дистрофического характера в позвоночно-двигательном сегменте, установленных при нейровизуализационных обследо-

ваниях. Дегенеративные изменения и в диске, и в межпозвонковых суставах могут быть случайной рентгенологической находкой и не проявляться клинически. Это подтверждают результаты клинических исследований по спонтанной регрессии грыжевых выпячиваний диска [1].

Если причина острой боли в спине – дисфункциональные, или структурные (обратимые), изменения, то причина хронической боли намного сложнее и носит мультифакториальный характер [2]. Принципиальное отличие врачебной тактики в данном случае заключается в том, что «случайно» выявленные дегенеративные изменения позвоночника не требуют лечения. Поэтому методами нейровизуализации решаются не причинно-следственные проблемы, а исключаются прогностически неблагоприятные заболевания или заболевания, требующие специального лечения у других специалистов (ревматологов, фтизиатров, хирургов и др.). Признаки таких заболеваний обозначаются как «красные флажки». Впервые клинические проявления, имеющие источником межпозвонковые суставы, описал в 1936 г. М. Lange после того, как было обращено внимание на патологию межпозвонковых дисков. Спустя 40 лет после введения диагноза «спондилоартроз» для обозначения этого же синдрома был предложен термин «фасеточный синдром». В настоящее время термин «фасеточный синдром» используется при обострении боли в позвоночнике, «спондилоартроз» – при хроническом болевом синдроме. Следует отметить, что диагноз межпозвонкового артроза должен быть подтвержден методами лучевой диагностики.



Дискогенный болевой синдром (люмбаго)

Основная причина люмбаго – смещение внутридисковой ткани с раздражением задней продольной связки [1]. Часто в анамнезе упоминается предшествующая физическая нагрузка на позвоночник, например наклон и поднятие тяжестей. Внезапно возникающая боль в нижней части спины (люмбаго) приводит, как правило, к мгновенному обезболиванию в поясничном отделе: человек застывает в характерной патологической позе. Сохранение этого заблокированного положения (единственного, в котором уменьшается боль) обеспечивается мощным рефлекторным сокращением поясничных мышц, выпрямляющих позвоночник. Всякая попытка активного или пассивного выхода из этого положения сопровождается сильной болью. Пациент боится и избегает любых движений, а также указывает на усиление боли при кашле, чихании и натуживании. Возможна псевдорадикалярная иррадиация боли в мышцы бедра. Помимо люмбаго с внезапным началом, связанного с определенным движением, существует и более редкая форма, при которой боль нарастает постепенно и достигает пика через несколько часов. При клиническом осмотре выявляется аномальное ригидное положение поясничного отдела позвоночника. Сгибание туловища невозможно. Любое движение, которое пациент способен вынести, достигается лишь за счет тазобедренных суставов, тогда как поясничный отдел позвоночника остается полностью неподвижным. Первоначально приступы боли длятся обычно недолго и склонны разрешаться спонтанно. Их дальнейшее течение непредсказуемо. Приступы люмбаго в молодом и среднем возрасте могут оставаться единственным симптомом дегенерации дисков. Однако эти приступы могут послужить началом хронического рецидивирующего поясничного синдрома, который выражается в прогрессирующем заболевании с частыми приступами боли в нижней части спины и развитием радикалярных симптомов.

Суставной синдром

Клинически суставной синдром проявляется механической болью, которая нарастает в течение нескольких часов. Боль облегчается, когда пациент лежит на ровной поверхности, слегка согнув ноги в коленных и тазобедренных суставах. У многих пациентов постуральная слабость при стоянии приводит к гиперлордозу позвоночника, в результате чего развивается перерастяжение капсулы сустава. Фасеточные суставы в этом положении подвергаются избыточной нагрузке на фоне относительной узости позвоночного канала и межпозвонковых отверстий, что может обуславливать развитие корешковых симптомов. Боль в нижней части спины при гиперлордозе возникает после длительной ходьбы и стояния, особенно при ношении обуви на высоких каблуках, что опосредованно создает наклон таза кпереди и приводит к гиперлордозу позвоночника. Боль при гиперлордозе также может быть вызвана или усилена в результате спуска по склону или деятельности, связанной с отклонением кзади: развешивании белья, рассматривании картин или выполнении действий с предметами, расположенными выше головы. Остальные компоненты поясничных двигательных сегментов, в основном межпозвонковые суставы и связки, подвергаются чрезмерной или неадекватной нагрузке и становятся источниками болевых ощущений, опосредованных менингеальной ветвью спинального нерва. Боль при фасеточном синдроме зарождается в поясничных межпозвонковых суставах и ощущается в нижней части спины с иррадиацией в ягодицы, паховую область, нижнюю часть живота и иногда мошонку. Пациенты описывают ее как диффузную и разлитую, указывают ее локализацию, прикладывая к больному месту ладонь, в отличие от пациентов с корешковыми синдромами, которые способны очертить границы пораженных дерматомов одним пальцем. Не все межпозвонковые суставы поражаются в равной степени, а потому диагностическая оценка должна включать посегментное обследова-

ние с проверкой болевых ощущений при ротации, сгибании и разгибании поясничного отдела позвоночника. При нейровизуализационном обследовании у пациентов могут обнаруживаться различные аномалии развития: переходные позвонки, неполное заращение дужек позвонков (*spina bifida*), сращение позвонков (конкресценция) и узлы Шморля, которые не являются причиной боли. Когда травматическая или дегенеративная нестабильность межпозвонкового диска препятствует его нормальной функции в отношении сопротивления движению или амортизации, то движения, вызванные сокращением мощной мускулатуры туловища, передаются межпозвонковым суставам без смягчения и контроля. Возникает типичная боль с источником в межпозвонковых суставах. Если гипермобильность диска и перенапряжение суставов сохраняются, то развивается спондилоартроз. Главная особенность структурно-биомеханических изменений при бессимптомной дегенерации дисков в пожилом возрасте – дегидратация дисков с фиброзным анкилозом двигательных сегментов. Кроме того, люди в пожилом возрасте обычно менее физически активны, чем в молодости. Комфортная ригидность стареющего позвоночника в пожилом возрасте может, однако, быть все же нарушенной при случайной травме или перенапряжении позвоночника в бытовых условиях (работа в саду, неудобная мебель и др.), а также использовании мануальной терапии или неправильно подобранных комплексов физических упражнений. С возрастом происходит кальцификация связок, что способствует еще большей фиксации двигательного сегмента. Морфологические изменения на этой стадии могут быть весьма существенными, но поскольку они приводят к частичной стабилизации, то, как правило, не проявляются выраженными симптомами. Речь идет о так называемой комфортабельной ригидности стареющего позвоночника. Таким образом, доброкачественность естественного течения дегенеративных заболеваний позвоночника в по-

Неврология



жилом возрасте подтверждена многочисленными исследованиями и боль в спине при заболеваниях межпозвонкового диска – «распространенный, доброкачественный и самостоятельно исчезающий симптом» [1].

Патогенетическое обоснование лечения

В основе дегенеративных изменений как в межпозвонковом диске, так и в хряще межпозвонковых суставов лежит нарушение синтеза и деградации хондроцитов, компонентов внеклеточного матрикса и субхондральной кости, аналогом которой в позвонке является замыкательная пластинка. К нарушению метаболизма могут привести воспалительные изменения в диске, синовиальной оболочке сустава (синовит), связках (энтезит) и мышцах, обусловленные микроповреждениями коллагена фиброзного кольца диска и проникновением структур пульпозного ядра (не имеющего иннервации и по сути антигена) через поврежденные структуры фиброзного кольца к задней продольной связке с формированием «асептического воспаления», высвобождению провоспалительных цитокинов и развитию ноцицептивной боли.

Выделение цитокинов, ферментов, продуктов распада матрикса приводит к уменьшению содержания протеогликанов в хряще, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывов хряща. Эти процессы могут усиливаться при прорастании в хрящ сосудов микроциркуляторного русла. В норме сосуды в межпозвонковом диске и суставном хряще отсутствуют. В воспалительный процесс вовлекаются синовиальная оболочка и субхондральная кость.

Местное высвобождение провоспалительных цитокинов, гистамина и брадикинина обуславливает ноцицептивный характер острого болевого синдрома, в лечении которого применяются нестероидные противовоспалительные препараты. В настоящее время обращается внимание на ограничение использования этих препаратов не только после перенесенного сердечно-сосудистого заболевания (инсульты, инфаркты),

но и при имеющемся высоком сердечно-сосудистом риске [3].

Следует подчеркнуть, что кроме простагландинов провоспалительными цитокинами считаются интерлейкины (ИЛ) 1-бета, 6, 8, фактор некроза опухоли альфа, оксид азота, реактивные формы кислорода и лейкотриены. Повышенная продукция провоспалительных цитокинов вызывает угнетение синтеза коллагена и протеогликанов и повреждение суставного хряща, также способствующих пролиферации синовиальных клеток. Продукты деградации хряща, стимулируя выработку провоспалительных агентов, могут индуцировать аутоиммунный ответ организма. Кроме того, провоспалительные цитокины совместно с оксидом азота и реактивными формами кислорода вызывают апоптоз как хондроцитов, так и эндотелиоцитов, активируя свертывающую систему крови и приводя к образованию микротромбов в сосудистом русле. В связи с этим представляется целесообразным применение препаратов, стимулирующих продукцию основных компонентов хряща (прежде всего протеогликанов) хондроцитами и тем самым способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани и восстановлению ее структуры, – так называемых хондропротекторов. К этой группе относятся симптоматические препараты замедленного действия (Symptomatic Slow-Active Drug in Osteoarthritis – SYSADOA), структурно модифицирующие хрящ. Представитель этой группы – оригинальный биотехнологический препарат Алфлутоп. В его состав входят глюкозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), глюконовая кислота, глицерофосфолипидные соединения, миоинозитолфосфаты, аминокислоты и соли Na, K, Ca, Mg, Cu, Fe, Mn, Zn.

Результаты недавно проведенных исследований *in vitro* позволили установить, что Алфлутоп ингибировал высвобождение ИЛ-6 и ИЛ-8 в человеческих хондроцитах, стимулированных с помощью ИЛ-1-бета *in vitro*. Следует отметить, что Алфлутоп значительно снижал уровень внеклеточного фактора роста эндотелия

сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor – VEGF), что предполагает его роль в снижении активности VEGF-опосредованных деструктивных процессов, влияющих на патологический ангиогенез при остеоартрозе. Напротив, дексаметазон, оказывающий мощное противовоспалительное действие, не продемонстрировал такого же сильного, как у препарата Алфлутоп, снижения высвобождения VEGF при стимуляции хондроцитов с помощью форбол-12-миристрат-13-ацетата и фактора некроза опухоли альфа [4].

Таким образом, многоплановая биологическая активность Алфлутопа на молекулярном, генетическом и клеточном уровнях, заключающаяся в стимулировании пролиферации хондроцитов, активации синтеза внеклеточного матрикса, ингибировании гиалуронидазы и факторов деструкции (VEGF), снижении окислительного стресса, а также антицитокиновая активность, реализующаяся в снижении экспрессии генов ИЛ-6, 8 и 1-бета, способствуют как симптом-модифицирующему, так и структурно-модифицирующему действию [4]. Экспериментальные данные были подтверждены в клинических исследованиях эффективности этого препарата у пациентов с остеоартрозом и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании препарат назначался при вертеброгенной люмбагоишиалгии на фоне спондилоартроза [2]. Сравнивалась эффективность внутримышечного и паравертебрального способов введения Алфлутопа. Был сделан вывод о статистически значимом снижении интенсивности болевого синдрома как при паравертебральном, так и при внутримышечном введении препарата по сравнению с плацебо. При паравертебральном пути введения лечебный эффект проявлялся быстрее. Однако через три месяца преимущество в эффективности паравертебрального введения утратило достоверность. Таким образом, доставка Алфлутопа непосредственно к зоне патологического процесса обеспечивает более быстрое наступ-

АЛФЛУТОП

ЗДОРОВЬЕ СУСТАВОВ В НАДЕЖНЫХ РУКАХ



- 💧 Достоверное уменьшение боли
- 💧 Улучшение функции суставов
- 💧 Достоверное повышение уровня гиалуроновой кислоты в суставной щели
- 💧 Уменьшение деградации матрикса суставного хряща*



BIOTENHOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8-800-333-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2014; 52(2): 174-177. DOI:10.14412/1995-4484-2014-174-177

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РУ ПН01210/01



Применение Алфлутопа при поясничном болевом синдроме:

- при неполной ремиссии: внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней;
- при обострении: паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов дважды в неделю три – пять раз с последующим переходом на внутримышечное введение по 1 мл в течение 10–20 дней

ление эффекта, однако не имеет долгосрочных преимуществ по сравнению с системным введением. Авторы обращают внимание на большую эффективность препарата у пациентов с клиническими признаками фасеточного синдрома. Побочные эффекты при применении Алфлутопа (болезненность в месте инъекции, головная боль, головокружение, общее недомогание) возникали не чаще, чем при введении плаце-

бо, что свидетельствует о высокой безопасности препарата. На основании проведенного исследования авторы рекомендуют применение Алфлутопа при поясничном болевом синдроме по следующей схеме:

- при неполной ремиссии: внутримышечно по 1 мл в течение 20 дней;
- при обострении: паравертебрально по 0,25 мл в четыре точки (суммарно 1 мл) на уровне двух смежных сегментов дважды в неделю три – пять раз с последующим переходом на внутримышечное введение по 1 мл в течение 10–20 дней.

Для предупреждения обострений повторные курсы лечения желательны проводить два-три раза в год.

Имеется успешный клинический опыт курсового введения препарата в болевые точки, соответствующие энтезисам пораженных мышц, при плечевой периартропатии, эпикондилитах, стилоидитах. Раствор 2 мл Алфлутопа с 0,25%-ным раствором новокаина вводился в болевые точки, соответствующие анатомическому расположению энтезисов пораженных мышц. Процедуру проводили два раза в неделю, всего

пять процедур за курс. Лечение Алфлутопом приводило к уменьшению боли, улучшению функциональных показателей и снижению дозы принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов [5].

С того момента, как боль становится более-менее терпимой, необходимо направить усилия на активизацию пациента и укрепление его мышечной системы, что позволит уменьшить болевые ощущения. У каждого больного должна быть индивидуальная программа, разработанная его лечащим врачом с помощью физиотерапевта в соответствии с возрастом и общим состоянием. Плавание – почти идеальный метод снижения нагрузки на позвоночный столб и одновременного укрепления мышц.

Таким образом, имеющийся клинический опыт успешного и безопасного использования Алфлутопа, основанный на его патогенетическом противовоспалительном, анальгетическом и хондропротективном эффекте, позволяет рекомендовать препарат для комплексного лечения болевых спондилогенных болевых синдромов в качестве стартового препарата из группы SYSADOA. *

Литература

1. Кремер Ю. Заболевания межпозвоночных дисков. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2015.
2. Левин О.С. Как предупредить хронизацию боли в спине: роль хондропротекторов // Consilium Medicum. 2015. Т. 17. № 2. С. 75–78.
3. Широков В.А. Выбор нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении болевого синдрома с позиции кардиоваскулярной безопасности // РМЖ. 2015. Т. 23. № 12. С. 716–719.
4. Olariu L., Pyatigorskaya N.V., Brindusa D. et al. In vitro chondro-restitutive capacity of Alflutop® proved on chondrocytes cultures // Romania Biotechnological Letters. 2016. Vol. 22. № 6. P. 12047–12053.
5. Хумров Н.А. Локальная инъекционная терапия поражений параартикулярных тканей // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2017. № 11. С. 44–50.

Discopathy and Spondylosis: from Pathogenesis to Treatment

V.A. Shirokov

Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers

Contact person: Vasily Afonasyevich Shirokov, vashirokov@gmail.com

The article presents data on the successful use of Alflutop in the treatment of pain syndromes of the spine and joints, based on experimental studies. Their results confirm that Alflutop stimulates the proliferation of chondrocytes, the activity of extracellular gene expression of pro-inflammatory cytokines, effecting in a symptom-modifying and structural-modifying effect of the drug.

Key words: back pain, spondylosis, local injection therapy, pro-inflammatory cytokines, symptom-modifying delayed release preparation