



Андрей Б. Данилов

Дискогенная боль

Андрей Б. Данилов, д.м.н., проф.

Алексей Б. Данилов, д.м.н., проф., зав. кафедрой

Кафедра нервных болезней института профессионального образования
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет)» Минздрава России,
г. Москва



Алексей Б. Данилов

Discogenic pain

A.B. Danilov, A.B. Danilov

First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Дискогенная боль в спине представляет определенные трудности как в клинической диагностике, так и в понимании патогенеза. В последние годы были раскрыты некоторые существенные механизмы патогенеза этого типа боли в спине. Было показано, что ключевыми факторами для ее развития является повышенная экспрессия цитокина ИЛ-1b и других медиаторов воспаления, разрушающих межклеточную матрицу диска, угнетающих продукцию протеогликанов. Патологический ангио- и нейрогенез, развивающиеся в межпозвонковом диске, который в норме является аневральным и аваскулярным, являются основными патофизиологическими механизмами дискогенной боли. На основе ряда проанализированных работ можно сделать вывод, что препараты, содержащие хондропротекторы (SYS-ADOA), способны оказывать влияние на эти ключевые звенья патогенеза дискогенной боли в спине.

Ключевые слова: боль в спине, дискогенная боль, цитокины, дегенерация диска, симптоматические медленно действующие лекарственные средства против остеоартроза.

Summary

Discogenic pain in the back presents certain difficulties both in clinical diagnosis and in understanding pathogenesis. In recent years, several significant mechanisms of the pathogenesis of this type of back pain have been disclosed. It has been shown that the key factors for its development are increased expression of the cytokine IL-1b and other inflammatory mediators, which destroy the intercellular matrix of the disc and inhibit the production of proteoglycans. Pathological angio- and neurogenesis, developing in the intervertebral disc, which normally is aneuric-ular and avascular, are the main pathophysiological mechanisms of discogenic pain. Based on a number of analyzed works, it can be concluded that preparations containing chondroprotectors (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, SYSADOA) are able to influence these key pathogenesis of discogenic back pain.

Key words: low back pain, discogenic pain, cytokines, disc degeneration, symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis.

Несомненно то, что боль в спине — не только медицинская, но и социально-экономическая проблема. Однако, несмотря на интенсивные исследования этой проблемы, во многих случаях патогенез заболевания остается неизвестным [1]. Предполагается участие множества причин, таких как механические нагрузки, стресс, грыжи диска, поражение тканей, воспаление и дегенерация межпозвонкового диска (МПД), однако все вышеперечисленное может присутствовать и у людей, которые боли не испытывают. Определенную роль (а по некоторым данным, от 52 до 74 % случаев боли в спине) отводят генетическим факторам [2]. Несмотря на то что на данный момент уже выявлены определенные гены, ответственные за развитие дегенерации диска, до сих пор генетические аспекты проблемы изучены плохо.

Современная терапия боли в спине имеет в основном симптоматическую направленность, включающую прежде всего применение анальгетиков и миорелаксантов. В то же время очевидно, что патогенетическая терапия была бы значительно эффективнее, но для этого необходимо иметь четкое представление о патогенезе болей в спине.

Дискогенная боль в спине

Исследования Anderson *et al.* [3] выявили, что основной причиной хронической люмбалгии является дегенерация межпозвонкового диска. Она может возникнуть уже на третьем десятилетии жизни. Избыточный вес, старение, курение, чрезмерные осевые нагрузки, вибрации запускают этот процесс [4–6]. В настоящее время большинство исследований показыва-

ют, что хроническая люмбалгия тесно связана с морфологией межпозвонкового диска, изменение которой лежит в основе так называемой дискогенной боли в спине, в особенности у пациентов без очевидной грыжи межпозвонкового диска.

В то время как внешний контур диска может сохраняться интактным, множество процессов (дегенерация, повреждение концевой пластинки, воспаление и т.п.) могут способствовать возбуждению болевых рецепторов непосредственно внутри диска, приводя к развитию болевого синдрома без корешковой симптоматики. Пациенты могут испытывать ноющие боли различной интенсивности непосредственно в области пораженного позвонка, усиливающиеся при перкуссии остистых отростков. Эти боли, как правило, без иррадиации в ногу,

но могут характеризоваться наличием парестезий (ощущение ползания мурашек, покалывания) в области соответствующего дерматома.

Чрезмерные нагрузки на фоне генетической предрасположенности приводят к дегидратации пульпозного ядра, вызывая микроскопические повреждения и трещины в фиброзном кольце и хрящевой концевой пластине, что усугубляет процесс дегенерации, поскольку страдают обменные процессы в диске. По мере развития дегенеративного процесса клетки диска генерируют воспалительную реакцию, высвобождая большое количество воспалительных факторов, в частности провоспалительных цитокинов. Исследования показали, что у пациентов с дискогенной болью в спине имеют место более высокие уровни интерлейкина-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и ИЛ-8 по сравнению с пациентами с грыжей диска [7].

Медиаторы воспаления, распространяющиеся в область наружной части фиброзного кольца и замыкательной хрящевой пластины, стимулируют болевые рецепторы и приводят к возникновению дискогенного болевого синдрома (см. рис.). Таким образом, для развития дискогенной боли необходимы два фактора: воспалительный процесс и наличие свободных нервных окончаний (болевых рецепторов).

В наружной трети фиброзного кольца, а также замыкательной пластинке располагается значительное количество нервов и сосудов, что делает эту область наиболее подходящим местом для генерации боли.

Межпозвоночный диск и его дегенерация

В общей сложности межпозвоночные диски составляют 25 % от всей длины позвоночника [8]. Каждый диск состоит из фиброзного кольца (ФК) и пульпозного ядра (ПЯ). ФК состоит из плотно расположенных кольцевых пластин с высоким содержанием коллагеновых волокон. В состав ФК в большей степени входит коллаген типа I, но присутствуют и другие типы коллагена [9]. В наружном слое ФК представлен в основном коллаген I типа, а к центру диска — II типа.

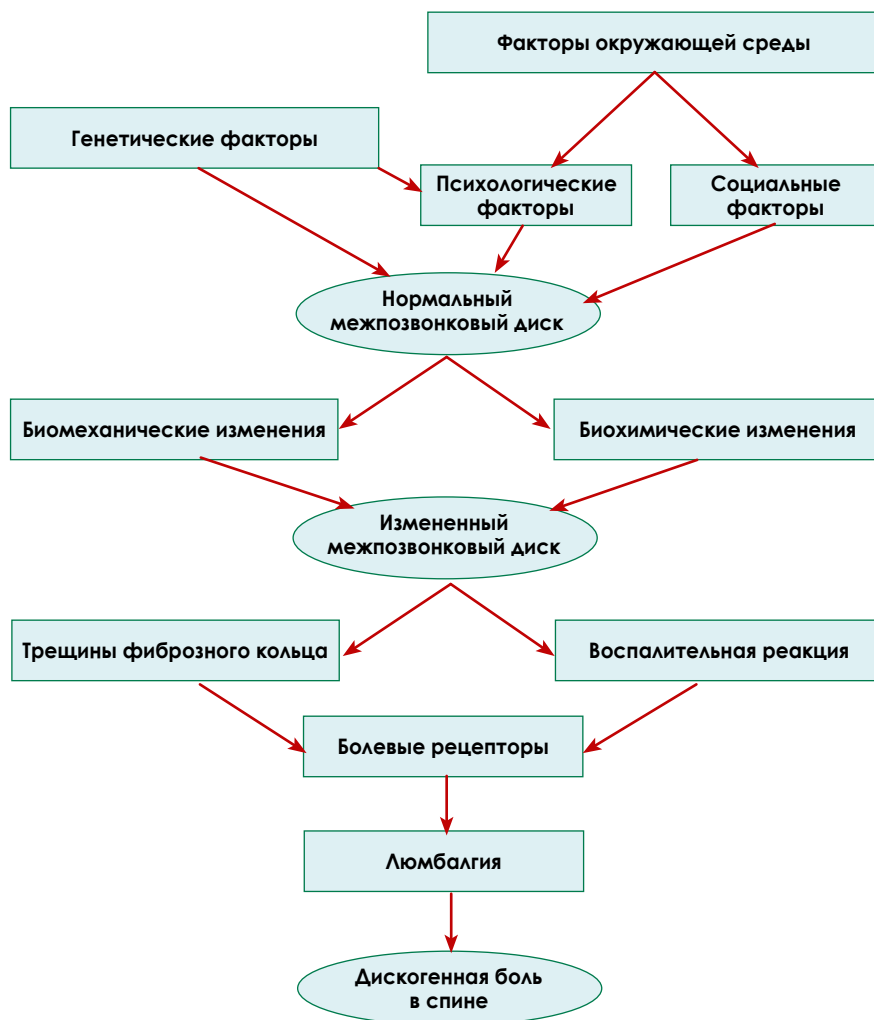


Рисунок. Патогенез дискогенной боли в спине (адаптировано из [14]).

ФК обеспечивает устойчивость диска к множественным компрессионным нагрузкам. Наружная часть фиброзного кольца состоит из фибробластоподобных клеток, но в средней и внутренней части в основном представлены хондроцитоподобные клетки. Пульпозное ядро образовано хондроцитоподобными клетками, коллагеном (тип II) и протеогликанами (аггрекан и т. п.), имеющими отрицательный заряд и обладающими гидрофильными свойствами, что способствует гидратации ядра и позволяет противостоять компрессионным нагрузкам [10]. Хрящевая замыкательная пластинка (ХЗП) — тонкий слой губчатого вещества кости и слой гиалинового хряща, находится сверху и снизу от межпозвоночного диска и служит для фиксации его к позвонку. Поскольку межпозвоночный диск преимущественно аваскулярный, ХЗП активно участвует

в питании диска и в удалении продуктов метаболизма [11]. Питательные вещества, такие как глюкоза и кислород, проходят в диск путем пассивной диффузии. С возрастом ХЗП кальцинируется, и метаболизм диска ухудшается [12]. Дегенерация межпозвоночного диска составляет примерно 40 % от всех диагнозов боли в спине, однако понимание патогенеза, лежащего в основе данной патологии, весьма ограничено [13]. Дегенерация диска имеет место во время нормального процесса старения, а в пораженном диске она ускоряется. Это многофакторный процесс, зависящий от механических нагрузок, давления, генетических факторов и изменений в клеточной биологии диска. Хондроцитоподобные клетки пульпозного ядра синтезируют как факторы роста (инсулиноподобный фактор роста и проч.), так и провоспалительные

цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа). Факторы роста участвуют в регуляции, стимулируют продукцию протеинов межклеточной матрицы межпозвонкового диска. Цитокины, напротив, подавляют матричный синтез и стимулируют продукцию ферментов (металлопротеиназы, металлопротеазы и т.п.), которые разрушают и разрушают межклеточный матрикс ядра диска и угнетают продукцию его компонентов — коллагена II и агрекана [14].

Патологический ангиогенез и нейрогенез

В случае дискогенной боли в спине постоянным фактором, присутствующим в пораженном диске, является наличие сосудов и нервов в ткани диска (которая в норме их не содержит). Такой феномен может возникнуть в результате потери антиангиогенных и антинейрогенных факторов, которые соответственно присутствуют в норме в аваскулярных и аневральных тканях. С другой стороны, происходит местное продуцирование ангиогенных и нейротрофических факторов. В дегенерации диска могут участвовать оба механизма. В 1997 году две группы ученых описали врастание нервов в измененный межпозвонковый диск [15, 16]. Эти нервные волокна имели морфологию ноцицептивных и, кроме того, экспрессировали GAP3 (маркер роста нервов) и субстанцию Р, которая обеспечивает передачу болевых импульсов. Механизмы, приводящие к врастанию нервов, можно разделить на три группы:

1. патологический ангиогенез;
2. изменения в биологии межклеточного матрикса диска;
3. измененная функция клеток МПД.

Врастание нервных волокон, обусловленное патологическим ангиогенезом

Врастание нервов в измененный межпозвонковый диск ассоциировано с ангиогенезом [17]. На сегодняшний день считается, что нервные волокна, вросшие в диск, изначально несли вазорегуляторную роль, однако под действием не вполне ясных причин может происходить прорастание ноцицептивных ответвлений в ткань

диска. В процессе ангиогенеза эндотелиальные клетки растущих сосудов синтезируют стимулятор нейрогенеза — фактор роста нервов (GNF) [18].

Изменения в биологии межклеточного матрикса диска

В исследованиях Johnson *et al.* [19] был продемонстрирован эффект агрекана, выделенного из человеческого фиброзного кольца и пульпозного ядра, на развитие нервных волокон. Эксперименты показали, что агрекан из здорового диска ингибирует нейрогенез, в то время как дегликозилированный агрекан (именно таким он становится в дегенеративно измененном диске) теряет свои ингибирующие свойства. Это означает, что нормальный агрекан является ингибитором нейрогенеза и что последний возникает при дегенерации межпозвонкового диска ввиду нарушений и изменений биологии агрекана. Эти данные получены в экспериментах с обработкой ткани хондроитиназой ABC.

Измененная функция клеток межпозвонкового диска

В аналогичной серии экспериментов Johnson и др. [20] также исследовали влияние на нейрогенез клеток, полученных из нормальных и измененных межпозвонковых дисков. Они обнаружили, что тормозящее действие агрекана на рост и врастание ноцицептивных нервов может уменьшаться под влиянием клеток измененного диска, причем степень этого влияния определялась количеством клеток.

В целом в настоящее время имеются указания на то, что нормальная межклеточная матрица диска предотвращает врастание в него нервных волокон, но при дегенеративных изменениях в структуре агрекана, сбоях в клеточной биологии и под действием продуцируемых цитокинов происходит патологический нейро- и ангиогенез [21].

Диагностика дискогенной боли в спине МРТ

Для дискогенной боли в спине характерными изменениями на МРТ являются ослабление интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображе-

ниях (обусловленное дегидратацией пульпозного ядра, а также дегенерацией межклеточного матрикса) [22, 23], появление зоны высокой интенсивности в задней части диска и изменения в концевой пластине (связанные с образованием микротрещин фиброзного кольца с последующим их воспалением) [24]. Метод обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью, поскольку и те, и другие изменения могут выявляться у людей, не страдающих от боли в спине, а также не отражают корреляцию между степенью изменений в диске и выраженностью болевого синдрома. Несмотря на высокую чувствительность, эти изменения имеют низкую специфичность и не позволяют определить, какой именно из дисков становится причиной боли.

Классификация Modic

Изменения, выявляемые при МРТ-исследовании позвоночника, в 1998 году были суммированы Modic *et al.* [25, 26] и разделены на три группы. Фаза 1 (воспалительная) характеризуется воспалением фиброзной ткани и высокой интенсивностью сигнала в T2-взвешенном режиме, низкой интенсивностью сигнала в T1-режиме. В фазе 2 (жировая) отмечается накопление жира в концевой хрящевой пластине и подлежащих слоях, что проявляется высоким интенсивным сигналом в режиме T1 и менее интенсивным в T2. В фазе 3 (склерозирование) отмечается заострение концевой хрящевой пластины и подлежащей ткани, что характеризуется снижением интенсивности сигнала как в T1-, так и в T2-взвешенном режиме.

Дискография

Метод дискографии является наиболее информативным методом диагностики дискогенной боли и достоверно позволяет выявить пораженный диск. В исследуемый диск вводится до 3 мл контраста под давлением 1 атм, при этом наблюдается возникновение боли и выявляются патологические морфологические изменения, а в соседнем диске боли не отмечается [27]. Однако у пациентов с нейропатическими феноменами

(аллодиния, гипералгезия), когнитивными и психическими нарушениями или просто испытывающими страх перед болью число ложноположительных результатов дискографии увеличивается. Кроме того, дискография представляет собой инвазивную методику, которая может повлечь за собой различные осложнения, начиная от аллергической реакции и заканчивая спондилодисцитом, абсцессом и проч.

УЗИ

Перспективным в диагностике дискогенной боли представляется применение ультразвуковых методов, которые позволяют детально визуализировать изменения структуры диска, в частности расположение и протяженность трещин фиброзного кольца. В исследовании M. Yrjanta комбинация ультразвукового исследования и теста вибрационной провокации боли для выявления трещин фиброзного кольца продемонстрировала 90-процентную чувствительность и 75-процентную специфичность [28, 29].

Протеомика

Под термином «протеомика» понимают функциональное исследование группы белков с целью изучения экспрессии их генов, функции и взаимодействия в организме и клетках. В процессе возникновения, прогрессирования и лечения заболеваний белки из поврежденных клеток попадают в кровоток и могут стать маркером в диагностике данной патологии (например, повышение мышечной фракции КФК при инфаркте миокарда) [30]. Так, в настоящее время изучаются возможности использования высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ), являющегося системным маркером воспаления, в диагностике дискогенной боли. По данным Francois R. *et al.*, существует четкая корреляция между уровнем СРБ в сыворотке крови и МРТ-изменениями типа Modic 1, где уровень СРБ выше, чем в группах Modic 2 и Modic 3. Однако дальнейшие исследования Sturmer *et al.* [31] и Gebhardt *et al.* [32] не продемонстрировали связи между высоким уровнем СРБ и тяжестью болевого синдрома. Между тем, хотя

диагностическая ценность СРБ при боли в спине не доказана, это была первая попытка использования серологических методов в диагностике данного состояния.

Влияние хондропротекторов на ключевые механизмы патогенеза дискогенной боли в спине

В настоящее время установлено, что применение хондропротекторов (их принято называть *симптоматическими препаратами с возможным структурно-модифицирующим действием, SYSADOA*) замедляет прогрессирование дегенеративных изменений суставов и позвоночника, они оказывают противовоспалительное и антиноцицептивное действие. В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях были изучены различные аспекты действия глюкозамина и хондроитина, преимущественно при остеоартрите крупных суставов [33–37]. Однако в последнее время все больше исследований направлены на изучение новой точки приложения действия хондропротекторов, а именно при боли в спине. Ниже мы рассматриваем влияние хондропротекторов на основные звенья патогенеза дискогенной боли в спине.

Подавление экспрессии провоспалительных цитокинов

Как рассматривалось выше, одним из ключевых факторов развития воспаления является ИЛ-1b, экспрессирующийся в пораженном хряще, стимулирующий синтез циклооксигеназы (ЦОГ-2), ИЛ-6, фактора некроза опухоли альфа (ФНОα), а также металлопротеаз (MMP, ADAM-TSs), которые разрушают структуру диска [38]. Кроме того, ИЛ-1b тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов [39]. В исследовании *in vivo* было продемонстрировано подавляющее действие глюкозамина на экспрессию ИЛ-1b и медиаторы воспаления [40]. Исследование проводилось на мышцах с привитой культурой клеток SW1353 (клетки человеческой хондросаркомы), которая предварительно обра-

батывалась глюкозамина сульфатом и далее стимулировалась ИЛ-1b (2 нг/мл). Показано, что главной точкой приложения глюкозамина сульфата является блокирование эффектов ИЛ-1b, посредством чего ингибируется продукция важнейших участников воспаления (ИЛ-1b, ЦОГ-2, ИЛ-6 и ФНОα). В других экспериментах была продемонстрирована способность глюкозамина изменять ноцицепцию у крыс, в частности, уменьшать степень механической аллодинии. Кроме того, на фоне приема глюкозамина в синовиальной мембране активируется выработка противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [41]. Эти эффекты изучались и в человеческом организме. Так, по данным исследования ассоциации VITAL (VITamins and Lifestyle), среди 217 мужчин и женщин, принявших участие в эксперименте, наблюдалась четкая корреляция между приемом хондропротекторов и уровнем маркеров системного воспаления. У пациентов, применявших высокие дозы хондроитина (14 и более таблеток в неделю), отмечалось снижение СРБ в крови на 36 % относительно исходного уровня [42].

Подавление нейрогенеза

Формально термин «нейрогенез» обозначает образование новых нейронов из стволовых клеток, но в литературе часто данный термин трактуется более широко и включает спрутинг — рост нервных волокон из уже существующих нейронов. Предположение о важной роли хондроитина в регуляции нейрогенеза было сделано на основании ряда экспериментальных исследований, выявивших достоверную взаимосвязь активации роста нейронов со снижением уровня хондроитина. Иммуногистохимическое исследование, проводимое на эмбрионах мышей, изучало влияние хондроитина сульфата (ХС), а также хондроитиназы на пролиферацию, дифференциацию глиальных клеток и нейрогенез. Было показано, что ХС регулирует пролиферацию стволовых клеток / клеток-предшественников нейронов и определяет преимущественное развитие нейрональной или глиальной клеточных линий [43]. В другом эксперимен-

тальном исследовании на культуре астроцитов было показано, что повышение уровня ХС под действием специфической терапии приводило к дозозависимому уменьшению относительной плотности нейронов. При добавлении хондроитиназы ABC, которая разрушает ХС, отмечался обратный эффект — увеличение длины нейронов [44]. Аналогичные данные были получены в исследовании *in vitro*, проведенном Johnson W. E. с соавт. на культуре клеток нейронов в комплексе с межклеточным веществом: при уменьшении уровня хондроитина (повышении активности хондроитиназы) значительно увеличилось среднее количество нейронов (от 11 до 28), врастающих через фиброзное кольцо в студенистое пульпозное ядро [45].

Подавление ангиогенеза

Хондроитина сульфат является одним из важнейших компонентов протеогликанов в здоровом межпозвонковом диске, но уменьшается с возрастом и при дегенерации [46]. ХС был успешно использован в качестве противовоспалительного средства при остеоартрите для предотвращения сужения суставной щели и уменьшения воспаления [47]. Тем не менее и при дегенерации межпозвонкового диска ХС может оказывать комплексное клиническое воздействие [48]. В специальных исследованиях изучались механизмы влияния ХС и других компонентов здорового пульпозного ядра на развитие сосудов в пораженном диске [49]. Они показали, что ХС обладает способностью ингибировать инвазию эндотелиальных клеток и образование тубулопозитивных нейронов как в присутствии ФНО α , так и в его отсутствие. Способность протеогликана агрегана ингибировать адгезию эндотелиальных клеток, их миграцию в диск и рост нейронов зависит от ХС, который в значительной степени ответствен за антиангиогенные эффекты этого протеогликана. Было показано, что ХС может ингибировать ангиогенез путем антагонистического влияния на ангиогенные цитокины ФРЭС (фактор роста эндотелия сосудов), MMP-7, ИЛ-6 и ИЛ-8. На основании полученных данных был сделан вывод, что ХС может ингибировать рост сосудов

и нейронов одновременно, что делает его привлекательным для лечения дископатий. Напрашивается вывод, что восстановление барьерной матрицы, богатой ХС, вероятно, будет очень важным фактором для ингибирования врастания сосудов и нервов в пораженный межпозвонковый диск. При этом, как указано выше, патологический ангиогенез предшествует последующему нейрогенезу и формированию дискогенной боли. Вместе с тем необходимо принимать во внимание то, что реализация эффекта глюкозамина и хондроитина имеет выраженный дозозависимый характер, что подтверждается многочисленными клиническими данными [40–42]. Показано, что влияние на патогенетические механизмы также зависит от концентрации. Так, например, в работе С. Ламбер была продемонстрирована прямая зависимость подавления патологического ангиогенеза от концентрации ХС [50]. В этой связи едва ли можно считать оправданным применение низких доз хондропротекторов (глюкозамина менее 1000 мг и хондроитина менее 800 мг в сутки), что, однако, иногда все еще можно обнаружить среди практических рекомендаций.

Довольно привлекательными с точки зрения терапии боли в спине выглядят инъекционные препараты, содержащие хондропротективные компоненты. В последние годы проведено несколько исследований, посвященных изучению эффективности инъекционного препарата Алфлутоп при остеоартрите и болях в спине [51–56]. Алфлутоп — оригинальный инъекционный препарат, представляющий собой экстракт из мелкой морской рыбы, который содержит гликозаминогликаны, в том числе глюконовую кислоту, хондроитина-4- и 6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, аминокислоты и микроэлементы. Препарат обладает хондропротективным и противовоспалительным эффектом, регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Его хондропротективное действие связано с угнетением активности гиалуронидазы и других ферментов, которые принимают участие в разрушении межклеточного матрикса и нормализации биосинтеза гиалуроновой кислоты и коллагена II типа. Алфлу-

топ тормозит биосинтез медиаторов воспаления, снижает проницаемость капилляров. Протеогликаны, входящие в его состав, оказывают трофическое действие и обладают замещающим эффектом, достоверно увеличивая показатели магнитно-резонансной томографии (МРТ): гидрофильности, высоты хряща и однородности костной ткани. И. Коршуновым и соавт. [52] была выполнена оценка хондропротективного действия Алфлутопа на суставной хрящ по данным МРТ. Через год после начала наблюдения только в группе, получавшей Алфлутоп®, отмечено достоверное увеличение толщины суставного хряща по данным МРТ. По результатам многоцентрового слепого рандомизированного плацебо-контролируемого двухлетнего исследования у 90 больных с ОА коленных суставов, проведенного Л. И. Алексеевой и соавт. [57], подтвержден противовоспалительный, обезболивающий и структурно-модифицирующий эффект препарата. К концу исследования на фоне лечения Алфлутопом уменьшили суточную дозу НПВП 79% больных, а 21% — полностью отменили их прием. Алфлутоп замедляет рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов: сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов. Алфлутоп уменьшает дегградацию матрикса суставного хряща. Недавно опубликованы новые интересные данные о механизмах действия Алфлутопа [58, 59]. В исследованиях *in vitro* на клеточной линии хондроцитов человеческой кости, CHON-001, представляющей специфические свойства субхондральной суставной ткани и обеспечивающей хорошую межэкспериментальную воспроизводимость, было показано, что Алфлутоп на 16% снижает внеклеточное высвобождение ИЛ-6 в культуре хондроцитов. Кроме того, на 35% снижалось высвобождение ИЛ-8, который является хемокином, устанавливающим хемотаксический поток к суставной поверхности и усиливающим воспалительный процесс за счет присоединения лимфоцитов и нейтрофилов. Представленные факты позволяют дополнить данные многочисленных клинических исследований, документировавших хороший противо-

воспалительный эффект Алфлутопа, представлениями об активном вмешательстве этого препарата в цитокиновые механизмы воспаления при остеоартрите и дегенерации межпозвонкового диска.

Алфлутоп — стартовый хондропротектор с патогенетическим механизмом действия на молекулярно-клеточном уровне. Накопленный клинический опыт, подтвержденная клиническими исследованиями эффективность и безопасность, короткий курс лечения и отсутствие лекарственных взаимодействий позволяют рассматривать Алфлутоп в качестве стартового хондропротектора в терапии остеоартрита, остеохондроза и боли в спине.

Заключение

Дискогенная боль в спине представляет определенные трудности как в клинической диагностике, так и в понимании патогенеза. В последние годы были раскрыты некоторые существенные механизмы патогенеза этого типа боли в спине. Было показано, что ключевым фактором для ее развития является повышенная экспрессия цитокина ИЛ-1 β и других медиаторов воспаления, разрушающих межклеточную матрицу диска, угнетающих продукцию протеогликанов. Патологические ангио- и нейрогенез, развивающиеся в межпозвонковом диске, который в норме является аваскулярным, являются основными патофизиологическими механизмами дискогенной боли. На основе ряда проанализированных работ можно сделать вывод, что препараты, содержащие хондропротекторы, способны оказывать влияние на эти ключевые звенья патогенеза дискогенной боли в спине. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что глюкозамин и хондроитин блокируют эффекты ИЛ-1 β , уменьшая местное и системное воспаление, путем снижения уровня ЦОГ-2, ИЛ-6, СРБ, простагландинов. Кроме того, было показано, что ХС на клеточном уровне способен подавлять патологический ангио- и нейрогенез, а также усиливать глиогенез, что заставляет задуматься о том, что ХС может опосредованно влиять на патологический нейрогенез в патогенетическом звене развития дискогенной боли в спине.

Глюкозамина сульфат обладает собственным противовоспалительным действием, которое осуществляется за счет подавления маркеров воспаления ИЛ-1 β , ЦОГ-2, ИЛ-6 и ФНО α в межпозвонковом диске.

Таким образом, лекарственные препараты, содержащие хондропротективные компоненты, давно рекомендовавшие себя в терапии остеоартрита, сегодня представляют собой средства с высоким терапевтическим потенциалом для патогенетической терапии дискогенной боли в спине.

Разумеется, нужны дополнительные доказательные исследования для уточнения терапевтического эффекта этих препаратов в зависимости как от клинической характеристики болевого синдрома, его фенотипа, степени дегенерации дисков, так и от дозировок препаратов и продолжительности курсов терапии. Важно в будущем определить роль и место этих средств в комплексной терапии хронической боли в спине.

Список литературы

- Chadderdon RC, Shimer AL, Gilbertson LG et al. (2004) Advances in gene therapy for intervertebral disc degeneration // *Spine J* 4: 341S-347S.
- Paesold G, Nerlich AG, Boos N (2007) Biological treatment strategies for disc degeneration: potentials and shortcomings // *Eur Spine J* 16: 447-468.
- Anderson D, Tannoury C. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration // *Spine J*. 2005; 5: 260S-266S.
- Zhang YG, Sun ZM, Liu JT, Wang SJ, Ren FL, Guo X. Features of intervertebral disc degeneration in rat's aging process // *J Zhejiang Univ Sci B*. 2009; 10: 522-527.
- Sun ZM, Miao L, Zhang YG, Ming L. Association between the-1562 C/T polymorphism of matrix metal proteinase-9 gene and lumbar disc disease in the young adult population in North China // *Connect Tissue Res*. 2009; 50: 181-185.
- Zhang Y, Sun Z, Liu J, Guo X. Advances in susceptibility genetics of intervertebral degenerative disc disease // *Int J Biol Sci*. 2008; 4: 283-290.
- Burke JG, Watson RW, McCormack D, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators // *J Bone Joint Surg Br*. 2002; 84: 196-201.
- Colombini A, Lombardi G, Corsi MM et al. (2008) Pathophysiology of the human intervertebral disc // *Int J Biochem Cell Biol* 40: 837-842.
- Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ et al. (2007) Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration // *Biochem Soc Trans* 35: 652-655.
- Adams M, Bogduk N, Burton K et al. (2002) *The Biomechanics of Back Pain*. 1st ed. Churchill Livingstone: Edinburgh.
- Zhao CQ, Wang LM, Jiang LS et al. (2007) The cell biology of intervertebral disc aging and degeneration // *Ageing Res Rev* 6: 247-261.
- Cassinelli EH, Kang JD (2000) Current understanding of lumbar disc degeneration // *Oper Tech Orthop* 10: 254-262.
- Luoma K, Riihimäki H, Luukkainen R et al. (2000) Low back pain in relation to lumbar disc degeneration // *Spine* 25: 487-492.
- Yin-gang Zhang, Tuan-mao Guo, Xiong Guo, and Shi-xun Wu. Clinical diagnosis for discogenic low back pain // *JBiolSci*. 2009; 5(7): 647-658. Published online 2009 Oct 13.
- Freemont AJ, Peacock TE, Goupille P et al. (1997) Nerve ingrowth into diseased intervertebral disc in chronic back pain // *Lancet* 350: 178-181.
- Coppes MH, Marani E, Thomeer RT, Groen GJ. Innervation of 'painful' lumbar discs // *Spine* 1997; 22: 2342-9.
- Peng B, Wu W, Hou S, Li P, Zhang C, Yang Y. The pathogenesis of discogenic lowback pain // *J Bone Joint Surg Br* 2005; 87: 62-7.
- Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C et al. Nerve growth factor expression and innervation of the painful intervertebral disc // *J Pathol* 2002; 197: 286-92.
- Johnson WE, Caterson B, Eisenstein SM, Hyndes DL, Snow DM, Roberts S. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro // *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2658-64.
- Johnson WE, Sivan S, Wright KT, Eisenstein SM, Maroudas A, Roberts S. Human intervertebral disc cells promote nerve growth over substrata of human intervertebral disc aggrecan // *Spine* 2006; 31: 1187-93.
- Freemont AJ The cellular pathobiology of the degenerate intervertebral disc and discogenic back pain // *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jan; 48 (1): 5-10. doi: 10.1093/rheumatology/ken396. Epub 2008 Oct 14.
- Collins CD, Stack JP, O'Connell DJ, Walsh M, McManus FP, Redmond OM, Ennis JT. The role of discography in lumbar disc disease: a comparative study of magnetic resonance imaging and discography // *Clin Radiol*. 1990; 4: 252-257.
- Pfirrmann CW, Metzendorf A, Zanetti M, Hodler J, Boos N. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26: 1873-1878.
- Aprill C, Bogduk N. High-Intensity zone: a diagnostic sign of painful lumbar disc on magnetic resonance imaging // *Br J Radiol*. 1992; 773: 361-369.
- Modic MT, Masaryk TJ, Ross JS, Carter JR. Imaging of degenerative disc disease // *Radiology*. 1988; 168: 177-186.
- Modic MT, Steinberg PM, Ross JS, Masaryk TJ, Carter JR. Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging // *Radiology*. 1988; 166: 193-199.
- Saboeiro GR. Lumbar discography // *Radiol Clin North Am*. 2009; 47 (3): 421-33.
- Yrjama M, Tervonen O, Vanharanta H. Ultrasonic imaging of lumbar discs combined with vibration pain provocation compared with discography in the diagnosis of internal annular fissures of the lumbar spine // *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996; 21: 571-575.
- Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Иванова М.А., Кавелина А.В. Дискогенные боли в пояснице. Современные концепции патогенеза, дифференциальной диагностики и тактики лечения // *Эффективная фармакотерапия. Неврология*. — 2015. — № 5 (40).
- Andersom NL, Anderson NG. The human proteome: a roteome: history, character, and diagnostic prospects // *Mol Cell Proteomics*. 2002; 1: 845-867.

31. Sturmer T, Raum E, Buchner M, Gebhardt K, Schiltenwolf M, Richter W, Brenner H. Pain and high sensitivity C-reactive protein in patients with chronic low back pain and acute sciatic pain // *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 921–925.
32. Gebhardt K, Brenner H, Sturmer T, Raum E, Richter W, Schiltenwolf M, Buchner M. The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosacral pain and chronic low back pain: a 6 months prospective longitudinal study // *Eur J Pain*. 2006; 10: 711–719.
33. Hoyland JA, Le Maitre CL, Freemont AJ (2008) Investigation of the role of IL-1 and TNF in matrix degradation in the intervertebral disc // *Rheumatology* 47: 809–814.
34. Klein R. G., Bjorn C. J. Eek, Conor W. O'Neill, Caren Elin, Vert Mooney, Richard R. Derby. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study // *The Spine Journal* 3 (2003) 220–226. doi:10.1016/s1529-9430(02)00669-1.
35. Wim Jvan Blitterswijk Jos CM van de Nes, Paul IJM Wuisman. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report // *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2003, 3; vol. 1; p. 2doi:10.1186/1472-6882-3-2.
36. Terencio MC, Ferrandiz ML, Carceller MC, Ruhi R, Dalmay P, Verges J, Montell E, Torrent A, Alcaraz MJ. Chondroprotective effects of the combination chondroitin sulfate-glucosamine in a model of osteoarthritis induced by anterior cruciate ligament transection in ovariectomised rats // *Biomed Pharmacother*. 2016 Apr; 79: 120–8. Doi 10.1016/j.biopha.2016.02.005. Epub 2016 Feb 18.
37. Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacomelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man // *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Dec; 13 (12): 1041–9. Epub 2005 Sep 13.
38. Ireland D. Molecular mechanisms involved in intervertebral disc degeneration and potential new treatment strategies. *Bioscience Horizons* (2009); 2, 1: 83–89doi:10.1093/biohorizons/hzp005.
39. Zhong-Yuan Wan, Zhen Sun, Fang Song, Yu-Fei Chen, Wei-Lin Zhang, Hai-Qiang Wang, Zhuo-Jing Luo. Downregulated interleukin 37 expression associated with aggravation of intervertebral disc degeneration // *J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (2): 656–662.
40. Riccardo Chiusaroli, Tiziana Piepoli, Tiziano Zanelli, Paola Ballanti, Marco Lanza, Lucio C. Rovati, and Gianfranco Caselli. Experimental Pharmacology of Glucosamine Sulfate // *International Journal of Rheumatology Volume* 2011 (2011), Article ID 939265, http://dx.doi.org/10.1155/2011/939265.
41. Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? // *Arthritis Research & Therapy*; 2012; 14: 201 doi: 10.1186/ar3657.
42. Kantor E. D., Lampe J. W., Navarro S. L., Song X., Milne G. L., White E. Associations Between Glucosamine and Chondroitin Supplement Use and Biomarkers of Systemic Inflammation // *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2014, 20 (6): 479–485. doi: 10.1089/acm.2013.0323.
43. Svetlana Sirko, Alexander von Holst, Andrea Wizenmann, Magdalena Gotz, Andreas Faisner Chondroitin sulfate glycosaminoglycans control proliferation, radial glia cell differentiation and neurogenesis in neural stem/progenitor cells // *Development* 2007 134: 2727–2738; doi: 10.1242/dev.02871.
44. Chan CC, Wong AK, Liu J, Steeves JD, Tetzlaff W. ROCK inhibition with Y27632 activates astrocytes and increases their expression of neurite growth-inhibitory chondroitin sulfate proteoglycans // *Glia*. 2007 Mar; 55 (4): 369–84.
45. Johnson WE, Caterson B, Eisenstein SM, Hynds DL, Snow DM, Roberts S. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro // *Arthritis Rheum*. 2002 Oct; 46 (10): 2658–64.
46. Hardingham TE, Muir H. Biosynthesis of proteoglycans in cartilage slices. Fractionation by gel chromatography and equilibrium density-gradient centrifugation // *Biochem J*. 1972; 126: 791–803. [PubMed: 4262896]
47. Olczyk K. Age-related changes in glycosaminoglycans of human intervertebral discs // *Folia Histochem Cytobiol*. 1993; 31:215–20. [PubMed: 8138003]
48. Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate // *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16 (Suppl 3): S14–8. [PubMed: 18667340]
49. Cornejo M. C., Cho S. K., Giannarelli C., Iatridis J. C., Purness D. Soluble factors from the notochordal-rich intervertebral disc inhibit endothelial cell invasion and vessel formation in the presence and absence of pro-inflammatory cytokines // *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 March; 23(3): 487–496. doi:10.1016/j.joca.2014.12.010.
50. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.-E. et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate // *Arthritis Research & Therapy*. 2012. Vol. 14, № 2. P. R58.
51. Гроппа А. Г., Мынзату И. Карасава М. и др. Эффективность алфлутопа у больных деформирующим артрозом. *Клин. ревматол*. 1995; 3: 20–2.
52. Коршунов Н. И., Марасаев В. В., Баранова Э. Я. и др. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутопа у больных остеоартрозом по данным магнитно-резонансной томографии коленного сустава. *РМЖ*. 2003; 11 (23): 1320.
53. Светлова М. С. Игнатъев В. К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом. *Клин. мед*. 2004; 82 (6): 52–5.
54. Левин О. С. и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии [Открытое многоцентровое исследование]. *Фарматека*. 2008; 6: 48–54.
55. Левин О. С. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбаишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Науч.-практ. ревматол*. 2004; 4: 80–4.
56. Данилов А. Б., Жаркова Т. Р., Ахметжанова Л. Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // *Consilium Medicum (Неврология, ревматология)*. — 2010. — № 2. — С. 56–59.
57. Алексеева А. И., Шарипова Е. П., Таскина Е. А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 — оценка симптом-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2013; 5(5): 532–8. Сообщение 2 — оценка структурно-модифицирующего действия препарата. *Научно-практическая ревматология*. 2014; 52: 174–177.
58. Баранцевич Е. Р. Рациональная терапия дорсалгий. *Управл. болью*. 2017, N2, стр. 49–53.
59. Olariu L., Dumitriu B., Buse E. et al. Противовоспалительный эффект in vitro продукта Алфлутоп путем ингибирования противовоспалительных цитокинов IL-6, IL8 и VEGF // *Academy of Romanian Scientists. Annals Series on Biological Sciences* 2015; 4 (2): 7–18.

Для цитирования. Данилов А. Б., Данилов А. Б. Дискогенная боль // Медицинский алфавит. Серия (Неврология и психиатрия). — 2019. — Т. 1. — № 2 (377). — С. 26–32.

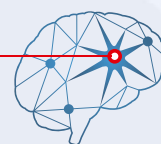


Научно-образовательная конференция с международным участием:
ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ НЕВРОЛОГИЯ
«ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»
 В ХОДЕ КОНФЕРЕНЦИИ
 БУДУТ РАССМОТРЕНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ТЕМЫ:

- Тромбоэкстракция у больных инсультом в 24 часовом «терапевтическом окне»
- Обновленные рекомендации по тромболизису
- Хирургическое лечение стенозов сонных артерий
- Индивидуальные режимы профилактики инсульта
- Аспирин в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний
- Разбор трудных клинических случаев
- Когнитивные расстройства: диагностика, лечение, профилактика
- Этапная реабилитация больных инсультом
- Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий
- Диагностика и лечение синдрома обструктивного апноэ сна

■ evidencebasedneurology.ru
 ■ доказательнаяневрология.рф

Открытие конференции:
 2 марта 2019 в 10:00
 Регистрация участников:
 09:00–10:00.





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*



BIOTENNOS
115432, Москва,
пр-т Андропова,
д. 18, корп. 6
8 (495) 150-24-71
www.alflutop.ru

* Л.И. Алексеева, Е.П. Шаропова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов.
Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое 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



ЗдоровьеСуставов.рф

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РУП N012210/01

Реклама

14-15 марта
2019 г.

Здание Правительства Москвы
ул. Новый Арбат, д. 36/9

В рамках **Конгресса** пройдет работа
ежегодной сессии для руководителей и
сотрудников региональных
сосудистых центров и первичных
сосудистых отделений

XI Международный конгресс

НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ

2019

«ОТ ТРАДИЦИЙ К ВЫСОКИМ ТЕХНОЛОГИЯМ»

Официальный сайт Конгресса
<http://www.congress-neuro.ru>

ИНФОРМАЦИОННАЯ ПОДДЕРЖКА



ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР КОНГРЕССА

ООО «ДИАЛОГ» | dialog2008@inbox.ru
tv_press@inbox.ru
www.expdialog.ru