



Медицинский дуэт: остеоартрит и остеохондроз – консенсус невролога и ревматолога



В рамках XVIII Междисциплинарной конференции с международным участием «Вейновские чтения» 10 февраля 2022 г. состоялся симпозиум, посвященный современным подходам к лечению остеоартрита и остеохондроза. Ведущие российские эксперты в области неврологии и ревматологии обсудили необходимость междисциплинарного взаимодействия при ведении пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями опорно-двигательной системы, находящимися на стыке двух терапевтических направлений. Особое внимание эксперты уделили применению нового инъекционного хондропротектора АМБЕНЕ® БИО, созданного по современной технологии производства, который является эффективной патогенетической терапией остеоартрита и остеохондроза.



Профессор, д.м.н.
А.Б. Данилов

Как отметил д.м.н., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Андрей Борисович ДАНИЛОВ, остеохондроз не всегда ассоциируется с болью в спине. Между тем именно остеохондроз позвоночника часто становится причиной боли в спине. Как правило, дегенеративно-дистро-

Пациент с остеохондрозом: что мы лечим?

фический процесс в позвоночнике начинается с разрушения тканей межпозвоночного диска. По мнению зарубежных специалистов, остеохондроз представляет собой дегенеративный процесс в диске. Российские эксперты под остеохондрозом традиционно понимают более широкий круг нарушений дегенеративно-дистрофического характера в позвоночнике.

Пониманию механизмов, лежащих в основе дегенеративных процессов, способствует совершенствование методов диагностики. В настоящее время имеются данные о молекулярных механизмах дегенерации межпозвоночного диска. Доказана роль старения клеток. С возрастом стареющие клетки межпозвоночного диска начинают секретировать провоспалительные цитокины, хемокины, матриксные протеазы, ростовые факторы. Этот паттерн получил на-

звание senescence associated secretory phenotype (SASP). На фоне таких изменений усиливаются катаболизм и дегенерация диска¹.

Процессы преждевременного старения клеток межпозвоночного диска и SASP запускают ряд факторов, таких как механическая нагрузка, низкая физическая активность, хронический стресс, нарушение сна, нутритивный дефицит, системное воспаление, ожирение, курение.

Дальнейшая активация воспалительной реакции в диске сопровождается нарушением его структуры, миграцией иммунных клеток, образованием капилляров и прорастанием нервных волокон в пульпозное ядро. Таким образом, нарушение целостности фиброзного кольца и прорастание рецепторов приводят к развитию патологического нейроангиогенеза и, как следствие, формированию дискогенной боли.

¹ Feng C., Liu H., Yang M., et al. Disc cell senescence in intervertebral disc degeneration: Causes and molecular pathways. Cell. Cycle. 2016; 15 (13): 1674–1684.



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения 2022»

Данные исследований последних лет свидетельствуют о том, что дегенерация межпозвоночных дисков не только заболевание, ассоциированное с возрастом, но и следствие хронического прогрессирующего генерализованного воспалительного процесса, персистирующего на протяжении жизни под влиянием различных факторов (инфламейджинг). Например, при проведении магнитно-резонансной томографии у пациентов молодого возраста нередко выявляют выраженные признаки дегенерации диска².

Что может препятствовать дегенерации диска? Как известно, пульпозное ядро содержит агрекан, ноггин, хондроитин, которые защищают диск от дегенерации³. Снижение содержания хондроитина сульфата в межпозвоночном диске прямо пропорционально степени его дегенерации. В исследовании доказана роль прерывания синтеза хондроитина сульфата в стимулировании дегенерации межпозвоночного диска⁴.

Концепция современного подхода к терапии дегенерации межпозвоночного диска заключается в введении хондроитина сульфата в поврежденное пульпозное ядро, что предотвращает прогрессирующую дегенерацию и в конечном итоге способствует регенерации⁵.

Y. Takeoka и соавт. оценивали метаболические процессы в изолированных клетках пульпозного ядра в присутствии хондроитина сульфата в повторяющемся режиме циклических и постоянных значений гидростатического давления, имитирующих циркадианные изменения внутри

межпозвоночного диска. Исследователи установили, что хондроитина сульфат обладает анаболическим синергизмом, влияя на синтез внеклеточного матрикса, и может способствовать регенерации межпозвоночного диска⁶.

В данном аспекте особый интерес вызывают данные, полученные M. Dudek и соавт. Установлено, что циркадианные ритмы в клетках межпозвоночного диска нарушаются с возрастом, а также под влиянием провоспалительных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 1, ИЛ-6). Циркадианные ритмы в клетках межпозвоночного диска контролируют ключевые пути, участвующие в гомеостазе межпозвоночного диска⁷. Проанализировав результаты исследования, авторы пришли к выводу, что дегенерация межпозвоночного диска зависит от нарушения в нем циркадианных ритмов.

Далее профессор А.Б. Данилов коснулся вопросов применения патогенетической терапии при остеохондрозе. Он подчеркнул, что патогенетическая терапия направлена не только на снижение выраженности болевого синдрома, но и на предотвращение активации процессов разрушения межпозвоночного диска на ранних этапах⁸.

В реальной клинической практике среди основных направлений патогенетической терапии боли в спине особое место занимают блокаторы SASP (хондроитин, агрекан). В многочисленных работах убедительно доказаны цитокинзависимые эффекты хондроитина сульфата. Хондроитина сульфат способен противосто-

ить агрессивному воздействию ИЛ-1 в пульпозном ядре.

Современным инъекционным хондропротектором последнего поколения, содержащим хондроитина сульфат, является АМБЕНЕ® БИО («Промомед», Россия). В его состав помимо хондроитина сульфата входят полипептиды, 15 аминокислот, микро- и макроэлементы (ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка). Именно благодаря аминокислотам, хондропептидам, а также микро- и макроэлементам в составе препарата АМБЕНЕ® БИО хрящевая ткань помимо хондроитина сульфата получает дополнительный субстрат для синтеза новых компонентов, что очень важно для повышения эффективности терапии. Благодаря такому комплексному составу и синергии четырех компонентов АМБЕНЕ® БИО оказывает патогенетическое действие на остеохондроз и тем самым не только снимает его основные симптомы – боль и нарушение функционирования, но и способствует снятию воспаления, прекращению дегградации хряща и восстановлению хрящевой ткани. Противовоспалительное действие комплексного препарата АМБЕНЕ® БИО и наблюдаемая на фоне его применения регенерация тканей обусловлены угнетением активности гиалуронидазы и нормализацией биосинтеза гиалуроновой кислоты. Препарат стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, а также способствует предотвращению разрушения суставной поверхности. В производстве АМБЕНЕ® БИО используется совре-

² Rajasekaran S., Tangavel C., Soundararajan D.C.R., et al. Inflammaging determines health and disease in lumbar discs-evidence from differing proteomic signatures of healthy, aging, and degenerating discs. *Spine J.* 2020; 20 (1): 48–59.

³ Chan W.C.W., Sze K.L., Samartzis D., et al. Structure and biology of the intervertebral disk in health and disease. *Orthop. Clin. North. Am.* 2011; 42 (4): 447–464.

⁴ Hu B., Xu C., Tian Y., et al. Inflammatory microRNA-194 and -515 attenuate the biosynthesis of chondroitin sulfate during human intervertebral disc degeneration. *Oncotarget.* 2017; 8 (30): 49303–49317.

⁵ Borrelli C., Buckley C.T. Injectable disc-derived ECM hydrogel functionalised with chondroitin sulfate for intervertebral disc regeneration. *Acta Biomater.* 2020; 117: 142–155.

⁶ Takeoka Y., Paladugu P., Kang J.D., Mizuno S. Augmented chondroitin sulfate proteoglycan has therapeutic potential for intervertebral disc degeneration by stimulating anabolic turnover in bovine nucleus pulposus cells under changes in hydrostatic pressure. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (11): 6015.

⁷ Dudek M., Yang N., Ruckshanthi J., et al. The intervertebral disc contains intrinsic circadian clocks that are regulated by age and cytokines and linked to degeneration. *Ann. Rheum. Dis.* 2017; 76 (3): 576–584.

⁸ Nam V., Hartman R.A., Patil P.R., et al. Molecular mechanisms of biological aging in intervertebral discs. *J. Orthop. Res.* 2016; 34 (8): 1289–1306.



менная технология биоэкстракции, которая позволяет получать препарат с определенным количеством действующего вещества (100 мг в 1 мл), полностью очищенный от примесей, с определенным размером пептидов и точным pH. Именно благодаря этой технологии АМБЕНЕ® БИО обладает высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности. В российском многоцентровом интервенционном сравнительном клиническом исследовании оценивали эффективность и безопасность АМБЕНЕ® БИО у пациентов со спондилоартрозом различной локализации в возрасте 40–65 лет. Добавление к стандартной схеме терапии нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (мелоксикам 7,5 мг/сут в течение 14 дней) инъекций АМБЕНЕ® БИО (10 инъекций через день) способствовало снижению интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в три раза по сравнению с контрольной группой, пациенты которой не по-

лучали дополнительно препарат АМБЕНЕ® БИО. Курс терапии препаратом АМБЕНЕ® БИО обеспечил выраженное и длительное снижение болевого синдрома у девяти из десяти пациентов.

Кроме того, в группе НПВП и препарата АМБЕНЕ® БИО снижение оценки состояния по опроснику Освестри составило 69% (41,6 балла), а в контрольной – 24% (14,3 балла).

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности АМБЕНЕ® БИО в уменьшении симптоматики, выраженности клинической картины и улучшении состояния пациентов.

Профиль безопасности в группе АМБЕНЕ® БИО (78,3%) был статистически выше, чем в контрольной. Нежелательные явления в группе АМБЕНЕ® БИО встречались редко и зачастую проявлялись временно, не требуя отмены препарата. Важно, что в группе АМБЕНЕ® БИО потребность в НПВП снизилась в два раза по сравнению с контрольной, что способствовало повышению про-

филя безопасности терапии в целом и уменьшению риска развития нежелательных явлений.

Таким образом, включение препарата АМБЕНЕ® БИО в режиме 10 инъекций через день в схему стандартной терапии пациентов со спондилоартрозом различной локализации позволило добиться уменьшения выраженности болевого синдрома и улучшения функционального состояния суставов. Переносимость препарата была хорошей.

Резюмируя результаты исследования, профессор А.Б. Данилов подчеркнул, что всего один курс АМБЕНЕ® БИО, состоящий из 10 инъекций по 2 мл через день, способен быстро, эффективно и безопасно облегчить болевой синдром у пациентов с остеохондрозом, а также вернуть им прежнее качество жизни.

В заключение профессор А.Б. Данилов констатировал, что старость – не приговор. Активное долголетие возможно при условии соблюдения правил здорового образа жизни.



Профессор, д.м.н.
Е.Г. Зоткин

По словам д.м.н., профессора, первого заместителя директора Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой Евгения Германовича ЗОТКИНА, остеоартрит становится наиболее распространенным заболеванием среди хронических неинфекционных болезней человека, особенно в странах с высоким уровнем жизни. Для диагностики остеоартрита не требуется применения методов визуализации.

Рациональная терапия остеоартрита с позиции ревматолога

Остеоартрит – гетерогенное заболевание. В силу его гетерогенности и высокой распространенности сопутствующих мультиморбидных заболеваний крайне важно персонализированное лечение. Обезболивающая терапия, особенно направленная на формирующиеся патологические механизмы центральной сенситизации, в ближайшем будущем станет приоритетной. Терапия, направленная на сдерживание прогрессирования остеоартрита, остается актуальной задачей для медицинского сообщества.

По мнению профессора Е.Г. Зоткина, необходимо активно противодействовать ненадлежащему лечению остеоартрита, в частности артроскопии и использованию опиоидов. Тщательный отбор пациентов для хирургического лечения и замены суставов/эндопротезирования также позволит оптимизировать

результаты лечения. Таким образом, перечисленные факторы необходимо учитывать при диагностике и определении программы лечения для каждого конкретного пациента.

В последние годы активно изучаются молекулярные и сигнальные механизмы гомеостаза хрящевой и костной тканей. Установлено, что в основе патогенеза остеоартрита лежат нарушение нормального обмена хрящевой ткани и увеличение синтеза провоспалительных цитокинов. Кроме того, в ходе полногеномного поиска ассоциаций между однонуклеотидными полиморфизмами и фенотипами остеоартрита была установлена связь с 64 биологическими процессами, определяющими морфогенез костной, хрящевой тканей и собственно хондроцитов. Выявлены значимые корреляции между остеоартритом и ожирением, когнитивными способностями



XVIII Междисциплинарная конференция с международным участием «Вейновские чтения 2022»

ми, курением, минеральной плотностью ткани и репродуктивным статусом⁹.

В ряде исследований оценивали молекулярно-генетические факторы, приводящие к раннему развитию остеоартрита. Ученые обнаружили, что при ранних формах остеоартрита выявляются мутации в определенных генах, в том числе гене остеопротегерина, гене коллагена 2 (белки хряща)¹⁰. Безусловно, одной из ведущих теорий прогрессирования остеоартрита является теория воспаления, ассоциированного с возрастом (low-grade inflammation). Секреция провоспалительных цитокинов приводит не только к прогрессированию остеоартрита, но и к развитию сердечно-сосудистой патологии, в частности атеросклероза, когнитивным нарушениям. Поэтому воздействие на воспалительный процесс, связанный со старением, с помощью таргетных препаратов помогает предотвратить развитие или облегчить течение ряда возраст-ассоциированных заболеваний.

Новые данные молекулярно-биологических и генетических исследований расширяют представления о патогенезе остеоартрита и позволяют разрабатывать современные таргетные препараты с направленным действием. Необходимое условие для успешной терапии остеоартрита – раннее выявление структурных изменений в суставах, а также своевременное начало лечения.

Принципы диагностики остеоартрита базируются на выявлении клинических признаков поражения компонентов сустава. Диагноз устанавливается на основании жалоб и анамнестических данных больного, клинико-инструментального исследования

и исключения других заболеваний. С помощью методов визуализации можно определить степень прогрессирования и деструкции. В настоящее время выделены определенные фенотипы остеоартрита, что позволяет использовать персонифицированные подходы к терапии¹¹.

Патофизиология остеоартрита хорошо изучена. Заболевание характеризуется ускорением апоптоза хондроцитов, повышенной секрецией матричных металлопротеиназ, агреканиз, пропептидаз, воспалением, нарушением репарации хряща, дисрегуляцией костного метаболизма. Однако стандарты лечения остеоартрита, как правило, ограничиваются применением НПВП, парацетамола, внутрисуставным введением глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты.

С целью поиска оптимальных методов терапии остеоартрита в 2018 г. в России стартовала наблюдательная многоцентровая программа «Сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата АМБЕНЕ® БИО при первичном и вторичном остеоартрите различной локализации – КОЛИБРИ». В качестве первичной конечной точки в исследовании было выбрано изменение боли при движении по ВАШ (0–100 мм) через 30 дней (± семь дней) от начала лечения по сравнению с исходным значением¹².

Современный оригинальный инъекционный хондропротектор АМБЕНЕ® БИО, эффективность и безопасность которого оценивалась в исследовании КОЛИБРИ, эффективно справляется с болью при остеоартрите. В исследовании препарат АМБЕНЕ® БИО использовали

как внутримышечно, так и внутрисуставно. Дизайн исследования включал два курса терапии. Критериями включения в исследование служили:

- ✓ возраст старше 18 лет;
- ✓ остеоартроз коленных, тазобедренных или мелких суставов кистей 1–3-й рентгенологической стадии по Келлгрэну – Лоуренсу (Kellgren – Lawrence);
- ✓ боль при движении более 40 мм по ВАШ;
- ✓ прием стабильной дозы НПВП не менее чем за четыре недели до начала исследования;
- ✓ подписанное информированное согласие.

Пациенты заполняли опросник ВАШ боли в покое и при движении, опросники AUSCAN (функциональный индекс по оценке остеоартрита суставов кистей) или WOMAC при каждом визите. Кроме того, в ходе наблюдения оценивали эффективность лечения с точки зрения пациентов и врачей. Анализ динамики основных показателей эффективности терапии препаратом АМБЕНЕ® БИО продемонстрировал положительную динамику по ВАШ боли в движении, суммарному индексу AUSCAN, функциональному состоянию суставов по шкале WOMAC уже через месяц лечения. Согласно резуль-

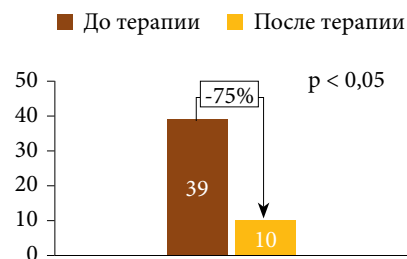


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома по ВАШ в покое на фоне применения АМБЕНЕ® БИО

⁹ Tachmazidou I., Hatzikotoulas K., Southam L., et al. Identification of new therapeutic targets for osteoarthritis through genome-wide analyses of UK Biobank data. Nat. Genet. 2019; 51 (2): 230–236.

¹⁰ Mandl L.A. Osteoarthritis year in review 2018: clinical. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27 (3): 359–364.

¹¹ Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P.J. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet. 2011; 377 (9783): 2115–2126.

¹² Меньшикова И.В., Сороцкая В.И. Лечение остеоартроза крупных и мелких суставов с использованием инъекционного хондропротектора комплексного действия. Лечащий врач. 2021; 4 (24): 54–59.

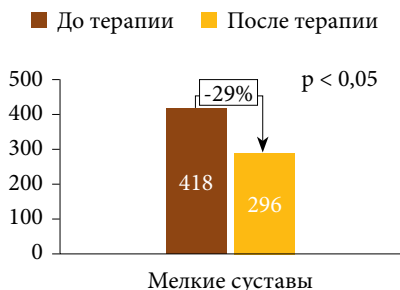


Рис. 2. Динамика суммарного индекса AUSCAN на фоне применения АМБЕНЕ® БИО

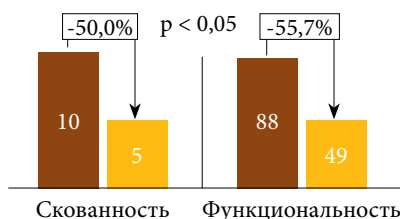


Рис. 3. Динамика улучшения функции суставов по WOMAC на фоне применения АМБЕНЕ® БИО

татам исследования, в два раза уменьшился балл по ВАШ в движении и в четыре раза в покое на фоне терапии АМБЕНЕ® БИО по сравнению с исходными показателями (рис. 1). Суммарное снижение индекса AUSCAN составило 29% (рис. 2). Достоверно доказано улучшение функции суставов по ключевым показателям: уменьшение скованности в два раза и увеличение функциональности на 55,7% по сравнению с исходными значениями (рис. 3). Достигнуто двукратное суммарное снижение индекса WOMAC.

Во всех группах анальгетический и хондропротективный эффекты препарата АМБЕНЕ® БИО отмечались уже после первого курса терапии, причем положительные изменения сохранялись в течение последующих шести месяцев. После второго курса лечения препаратом АМБЕНЕ® БИО наблюдались дальнейшее снижение показателей выраженности боли и улучшение функционирования суставов. При этом анальгетический эффект также сохранялся

в течение нескольких месяцев по окончании терапии. Представленные данные подтверждают стойкий и длительный эффект препарата АМБЕНЕ® БИО в отношении обезболивания и замедления прогрессирования остеоартрита.

Уже после первого курса терапии АМБЕНЕ® БИО 54% пациентов перестали принимать НПВП. Снижение потребности в НПВП крайне важно для коморбидных пациентов, особенно с патологией желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Профессор Е.Г. Зоткин подчеркнул, что применение АМБЕНЕ® БИО у больных остеоартритом крупных суставов и мелких суставов кистей приводит к уменьшению боли и скованности в краткосрочном периоде, а также улучшению функции крупных суставов через 6 и 12 месяцев. По данным ультразвукового исследования, у пациентов отмечалось уменьшение вы-

пота в полости коленных суставов и толщины синовиальной оболочки через 12 месяцев. Это подтверждает противовоспалительный эффект АМБЕНЕ® БИО. Терапевтический эффект АМБЕНЕ® БИО обусловлен синергией его четырех компонентов. Содержание в экстракте хондроитина сульфата способствует восстановлению хрящевой ткани, купированию воспаления, уменьшению боли, замедлению прогрессирования. Входящие в состав препарата аминокислоты, пептиды, микро- и макроэлементы поддерживают и стимулируют процессы регенерации, синтеза компонентов хрящевой ткани и нормализации хрящевого матрикса. АМБЕНЕ® БИО является препаратом выбора для пациентов с остеоартритом крупных и мелких суставов. Своевременное назначение терапии обеспечивает замедление прогрессирования заболевания, а также дает возможность пациенту жить без боли до шести месяцев.

Заключение

Подводя итог, участники симпозиума пришли к выводу о необходимости междисциплинарного подхода к лечению пациентов с остеохондрозом и остеоартритом. По мнению экспертов, лечение этих заболеваний в реальной клинической практике остается трудной задачей, в решении которой должны участвовать врачи разных специальностей. Только работа в медицинском дуэте «невролог – ревматолог», можно добиться снижения распространенности таких патологий, как дегенерация межпозвоночного диска, воспалительные заболевания суставов, а также повышения эффективности диагностики, лечения и качества жизни пациентов. Новые данные о механизмах воспаления позволяют использовать современные эффективные методы лечения с помощью патогенети-

ческих таргетных препаратов. Результаты исследований продемонстрировали, что российский препарат АМБЕНЕ® БИО обладает выраженным и стойким анальгетическим и хондропротективным эффектами, отличается хорошей переносимостью. На фоне применения современного препарата АМБЕНЕ® БИО у больных остеохондрозом и остеоартритом уменьшается выраженность болевого синдрома и улучшается функциональное состояние суставов.

Одними из преимуществ современного оригинального препарата АМБЕНЕ® БИО являются комплексный состав и современная технология производства. Именно благодаря этому препарат АМБЕНЕ® БИО за короткий курс из 10 инъекций способен обеспечить длительный эффект до шести месяцев. ☺