

УДК 616.711-091.93-085

ШОСТАК Н.А., ПРАВДЮК Н.Г.

Российский государственный медицинский университет, г. Москва

ДЕГЕНЕРАТИВНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЗВОНОЧНИКА: ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О БОЛЕЗНИ, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Резюме. Проведено открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Пиаскледин 300 в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сравнении с НПВП в 2 параллельных группах пациентов с болью в нижней части спины, ассоциированной со спондилоартрозом.

На фоне комбинированной терапии с использованием Пиаскледина наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома, особенно по мере увеличения длительности приема препарата. Применение Пиаскледина при спондилоартрозе показало его клиническую эффективность у 89,2 % больных: значительно снизились показатели болевого синдрома в спине, улучшилось функциональное состояние позвоночника, что сочеталось с хорошей переносимостью препарата.

Боль в спине (БС) является симптомом широкого спектра заболеваний костно-мышечной системы и соединительной ткани. Так, по данным R.C. Lawrence и соавт., в США БС занимает 1-е место в структуре ревматических заболеваний у взрослых [1]. В популяционном исследовании, проведенном L. Carmona и соавт. среди испанцев старше 20 лет, БС вошла в пятерку самой распространенной ревматической патологии наряду с ревматоидным артритом, гонартрозом, остеоартрозом суставов кистей и фибромиалгией [2].

Этиологический спектр БС весьма широк. Общепринятой является классификация БС с выделением вертеброгенных и невертеброгенных причин. Среди вертеброгенных причин БС лидирует дегенеративное поражение позвоночника.

До настоящего времени не сформирован единый подход к классификации дегенеративных изменений в позвоночнике. В 1933 г. немецкий патологоанатом A. Hildebrandt представил подробную макро- и микроскопическую характеристику дегенеративных изменений межпозвоночных дисков (МПД), обозначив их как «остеохондроз». В дальнейшем в отечественной литературе этим термином стали обозначать дистрофические процессы в дисках, телах смежных позвонков, суставах и связках, что прочно вошло в медицинскую практику как однозначная причина БС. Под «спондилезом» понимают возрастные изменения

в позвоночнике, затрагивающие только фиброзное кольцо (ФК), с последующим формированием остеофитов без снижения высоты МПД. Термином «спондилоартроз» определяют артроз апофизальных, дугоотростчатых суставов [3].

Однако зарубежные авторы объединяют весь спектр дегенеративных изменений в МПД, замыкательных пластинах тел позвонков и фасеточных суставах в единое понятие «остеоартроз позвоночника» (osteoarthritis of spine), или «спондилез» (spondylosis). В случае ассоциации клинических проявлений с дегенеративными изменениями в МПД в зарубежной литературе используется термин «дегенеративная болезнь диска» — ДБД (degenerative disk disease — DDD) [4]. ДБД является составляющей единого процесса — остеоартроза позвоночника.

Данные сравнительной анатомии позволили рассматривать МПД как суставной хрящ, оба компонента которого — пульпозное (студенистое) ядро (ПЯ) и ФК — в настоящее время относят к волокнистому хрящу, а замыкательные пластины тел позвонков уподобляют суставным поверхностям [5]. Результаты патоморфологических и гистохимических исследований позволили отнести дегенеративные изменения в МПД к мультифакторному процессу [6]. В основе дегенерации диска лежит генетический дефект. Идентифицированы несколько генов, ответ-

Таблица 1. Типы (стадии) поражения тел позвонков, сопряженные с дегенерацией МПД, по данным МРТ [10]

Тип поражения позвонков	Данные МРТ
1	Уменьшение интенсивности сигнала на T1- и увеличение интенсивности сигнала на T2-взвешенных изображениях указывают на воспалительные процессы в костном мозге позвонков
2	Увеличение интенсивности сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях свидетельствует о замене нормального костного мозга жировой тканью
3	Уменьшение интенсивности сигнала на T1- и T2-взвешенных изображениях указывает на процессы остеосклероза

ственных за прочность и качество костно-хрящевых структур: гены синтеза коллагена IX типа, агрегана, рецептора витамина D, металлопротеиназы. Генетическая «поломка» носит системный характер, что подтверждается высокой распространенностью дегенерации МПД у больных остеоартрозом [7]. Пусковым моментом развития дегенеративных изменений в диске служит структурное повреждение ФК на фоне неадекватной механической нагрузки. Неэффективность репаративных процессов в МПД приводит к нарастанию дегенеративных изменений и появлению боли. В норме задние наружные слои ФК (1–3 мм) и примыкающая к ним задняя продольная связка снабжены ноцицепторами [8]. Доказано, что в структурно измененном диске ноцицепторы проникают в переднюю часть ФК и ПЯ, увеличивая плотность ноцицептивного поля. *In vivo* стимуляция ноцицепторов поддерживается не только механическим воздействием, но и воспалением. Дегенеративно измененный диск продуцирует провоспалительные цитокины интерлейкин (ИЛ)-1, -6, -8, а также фактор некроза опухоли. Исследователи подчеркивают, что контакт элементов ПЯ с ноцицепторами на периферии ФК способствует снижению порога возбудимости нервных окончаний и повышению восприимчивости ими боли. Считается, что МПД наиболее ассоциирован с болью — на этапе пролапса диска, при снижении его высоты, при появлении радиальных трещин в ФК [9]. Когда дегенерация МПД приводит к грыже, дополнительной причиной боли становится корешок или нерв. Воспалительные агенты, продуцируемые клетками грыжи, повышают чувствительность корешка к механическому давлению. Изменение болевого порога играет важную роль в развитии хронической боли [9].

Дегенерация МПД визуализируется при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Описаны стадии дегенерации диска (Schlenska D. и соавт., цит. по [3]):

- М-0 — норма: ПЯ шаровидной или овоидной формы;
- М-1 — локальное (сегментарное) снижение степени свечения;
- М-2 — дегенерация диска: исчезновение свечения ПЯ.

Реактивные изменения в телах позвонков на фоне дегенерации МПД завершаются склерозом замыкательных пластин и формированием остеофитов. Экспериментально доказано, что гиалиновый хрящ, покрывающий замыкательные пластины тел позвонков, в периферических отделах подвергается пролиферации в ответ на структурные изменения в ФК, формируя хрящевые остеофиты, с последующей их оссификацией и кальцификацией. Однако у части больных с дегенерацией МПД развивается трехстадийный воспалительный процесс (реактивный спондилит) с исходом в остеосклероз на уровне губчатого вещества тел позвонков. Указанные процессы, наблюдающиеся при дегенерации МПД, впервые описаны в 1988 г. благодаря использованию МРТ (табл. 1) [10].

Фасеточные суставы и периартикулярные ткани играют важную роль в формировании хронических болевых синдромов в спине. Они представлены обычными синовиальными суставами, поверхность которых покрыта гиалиновым хрящом, окружена суставной капсулой, а полость содержит синовиальную жидкость. Установлено, что параллельно со снижением высоты МПД происходят инклинация суставных отростков позвонков, уменьшение и деформация площади межпозвоночных отверстий с развитием дегенерации хряща, реактивного синовита и краевых остеофитов. Болевой синдром может иметь несколько причин: остеоартроз фасеточных суставов, механическая блокада фасеточного сустава синовиальной оболочкой, динамическая, статическая компрессия корешка нерва дегенеративно измененным суставом [11].

Сочетание остеоартроза позвоночника с поражением периферических суставов (кистей, стоп, нижних конечностей) определяется как болезнь Келлгрена. Генетическая основа этого заболевания подтверждена ассоциацией полиморфизма гена COL1A1 с развитием остеоартроза позвоночника, коксартроза и остеоартроза суставов кистей [12].

Клинические проявления БС при остеоартрозе позвоночника зависят от преобладания поражения МПД (грыжа диска) либо от вовлечения в дегенеративный процесс фасеточных суставов.

БС при поражении трехсуставного комплекса (позвоночно-двигательного сегмента, в том числе дуго-

отростчатых суставов) на пояснично-крестцовом уровне характеризуется:

- симметричным характером боли;
- утренней скованностью и/или тугоподвижностью в пояснице (5–10 мин);
- ощущением хруста при разгибании;
- усилением БС при разгибании и стоянии;
- облегчением БС при ходьбе и сидении;
- хроническим течением.

Степень тяжести остеоартроза позвоночника (спондилез) оценивается при рентгенографии в прямой и боковой проекциях [13].

Выделяют следующие рентгенологические стадии остеоартроза позвоночника (Gordon S.J. и соавт. Ministerium für Gesundheitswesen, 2003):

- 0-я стадия — норма, нет снижения высоты МПД;
- 1-я стадия — незначительное снижение высоты МПД и/или малые (максимально 2 мм) единичные передние или боковые остеофиты;
- 2-я стадия — умеренное снижение высоты МПД (не менее 50 % от высоты одного из смежных незатронутых дисков) и/или остеофиты умеренного размера (3–5 мм передний или боковой, 1–2 мм задний);
- 3-я стадия — значительное снижение высоты МПД (> 50 %) и/или наличие больших остеофитов (> 5 мм передний или боковой, > 2 мм задний).

Доказано, что процессы дегенерации хряща в периферических суставах и в суставах позвоночника, в том числе в МПД, идентичны. Для проведения патогенетической терапии остеоартроза предложено множество препаратов, однако структурно-модифицирующий эффект доказан лишь для хондроитинсульфата, глюкозаминсульфата, неомыляющихся соединений экстрактов масел бобов сои и авокадо, диацереина, гиалуроновой кислоты [14].

Одним из структурно-модифицирующих препаратов является Пиаскледин (Laboratories Expancience, Франция). Пиаскледин представляет собой неомыляемые соединения бобов сои и авокадо, полученные из экстрактов этих продуктов после гидролиза. В препарате, который выпускается по 300 мг в капсулах, содержится 2/3 экстракта масла плодов сои и 1/3 экстракта авокадо. Действие Пиаскледина направлено на ингибирование ИЛ-1, стимуляцию синтеза коллагена в культуре хондроцитов и синтез протеогликанов. В эксперименте показано, что неомыляемые соединения сои и авокадо оказывают превентивное действие на развитие посттравматического остеоартроза у кроликов. В человеческих хондроцитах Пиаскледин угнетает синтез коллагеназы, стромелизина, ИЛ-6 и -8, а также простагландина E_2 , участвующих в развитии вторичного воспаления при остеоартрозе.

Помимо стимуляции синтеза межклеточного вещества гиалинового хряща (протеогликанов и коллагеновых волокон), присущей и другим структурно-модифицирующим препаратам, Пиаскледин повышает экспрессию трансформирующего фактора

роста β_1 (TGF- β_1), трансформирующего фактора роста β_2 (TGF- β_2), а также ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1). Трансформирующие факторы роста являются цитокинами, которые синтезируются хондроцитами и остеобластами. Они регулируют синтез макромолекул межклеточного вещества суставного хряща. С одной стороны, TGF- β обладают анаболическим эффектом и являются одними из самых мощных стимуляторов синтеза макромолекул хряща, с другой — тормозят их деградацию. PAI-1 угнетает продукцию активатора плазминогена, который участвует в повреждении хряща как опосредованно (через стимуляцию металлопротеиназ), так и вследствие прямого воздействия на хрящ путем активации деградации протеогликанов.

Пиаскледин принимают по 1 капсуле в день в течение 6 мес., курс лечения повторяют через 3–6 мес.

Материал и методы

На кафедре факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова проведено открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности Пиаскледина 300 в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в сравнении с НПВП в 2 параллельных группах пациентов с болью в нижней части спины (БНС), ассоциированной со спондилоартрозом.

В исследование вошли 30 больных обоих полов старше 40 лет с умеренным и выраженным болевым синдромом (визуально-аналоговая шкала (ВАШ) > 40 мм). Диагноз спондилоартроза был верифицирован на основании клинических и рентгенологических данных, а также с использованием МРТ поясничного отдела позвоночника.

Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа (основная) — 15 пациентов, принимавших Пиаскледин 300 (1 капсула 300 мг/сут) в комбинации с нимесулидом 200 мг/сут в течение 24 нед.; 2-я группа (контроль) — также 15 пациентов, принимавших нимесулид 200 мг/сут в течение 24 нед.

Эффективность и переносимость терапии оценивали:

- по шкале интенсивности болевого синдрома (ВАШ, мм) в спине, коленных и мелких суставах кистей;
- функциональному состоянию позвоночника (тест Шобера, см);
- нарушению жизнедеятельности пациентов с БНС (опросник Освестри, баллы);
- переносимости и эффективности исследуемого препарата;
- выраженности заболевания (ВАШ, мм), оцененной врачом и пациентом.

Данные параметры определяли и спустя 1, 3 и 6 мес. после начала проводимой терапии. У всех больных согласно протоколу исследования оценивали физические и лабораторные показатели на этапе рандомизации и динамического наблюдения (табл. 2).

Таблица 2. Исходная характеристика больных ($M_{cp.} \pm \sigma$)

Показатель	Первая группа	Вторая группа
Число больных	15	15
М/ж	4/11	4/11
Возраст, годы	59,1 ± 4,2	60,6 ± 6,3
Длительность БНС, дни	15,5 ± 3,2	14,3 ± 4,9
Количество обострений за 12 мес.	8,6 ± 2,2	5,3 ± 3,5
Давность БНС, годы	14,3 ± 2,7	20,7 ± 3,8
II/III рентгенологическая стадия спондилоартроза (Kellgren-Lawrence)	9/6	11/4

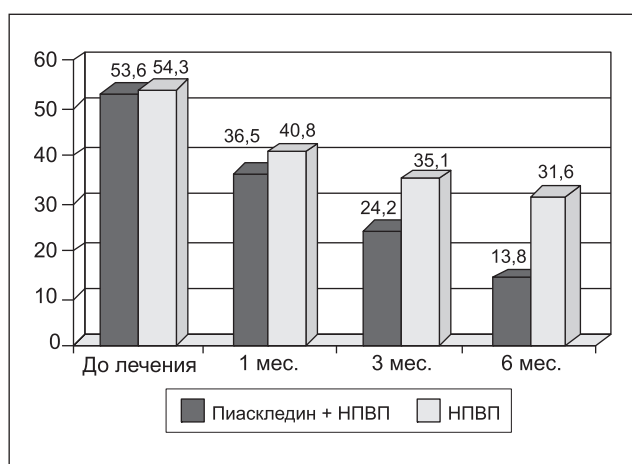


Рисунок 1. Динамика интенсивности БНС (ВАШ, мм) на фоне терапии в основной и контрольной группах

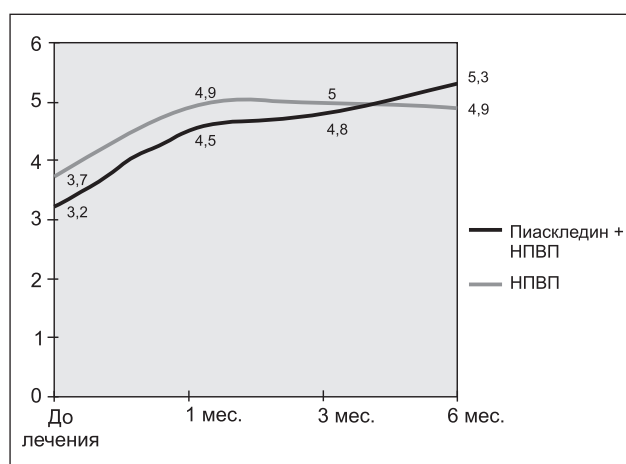


Рисунок 2. Динамика функционального состояния позвоночника (тест Шобера, см) на фоне терапии в основной и контрольной группах

Результаты исследования

На фоне комбинированной терапии с использованием Пиаскледина наблюдалось уменьшение выраженности болевого синдрома, особенно по мере увеличения длительности приема препарата (рис. 1).

К 3-му месяцу лечения уменьшение выраженности боли в спине носило статистически значимый характер ($p < 0,05$) только у больных основной группы. К концу 6-го месяца терапии по сравнению с исходным уровнем интенсивность боли в спине уменьшилась в основной группе на 74,2 %, а в контрольной — лишь на 41,8 %.

Динамика функционального состояния позвоночника (тест Шобера, см) на фоне терапии носила положительный характер в обеих группах, однако статистически значимых изменений данного показателя ни в одной группе не получено. Отмечалось значимое улучшение функциональной активности позвоночника после 1 мес. лечения в обеих группах, однако в группе комбинированной терапии с применением Пиаскледина сохранялась тенденция к нарастанию функциональной активности по мере увеличения длительности терапии (рис. 2).

Показатели функционального состояния у пациентов с БНС сходны с показателями интенсивности

болевого синдрома в спине по ВАШ. Повышение двигательной активности больных (снижение индекса Освестри) статистически значимо ($p < 0,05$) преобладало в основной группе к 3-му месяцу лечения. В контрольной же группе положительная динамика данного показателя имела статистически значимые отличия ($p < 0,05$) только к 6-му месяцу терапии (рис. 3).

Терапия с использованием Пиаскледина, по мнению пациентов, привела к значительному улучшению состояния: ее эффективность оценена как очень хорошая в 66,6 % случаев и как хорошая — в 26,6 %. Сходные данные получены при оценке эффективности терапии врачом: очень хорошая — у 53,3 % больных, хорошая — у 46,6 %. Аналогичной была оценка врачом и пациентами выраженности заболевания в этой группе — отмечено статистически значимое снижение выраженности заболевания по ВАШ к 3-му месяцу терапии (рис. 4).

Изучение безопасности препарата основывалось на оценке пациентом и врачом его переносимости, а также регистрации нежелательных явлений. Во время заключительного визита 66,6 % больных отметили очень хорошую переносимость препарата, 33,3 % — хорошую. Нежелательные явления, возникшие в ходе лечения, представлены в табл. 3.

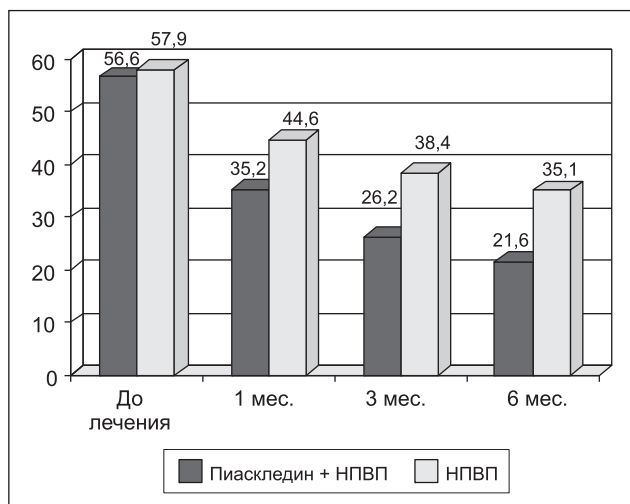


Рисунок 3. Динамика функциональной активности (индекс Освестри, баллы) у пациентов с БНС на фоне терапии в основной и контрольной группах

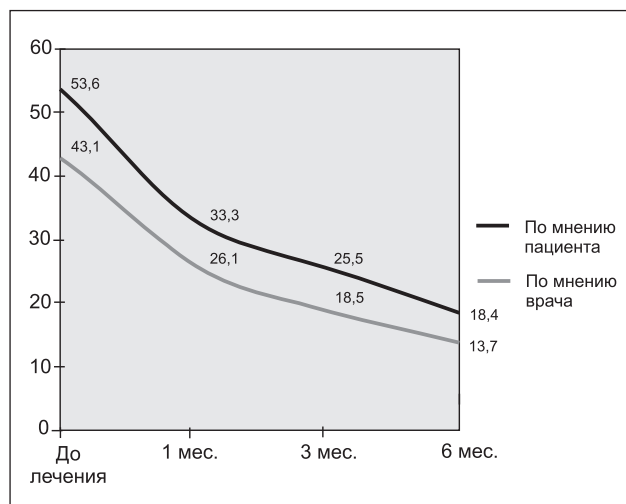


Рисунок 4. Динамика выраженности заболевания по ВАШ (мм) в основной группе, по мнению врача и пациента

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие в ходе терапии

Нежелательные явления	Первая группа	Вторая группа
Тошнота	1	–
Диарея	1	–
Гастралгия	–	1
Изжога, дискомфорт в эпигастрии	–	2
Повышение артериального давления	–	2
Всего	2	5

Нежелательные явления в основной группе наблюдались в первые 2 нед. терапии, носили преходящий характер и не требовали отмены препарата.

У 5 (16,6 %) больных контрольной группы на 2-й неделе после окончания лечения диагностирован рецидив болевого синдрома в спине. Полученные результаты свидетельствуют о возможном пересмотре лечебной тактики в пользу либо постепенной отмены препарата, либо сочетания приема Пиаскледина с НПВП в последние 10 дней курса терапии.

Основные подходы к лечению БС, ассоциированной со спондилоартрозом:

- разгрузка суставов;
- НПВП (14 дней);
- миорелаксанты (10 дней);
- структурно-модифицирующие препараты (Пиаскледин 300 по 1 капсуле в сутки — 6 мес.; в первые и последние 10 дней лечения использовать НПВП);
- локальная терапия (НПВП, препараты капсаицина);
- физиотерапия (чрескожная электронейростимуляция, нейрорефлексотерапия, ультразвук, переменное магнитное поле, синусоидальные токи);
- обучение больного двигательному стереотипу;

- посильные упражнения;
- снижение массы тела.

Заключение

Таким образом, применение Пиаскледина при спондилоартрозе показало его клиническую эффективность у 89,2 % больных: значительно снизились показатели болевого синдрома в спине, улучшилось функциональное состояние позвоночника, что сочеталось с хорошей переносимостью препарата. Все это позволяет рекомендовать Пиаскледин для лечения болевого синдрома в спине, ассоциированного со спондилоартрозом.

Список литературы

1. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // *Arthritis & Rheumatism*. — 1998. — № 41. — P. 778-99.
2. Carmona L., Ballina J., Gabriel R. et al. The burden of musculoskeletal diseases in the general population of Spain: results from a national survey // *Ann. Rheum. Dis.* — 2001. — № 60(11). — P. 1040-45.
3. Ульрих Э.В., Мушкин А.Ю. *Вертебрология в терминах, цифрах, рисунках*. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2004. — 185 с.

4. Fardon D.F., Milette P.C. *Nomenclature and classification of lumbar disk pathology: recommendations of the combined task forces of the North American Spine Society, American Society of Spine Radiology, and American Society of Neuroradiology* // *Spine*. — 2001. — № 26. — P. 93-113.

5. Павлова В.Н., Копьева Т.Н., Слуцкий Л.И. и др. Хрящ. — М.: Медицина, 1988. — 320 с.

6. Haughton V. *Medical Imaging of Intervertebral Disc Degeneration* // *Spine*. — 2006. — № 29(23). — P. 2751-6.

7. Melrose J., Ghosh P., Taylor T.K. et al. *A longitudinal study of the matrix changes induced in the intervertebral disc by surgical damage to the annulus fibrosus* // *J. Orthop. Res.* — 1992. — № 10. — P. 665-76.

8. Palmgren T., Gronblad M., Virri J. et al. *An immunohistochemical study of nerve structures in the annulus fibrosus of human normal lumbar intervertebral discs* // *Spine*. — 1999. — № 24. — P. 2075-9.

9. Cardon G., De Bourdeaudhuij I., De Clercq D. et al. *The significance of physical fitness and physical activity for self-reported back and neck pain in elementary schoolchildren* // *Pediatr Exerc. Sci.* — 2004. — № 16. — P. 1-11.

10. Modic M.T., Steinberg P.M., Ross J.S. et al. *Degenerative disk disease: assessment of changes in vertebral body marrow with MR imaging* // *Radiology*. — 1988. — № 166. — P. 193-9.

11. Yamashita T., Cavanaugh J.M., El-Bohy A.A. et al. *Mechanosensitive afferent units in the lumbar facet joint* // *J. Bone Joint Surg.* — 1990. — № 72. — 865.

12. Ryder J.J., Garrison K., Song F. et al. *Genetic associations in peripheral joint and spinal degenerative disease: a systematic review* // *Ann. Rheum Dis.* — 2008. — № 67(5). — P. 584-91.

13. Yamakawa T., Horikawa K., Kasai Y. et al. *Prevalence of osteoarthritis, osteoporotic vertebral fractures, and spondylolisthesis among the elderly in a Japanese village* // *Journal of Orthopaedic Surgery*. — 2006. — № 14(1). — P. 9-12.

14. Jordan K.M., Arden N.K. et al. *EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT)* // *Ann. Rheum Dis.* — 2003. — № 62(12). — P. 1145-55.

15. Бадюкин В.В. Пиааскледин — новый структурно-модифицирующий препарат в лечении остеоартроза // *Фарматека*. — 2004. — № 7(85).

Впервые опубликовано в журнале «Современная ревматология». — 2008. — № 3

Получено 02.05.15 ■

Шостак Н.А., Правдюк Н.Г.

Російський державний медичний університет, м. Москва

ДЕГЕНЕРАТИВНЕ УРАЖЕННЯ ХРЕБТА: УЯВЛЕННЯ ПРО ХВОРОБУ, ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ (ВЛАСНІ ДАНІ)

Резюме. Проведено відкрите рандомізоване дослідження ефективності та безпеки препарату Пиааскледин 300 в комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) порівняно з НПЗП у 2 паралельних групах пацієнтів із болем у нижній частині спини, асоційованим зі спондилоартрозом.

На фоні комбінованої терапії з використанням Пиааскледину спостерігалось зменшення вираженості болювого синдрому, особливо в міру збільшення тривалості прийому препарату. Застосування Пиааскледину при спондилоартрози показало його клінічну ефективність у 89,2% хворих: значно знизилися показники болювого синдрому в спині, покращився функціональний стан хребта, що поєднувалося з доброю переносимістю препарату.

Shostak N.A., Pravdiuk N.H.

Russian State Medical University, Moscow, Russia

DEGENERATIVE LESION OF THE SPINE: CONCEPT OF THE DISEASE, APPROACHES TO THE THERAPY (OWN FINDINGS)

Summary. An open-label randomized study of the efficacy and safety of Piascledine 300 in combination with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) compared with NSAIDs was conducted in 2 parallel groups of patients with low back pain associated with spondylarthrosis.

During combined therapy using Piascledine, there was a reduction in the severity of pain syndrome, particularly with the longer administration of the drug. The use of Piascledine in spondylarthrosis showed its clinical efficacy in 89.2% of patients: the indices of low back pain syndrome significantly reduced, the spinal function improved, which was associated with the good tolerability of the drug.