

Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Хроническая неспецифическая боль в спине (ХНБС) — наиболее распространенная патология скелетно-мышечной системы, поражающая от 10 до 60% взрослой популяции в мире, вызывающая серьезные страдания, потерю трудоспособности и значительное ухудшение качества жизни. Одной из главных причин развития ХНБС следует считать остеоартрит (ОА) позвоночника — воспалительные и дегенеративные изменения фасеточных и крестцово-подвздошных суставов, а также самого позвоночного столба (в частности, в рамках остейта по типу Modic I). ОА позвоночника сопровождается нарушениями биомеханики, ноципластическими (периферическая и центральная сенситизация) и психоэмоциональными изменениями, формирующими целостную картину и различные фенотипы ХНБС.

Признавая ведущую роль ОА как причины ХНБС, при этом синдроме целесообразно использовать те же терапевтические подходы, что и при ОА периферических суставов. В частности, необходимо рассмотреть применение при ХНБС симптоматических средств замедленного действия (SYSADOA) в качестве основной патогенетической терапии. Алфлутон — один из наиболее популярных парентеральных SYSADOA, широко используемый в российской клинической практике. Этот препарат имеет хорошую доказательную базу: в настоящем обзоре приводятся данные 12 клинических исследований Алфлутона при ХНБС (n=1479), подтвердивших его эффективность и безопасность.

Ключевые слова: хроническая неспецифическая боль в спине; остеоартрит; фасеточные суставы; крестцово-подвздошные суставы; Modic I; биоактивный концентрат мелких морских рыб.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ. Хроническая боль в спине как проявление остеоартрита позвоночника: обоснование и практика применения симптоматических средств замедленного действия. Современная ревматология. 2022;16(4):88–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97

Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use Karateev A.E.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

Chronic non-specific back pain (CNBP) is the most common pathology of the musculoskeletal system, affecting from 10 to 60% of the adult population in the world, causing severe suffering, disability and a significant deterioration in the quality of life. Osteoarthritis (OA) should be considered as one of the main reasons of the development of CNBP — inflammatory and degenerative changes in the facet and sacroiliac joints, as well as the spinal column itself (in particular, osteitis of the Modic I type). Spinal OA is accompanied by biomechanical disturbances, nociplastic (peripheral and central sensitization) and psycho-emotional changes that form a complete picture and various CNBP phenotypes.

Recognizing the leading role of OA as the cause of CNBP, it is advisable to use the same therapeutic approaches in this syndrome as in OA of peripheral joints. In particular, it is necessary to consider the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) in CNBP as the main pathogenetic therapy.

Alflutop is one of the most popular parenteral SYSADOA widely used in Russian practice. This drug has a good evidence base: this review presents data from 12 clinical trials of Alflutop in CNBP (n=1479), which confirmed its efficacy and safety.

Keywords: chronic nonspecific back pain; osteoarthritis; facet joints; sacroiliac joints; Modic I; bioactive concentrate of small marine fish.

Contact: Andrey Evgenievich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE. Chronic back pain as a spinal osteoarthritis manifestation: rationale and practice of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis use. Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal. 2022;16(4):88–97. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-4-88-97

Эффективное лечение любого заболевания возможно лишь при четком понимании его природы, механизма развития и основных элементов патогенеза, являющихся наиболее перспективными мишенями для фармакотерапии. Именно с такой позиции целесообразно рассматривать возможности терапии хронической неспецифической боли в спине (ХНБС) — самой распространенной патологии скелетно-мышечной системы и несомненного лидера среди причин обращения за медицинской помощью, временной и стойкой потери трудоспособности в современном мире [1, 2].

ХНБС — глобальная медицинская и социальная проблема, привлекающая пристальное внимание практикующих врачей самых разных специальностей (терапевтов, ревматологов, неврологов, хирургов-ортопедов, реабилитологов), ученых и организаторов медицины [1–4].

Считается, что острая боль в спине периодически возникает у каждого взрослого человека (ее средняя частота — 10–15 эпизодов на 100 жителей в год). Практически каждый 10-й случай острой боли в спине имеет тенденцию к хронизации (сохранению или прогрессированию в течение 3 мес и более) и формированию ХНБС [3, 4]. Так, в экономически развитых странах (США, Канаде, Западной Европе) данная патология отмечается у 20–40% взрослых жителей [5]. В странах Азии и Латинской Америки частота ХНБС во взрослой популяции достигает 57 и 67% [6]. Согласно глобальному исследованию влияния болезней и патологических состояний на состояние здоровья жителей 359 стран мира (GBD 2017), индекс DALY (Disability-adjusted life year — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), отражающий влияние заболевания на общую трудоспособность, составил для ХНБС 64 900 тыс. лет [7]. Затраты на лечение ХНБС, включающие фармако- и физиотерапию, инвазивные манипуляции и хирургические вмешательства, а также медицинскую и социальную реабилитацию, только в США превышают 134 млрд долл. в год [8]. Учитывая представленные выше данные, указывающие на тяжкое бремя ХНБС, совершенствование ее лечения и реабилитации представляется одним из наиболее важных и актуальных направлений медицинской науки.

Развитие ХНБС в соответствии с представлением о болезни как *биопсихосоциальном процессе* определяется двумя ключевыми явлениями. Первое из них — биологический базис, комплекс патоанатомических и патофизиологических изменений, вызывающих нарушение естественной структуры и функции скелетно-мышечной системы и появление симптомов (боли, скованности, мышечного напряжения, утомляемости и др.). Второе явление, играющее принципиальную роль в хронизации патологии, — неадекватная или избыточная нейроэндокринная и психоэмоциональная реакция макроорганизма на повреждение, связанное с биологической основой заболевания. Собственно, только сочетание этих явлений — биологического базиса и избыточной реакции — дает развернутую картину болезни, или клинического синдрома, определяющего страдания, психоэмоциональные нарушения, утрату трудоспособности и социальной активности [9, 10].

ХНБС: поиск морфологического источника

Определение биологической основы ХНБС имеет ведущее значение для выбора метода и «точки приложения» фармакотерапии, особенно если речь идет о локальной инъекционной терапии (ЛИТ) или интервенционных методах лече-

ния. Здесь есть и важный формальный аспект: лечение боли как таковой (а основной диагноз ХНБС в соответствии с МКБ-10 — люмбагия, М54.5) подразумевает лишь симптоматический подход, но не применение патогенетической терапии, что весьма ограничивает возможности врача. Поэтому как практикующие доктора, так и исследователи, всегда старались определить морфологическую основу ХНБС.

Такой морфологической основой, без сомнения, является патология структур позвоночного столба — «дегенеративно-дистрофические изменения», которые ранее в нашей стране обозначались архаичным диагнозом «остеохондроз», а в последнее время — терминами «спондилопатия», «фасеточный синдром», «дисфункция крестцово-подвздошных суставов» и т. д. [1, 2, 9]. Следует отметить, что ни один из этих «диагнозов» не устраивает ревматологов, привыкших к формулировкам, основанным на четких критериях.

Целесообразнее рассматривать хроническую патологию позвоночника в свете воспалительной и дегенеративной концепции поражения скелетно-мышечной системы, обосновывающей патогенез наиболее частого заболевания суставов — остеоартрита (ОА). Структура позвоночника по морфологическим и биомеханическим параметрам очень близка к таковой периферических суставов. Позвоночник представляет собой динамическую комбинацию элементов, стабилизированных мощными связками (передней и задней продольной, межостистыми, надостистыми, межпоперечными, желтыми), и костными сочленениями, прежде всего дугоотростчатые, или фасеточными, суставами (ФС). Соединение позвоночного столба и костей таза осуществляется за счет крестцово-подвздошных суставов (КПС). При этом сам позвоночный столб — это плотноэластическое сочленение костных и хрящевых структур (позвонков и межпозвоночных дисков), фиксированных связками, имеющих определенный момент движения, по сути, схожее по строению с малоподвижным суставом [2, 9, 11].

ФС, КПС и позвоночник в целом испытывают значительный механический стресс, связанный с прямохождением и сложной биомеханикой позвоночного столба. Аналогично крупным «нагрузочным» суставам — тазобедренным (ТБС) и коленным (КС) — в структурах позвоночника могут развиваться воспалительные и дегенеративные изменения, формирующие типовой патологический процесс, характерный для ОА [11, 12]. Так, очевидное сходство между деструктивными изменениями в позвоночнике и периферических суставах было показано в работе С.М.Е. Rustenburg и соавт. с характерным названием: «ОА и дегенерация межпозвоночных дисков: совершенно разные, но очень похожие» [13]. В частности, эти авторы обращают внимание на идентичные рентгенологические изменения в суставах и позвоночнике: сужение щели сустава или межпозвоночного пространства, субхондральный склероз и наличие остеофитов.

В обзоре R. Perolat и соавт. [14], специально посвященном этому вопросу, отмечена ведущая роль ОА ФС в развитии ХНБС. По мнению авторов, данная патология может быть причиной появления боли в спине в 15–45% случаев. Косвенным подтверждением этого может служить очень высокая частота рентгенологических изменений ФС, соответствующих критериям ОА (по данным компьютерной томографии), при анализе сплошной выборки пациентов 40 лет и старше, проведенном в ходе Фремингемского исследования. При этом была установлена линейная зависимость выявления признаков

ОА ФС от возраста: если у 40-летних пациентов картина ОА ФС определялась в 20–30%, то в возрасте 75 лет и старше – почти в 100% случаев [15].

Конечно, наличие рентгенологических симптомов ОА далеко не всегда ассоциируется с явными клиническими проявлениями этого заболевания. Так, по данным L. Kalichman и соавт. [15], при наличии ХНБС рентгенологические признаки ОА ФС были выявлены у 66,7%, а при отсутствии боли в спине – у 64,0% обследованных. Отсюда ясно, что для подтверждения причинной роли ОА ФС в развитии ХНБС требуются более веские доказательства. Например, метод прецизионного введения местных анестетиков (МА) в пораженный ФС: быстрое и максимально полное устранение боли после этой процедуры с высокой степенью точности указывает на роль ОА ФС в развитии ХНБС [16, 17]. Весьма показательным является классическое исследование L. Manchikanti и соавт. [18], которые провели подобное тестирование у 397 пациентов с ХНБС. Они выполняли внутрисуставную (в/с) инъекцию контрастного препарата в ФС (в максимально болезненной области), после чего под контролем рентгенографии убеждались в точности локализации иглы в суставе, а затем вводили МА (1% лидокаин). Тест считался положительным при немедленном уменьшении интенсивности боли $\geq 80\%$ по сравнению с исходным уровнем по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Через 3–4 нед проводилась повторная процедура с в/с введением под рентгенологическим контролем другого МА – 0,25% бупивакаина. Лишь при повторном положительном результате авторы исследования признавали конкретные пораженные ФС источниками ХНБС (пациенты с данной патологией составили 31% обследованных).

Аналогичная ситуация наблюдается и при ОА КПС. Рентгенологические признаки этой патологии: сужение суставной щели КПС, наличие субхондрального склероза и остеофитов отмечаются у 40–50% лиц старше 40 лет и практически у 100% лиц старше 60 лет [19, 20]. Однако однозначной корреляции между признаками ОА КПС и развитием ХНБС нет, и только тест с прецизионным в/с введением МА позволяет определить связь между этими состояниями. Так, T.T. Simopoulos и соавт. [21] провели метаанализ 11 исследований (n=2098), в которых для подтверждения роли поражения КПС в развитии ХНБС использовалась тактика последовательных инъекций МА. Уменьшение боли $\geq 75\%$ после первой инъекции было зафиксировано у 10–64%, после второй – у 10–40% пациентов.

Причиной ХНБС могут быть воспалительные и дегенеративные изменения самого позвоночного столба. В связи с этим большой интерес представляет развитие остеоита тел позвонков, который по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) определяется как картина «отека костного мозга» и встречается примерно у 6% популяции. Серия исследований демонстрирует взаимосвязь этих изменений (Modic 1) с наличием и выраженностью ХНБС [21–23].

Хорошей иллюстрацией данного положения является работа J.H. Määttä и соавт. [24], которые проанализировали связь между изменениями поясничного отдела позвоночника, обнаруженными при МРТ, и клиническими проявлениями у 1142 пациентов. Было показано, что вероятность появления ХНБС была выше при любой градации Modic (1–3): отношение шансов (ОШ) – 1,48, 95% доверительный интервал (ДИ) – 1,01–2,18. Однако наличие костного отека (Modic 1)

ассоциировалось с наибольшим риском (ОШ 1,80; 95% ДИ 0,94–3,44). При этом была отмечена статистически значимая зависимость интенсивности боли от выраженности выявленных при МРТ изменений.

До настоящего времени неизвестна точная причина развития остеоита позвонков по типу Modic 1. Предполагается, что данная патология может возникать вследствие микропереломов костных балок из-за избыточной нагрузки при травмах и нарушениях биомеханики, из-за остеопороза, аутоиммунных и эндокринных нарушений, а также инфекции (в частности, *Propionibacterium acnes*) [25]. Но, независимо от этиологии, данный источник ХНБС очень важен для понимания природы этого страдания, поскольку развитие остеоита (локального костного отека по данным МРТ) считается одной из часто обсуждаемых причин развития выраженной боли при ОА крупных периферических суставов (КС или ТБС) [26].

Таким образом, обсуждая возможные источники ХНБС, следует учитывать три важные патологии, представляющие, по сути, варианты ОА позвоночника: ОА ФС, ОА КПС и остеоит тела позвонка (Modic 1). Другие структурные изменения позвоночного столба: формирование краевых остеофитов позвонков (процесс, линейно связанный с возрастом), обызвествление передней и задней продольных связок, дислокация межпозвоночных дисков (с формированием грыжи диска), спондилолистез, стеноз позвоночного канала и др. также ассоциируются с ХНБС, имеют воспалительную и дегенеративную природу и теоретически могут относиться к понятию ОА позвоночника [11–13].

Указанные положения были рассмотрены и поддержаны большой группой российских экспертов в ходе Совета экспертов, посвященного проблеме «ОА суставов позвоночника как причина хронической неспецифической боли в спине», резолюция которого была опубликована в 2019 г. [2].

ХНБС: патофизиологические аспекты, связанные с дисфункцией ноцицептивной системы и психоэмоциональными расстройствами

Как было отмечено выше, структурные изменения позвоночника – принципиально важный элемент развития ХНБС, однако только морфологической основы недостаточно для формирования полной картины заболевания. Хронизация боли происходит при изменении ее физиологического и психологического восприятия на фоне дисфункции ноцицептивной системы. Хроническое воспаление – фон, вызывающий постоянную активацию и сенситизацию периферических нервных окончаний ноцицептивных нейронов. Следствием этого становится периферическая сенситизация (ПС) – процесс, обусловленный активацией (открытием) ряда потенциал- и лиганд-зависимых трансмембранных ионных (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) каналов, что способствует снижению мембранного потенциала и потенциала действия ноцицептора [27–30].

Это приводит к уменьшению болевого порога: достаточно низкоинтенсивный болевой стимул в данном случае способен вызвать полноценный афферентный ноцицептивный сигнал, воспринимаемый центральной нервной системой (ЦНС) как умеренная или интенсивная боль. ПС определяет стойкую болевую афферентацию, которая запускает реакцию уже со стороны вышележащих отделов ноцицептивной системы, начиная с «первого переключения» нейронов на уровне

задних рогов спинного мозга (ЗРСМ) [29, 30]. Повторные эпизоды деполяризации мембран нейронов создают условия для накопления в перисинаптическом пространстве нейромедиаторов и нейротрофинов. Это, в свою очередь, вызывает ответ со стороны нейроглии и резидентных макрофагов в виде асептической воспалительной реакции, способствующей формированию так называемых ноципластических нарушений — стойких функциональных изменений мембранных структур (рецепторов и ионных каналов) нейронов. Следствием ноципластических изменений и нарушения нисходящей регуляции болевой системы (относительной недостаточности эндорфинной, эндоканнабиноидной и серотонинергической систем) становится прогрессирующее снижение болевой порога и усиление реакции на повторные (болевыми и неболевыми) стимулы («взвинчивание») — формируется феномен центральной сенситизации (ЦС) [10, 31, 32]. Стойкая болевая афферентация, усиливающая под влиянием ПС и ЦС полноценный болевой ответ на минимальные болевые и даже неболевые стимулы, становится тяжелым бременем для ЦНС: избыточная нейроэндокринная (ось ЦНС — гипоталамус — кора надпочечников и др.) и эмоциональная реакция приводит к дисбалансу нейромедиаторных систем с развитием депрессии и тревоги [10, 33]. Важным элементом патогенеза психоэмоциональных нарушений при хронических заболеваниях также становится системное повышение уровня провоспалительных медиаторов и цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 6, способного передавать сигнал через гематоэнцефалический барьер, вызывать активацию глиальных клеток и ноципластические изменения нейронов [10, 31, 32].

Так формируется вторая необходимая составляющая хронизации болезни (и развития ХНБС, в частности) — избыточная ноцицептивная, нейроэндокринная и эмоциональная реакция на периферические патологические стимулы. Ее патофизиологической основой являются ПС, ЦС и психоэмоциональные нарушения [9, 10, 34].

Широкое внедрение в практику нового удобного опросника для выявления ЦС — CSI (Central Sensitization Inventory), показало серьезный масштаб описанной проблемы. Так, согласно результатам метаанализа 16 исследований (n=2347), выполненного I. Schuttert и соавт. [35], количество пациентов с высоковероятной ЦС при ХНБС (CSI \geq 40) составляет более 43%. Этот уровень оказался выше, чем при ОА КС и ТБС. L. Zolio и соавт. [36] в метаанализе 39 исследований, в которых изучалась частота ЦС у пациентов с ОА, показали, что распространенность ЦС по опроснику CSI при ОА КС достигает 36% (95% ДИ 12–59%), при ОА ТБС — 29% (95% ДИ 11–36%).

Особенности клиники ХНБС в зависимости от преобладающих патогенетических механизмов

Общая «формула» болезни — морфологический базис (воспалительные и дегенеративные изменения того или иного отдела скелетно-мышечной системы) + избыточная нейроэндокринная и эмоциональная реакция (ПС, ЦС и психоэмоциональные нарушения) — может реализовываться во множестве клинических вариантов (фенотипов), в зависимости от преобладающих элементов патогенеза, наличия коморбидной патологии и индивидуальных особенностей пациента. Так, ХНБС может проявляться механической, воспалительной, энтезопатической и невропластической болью [2, 37].

Наиболее распространенный вариант ХНБС — боль, которая возникает и/или усиливается при механической нагрузке: длительном нахождении в вертикальном положении, наклонах, поднятии груза. Типично появление «стартовой» боли (усиление боли в момент начала движения и постепенное стихание впоследствии) и практически полное прекращение болевых ощущений при отдыхе, в положении сидя или лежа. Причиной появления механической боли могут быть выраженные структурные изменения при ОА ФС и ОА КПС, приводящие к нарушениям биомеханики, растяжению фасций и мышечному напряжению, ПС с вовлечением механорецепторов и активацией трансмембранных клеточных каналов, в частности TRPV [37–39].

Воспалительная ХНБС — нередкое проявление активного процесса разрушения суставов (начальная, активная фаза ОА ФС и ОА КПС), а также остеоита тела позвонка (Modic 1) [22, 40, 41]. Боль в этом случае возникает в покое, в утренние часы, сопровождается ощущением скованности и уменьшается при движении и разминке. При этом варианте преобладают локальные воспалительные изменения с гиперпродукцией цитокинов и медиаторов воспаления. Такой вариант может сочетаться с системными метаболическими нарушениями, в частности с ожирением, которое определяет повышение системного уровня провоспалительных адипокинов [42]. Конечно, наличие воспалительной боли в спине (особенно соответствующей критериям Assessment of SpondyloArthritis International Society, ASAS), требует исключения диагноза заболевания из группы спондилоартритов (SpA) [43]. Однако следует помнить, что воспалительная ХНБС — отнюдь не редкость и сама по себе. Так, D. Poddubnyu и соавт. [44] обследовали 403 пациентов с хронической воспалительной болью в спине, и 67,3% из них четко соответствовали критериям ASAS. При этом диагноз аксиального SpA был установлен в 44,6% случаев, т. е. у 281 из 403 пациентов воспалительная боль в спине имела неспецифический характер.

Определенные сложности вызывает диагностика варианта ХНБС, связанного с повреждением/воспалением связочного аппарата позвоночника — межпоперечных, межкостистых, передней и задней продольных, желтых связок. В этом случае превалирует распространенная, «линейная» боль с широкой иррадиацией, напоминающая люмбаго, которая возникает и усиливается при нагрузке на позвоночный столб [45, 46].

Явное несоответствие между структурными изменениями позвоночника и яркой, эмоционально окрашенной оценкой болевых ощущений, появление в описании симптомов так называемых невропатических дескрипторов («боль, как удар током», «разрезающая», «холодящая» и т. д.) позволяют заподозрить дисфункциональный или ноципластический характер ХНБС. В этом случае в механизме развития боли преобладают элементы ЦС и психоэмоциональные нарушения [9, 10, 37].

Патогенез ОА позвоночника и поиск фармакологических мишеней

Понимание ключевой роли ОА позвоночника как морфологического базиса ХНБС позволяет обсуждать вопрос о возможности патогенетической терапии этого синдрома. В настоящее время не вызывает сомнений то, что развитие ОА напрямую связано с персистирующим катаболическим воспалением, определяющим деструкцию ткани сустава и основные клинические проявления этого заболевания. Пус-

ковым моментом воспаления при ОА является механический стресс, возникающий на фоне перенесенных ранее травм, биомеханических и метаболических нарушений. При этом ведущими участниками патологического процесса становятся клетки неспецифического (врожденного) иммунитета – резидентные макрофаги, широко представленные в синовиальной оболочке сустава [27, 28]. Повреждение клеток сустава при избыточной нагрузке сопровождается появлением «обломков» и метаболитов различных макромолекул, таких как белки теплового шока (HSP60, HSP70 и HSP90), олигонуклеотиды, аденозиндифосфат, мочевая кислота, ионы H^+ , K^+ и Ca^{2+} , низкомолекулярные компоненты коллагена и гиалуроновой кислоты, фосфолипиды, свободные жирные кислоты, компоненты белков адгезии – кадгерин и катенины и др. Эти субстанции выполняют роль молекулярного паттерна повреждения (DAMP), активирующего через систему Toll-подобных рецепторов (TLR1–4) резидентные макрофаги, и вызывающего дифференцировку последних в агрессивную M1-субгруппу. Активированные макрофаги, в свою очередь, продуцируют ИЛ 1 – первый и чрезвычайно мощный трансдуктор механического, метаболического и иммунологического стресса, запускающий каскад синтеза других провоспалительных цитокинов, включая ИЛ6, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерферон γ , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, хемокинов (CXCL8, CCL2-5, CCL11, CXCL10), а также медиаторов воспаления и боли, прежде всего простагландина E_2 (ПГЕ $_2$) [10, 47–49]. Развивающееся воспаление привлекает новые эффекторные клетки (моноциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, естественные киллеры), благодаря которым выраженность местной воспалительной реакции быстро нарастает. Факторы аутоагрессии: синтезируемые нейтрофилами свободные радикалы, активированный комплемент, агрессивные протеолитические ферменты – матриксные металлопротеиназы (ММП) 1–9 и ADAMTS5 (агреканазы) – осуществляют дальнейшую деструкцию поврежденных клеток и элементов межклеточного матрикса (МКМ) [10, 47–49].

Конечно, воспаление изначально носит приспособительный и циклический характер: оно призвано устранить потерявшие жизнеспособность и запустившие программу апоптоза клетки, убрать клеточный детрит и обломки макромолекул МКМ, освободив тем самым плацдарм для дальнейших репаративных процессов. Одновременно с началом воспаления запускается процесс его контроля: ИЛ4-зависимая дифференцировка «чистильщиков» (M2-альтернативных макрофагов), разрушающих иммунокомпетентные клетки и цитокины; синтез противовоспалительных цитокинов и медиаторов – ИЛ4, ИЛ10, ИЛ13, резолвинов и марезинов, а также факторов роста – сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), трансформирующего фактора роста (ТФР), костных морфогенетических пептидов (BMPs), фактора роста нервов (ФРН) и др. [50, 51]. Однако выраженные биомеханические нарушения, повторный механический стресс, дефекты регуляции воспаления, среди которых важную роль играет так называемое *inflammaging* (накопление с возрастом хромосомных aberrаций, запускающих внутриклеточные сигнальные пути и делающих стареющие клетки постоянным источником аутоиммунной стимуляции), а также коморбидная патология нарушают цикличность воспаления и приводят к его хронизации [27, 28]. С возрастом человеческий организм утрачивает способность эффективной репарации высоко-

дифференцированных клеток, поэтому гиперпродукция факторов роста вызывает развитие дегенеративных процессов: фиброз, неангиогенез, неонейрогенез и гетеротопическую оссификацию [10, 47–49].

Патогенетические механизмы, определяющие развитие ОА ФС и ОА КПС, а также воспалительные и дегенеративные изменения позвонков и межпозвоночных дисков, в частности связанные с гиперпродукцией цитокинов, хемокинов и факторов роста, хорошо изучены в серии лабораторных и клинических исследований [52–56]. По сути, патогенез аксиального ОА не отличается от механизма развития ОА периферических суставов.

Понимание единства природы ОА любой локализации определяет идентичность подходов к патогенетической терапии, направленной на торможение воспалительной реакции, дегенеративных и ноципластических процессов [9, 57].

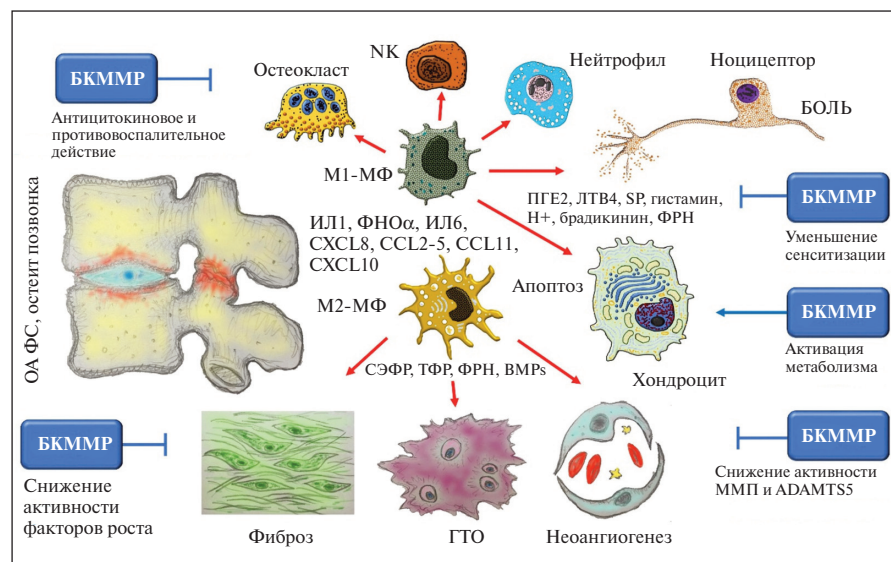
Патогенетическая терапия ХНБС: место Алфлутопа®

До настоящего времени единая система лечения ОА позвоночника не разработана [58, 59]. Так, в недавно опубликованном систематическом обзоре A. Baroncini и соавт. [60], посвященном терапии ОА ФС, основное место уделяется ЛИТ – применению МА, глюкокортикоидов, гиалуроновой кислоты, но не системным подходам. Согласно резолюции российского Совета экспертов, посвященной проблеме ОА суставов позвоночника как причины ХНБС, ведение пациентов с данной патологией целесообразно согласовывать с принципами, определенными в российских рекомендациях по терапии ОА КС и ТБС. Это комбинированное использование медикаментозных и немедикаментозных методов, лекарственных средств для контроля основных симптомов (включая нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП – и ЛИТ глюкокортикоидами), а также симптоматических средств замедленного действия в терапии остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) как принципиально важного компонента патогенетической терапии [2].

Одним из наиболее популярных SYSADOA, используемых в российской клинической практике, является биоактивный концентрат мелких морских рыб (БКММР) Алфлутоп®, предназначенный для парентерального применения. В недавно опубликованном описательном обзоре мы представили преимущества этого препарата, основанные на оригинальном механизме действия и серьезной доказательной базе (данные 37 клинических работ, включая 2 двойных слепых контролируемых исследования) [61].

БКММР – очищенный, депротеинизированный и депептидизированный продукт биологического происхождения, в состав которого входит раствор сульфатированных гликозаминогликанов (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), низкомолекулярных пептидов, аминокислот и микроэлементов. Механизм действия БКММР до конца не изучен (в этом он сходен с таковым других SYSADOA). Тем не менее серия исследований демонстрирует такие фармакологические эффекты БКММР, как подавление активности агрессивных протеолитических ферментов (ММП и ADAMTs), способность связывать молекулы адгезии (ICAM) и многие провоспалительные цитокины (ИЛ6 и ФНО α), что приводит к блокированию внутриклеточных сигнальных путей (в частности, NF- κ B/IKK), уменьшению воспалительного повреждения и апоптоза костных и

хрящевых клеток. БКММР может снижать образование факторов роста (СЭФР, ТФР, BMPs), замедляя тем самым прогрессирование дегенеративных изменений (неоангиогенез, фиброз и формирование остеофитов). Этот препарат стимулирует метаболизм хондроцитов и ускоряет синтез эндогенных протеогликанов, составляющих основу МКМ хрящевой ткани и протеинового базиса синовиальной жидкости и определяющих их гидрофильность и реологические (вязкостные) параметры [62–64]. Эти фармакологические свойства БКММР предполагают благоприятное действие при лечении ОА позвоночника (см. рисунок).



Основные звенья патогенеза ОА позвоночника и «точки приложения» БКММР (Алфлутоп®). ГТО – гетеротопическая оссификация; ЛТ – лейкотриен; МФ – макрофаги; НК – естественные киллеры; SP – субстанция Р

The main links in the pathogenesis of OA of the spine and the "points of application" of bioactive concentrate of small marine fish. ГТО – heterotopic ossification; ЛТ – leukotriene; МФ – macrophages; НК – natural killers; SP – substance P

В литературе нам удалось найти 12 оригинальных клинических исследований (КИ, n=1479), в которых изучалось лечебное действие БКММР при ХНБС: рассматривались диагнозы «остеохондроз», «вертеброгенная люмбоишалгия», «цервикобрахиалгия», «боль в спине», «хроническая боль в нижней части спины» (см. таблицу) [65–76]. К сожалению, различия в планировании КИ и методиках определения эффекта лечения являются препятствием для выполнения полноценного метаанализа. Следует отметить, что, помимо наиболее популярной схемы курсового внутримышечного (в/м) введения БКММР, в ряде работ оценивалось паравертебральное (п/в) или комбинированное применение различных методов инъекционного введения этого препарата.

Анальгетический эффект курса в/м инъекций БКММР при ХНБС позволяет оценить суммарные данные 7 КИ, в которых было показано уменьшение выраженности болевых ощущений на 26,8–72,9% относительно исходного уровня (в среднем на 56,4%). К числу наиболее информативных работ, посвященных действию БКММР при ХНБС, следует отнести исследование О.С. Левина и соавт. [67]. Это двойное слепое плацебо-контролируемое КИ, в котором

83 пациента с люмбоишалгией получили курс в/м (№20 по 1,0 мл) или п/в (№5, введение в 4 точки по 0,25 мл) инъекций БКММР. При этом для каждой из групп активной терапии использовался соответствующий контроль в виде в/м или п/в инъекций физиологического раствора. Использовало статистически значимое преимущество по сравнению с плацебо: пропорция пациентов с хорошим или умеренным эффектом составила в группах активной терапии 61 и 69%, контроля – 40 и 49% соответственно (p<0,05).

В работе В.В. Ковальчука и соавт. [71] (n=600) сравнивалось действие короткого курса в/м инъекций БКММР (№10) с аналогичными курсами других парентеральных SYSADOA: глюкозамина сульфата, остеохондрина и хондроитина. Оказалось, что БКММР статистически значимо превосходил препараты контроля по частоте полного или практически полного купирования боли (снижение до <30 мм по ВАШ).

С.А. Живолупов и соавт. [74] сравнивали лечебный потенциал курса в/м инъекций БКММР 1,0 мл №20 в комбинации с приемом НПВП и монотерапии НПВП (мелоксикам 7,5 мг/сут). Спустя 3 мес после начала лечения комбинация БКММР и мелоксикама продемонстрировала статистически значимое преимущество в отношении купирования боли, улучшения функции по опроснику Роланда–Морриса (ОРМ), динамики индекса активности боли в поясничном отделе (Sciatica Bother-someness Index, SBI), наличия признаков невропатической боли (Douleur Neuropathique 4 questions, DN4) и необходимости в использовании НПВП.

Самое продолжительное исследование эффекта повторных курсов в/м и п/в введения БКММР при ХНБС было проведено Е.Ю. Радоуцкой и соавт. [73]. В течение всего наблюдения, охватившего 5 лет, отмечались хороший контроль симптомов и снижение частоты рецидивов ХНБС.

Большой интерес представляет недавно завершённое исследование ЦЕЙТНОТ, в котором оценивались результаты применения БКММР у 41 пациента с ХНБС. Через 3 мес после начала лечения отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли (в среднем с 83,6±12,7 до 61,2±10,1 мм по ВАШ) и функциональных нарушений (с 10,7±1,1 до 4,5±1,7 балла по ОРМ), p<0,05. Важным аспектом данного исследования стала оценка концентрации ФНО α : она статистически значимо снижалась у пациентов, которые исходно имели повышенный уровень данного цитокина. При этом была выявлена четкая корреляция между динамикой содержания ФНО α , выраженности боли и признаков невропатической боли (опросник DN4) [75].

Еще одной работой, подтверждающей способность БКММР влиять на ноципластическую составляющую хро-

О Б З О Р Ы / R E V I E W S

Клинические исследования эффективности БКММР (Алфлутоп®) при ХНБС
Clinical studies of the effectiveness of bioactive concentrate of small marine fish (Alflutop®) in CNBP

Источник	Диагноз, лечение, наблюдение	Результат	НР
Ф.А. Хабиров и соавт., 2004 [65]	Пациенты с ХНБС (шейный, грудной, поясничные отделы; n=38). Группа 1 – БКММР в/м ежедневно №20; группа 2 – БКММР в/м ежедневно №20 + НПВП; группа 3 – только НПВП. Оценка динамики боли через 1 мес	Снижение боли (ВАШ 0–10 см): группа 1 – до 2,3±1,6 см; группа 2 – до 2,1±1,5 см; группа 3 – до 3,7±1,8 см (p<0,05 для групп 1 и 2 в сравнении с группой 3)	Не отмечено
В.Н. Ходырев и Л.Г. Голикова, 2005 [66]	Пациенты с ХНБС (поясничный отдел; n=32). Группа 1 – БКММР в/м ежедневно №30 + НПВП (2 курса с интервалом в 6 мес); группа 2 – только НПВП. Оценка динамики боли через 12 мес (через 3 мес после завершения 2-го курса)	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 26,6±3,5 до 7,4±2,1 мм; группа 2 – с 24,1±2,6 до 18,6±2,3 мм (p<0,001)	Не отмечено
О.С. Левин и соавт., 2004 [67]	Пациенты с люмбоишалгией (n=83). Группа 1 – БКММР в/м ежедневно 1,0 мл №20; группа 2 – БКММР п/в 2 раза/нед в 4 точки по 0,25 мл №5; группа 3: плацебо в/м №20; группа 4 – плацебо п/в 2 раза/нед в 4 точки №5. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение различных проявлений люмбоишалгии (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 576,2±154,2 до 224,6±124,5 мм; группа 2 – с 589,7±133,9 до 204,9±114,5 мм; группа 3 – с 561,7±134,0 до 393,5±124,7 мм; группа 4 – с 592,3±123,9 до 337,0±124,2 мм (различия значимы с исходным уровнем и плацебо, p<0,05)	Встречались у 16% больных в группах БКММР и у 17% пациентов, получавших плацебо; наиболее часто – боль в месте инъекции
О.С. Левин и соавт., 2008 [68]	Пациенты с цервикобрахиалгией (n=209). Группа 1 – БКММР 1 мл в/м ежедневно №20; группа 2 – контроль. Оценка эффекта через 2 мес	Уменьшение спонтанной боли в шее по шкале цервикобрахиалгии: группа 1 – с 35,8±25,6 до 13,7±13,1 мм; группа 2 – с 36,4±27,3 до 24,2±21,5 мм (p<0,05)	Из-под наблюдения выпали 4 больных. У 9% больных – слабые и умеренные НР на БКММР, не потребовавшие прерывания терапии
А.Б. Данилов и соавт., 2010 [69]	Пациенты с ХНБС (n=30). БКММР 1 мл в/м ежедневно №20. Оценка эффекта через 8 нед	Уменьшение боли (ВАШ 0–10 см): с 5,7 до 3,2 см (p<0,001)	Не отмечено
Г.С. Кайшибаева, 2012 [70]	Пациенты с ХНБС (n=60). Группа 1 – комплексная терапия + БКММР п/в 1,0 мл ежедневно №10; группа 2 – контроль. Оценка эффекта после курса лечения	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 87,3±5,13 до 23,1±6,57 мм; группа 2 – с 85,4±5,41 до 51,7±7,81 мм	Не отмечено
В.В. Ковальчук, 2014 [71]	Пациенты с ХНБС (n=600). Группа 1 – БКММР 2,0 мл в/м №10; группа 2 – глюкозамин сульфат 2,0 мл в/м №10; группа 3 – остеохондрин 2,0 мл в/м №10; группа 4 – хондроитин 2,0 мл в/м №10. Все группы – прием НПВП до 7 дней. Оценка эффекта после курса лечения	Уменьшение боли в спине на 10–30 мм по ВАШ: группа 1 – 88,6%, группа 2 – 48,3%, группа 3 – 59,7%, группа 4 – 55,7% (p<0,05 при сравнении группы 1 со всеми остальными группами)	Не отмечено
В.П. Смирнов и соавт., 2018 [72]	Пациенты с люмбоишалгией (n=159). Пункционная нуклеопластика с внутридискковым введением БКММР (авторская методика), затем п/в введение БКММР №5. Оценка результата через 12 мес	Хороший результат у 92%, удовлетворительный – у 8% больных	Не отмечено
Е.Ю. Радоуцкая и соавт., 2019 [73]	Ретроспективное наблюдение (n=87). Пациенты с ХНБС (шейный, поясничные отделы). Группа 1 – БКММР п/в 2 мл №10; группа 2 – БКММР в/м 1 мл №10. Оценка эффекта через 5 лет	Уменьшение боли (ВАШ 0–10 см): группа 1 – с 7,1 до 5,1 см; группа 2 – с 6,7 до 5,2 см. Среднее число обострений за год через 5 лет – 1,9 и 3,9 соответственно	Не отмечено
С.А. Живолупов и соавт., 2020 [74]	Пациенты с ХНБС (n=100). Группа 1 – БКММР 1 мл в/м ежедневно №20 + мелоксикам; группа 2 – только мелоксикам. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм): группа 1 – с 68,4 до 18,3 мм; группа 2 – с 67,9 до 25,5 мм (p<0,05). Снижение значения ОРМ: группа 1 – с 8,4 до 3,0 баллов; группа 2 – с 7,9 до 4,0 баллов (p<0,001)	1 эпизод зуда после инъекции
И.Н. Самарцев и соавт., 2021 [75]	Исследование ЦЕЙТНОТ (n=41). Пациенты с ХНБС. БКММР в/м ежедневно 1 мл №20. Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм) с 83,6±12,7 до 61,2±10,1 мм. Снижение показателя ОРМ – с 10,7±1,1 до 4,5±1,7 балла (p<0,05). Положительная динамика уровня ФНОα	Не отмечено

Источник	Диагноз, лечение, мониторинг	Результат	НР
Живолупов С.А. и соавт., 2021 [76]	Исследование КВАНТ, пациенты с ХНБС (n=40). БКММР в/м через день 2 мл №10 Оценка эффекта через 3 мес	Уменьшение боли (ВАШ 0–100 мм) с 63,2±9,4 до 41,1±8,0 мм. Снижение значения ОРМ – с 9,9±3,5 до 5,2±1,1 балла. Уменьшение показателя LANSS – с 14,2±2,1 до 9,6±1,5 балла (p<0,05)	Не отмечено

Примечание. НР – неблагоприятные реакции.

нической боли, стало исследование КВАНТ. Его участниками были 40 пациентов с ХНБС, получивших 10 последовательных в/м инъекций БКММР по 2 мл. Через 3 мес после начала терапии отмечалось значимое уменьшение не только интенсивности боли (в среднем с 63,2±9,4 до 41,1±8,0 мм по ВАШ) и функциональных нарушений (с 9,9±3,5 до 5,2±1,1 балла по ОРМ), но и невропатических симптомов (с 14,2±2,1 до 9,6±1,5 балла по опроснику LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) [76].

Принципиально важно, что ни в одном из приведенных выше исследований при использовании БКММР не было отмечено серьезных локальных или системных НР.

Заключение

ОА позвоночника – воспалительное и дегенеративное поражение ФС и КПС, а также самого позвоночного столба, сопровождающееся биомеханическими, ноципластическими и психоэмоциональными нарушениями, является важнейшей причиной развития ХНБС. Наиболее целесообразным подходом к лечению этого клинического синдрома следует считать применение комплекса медикаментозных и немедикаментозных методов, используемых при ОА периферических суставов. Одно из центральных мест здесь занимает применение SYSADOA, в частности БКММР, эффективность и безопасность которого при ХНБС доказаны в большой серии КИ.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2S):7-16. [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2S):7-16. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16
2. Каратеев АЕ, Давыдов ОС, Яхно НН и др. Остеоартрит суставов позвоночника как причина хронической боли в нижней части спины. Научно-практическая ревматология. 2019;57:1-16. [Karateev AE, Davydov OS, Yakhno NN, et al. Spinal osteoarthritis as a cause of chronic low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57:1-16. (In Russ.)].
3. Wong CK, Mak RY, Kwok TS, et al. Prevalence, Incidence, and Factors Associated With Non-Specific Chronic Low Back Pain in Community-Dwelling Older Adults Aged 60 Years and Older: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain*. 2022 Apr;23(4):509-34. doi: 10.1016/j.jpain.2021.07.012. Epub 2021 Aug 24.
4. Manchikanti L, Singh V, Falco FJ, et al. Epidemiology of low back pain in adults. *Neuromodulation*. 2014 Oct;17 Suppl 2:3-10. doi: 10.1111/ner.12018.
5. Perrot S, Doane MJ, Jaffe DH, et al. Burden of chronic low back pain: Association with pain severity and prescription medication use in five large European countries. *Pain Pract*. 2022 Mar;22(3):359-71. doi: 10.1111/papr.13093. Epub 2021 Nov 26.
6. Sharma S, McAuley JH. Low Back Pain in Low- and Middle-Income Countries, Part 1: The Problem. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2022 May;52(5):233-5. doi: 10.2519/jospt.2022.11145.
7. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1859-922. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32335-3.
8. George SZ, Lentz TA, Goertz CM. Back and neck pain: in support of routine delivery of non-pharmacologic treatments as a way to improve individual and population health. *Transl Res*. 2021 Aug;234:129-40. doi: 10.1016/j.trsl.2021.04.006. Epub 2021 Apr 24.
9. Яхно НН, редактор. Боль. Практическое руководство. Москва: МЕДпресс-информ; 2022. 416 с. [Yakhno NN, editor. *Bol'. Prakticheskoe rukovodstvo* [Pain. Practical Guide]. Moscow: MEDpress-inform; 2022. 416 p.]
10. Puntillo F, Giglio M, Paladini A, et al. Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Feb 26;13:1759720X21995067. doi: 10.1177/1759720X21995067. eCollection 2021.
11. Gellhorn AC, Katz JN, Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol*. 2013 Apr;9(4):216-24. doi: 10.1038/nrrheum.2012.199. Epub 2012 Nov 13.
12. Andersen MØ, Holst AK, Horn HC. Osteoarthritis of facet and sacroiliac joints. *Ugeskr Laeger*. 2020 Oct 12;182(42):V05200308.
13. Rustenburg CME, Emanuel KS, Peeters M, et al. Osteoarthritis and intervertebral disc degeneration: Quite different, quite similar. *JOR Spine*. 2018 Oct 19;1(4):e1033. doi: 10.1002/jsp2.1033. eCollection 2018 Dec.
14. Perolat R, Kastler A, Nicot B, et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights Imaging*. 2018 Oct; 9(5):773-89. doi: 10.1007/s13244-018-0638-x. Epub 2018 Aug 8.
15. Kalichman L, Kim DH, Li L, et al. Computed tomography-evaluated features of spinal degeneration: prevalence, intercorrelation, and association with self-reported low back pain. *Spine J*. 2010 Mar;10(3):200-8. doi: 10.1016/j.spinee.2009.10.018. Epub 2009 Dec 16.
16. Kwee RM, Kwee TC. Imaging of facet joint diseases. *Clin Imaging*. 2021 Dec;80:167-79. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.07.005. Epub 2021 Jul 26.
17. Anaya JEC, Coelho SRN, Taneja AK, et al. Differential Diagnosis of Facet Joint Disorders. *Radiographics*. Mar-Apr 2021;41(2): 543-58. doi: 10.1148/rg.2021200079. Epub 2021 Jan 22.
18. Manchikanti L, Boswell MV, Singh V, et al. Prevalence of facet joint pain in chronic spinal pain of cervical, thoracic, and lumbar regions. *BMC Musculoskelet Disord*. 2004 May 28;5:15. doi: 10.1186/1471-2474-5-15.
19. Shibata Y, Shirai Y, Miyamoto M. The aging process in the sacroiliac joint: helical computed tomography analysis. *J Orthop Sci*. 2002; 7(1):12-8. doi: 10.1007/s776-002-8407-1.
20. Cohen SP, Chen Y, Neufeld NJ. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2013 Jan;13(1):99-116. doi: 10.1586/ern.12.148.
21. Simopoulos TT, Manchikanti L, Gupta S, et al. Systematic Review of the Diagnostic Accuracy and Therapeutic Effectiveness of Sacroiliac Joint Interventions. *Pain Physician*. Sep-Oct 2015;18(5):E713-56.
22. Dudli S, Fields AJ, Samartzis D, et al.

- Pathobiology of Modic changes. *Eur Spine J.* 2016;25(11):3723-34. doi: 10.1007/s00586-016-4459-7.
23. Crockett MT, Kelly BS, van Baarsel S, Kavanagh EC. Modic Type 1 Vertebral Endplate Changes: Injury, Inflammation, or Infection? *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Jul;209(1):167-70. doi: 10.2214/AJR.16.17403. Epub 2017 Apr 12.
24. Määttä JH, Karppinen J, Paananen M, et al. Refined Phenotyping of Modic Changes: Imaging Biomarkers of Prolonged Severe Low Back Pain and Disability. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(22):e3495. doi: 10.1097/MD.0000000000003495.
25. Applebaum A, Nessim A, Cho W. Modic Change: An Emerging Complication in the Aging Population. *Clin Spine Surg.* 2022 Feb 1;35(1):12-7. doi: 10.1097/BSD.0000000000001168.
26. Maraghelli D, Brandi ML, Matucci Cerinic M, et al. Edema-like marrow signal intensity: a narrative review with a pictorial essay. *Skeletal Radiol.* 2021 Apr;50(4):645-63. doi: 10.1007/s00256-020-03632-4. Epub 2020 Oct 7.
27. Church MC, Workman JL, Sukanuma T. Macrophages, Metabolites, and Nucleosomes: Chromatin at the Intersection between Aging and Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 24;22(19):10274. doi: 10.3390/ijms221910274.
28. Rezus E, Cardoneanu A, Burlui A, et al. The Link Between Inflammation and Degenerative Joint Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019 Jan 31;20(3):614. doi: 10.3390/ijms20030614.
29. Silva C, Oliveira D, Pestana-Santos M, et al. Chronic non-cancer pain in adolescents: a narrative review. *Braz J Anesthesiol.* 2021 Jun 18;S0104-0014(21)00240-2. doi: 10.1016/j.bjane.2021.04.033. Online ahead of print.
30. Finco G, Evangelista M, Sardo S. Basic guide to chronic pain assessment: from neurophysiology to bedside. *Minerva Anesthesiol.* 2020 Dec;86(12):1321-30. doi: 10.23736/S0375-9393.20.14573-5.
31. Duan YW, Chen SX, Li QY, Zang Y. Neuroimmune Mechanisms Underlying Neuropathic Pain: The Potential Role of TNF – Necroptosis Pathway. *Int J Mol Sci.* 2022 Jun 28;23(13):7191. doi: 10.3390/ijms23137191.
32. Harding EK, Zamponi GW. Central and peripheral contributions of T-type calcium channels in pain. *Mol Brain.* 2022 May 2;15(1):39. doi: 10.1186/s13041-022-00923-w.
33. Yepez D, Grandes XA, Talanki Manjunatha R, et al. Fibromyalgia and Depression: A Literature Review of Their Shared Aspects. *Cureus.* 2022 May 11;14(5):e24909. doi: 10.7759/cureus.24909. eCollection 2022 May.
34. Bonanni R, Cariati I, Tancredi V, et al. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med.* 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609.
35. Schuttert I, Timmerman H, Petersen KK, et al. The Definition, Assessment, and Prevalence of (Human Assumed) Central Sensitization in Patients with Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2021 Dec 17;10(24):5931. doi: 10.3390/jcm10245931.
36. Zolito L, Lim KY, McKenzie JE, et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of neuropathic-like pain and/or pain sensitization in people with knee and hip osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2021 Aug;29(8):1096-116. doi: 10.1016/j.joca.2021.03.021. Epub 2021 May 8.
37. Vardeh D, Mannion RJ, Woolf CJ. Toward a Mechanism-Based Approach to Pain Diagnosis. *J Pain.* 2016 Sep;17(9 Suppl):T50-69. doi: 10.1016/j.jpain.2016.03.001.
38. Molladavoodi S, McMorran J, Gregory D. Mechanobiology of annulus fibrosus and nucleus pulposus cells in intervertebral discs. *Cell Tissue Res.* 2020 Mar;379(3):429-44. doi: 10.1007/s00441-019-03136-1. Epub 2019 Dec 17.
39. Fozzato S, Baranzini N, Bossi E, et al. TRPV4 and TRPM8 as putative targets for chronic low back pain alleviation. *Pflugers Arch.* 2021 Feb;473(2):151-65. doi: 10.1007/s00424-020-02460-8. Epub 2020 Sep 21.
40. Paholpak P, Dedeogullari E, Lee C, et al. Do modic changes, disc degeneration, translation and angular motion affect facet osteoarthritis of the lumbar spine. *Eur J Radiol.* 2018 Jan;98:193-9. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.11.023. Epub 2017 Dec 2.
41. O'Leary SA, Paschos NK, Link JM, et al. Facet Joints of the Spine: Structure-Function Relationships, Problems and Treatments, and the Potential for Regeneration. *Annu Rev Biomed Eng.* 2018 Jun 4;20:145-70. doi: 10.1146/annurev-bioeng-062117-120924. Epub 2018 Mar 1.
42. Cannata F, Vádala G, Ambrosio L, et al. Intervertebral disc degeneration: A focus on obesity and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Jan;36(1):e3224. doi: 10.1002/dmrr.3224. Epub 2019 Nov 16.
43. Kivity S, Gofrit SG, Baker FA, et al. Association between inflammatory back pain features, acute and structural sacroiliitis on MRI, and the diagnosis of spondyloarthritis. *Clin Rheumatol.* 2019 Jun;38(6):1579-85. doi: 10.1007/s10067-019-04432-5. Epub 2019 Jan 10.
44. Poddubnyy D, Callhoff J, Spiller I, et al. Diagnostic accuracy of inflammatory back pain for axial spondyloarthritis in rheumatological care. *RMD Open.* 2018 Dec 5;4(2):e000825. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000825. eCollection 2018.
45. Siddiq MA, Rahim MA, Khan MTI, Shikder AZH. Lumbar Ligament Sprain-degeneration and Prolapsed Lumbar Intervertebral Disc: A Frequent Missed Combination. *Cureus.* 2019 Jan 25;11(1):e3958. doi: 10.7759/cureus.3958.
46. Bermel EA, Barocas VH, Ellingson AM. The role of the facet capsular ligament in providing spinal stability. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2018 Oct;21(13):712-21. doi: 10.1080/10255842.2018.1514392.
47. Motta F, Barone E, Sica A, Selmi C. Inflammation and Osteoarthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022 Jun 18. doi: 10.1007/s12016-022-08941-1. Online ahead of print.
48. Roskar S, Hafner-Bratkovi I. The Role of Inflammation in Osteoarthritis and Secondary Joint Degeneration Diseases. *Life (Basel).* 2022 May 13;12(5):731. doi: 10.3390/life12050731.
49. Salucci S, Falcieri E, Battistelli M. Chondrocyte death involvement in osteoarthritis. *Cell Tissue Res.* 2022 Aug;389(2):159-70. doi: 10.1007/s00441-022-03639-4. Epub 2022 May 26.
50. Dalli J, Gomez EA, Jouvenc CC. Utility of the Specialized Pro-Resolving Mediators as Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Disease. *Biomolecules.* 2022 Feb 23;12(3):353. doi: 10.3390/biom12030353.
51. Nathan C. Nonresolving inflammation redux. *Immunity.* 2022 Apr 12;55(4):592-605. doi: 10.1016/j.immuni.2022.03.016.
52. De Geer CM. Cytokine Involvement in Biological Inflammation Related to Degenerative Disorders of the Intervertebral Disk: A Narrative Review. *J Chiropr Med.* 2018 Mar;17(1):54-62. doi: 10.1016/j.jcm.2017.09.003. Epub 2018 Feb 1.
53. Johnson ZI, Schoepflin ZR, Choi H, et al. Disc in flames: Roles of TNF- and IL-1 in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater.* 2015 Sep 21;30:104-16; discussion 116-7. doi: 10.22203/ecm.v030a08.
54. Bisson DG, Sheng K, Kocabas S, et al. Toll-like receptor involvement in adolescent scoliotic facet joint degeneration. *J Cell Mol Med.* 2020 Oct;24(19):11355-11365. doi: 10.1111/jcmm.15733. Epub 2020 Aug 27.
55. Seidel MF, Netzer C, Chobaz V, et al. Localization of Nerve Growth Factor Expression to Structurally Damaged Cartilaginous Tissues in Human Lumbar Facet Joint Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022 Mar 1;13:783076. doi: 10.3389/fimmu.2022.783076. eCollection 2022.
56. Kim JS, Ali MH, Wydra F, et al. Characterization of degenerative human facet joints and facet joint capsular tissues. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Dec;23(12):2242-51. doi: 10.1016/j.joca.2015.06.009. Epub 2015 Jun 25.
57. Rogers CJ, Hackney ME, Zubkoff L, Echt KV. The use of patient-led goal setting in the intervention of chronic low back pain in adults: a narrative review. *Pain Manag.* 2022 Jul;12(5):653-64. doi: 10.2217/pmt-2021-0118. Epub 2022 Mar 30.
58. Kim JH, Ham CH, Kwon WK. Current Knowledge and Future Therapeutic Prospects in Symptomatic Intervertebral Disc Degeneration. *Yonsei Med J.* 2022 Mar;63(3):199-210. doi: 10.3349/ymj.2022.63.3.199.
59. Oo WM, Yu SP, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018 Dec;23(4):331-47. doi: 10.1080/14728214.2018.1547706. Epub 2018 Dec 3.
60. Baroncini A, Maffulli N, Eschweiler J, et al. Management of facet joints osteoarthritis associated with chronic low back pain: A systematic review. *Surgeon.* 2021 Dec;19(6):e512-e518. doi: 10.1016/j.surge.2020.12.004. Epub 2021 Feb 10.
61. Каратеев АЕ. Биоактивный концентрат

- мелкой морской рыбы: оценка эффективности и безопасности препарата на основании анализа 37 клинических исследований. Современная ревматология. 2020; 14(4):111-24.
- [Karateev AE. Bioactive concentrate from small sea fish: evaluation of the efficacy and safety of the drug on the basis of the analysis of 37 clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020; 14(4):111-24. (In Russ.)). doi: 10.14412/1996-7012-2020-4-111-12
62. Переверзев АП, Ткачева ОН, Ермакова ДВ и др. Комбинация компонентов для поддержания или улучшения функционального статуса у пациентов пожилого и старческого возраста (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6.
- [Peveverzev AP, Tkacheva ON, Ermakova DV, et al. Combination of components for maintaining or improving functional status in elderly and senile patients (anti-age medicine). *Consilium Medicum*. 2019;21(12):81-6. (In Russ.)).
63. Чичасова НВ. Современная терапия остеоартроза. Алфлутоп в клинической практике: экспериментальные и клинические данные. Медицинский совет. 2017; (17):138-45.
- [Chichasova NV. Modern therapy of osteoarthritis. Alflutop in clinical practice: experimental and clinical data. *Meditsinskii sovet*. 2017; (17):138-45. (In Russ.)).
64. Olariu L, Dumitriu B, Ene DM, et al. Alflutop modulates "in vitro" relevant mechanism of osteoarthritic pathology. *Ann Series Biol Scientist*. 2017;6(1):82-99.
65. Хабиров ФА, Девликамова ФИ, Кадырова ЛР, Мавлиева ГМ. Изучение клинической эффективности препарата алфлутоп при коротком курсовом лечении больных остеохондрозом. *Вертеброневрология*. 2004;11(1-2):24-7.
- [Khabirov FA, Devlikamova FI, Kadyrova LR, Mavlieva GM. Study of the clinical efficacy of alflutop in short-term treatment of patients with osteochondrosis. *Vertebronevrologiya*. 2004;11(1-2):24-7. (In Russ.)).
66. Ходырев ВН, Голикова ЛГ. Клиническая эффективность алфлутопа при остеохондрозе позвоночника (12-ти месячное исследование). Научно-практическая ревматология. 2005;43(2):33-6.
- [Khodyrev VN, Golikova LG. Clinical efficacy of alflutop in spinal osteochondrosis (12-month study). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2005;43(2):33-6. (In Russ.)).
67. Левин ОС, Олонин ДЮ, Голубева ЛВ. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Научно-практическая ревматология. 2004;(4):80-3.
- [Levin OS, Olyunin DYU, Golubeva LV. Efficacy of alflutop in chronic vertebrogenic lumbosialgia according to a double-blind placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;(4):80-3. (In Russ.)).
68. Левин ОС, Казакова ТВ, Гришин ДВ и др. Эффективность Алфлутопа при вертеброгенной цервикобрахиалгии. Фарматека. 2008;(6):525-55.
- [Levin OS, Kazakova TV, Grishin DV, et al. The efficacy of Alflutop in the vertebral cervicobrachialgia. *Farmateka*. 2008;(6):525-55. (In Russ.)).
69. Данилов АБ, Жаркова ТР, Ахметджанова ЛЕ. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. *Consilium Medicum*. 2010; (2):26-9.
- [Danilov AB, Zharkova TR, Akhmetdzhanova LE. Analgesic properties of Alflutop in the treatment of chronic back pain. *Consilium Medicum*. 2010;(2):26-9. (In Russ.)).
70. Кайшибаева ГС. Эффективность препарата Алфлутоп у пациентов с вертеброгенной патологией. Вестник АГИУВ. 2012; (4):59-62.
- [Kaishibaeva GS. Efficacy of Alflutop in patients with vertebrogenic pathology. *Vestnik AGIUV*. 2012;(4):59-62. (In Russ.)).
71. Ковальчук ВВ. Применение препарата Алфлутоп как возможность повышения эффективности традиционной терапии больных, страдающих болями в спине. *Русский медицинский журнал*. 2014;(10):777-9.
- [Koval'chuk VV. The use of Alflutop as an opportunity to improve the effectiveness of traditional therapy for patients suffering from back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(10):777-9. (In Russ.)).
72. Смирнов ВП, Литвинова НА, Жуков ВП и др. Внутридисковое введение хондропротектора в лечении дорсопатий. *Лечащий врач*. 2018;(5):7-12.
- [Smirnov VP, Litvinova NA, Zhukov VP, et al. Intradiscal administration of chondroprotectors in the treatment of dorsopathies. *Lechaschii vrach*. 2018;(5):7-12. (In Russ.)).
73. Радоуцкая ЕЮ, Новикова ИИ, Ерофеев ЮВ. Опыт применения Алфлутопа в лечении профессиональной вертеброгенной патологии. Профилактическая медицина. 2019;22(6-1):112-17.
- [Radoutskaia EYu, Novikova II, Erofeev YuV. Experience of using Alflutop in the treatment of occupational vertebrogenic pathology. *Profilakticheskaya meditsina*. 2019;22(6-1):112-17. (In Russ.)).
74. Живолупов СА, Данилов АБ, Баранцевич ЕР и др. Эффективность и безопасность применения препарата Алфлутоп при лечении болевого синдрома в нижней части спины. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31.
- [Zhivolupov SA, Danilov AB, Barantsevich ER, et al. Efficacy and safety of Alflutop in the treatment of lower back pain. *Manage Pain*. 2020;(1):24-31. (In Russ.)).
75. Самарцев ИН, Живолупов СА, Баранцевич ЕР, Данилов АБ. Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(2):24-30.
- [Samartsev IN, Zhivolupov SA, Barantsevich ER, Danilov AB. The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT). *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):24-30. (In Russ.)).
76. Живолупов СА, Самарцев ИН, Пономарев ВВ. Количественная оценка и анализ центральных механизмов анальгетического эффекта Алфлутопа у пациентов с хронической болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):1-7.
- [Zhivolupov SA, Samartsev IN, Ponomarev VV. Quantitative evaluation and analysis of the central mechanisms involved in analgesic effect of Alflutop in patients with chronic lower back pain. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(10):1-7. (In Russ.)).

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.06.2022/20.07.2022/22.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Биотехнос». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

The article is sponsored by Biotechnos. The conflict of interests did not affect the results of the study. Author is fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>