

Оценка терапевтической эффективности Алфлутопа в комплексном лечении пациентов с хронической болью в нижней части спины (наблюдательное исследование ЦЕЙТНОТ)

© И.Н. САМАРЦЕВ¹, С.А. ЖИВОЛУПОВ¹, Е.Р. БАРАНЦЕВИЧ², А.Б. ДАНИЛОВ³

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Анализ влияния Алфлутопа на нейровоспаление у пациентов с хронической болью в нижней части спины (ХБНЧС).

Материал и методы. В исследовании принял участие 41 пациент с верифицированным диагнозом ХБНЧС. Терапия ХБНЧС проводилась препаратом Алфлутоп (1 мл один раз в день на протяжении 20 дней). Оценка эффективности лечения осуществлялась на основании анализа параметров визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) боли, теста DN4, опросника Роланда—Морриса, индекса активности боли в поясничном отделе (SBI), уровня содержания в плазме крови ФНО- α . Всего было 3 визита: скрининг (визит 0), начало терапии (визит 1: 0—3 дня от скрининга) и визит 2 через 3 мес (± 7 дней) от начала курса лечения.

Результаты. До начала терапии у части больных (1-я группа, $n=14$ (34,1%)) содержание ФНО- α в плазме крови было ниже определяемого уровня — менее 4,0 пг/мл, в то время как у другой части (2-я группа, $n=27$ (65,9%)) наблюдалась экспрессия ФНО- α в периферической крови на уровне 6,3 [4,9; 7,4] пг/мл. У больных 2-й группы в отличие от пациентов 1-й группы было достоверно ($p<0,05$) больше обострений ХБНЧС за последний год, а также были достоверно выше результаты тестирования по шкалам DN4 и SBI. Во 2-й группе была выявлена значимая связь между уровнем ФНО- α в плазме крови и количеством обострений, а также между уровнем ФНО- α и количеством баллов по DN4. На визите 2 у пациентов 2-й группы имело место значимое ($p<0,05$) снижение интенсивности боли по ВАШ, улучшение качества жизни по данным опросника Роланда—Морриса, уменьшение выраженности нейропатического компонента боли по тесту DN4, а также субъективное улучшение состояния, связанное с активностью БНЧС. Была установлена значимая связь между уровнем ФНО- α и количеством баллов по DN4 после проведенного лечения и периода активного наблюдения.

Заключение. У большей части пациентов с ХБНЧС высокая частота рецидивов и нейропатический характер боли могут быть связаны с персистирующим нейровоспалением, реализуемым через синтез ФНО- α . Применение Алфлутопа позволяет значимо ингибировать экспрессию ФНО- α , что достоверно коррелирует со снижением нейропатического компонента болевого синдрома по данным опросника DN4. Использование Алфлутопа может быть рассмотрено как эффективный метод лечения пациентов с ХБНЧС, позволяющий воздействовать на процесс нейровоспаления как на одну из ведущих причин изменения характера боли и ее хронизации.

Ключевые слова: хроническая боль в нижней части спины, нейровоспаление, фактор некроза опухоли - α , Алфлутоп.

Информация об авторах:

Самарцев И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Живолупов С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Баранцевич Е.Р. — <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Данилов А.Б. — <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>

Автор, ответственный за переписку: Самарцев Игорь Николаевич — e-mail: alpinaigor@mail.ru

Как цитировать:

Самарцев И.Н., Живолупов С.А., Баранцевич Е.Р., Данилов А.Б. 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. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>

The evaluation of the efficacy of Alflutop in the complex treatment of patients with chronic lower back pain (the observational study ZEITNOT)

© I.N. SAMARTSEV¹, S.A. ZHIVOLUPOV¹, E.R. BARANTSEVICH², A.B. DANILOV³

¹Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia;

²Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To analyze the effect of Alflutop on neuroinflammation in patients with chronic lower back pain (CBP).

Material and methods. Forty-one patients with a verified CBP diagnosis were enrolled in the study. Alflutop was used for treating CBP, 1 ml once/day, for 20 days. Treatment efficacy was monitored using the Visual Analogue Scale (VAS), DN4 test; the Roland-Morris questionnaire; the index of pain activity in the lumbar spine; and the level of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in blood plasma. There were three visits in total: screening (visit 0), treatment start (visit 1, 0–3 days after screening) and visit 2 (3 months later (± 7 days) from the start of treatment).

Results. Before the start of therapy, in some patients (group 1, $n=14$ (34.1%)) the TNF- α concentration in the blood plasma was below the detectable level (less than 4.0 pg/ml), while in group 2 ($n=27$ (65.9%)), the expression of TNF- α in peripheral blood was observed at the level of 6.3 [4.9; 7.4] pg/ml. Patients in group 2 significantly ($p<0.05$) differed from patients in group 1 by the greater number of CBP exacerbations over the last year as well as by the results of testing on DN4 (higher values) and SBI (greater discomfort). In group 2, a significant relationship was found between the TNF- α level in blood plasma and the number of exacerbations as well as between the TNF- α level and the number of DN4 points. At visit 2, patients in group 2 had a significant ($p<0.05$) decrease in pain intensity according to VAS, an improvement in the quality of life according to the Roland-Morris questionnaire, a decrease in the severity of the neuropathic component of pain according to DN4 test as well as subjective condition improvement associated with the activity of pain in the lumbar spine. A significant relationship was found between the level of TNF- α and the number of DN4 points after treatment and the period of active observation.

Conclusions. In the majority of CBP patients, the high relapse rate and neuropathic nature of pain may be associated with persistent neuroinflammation due to TNF- α synthesis. Alflutop inhibits the TNF- α expression substantially, which significantly correlates with a decrease in the neuropathic pain syndrome component according to the DN4 questionnaire. The use of Alflutop can be considered as an effective method of treating patients with CBP, which has an impact on the process of neuroinflammation as one of the leading causes of changes in the pain nature and its chronicity.

Keywords: chronic lower back pain, neuroinflammation, tumor necrosis factor - α , Alflutop.

Information about the authors:

Samartsev I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-7659-9756>

Zhivolupov S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0363-102X>

Barantsevich E.R. — <https://orcid.org/0000-0003-3804-3877>

Danilov A.B. — <https://orcid.org/0000-0001-8904-2538>

Corresponding author: Samartsev I.N. — e-mail: alpinaigor@mail.ru

To cite this article:

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). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(2):24–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112102124>

Под болью в нижней части спины понимают болезненные ощущения или дискомфорт, который испытывает пациент в области, располагающейся между нижними ребрами и ягодичными складками, с проекцией или без проекции боли в нижнюю конечность [1]. По данным D. Borenstein, болевой синдром в этой зоне возникает эпизодически в течение жизни у 65–80% населения во всем мире, а ежегодно — у 25–40% людей [2], что в масштабах населения всей планеты носит характер эпидемии. При этом у 5–10% пациентов этой категории болевые ощущения трансформируются в хроническую боль в нижней части спины (ХБНЧС), персистирующую более 12 нед [3]. Отличительными особенностями ХБНЧС являются высокие затраты на ее лечение (до 75% ресурсов здравоохранения, используемых на лечение боли в спине в целом) при низкой эффективности, а также значительное снижение качества жизни больных [3, 4].

Все случаи ХБНЧС, исходя из этиологии, условно разделяют на 2 большие категории: специфическая и неспецифическая ХБНЧС [5]. Специфическая ХБНЧС обусловлена инфекционным заболеванием, опухолью, переломом позвонка и др., т.е. каким-либо установленным заболеванием, в то время как 80–90% случаев ХБНЧС относятся к неспецифической боли, при которой установить ее источник с помощью традиционных способов (клинического осмотра и визуализационного обследования) представляется крайне проблематичным [6]. Тем не менее приме-

нение современных методик локальной анестезии под навигационным контролем сделало возможным предельно точно выявлять триггеры болевого синдрома у 90% данной категории пациентов [7]. Так, в исследовании, проведенном М. DePalma и соавт. [7], было установлено, что в основе клинической картины больных с ХБНЧС в 18% случаев лежит артрит крестцово-подвздошного сочленения, в 31% — остеоартрит фасеточных суставов, в 42% — патология межпозвонковых дисков [7].

ХБНЧС связана с формированием хронического воспаления и болевого коннектома; в связи с этим в 2017 г. Международной ассоциацией по изучению боли (IASP) была принята рекомендация целевой группы по терминологии утвердить новый термин для боли — «ноципластическая». Под этим термином понимают боль, которая возникает из-за измененной ноцицепции, несмотря на отсутствие явных доказательств фактического или угрожающего повреждения ткани, вызывающего активацию периферических ноцицепторов, или доказательств болезни/поражения соматосенсорной системы [8].

К настоящему времени на основании анализа проспективных исследований достигнуты определенные успехи в понимании факторов риска развития ХБНЧС и определены личностные, профессиональные и психосоциальные предикторы, предрасполагающие к хроническому течению данной патологии. Наиболее часто выделяют следующие группы факторов [9]:

1. Длительная иммобилизация пояснично-крестцового отдела позвоночника.

2. Гиподинамия или, наоборот, тяжелая физическая работа.

3. Катастрофизация боли — субъективное представление о том, что боль — это симптом тяжелого заболевания, которое потенциально может привести к инвалидизации и утрате возможности профессиональной деятельности.

4. Настрой на пассивное противостояние боли.

5. Неадекватное болевое поведение — избегание какой-либо физической активности.

6. Неудовлетворенность работой и связанное с этим желание получить компенсацию или изменить круг профессиональных обязанностей.

7. Аффективные расстройства (депрессия, тревога, дистимия).

Следует отметить, что психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование боли в спине [9], однако полностью не объясняют тот факт, почему у части пациентов острая боль трансформируется в хроническую.

Согласно современным представлениям, одним из ключевых механизмов развития и поддержания хронической боли является маладаптивная нейропластичность [10], включающая 2 уровня — периферический и центральный. На периферическом уровне происходит сенситизация болевых рецепторов, что имеет важное значение для перехода боли от острой к хронической [11]. В то же самое время в спинном и головном мозге возникает aberrантный ответ нейрональных пулов, ответственных за проведение болевого сигнала, на нормальный стимул вследствие их высокой возбудимости — центральная сенситизация. Именно она обеспечивает персистенцию боли, вызывает ее распространение за пределы первичного очага повреждения, а также индуцирует развитие вторичных аффективных расстройств [12]. Полагают, что основным патогенетическим механизмом развития центральной сенситизации является хроническое нейровоспаление [13], которое также называют персистирующим низкоградальным воспалением (*англ.*: persistent low-grade inflammation). Хроническое нейровоспаление возникает в том случае, когда организм реагирует воспалительной реакцией на ощущаемую внутреннюю угрозу, например боль. Этот вариант воспаления не сопровождается характерными изменениями в периферической крови (ускорением СОЭ, повышением уровня С-реактивного белка и пр.), гипертермией и субъективно не ощущается индивидуумом. Главным звеном патологического каскада нейровоспаления является активация глиальных клеток, которые, в свою очередь, начинают продуцировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), интерлейкин 1 бета (IL-1 β) и др. [13]. Эти цитокины способны непосредственно модулировать синаптическую передачу в спинном и головном мозге, благодаря чему формируется центральная сенситизация и происходит усиление боли [13].

В связи с актуальностью данной проблемы было проведено открытое многоцентровое наблюдательное исследование по сбору и анализу данных об эффективности препарата Алфлутоп для внутримышечного введения («К.О. Биотехнос С.А.», Румыния) при лечении пациентов с ХБНЧС.

Целью настоящего исследования был анализ влияния Алфлутопа на нейровоспаление у пациентов с ХБНЧС. Первичной конечной точкой исследования была оценка влияния Алфлутопа на концентрацию ФНО- α в плазме кро-

ви у пациентов с ХБНЧС. В качестве вторичной конечной точки работы была выбрана оценка связи между концентрацией ФНО- α в плазме крови у пациентов с ХБНЧС и особенностями паттерна болевого синдрома.

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты ($n=41$; 15 мужчин и 26 женщин), соответствующие всем критериям включения и не имеющие каких-либо критериев невключения.

Критерии включения:

1) пациенты мужского или женского пола в возрасте от 30 до 60 лет;

2) диагноз «боль внизу спины», М54.5 (МКБ-10);

3) умеренный или выраженный болевой синдром (≥ 50 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) боли);

4) хроническое рецидивирующее или персистирующее течение с давностью текущего обострения не менее 3 мес;

5) пациенты, соблюдающие указания врача;

6) наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии невключения:

1) повышенная чувствительность к компонентам препарата;

2) выраженный болевой синдром (более 90 мм по ВАШ);

3) длительность текущего обострения менее 3 мес;

4) прием медленно действующих препаратов (хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, пиаскледин, дицерин) в течение последних 3 мес;

5) хирургические вмешательства на позвоночнике, запланированные на время проведения исследования;

6) неконтролируемая артериальная гипертензия и/или хроническая сердечная недостаточность Iа, Iб, III стадии (II—IV функционального класса по NYHA); кардиоваскулярные катастрофы (острое нарушение мозгового кровообращения, инфаркт миокарда); декомпенсированный сахарный диабет 2-го типа или сахарный диабет 1-го типа; ишемическая болезнь сердца;

7) заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы, гемофилия, тромбоцитопения и т.д.), или состояния с высоким риском развития кровотечения; терапия антикоагулянтами, аспирином, клопидогрелем и др.;

8) тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические и неврологические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным проведение клинического исследования у больного);

9) язва желудка или двенадцатиперстной кишки, обострения в течение последних 3 мес;

10) острые заболевания печени (например, гепатит) или тяжелый цирроз печени (класс C Child-Pugh);

11) психические заболевания, сведения о потреблении наркотических препаратов и/или алкоголизме;

12) наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет;

13) одновременное участие в других клинических исследованиях;

14) плохое общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр;

15) отказ от использования адекватных методов контрацепции в течение исследования;

16) лечение глюкокортикостероидами в течение последних 2 мес;

17) ВИЧ/СПИД, туберкулез;

18) отсутствие письменного согласия на участие пациента в исследовании.

По поводу ХБНЧС проводилась монотерапия препаратом Алфлутоп по 1 мл один раз в день на протяжении 20 дней посредством внутримышечного введения согласно инструкции по клиническому применению. За 3 дня до начала исследования в соответствии с протоколом предшествующая фармакотерапия боли прекращалась. Во время лечения не использовались физиотерапия, массаж и мануальная терапия. В качестве средства неотложной помощи пациентам предлагалось использовать мелоксикам до 15 мг/сут по требованию.

Все больные наблюдались в течение 4 мес, а контрольные исследования и диагностические процедуры проводились в рамках 3 визитов:

— визит 0 (скрининг) с оценкой критериев включения/невключения в исследование и подписанием информированного согласия;

— визит 1 — начало терапии: 0—3 дня от скрининга;

— визит 2 — заключительный визит: через 3 мес (± 7 дней) от начала курса лечения препаратом Алфлутоп.

Контроль эффективности лечения осуществлялся на основании следующих показателей:

1) самооценка уровня боли в спине по шкале ВАШ [14];

2) данные опросника DN4 для определения степени нейропатического компонента боли [15];

3) оценка качества жизни с помощью опросника Роланда—Морриса «Боль в нижней части спины и нарушения жизнедеятельности» [16];

4) индекс активности боли в поясничном отделе (Sciatica Bothersomeness Index — SBI) [17];

5) уровень содержания в плазме крови ФНО- α .

Анализ крови на содержания ФНО- α проводился на визите 1 (до начала лечения) и визите 2. Забор крови осуществлялся с соблюдением общепринятой технологии и техники безопасности. Выделение плазмы проводилось методом центрифугирования крови в пробирках. Все правила хранения и перевозки биологического материала были соблюдены. Содержание ФНО- α в сыворотке крови определялось с помощью наборов реагентов ИФА-БЕСТ с использованием твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител на базе лаборатории INVITRO (Москва).

Также до начала терапии оценивалась частота обострений болевого синдрома в нижней части спины за последние 3 года.

Для статистического анализа полученные в ходе исследования данные вносились в базу, сформированную на основе программного пакета EXCEL. Для статистического анализа результатов исследования использовали общепринятые методы из пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., США) в соответствии с рекомендациями по обработке результатов медико-биологических исследований [18]. Оценивалось среднее значение параметра со значением стандартного отклонения, когда распределение было нормальным и применялись параметрические методы. В случае, когда распределение было отличным от нормального, использовались непараметрические методы (приводятся зна-

чения Q25; Q75). Для сравнительного анализа качественных параметров пользовались критерием χ^2 или критерием Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критериям *t* Стьюдента (для нормально распределенных величин) или Манна—Уитни (в случае непараметрических данных). Для оценки взаимосвязи признаков рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (R) и проводили оценку его значимости.

Результаты

После оценки результатов анализа крови на визите 1 все пациенты были разделены на две группы по содержанию ФНО- α в плазме крови — выше или ниже определяемого уровня. Оказалось, что у части больных (1-я группа, $n=14$ (34,1%)) содержание данного цитокина в плазме крови было ниже определяемого уровня — менее 4,0 пг/мл, это свидетельствует о том, что у данной категории пациентов хронизация болевого синдрома в нижней части спины, вероятно, происходит за счет иного механизма, чем гиперпродукция ФНО- α . В то же самое время у другой части пациентов (2-я группа, $n=27$ (65,9%)) содержание ФНО- α в периферической крови составило 6,3 [4,9; 7,4] пг/мл (табл. 1). Дальнейший статистический анализ полученных данных позволил установить, что больные 2-й группы значимо отличаются от пациентов 1-й группы по количеству обострений болевого синдрома в нижней части спины за последний год, а также результатам тестирования по шкале DN4 и SBI. У пациентов 2-й группы обострения заболевания наблюдались чаще, боль носила нейропатический характер и доставляла больший дискомфорт. При использовании корреляционного анализа во 2-й группе больных была выявлена значимая взаимосвязь между уровнем ФНО- α в плазме крови и количеством обострений ($R=0,893$), а также между уровнем ФНО- α и количеством баллов по DN4 ($R=0,814$) (рис. 1).

Поскольку у пациентов 1-й группы не представлялось возможным оценить динамику изменений концентрации ФНО- α в плазме крови на протяжении всего исследования, так как неизвестным оставался изначальный уровень данного параметра (менее 4,0 пг/мл), дальнейший анализ данных проводился исключительно во 2-й группе.

Так, после периода лечения Алфлутопом и наблюдения во 2-й группе пациентов через 3 мес от начала исследования у большинства больных (у 21 человека) было зарегистрировано снижение концентрации ФНО- α в плазме крови, в то же самое время у 6 респондентов — повышение, одна-

Таблица 1. Общая характеристика больных

Table 1. General patient characteristics

Параметры	1-я группа	2-я группа
Число пациентов, абс./%	14/34,1	27/65,9
Количество обострений	1,2 \pm 1,1*	2 [1; 3]
ФНО- α , пг/мл	Менее 4,0	6,3 [4,9; 7,4]
DN4, баллы	7,2 \pm 1,1*	8,9 \pm 0,9
SBI, баллы	12,2 \pm 1,4*	17,9 \pm 3,2
ВАШ, мм	79,7 \pm 11,4	83,6 \pm 12,7
Опросник Роланда—Морриса, баллы	9,9 \pm 2,5	10,7 \pm 1,1

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении между группами.

Note. * — $p < 0.05$ in comparison between the groups.

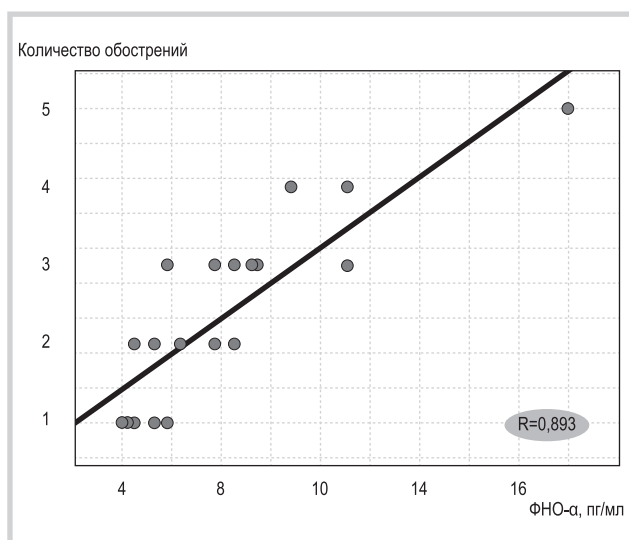


Рис. 1. Анализ связи между уровнем ФНО-α в плазме крови и количеством обострений за последние 3 года у пациентов 2-й группы.

Fig. 1. Analysis of the relationship between the level of TNF-α in blood plasma and the number of exacerbations over the past 3 years in patients of group 2.

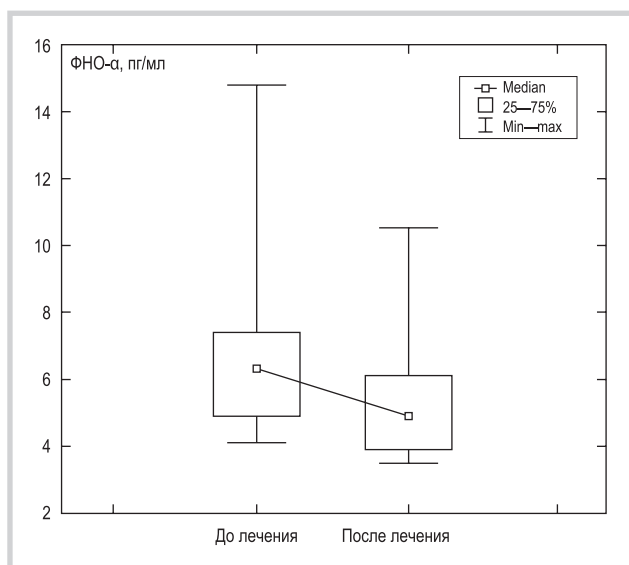


Рис. 2. Динамика изменения концентрации ФНО-α в плазме крови у больных 2-й группы.

Fig. 2. TNF-α concentration change in the blood plasma of group 2 patients after the treatment and observation.

ко в целом отмечалось значимое снижение данного параметра по сравнению с визитом 1 (рис. 2). Кроме того, имело место значимое снижение интенсивности боли по шкале ВАШ, улучшение качества жизни пациентов по данным опросника Роланда—Морриса, уменьшение выраженности нейропатического компонента боли по тесту DN4, а также субъективное улучшение состояния, связанное с активностью боли в поясничном отделе (табл. 2). При дальнейшем корреляционном анализе полученных данных была установлена значимая взаимосвязь между уровнем ФНО-α и количеством баллов по DN4 во 2-й группе больных по-

Таблица 2. Динамика исследуемых параметров у больных 2-й группы на фоне терапии

Table 2. Changes in the values of the studied parameters analysis in group 2 after the treatment and observation period

Параметры	Визит 1	Визит 2
ФНО-α, пг/мл	6,3 [4,9; 7,4]	4,9 [3,9; 6,1]*
DN4, баллы	8,9±0,9	4,6±2,2*
SBI, баллы	17,9±3,2	8,8±2,4*
ВАШ, мм	83,6±12,7	61,2±10,1*
Опросник Роланда—Морриса, баллы	10,7±1,1	4,5±1,7*

Примечание. * — $p < 0,05$ при сравнении данных, полученных на визитах 1 и 2.
Note. * — $p < 0,05$ in the data comparison between the visits 1 and 2.

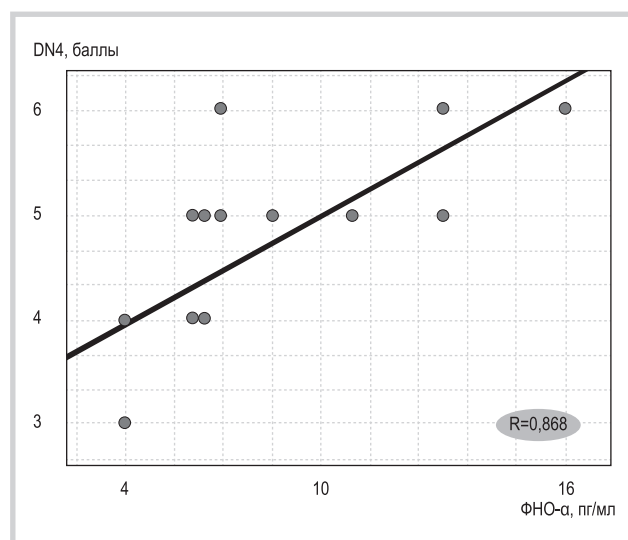


Рис. 3. Анализ связи между уровнем ФНО-α в плазме крови и количеством баллов по опроснику DN4 у пациентов 2-й группы.

Fig. 3. The relationship between the level of TNF-α in blood plasma and the number of points according to the DN4 questionnaire, analysis in patients of group 2 after a period of treatment and observation.

сле проведенного лечения и периода активного наблюдения ($R=0,868$) (рис. 3).

За весь период наблюдения ни у одного из пациентов, участвовавших в исследовании, не развилось какого-либо нежелательного явления, связанного с применением препарата Алфлутоп.

Обсуждение

Несмотря на широкую распространенность ХБНЧС, ее патогенетические механизмы остаются не до конца изученными, а эффективность существующих терапевтических подходов представляется недостаточной. Следует отметить, что даже дифференциальная диагностика ХБНЧС основывается главным образом на исключении специфических причин боли в нижней части спины, для которых имеются четкие диагностические критерии.

Анализ результатов недавних исследований в отношении патофизиологии ХБНЧС позволяет утверждать, что одним из фундаментальных механизмов, который с высокой вероятностью лежит в основе возникновения хронического болевого синдрома у пациентов с данной нозологи-

ей, является нейровоспаление [10, 13], реализуемое через активацию глиальных клеток. Возникающее в этом случае персистирующее воспаление низкой интенсивности в головном мозге ответственно за формирования целого комплекса клинических проявлений ХБНЧС, включающего помимо боли еще и аффективные нарушения, усталость и бессонницу [13].

В ряде исследований было продемонстрировано повышение концентрации в периферической крови ряда провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6, ФНО- α , С-реактивный белок, а также Е-селектина у пациентов с ХБНЧС [19–21]. Полагают, что высокий уровень интерлейкинов (в частности, IL-1 β), ФНО- α и других агентов опосредованно повышает возбудимость нейронов в ЦНС посредством усиления трансмиссии глутамата, что запускает каскадные процессы, инициирующие и поддерживающие центральную сенситизацию и параллельно приводящие к центральной дезингибиции (ослаблению контроля над болью).

В нашем исследовании отмечалась любопытная гетерогенность пациентов с ХБНЧС: у меньшей части из них (14/34, 1%) содержание ФНО- α в плазме крови было ниже определяемого уровня, в то время как у большинства (27/65, 9%) наблюдалась интенсивная экспрессия данного цитокина, причем последняя группа пациентов отличалась значимо большей частотой обострений заболевания, нейропатическим характером боли (по опроснику DN4) и более высоким значением шкалы SBI. Кроме того, была установлена четкая корреляция между значением концентрации ФНО- α в плазме крови и количеством обострений за последние 3 года, а также между уровнем ФНО- α и количеством баллов по DN4 у этой категории больных.

О существующей связи между экспрессией ФНО- α и нейропатическим болевым синдромом известно давно. Так, гиперпродукция данного цитокина наблюдается в сенсорных волокнах периферических нервов и спинномозговых ганглиях при нейропатическом болевом синдроме в случае воспалительных и травматических нейропатий [22, 23]. Известно также, что терапия препаратами, влияющими на синтез ФНО- α , позволяет снизить выраженность нейропатического компонента боли при болезни Шегрена и радикулопатиях [24, 25]. Однако взаимосвязи между концентрацией ФНО- α в плазме крови и количеством обострений у пациентов с ХБНЧС до настоящего момента установлено не было.

На фоне терапии Алфлутопом отмечалась значимая редукция интенсивности болевого синдрома, повышение показателей качества жизни, уменьшение интенсивности боли в нижней конусности и выраженности ее нейропатического компонента через 3 мес после начала лечения. Эта положительная динамика клинических проявлений имела место на фоне также значимого снижения концентрации ФНО- α в плазме крови. Тем не менее после проведения корреляционного анализа выяснилось, что из всех исследуемых параметров значимая взаимосвязь существует только между количеством баллов по DN4 и уровнем ФНО- α в периферической крови. Этот результат еще раз подчеркивает важную роль иммунной системы в развитии нейропатической боли. Действительно, существующий в настоящее время подход к лечению данного болевого синдрома основан на позиции первостепенной значимости нарушения функции ионных каналов и/или дисрегуляции нейро-

транмиттеров в развитии нейропатической боли, для чего предлагается использовать противосудорожные препараты и антидепрессанты. Однако практикующим врачам хорошо известно, что, несмотря на проводимую терапию, многие пациенты продолжают страдать от боли; это, безусловно, наталкивает на мысль о наличии другого патогенетического механизма формирования нейропатической боли.

Концепция нейровоспаления как основного механизма, лежащего в основе хронизации болевых синдромов в области нижней части спины, представляется важным связующим звеном между прежними представлениями о персистирующем воспалении ряда структур позвоночного столба (например, фасеточных суставов) и новыми данными, позволяющими по-иному взглянуть на этот процесс. Очевидно, что обеспечение контроля над нейровоспалением позволит снизить вероятность трансформации острой боли в хроническую, предупреждать обострения в будущем и улучшить состояние пациента не только в плане боли, но также и в отношении аффективных расстройств и астении.

Можно дискутировать относительно того, за счет какого воздействия наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома, в том числе его нейропатического компонента, а также уменьшение экспрессии ФНО- α у пациентов с ХБНЧС после терапии Алфлутопом. Возможно, в основе данного эффекта лежит исключительно периферический механизм действия за счет противовоспалительных свойств препарата, подробно описанных А.Б. Даниловым и соавт. [26], или же прямое хондропротективное действие, поскольку, по мнению ряда авторов [27], одним из важнейших факторов, участвующих в формировании боли в спине и процессах хронизации, является поражение хрящевой ткани, вовлекающее как межпозвоноковые диски, так и суставы, что вызывает стойкие биомеханические нарушения, которые способствуют возобновлению болевого синдрома и провоцируют дальнейшее прогрессирование патологического процесса в структурах позвоночника. Тем не менее нельзя исключить и наличия центральных механизмов — влияния терапии Алфлутопом на процесс хронического нейровоспаления, реализуемого через экспрессию ФНО- α , что было продемонстрировано в данном исследовании (рис. 4 на цв. вклейке).

Заключение

У части пациентов с ХБНЧС (65,9%) высокая частота рецидивов и нейропатический характер боли могут быть связаны с персистирующим нейровоспалением, реализуемым через синтез ФНО- α . Использование Алфлутопа в комплексной терапии пациентов с ХБНЧС позволяет значимо ингибировать экспрессию ФНО- α , что достоверно коррелирует со снижением нейропатического компонента болевого синдрома по данным опросника DN4. В связи с этим применение Алфлутопа может быть рассмотрено как эффективный метод лечения пациентов с ХБНЧС, позволяющий воздействовать на процесс нейровоспаления как на одну из ведущих причин изменения характера боли и ее хронизации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ma K, Zhuang Z, Wang L, Liu X, Lu L, Yang X, Lu Y, Fu Z, Song T, Huang D, Liu H, Huang Y, Peng B, Liu Y. The Chinese Association for the Study of Pain (CASP): Consensus on the Assessment and Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain. *Pain Res Manag.* 2019;8957847. <https://doi.org/10.1155/2019/8957847>
- Borenstein D. *Low back pain and lumbar spinal stenosis*. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen J, et al. (eds.), *Rheumatology* (3rd edn.), Mosby, St. Louis, Mo; 2003;583-613.
- Melloh M, Röder C, Elfering A, Theis JC, Müller U, Staub LP, Aghayev E, Zweig T, Barz T, Kohlmann T, Wieser S, Jüni P, Zwahlen M. Differences across health care systems in outcome and cost-utility of surgical and conservative treatment of chronic low back pain: a study protocol. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2008;9:81. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-9-81>
- Воробьева О.В. Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям. *Медицинский совет.* 2017;17:36-42. Vorobieva OV. Chronic back pain: from pathogenetic concepts to therapeutic strategies. *Medical Council.* 2017;(17):36-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-36-42>
- Baron A, Binder N, Attal R, Casale A, Dickenson H, Treede R-D. Neuropathic low back pain in clinical practice. *European Journal of Pain.* 2016;20(6): 861-873. <https://doi.org/10.1002/ejp.838>
- Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet.* 2012;379:482-491. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60610-7](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60610-7)
- DePalma MJ, Ketchum JM, Saullo T. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? *Pain Medicine.* 2011;12:224-233. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2010.01045.x>
- <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=6862>
- Bakker EW, Verhagen AP, van Trijffel E, Lucas C, Koes BW. Spinal mechanical load as a risk factor for low back pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Spine.* 2009;34(8):281-93. <https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e318195b257>
- Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Сыроежкин Ф.А. Современная концепция нейропластичности (теоретические аспекты и практическая значимость). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2013;113(10):102-108. Zhivolupov SA, Samartsev IN, Syroezhkin FA. Modern concept of neuroplasticity (theoretical aspects and practical significance). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2013;113(10):102-108. (In Russ.).
- Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends Neurosci.* 2009;32:611-618. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.07.007>
- Woolf CJ, Salter MW. Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science.* 2000;288:1765-1769. <https://doi.org/10.1126/science.288.5472.1765>
- Ji RR, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W. Neuroinflammation and Central Sensitization in Chronic and Widespread Pain. *Anesthesiology.* 2018;129(2):343-366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
- Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain.* 1986;27:117-126. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(86\)90228-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(86)90228-9)
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, Cunin G, Fermanian J, Ginies P, Grun-Overdyking A, Jafari-Schluer H, Lantéri-Minet M, Laurent B, Mick G, Serrie A, Valade D, Vicaut E. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.12.010>
- Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine.* 1976;8(2):141-144. <https://doi.org/10.1097/00007632-198303000-00004>
- Patrick DL, Deyo RA, Atlas SJ, Singer DE, Chapin A, Keller RB. Assessing health-related quality of life in patients with sciatica. *Spine.* 1995;20:1899-1908. <https://doi.org/10.1097/00007632-199509000-00011>
- Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. *Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований*. СПб: ВМедА; 2005. Yunkеров VI, Grigoryev SG. *Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy*. SPb: VMedA; 2005. (In Russ.).
- Wang H, Schiltenswolf M, Buchner M. The role of TNF-alpha in patients with chronic low back pain: a prospective, comparative longitudinal study. *Clin J Pain.* 2008;24:273-278. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3181611d3>
- De Queiroz BZ, Pereira DS, Lopes RA, Lopes RA, Felício DC, Silva JP, de Brito Rosa NM, Dias JMD, Dias RC, Lustosa LP, Pereira LSM. Association Between the Plasma Levels of Mediators of Inflammation With Pain and Disability in the Elderly With Acute Low Back Pain: Data From the Back Complaints in the Elders (BACE) — Brazil Study. *Spine.* 2016;41(3):197-203. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001214>
- Gebhardt K, Brenner H, Sturmer T, Raum E, Richter W, Schiltenswolf M, Buchner M. The course of high-sensitive C-reactive protein in correlation with pain and clinical function in patients with acute lumbosciatic pain and chronic low back pain — a 6 months prospective longitudinal study. *Eur J Pain.* 2006;10(8):711-719. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.11.005>
- Leung L, Cahill CM. TNF-alpha and neuropathic pain — a review. *J Neuroinflammation.* 2010;7(1):27. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-27>
- Empl M, Renaud S, Erne B, Fuhr P, Straube A, Schaeren-Wiemers N, Steck AJ. TNF-alpha expression in painful and nonpainful neuropathies. *Neurology.* 2001;56(10):1371-1377. <https://doi.org/10.1212/wnl.56.10.1371>
- Caroyer J, Manto M, Steinfeld S. Severe sensory neuronopathy responsive to infliximab in primary Sjögren's syndrome. *Neurology.* 2002;59(7):113-114. <https://doi.org/10.1212/wnl.59.7.113>
- Karppinen J, Korhonen T, Malmivaara A, Paimela L, Kyllönen E, Lindgren K-A, Rantanen P, Tervonen O, Niinimäki J, Seitsalo S, Hurri H. Tumor Necrosis Factor-α Monoclonal Antibody, Infliximab, Used to Manage Severe Sciatica. *Spine.* 2003;28(8):750-753. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000058944.38900.ce>
- Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. *Неврология и ревматология.* 2010;2:26-29. Danilov AB, Zharkova TR, Akhmetdzhanova LT. Analgesic properties of Alflutop in treatment of chronic back pain. *Nevrologiya i revmatologiya.* 2010;2:26-29. (In Russ.).
- Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность Алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбагоишиалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(4):80-84. Levin OS, Olyunin DY, Golubeva LV. The efficacy of Alflutop in chronic vertebral lumbosialgia according to a double-blind, placebo-controlled study. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2004;42(4):80-84. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-alflyutopa-pri-hronicheskoy-vertebrogennoy-lyumboisialgii-po-dannym-dvoynogo-slepogo-platsebo-kontroliruемого>

Поступила 16.12.2020

Received 16.12.2020

Принята к печати 12.01.2021

Accepted 12.01.2021