

# Эффективность и безопасность оригинальной комбинации на основе неденатурированного (нативного) коллагена II типа (40 мг) и босвеллиевых кислот у пациентов с хронической болью в области нижней части спины (исследование КОЛЛАЖ)

✉ И.Н. Самарцев<sup>1</sup>, С.А. Живолупов<sup>1</sup>, М.С. Паршин<sup>2</sup>, К.Р. Магомедов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Кафедра и клиника нервных болезней им. М.И. Аствацатурова ФГБВОУ ВО “Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова” Минобороны России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> СПб ГБУЗ “Городская больница № 26”, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ “Клиническая больница Святителя Луки”, Санкт-Петербург

В открытом рандомизированном исследовании изучали возможность клинического применения оригинальной композиции на основе неденатурированного (нативного) коллагена II типа и босвеллиевых кислот АРТНЕО в дополнение к стандартной схеме лечения пациентов с хронической болью в нижней части спины (ХБНЧС). Целью исследования являлся анализ эффективности и безопасности АРТНЕО в составе комплексного лечения пациентов с ХБНЧС, обусловленной преимущественно спондилоартрозом и подтвержденной с помощью специально разработанного оригинального клинического алгоритма экспресс-диагностики. Разработку клинического алгоритма экспресс-диагностики фасеточного синдрома проводили с участием 110 пациентов с ХБНЧС. В дальнейшем 60 пациентов были рандомизированы в 2 группы для участия в исследовании. Пациенты контрольной группы ( $n = 30$ ) получали только базовую терапию, включавшую нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) per os и комплекс физических упражнений, направленных на укрепление мышц спины. Пациентам основной группы ( $n = 30$ ) кроме этого назначали 120-дневный курс АРТНЕО. Интенсивность боли оценивалась по визуальной аналоговой шкале боли, Лидской шкале оценки невропатической боли, опроснику Роланда–Морриса для оценки состояния при ХБНЧС. Также изучались показатели качества жизни по краткому опроснику о здоровье из 36 пунктов, оценивались показатели по шкале общего впечатления об изменениях, приверженность лечению (по опроснику об отношении к лекарствам), частота приема НПВП в режиме по требованию и нежелательные явления. Общая длительность наблюдения составила 120 дней. Разработана методика экспресс-диагностики фасеточного синдрома (так называемая “триада фасеточного синдрома”, специфичность 81%, чувствительность 76%), включающая следующие позиции: возраст старше 60 лет, отсутствие боли в положении лежа, положительный результат теста “квадратной мышцы”. Через 120 дней наблюдения 24 пациента (80%) основной группы оценили улучшение от проведенной терапии как “умеренное” и “выраженное”, в контрольной группе таких пациентов было 19 (63,3%) ( $p < 0,05$ ). Пациенты основной группы отмечали значимо более полный контроль над ХБНЧС по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ). Приверженность терапии в основной группе оставалась высокой на всем протяжении исследования, отмечено меньшее количество эпизодов дополнительного приема обезболивающего. “Суперреспондентами” оказались пациенты с длительностью болевого синдрома не более 4 мес, нормальной массой тела и высокой приверженностью лечению. Использование оригинальной диагностической “триады фасеточного синдрома” позволяет уточнить стратегию ведения пациентов с ХБНЧС, а применение АРТНЕО – за счет патогенетического воздействия достоверно улучшить контроль над болью и общее состояние пациентов данного профиля.

**Ключевые слова:** хроническая боль в нижней части спины, фасеточный синдром, экспресс-диагностика, АРТНЕО, неденатурированный коллаген II типа, босвеллиевые кислоты.

Контактная информация: Живолупов Сергей Анатольевич, peroslava@yandex.ru

## Введение

Под **болью в нижней части спины (БНЧС)** подразумевают болезненные ощущения или просто дискомфорт, который пациент испытывает в области, ограниченной сверху нижними ребрами, а снизу – ягодичными складками [1]. По данным ряда авторов, болевой синдром этой локализации возникает эпизодически в течение жизни у 65–80% населения во всем мире, а ежегодно – у 25–40% людей, что в масштабах всей планеты носит характер эпидемии [2].

Исходя из этиологии, все клинические случаи БНЧС условно разделяют на 2 большие категории – специфические и неспецифические [3]. При специфических случаях возможно точно установить причину развития болевого синдрома при осмотре пациента и/или по результатам дополнительных обследований: стеноз позвоночного канала, герпетический ганглионеврит, новообразование, перелом позвонка, дискорадикулярный конфликт и пр. Примерно 80–90% случаев БНЧС относится к категории неспецифических, при которой выявить основной источник боли представляется крайне проблематичным [4]. Причиной болевых ощущений в таком случае служит воспалительный процесс в межпозвонковых (фасеточных) суставах, патология межпозвонкового диска или **крестцово-подвздошного сочленения (КПС)** [5].

Следует отметить, что у 5–10% пациентов с острой БНЧС происходит трансформация боли в хроническую, персистирующую более 12 нед [6]. Частота встречаемости **хронической БНЧС (ХБНЧС)** в разных возрастных группах неодинакова – у пациентов старше 50 лет эта патология отмечается в 3–5 раз чаще по сравнению с больными в возрасте от 18 до 30 лет [6]. Этот факт, вероятно, связан с прогрессивным развитием клинически манифестных дегенеративных процессов в структурах позвоночного столба на фоне кумуляции механических повреждений (микротравматизация) и формирования персистирующих очагов воспаления. После 70 лет частота

встречаемости ХБНЧС не увеличивается, выходя на “плато”, но тем не менее остается более высокой, чем в возрастной группе до 30 лет, что может быть ассоциировано со снижением степени ежедневных аксиальных нагрузок, развитием когнитивных нарушений, а также с повышением болевого порога, характерным для людей пожилого и старческого возраста [7].

Следует отметить, что психосоциальные факторы имеют наибольшую доказательную базу в отношении влияния на пролонгирование БНЧС, однако они лишь в ~24% случаев объясняют факт ее хронизации [7–9].

Анализ результатов ряда исследований позволяет предположить, что одним из патофизиологических механизмов, способствующих формированию ХБНЧС, является феномен нейровоспаления. Оно 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 (увеличением скорости оседания эритроцитов, повышением уровня С-реактивного белка и пр.), гипертермией и субъективно не ощущается индивидуумом. В его основе лежит активация глиальных клеток, которые начинают продуцировать провоспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-1 $\beta$  и др. В свою очередь, эти цитокины способны модулировать синаптическую передачу в спинном и головном мозге, благодаря чему формируется центральная сенситизация, мультиплицирующая боль [10, 11].

Одним из наиболее перспективных кандидатов для включения в комплексную терапию пациентов с ХБНЧС является АРТНЕО (ООО “НПО Петровакс Фарм”, Россия). За счет босвеллиевых кислот – ингибиторов ЛОГ-пути (ЛОГ – липоксигеназа) распада арахидоновой кислоты оригинальная комбинация дополняет **нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)** – ингибиторы ЦОГ-пути (ЦОГ – циклооксигеназа) распада арахидоновой кислоты по механизму действия [12]. Осо-

бий, с сохраненной природной структурой, нативный коллаген II типа, который не подвергается процессам технологического гидролиза, способствует противодействию дегенерации суставов и межпозвонковых дисков [12]. В исследовании С. Bagi et al. на животной модели было продемонстрировано, что применение неденатурированного (нативного) коллагена II типа приводит к ослаблению воспалительного ответа на основной продукт деструкции суставного хряща, уменьшая выраженность дегенеративных и воспалительных процессов [13]. Дополнительные биоактивные компоненты (метилсульфонилметан, витамины С и D<sub>3</sub>) помогают поддерживать нормальную структуру внутрисуставных и внесуставных тканей (связок, сухожилий, суставной капсулы и хряща, мышечных волокон) и способствуют репарации повреждений [14, 15].

**Целью** исследования являлся анализ эффективности и безопасности АРТНЕО в составе комплексного лечения пациентов с ХБНЧС, обусловленной преимущественно спондилоартрозом и подтвержденной с помощью оригинального клинического алгоритма экспресс-диагностики.

Основные задачи исследования были следующие:

1) оценить показатели эффективности проведения 120-дневного курса АРТНЕО у пациентов с ХБНЧС;

2) оценить показатели безопасности проведения 120-дневного курса АРТНЕО у пациентов с ХБНЧС.

Дополнительные задачи:

1) разработать оригинальный алгоритм нейроортопедического экспресс-осмотра пациентов с ХБНЧС для диагностики фасеточного синдрома;

2) оценить целесообразность включения новой комбинации АРТНЕО в комплексную терапию пациентов с ХБНЧС;

3) выявить предикторы эффективности проводимой терапии (составить портрет “суперреспондента”: снижение изначального показателя по **визуальной аналоговой шкале боли** (ВАШ-Б) более чем на 50% – ВАШ-Б<sub>50</sub>).

## Материал и методы исследования

Для участия в исследовании было скринировано 110 пациентов (44 мужчины, 66 женщин) с диагнозом ХБНЧС (M54.5 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра) в возрасте ≥50 лет (средний возраст 58,3 [54,7; 62,8] года). На первом этапе была проанализирована возможность клинической экспресс-диагностики ведущего источника боли у пациентов. Для этого всем пациентам было проведено клиническое нейроортопедическое обследование, выполнены диагностические тесты (в том числе блокада с 2% раствором лидокаина под контролем ультразвука с помощью аппарата Logiq e (GE Healthcare, Китай) по стандартной методике [16]), после чего, учитывая данные анамнеза, жалобы и результаты обследования (в том числе невровизуализационного), были установлены основные источники боли: фасеточный сустав, КПС или межпозвонковый диск. На основании полученных данных был разработан оригинальный экспресс-алгоритм нейроортопедического осмотра больных с указанной патологией.

В дальнейшем было рандомизировано 60 пациентов (25 мужчин, 35 женщин; средний возраст 62,1 ± 4,4 года) с верифицированным остеоартритом фасеточных суставов на уровне пояснично-крестцового отдела позвоночника (n = 48), а также с неспецифическим поражением КПС (n = 12), соответствующих критериям включения и невключения, описанным ниже.

Критерии включения:

1) ХБНЧС с поражением фасеточных суставов пояснично-крестцового отдела позвоночника или дисфункцией КПС, верифицированными на основании результатов диагностических тестов в совокупности с данными невровизуализации;

2) пациенты обоего пола в возрасте ≥50 лет, без ожирения (**индекс массы тела** (ИМТ) 18–30 кг/м<sup>2</sup>);

3) выраженность БНЧС (в состоянии покоя сидя прямо) на момент включения в исследование по ВАШ-Б не менее 35 мм

(но не более 55 мм). При этом оценка боли проводилась строго не на фоне приема НПВП или анальгетиков (прошло минимум 2–3 периода полувыведения с момента применения последнего НПВП/анальгетика, парацетамола, топических форм).

Критерии невключения:

1) заболевания и состояния, которые, по мнению исследователя, потенциально затрудняют интерпретацию результатов работы (могут оказать влияние на оценку конечных точек), в частности применение, в том числе разовое, парацетамола, НПВП в любой лекарственной форме и других обезболивающих препаратов в течение предшествующих 48 ч до визита рандомизации (ввиду искажения оценки по ВАШ-Б);

2) 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 участие в настоящем исследовании);

3) психические заболевания, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголизме;

4) повышенная чувствительность к компонентам АРТНЕО или НПВП по данным анамнеза;

5) прием препаратов из группы SySADOA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis – симптоматические препараты медленного действия для лечения остеоартроза) в последние 3 мес;

6) лечение глюкокортикостероидами в последние 2 мес.

Отобранные 60 пациентов в дальнейшем были случайным образом разделены на 2 группы (с помощью конвертов с номером группы). Лечение пациентов основной группы ( $n = 30$ ) включало 10-дневный курс НПВП согласно установленному протоколом исследования режиму (мелоксикам 15 мг/сут) и 120-дневный курс АРТНЕО (1 капсула в сутки), а лечение контрольной группы ( $n = 30$ ) – исключительно 10-дневный курс НПВП. В обеих группах в период

с 11-го по 120-й день наблюдения был допустим прием противоболевого препарата для неотложной помощи согласно установленному протоколом режиму (напроксен 275 мг однократно). Также всем пациентам было рекомендовано выполнение комплекса физических упражнений, направленных на укрепление мышц спины [17]. Контрольные исследования и диагностические процедуры проводились в рамках 5 визитов:

- визит 1 – скрининг и начало терапии (1-й день);
- визит 2 – промежуточный визит (30-й день);
- визит 3 – промежуточный визит (60-й день);
- визит 4 – промежуточный визит (90-й день);
- визит 5 – заключительный визит (120-й день).

Контроль эффективности и безопасности лечения осуществлялся на основании анализа следующих показателей:

1) самооценка интенсивности болевого синдрома по ВАШ-Б (100 мм) сидя прямо (врачи-исследователи регистрировали показатели по ВАШ-Б в случае оценки до момента приема НПВП) [18];

2) показатель по Лидской шкале оценки невропатической боли (**Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, LANSS**) для определения степени невропатического компонента боли [19];

3) функциональная активность, связанная с болью в спине, по **опроснику Роланда–Морриса (OPM)** [20];

4) качество жизни, связанное со здоровьем, по краткому опроснику о здоровье из 36 пунктов (**36-Item Short-Form Health Survey, SF-36**); в рамках исследования оценивали показатель “физический компонент здоровья” (в баллах) [21];

5) показатель по шкале общего впечатления об изменениях (**Global Rating of Change scale, GROC**) (в баллах). Оценка производилась в соответствии с методикой, описанной R. Jaeschke et al. [22]. Пациентам предлагалось оценить изменение своего

состояния по сравнению с исходным по шкале от  $-7$  баллов (“значительное ухудшение”) до  $+7$  баллов (“значительное улучшение”), при этом показатель  $0$  баллов расценивался как “без изменений”. Согласно общепринятым рекомендациям, мы оценивали изменения по шкале GROC в диапазоне между  $\pm 3$  и  $\pm 1$  баллами как “незначительные”, между  $\pm 4$  и  $\pm 5$  баллами как “умеренные” и между  $\pm 6$  и  $\pm 7$  баллами как “значительные” (выраженные);

6) дополнительный прием противоболевого препарата для неотложной помощи в режиме по требованию (количество случаев и пациентов);

7) приверженность лечению по опроснику об отношении к лекарствам (**Drug Attitude Inventory-10**, DAI-10) [23] оценивалась только в основной группе больных. Положительный общий балл указывает на высокую субъективную приверженность пациентов лечению, в то время как отрицательный общий балл свидетельствует о низком комплаенсе;

8) частота и характеристика побочных эффектов, отказ от применения препарата в дальнейшем.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1) применение запрещенной терапии в течение исследования, отклонение от режима приема противоболевого препарата для неотложной помощи согласно протоколу;

2) пациент не следует предписаниям врача;

3) серьезное отклонение от протокола исследования, которое потенциально может исказить результаты исследования;

4) пациент получает/нуждается в дополнительном лечении, которое, по мнению врача-исследователя, может повлиять на результат работы или безопасность пациента;

5) иные состояния или события, требующие, по мнению врача-исследователя, исключения пациента из исследования.

Для статистического анализа полученные в исследовании данные вносились в базу, сформированную на основе программного обеспечения 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 [24]. Для сравнительного анализа качественных параметров применяли критерий  $\chi^2$  или критерий Фишера. Значимость различий между количественными величинами оценивали по критерию  $t$  Стьюдента (для нормально распределенных величин) или по критерию Манна–Уитни (в случае непараметрических данных). Пороговый уровень значимости был принят равным  $0,05$ .

Для анализа клинических параметров, позволяющих предположить источник боли у пациентов с ХБНЧС, использовали множественный линейный дискриминантный анализ Фишера. При проведении анализа для отбора наиболее информативных признаков была использована процедура пошагового исключения переменных. В ходе проведения анализа рассчитывали значение  $\lambda$  Уилкса, оценивали полученную систему классификационных уравнений, проводили анализ канонических корреляций и оценивали адекватность полученной модели [25]. Для калькуляции предикторов эффективности проводимой терапии (составления портрета “суперреспондента”) использовали логистический регрессионный анализ данных с расчетом отношения шансов, скорректированных по Ментелю–Хензелу.

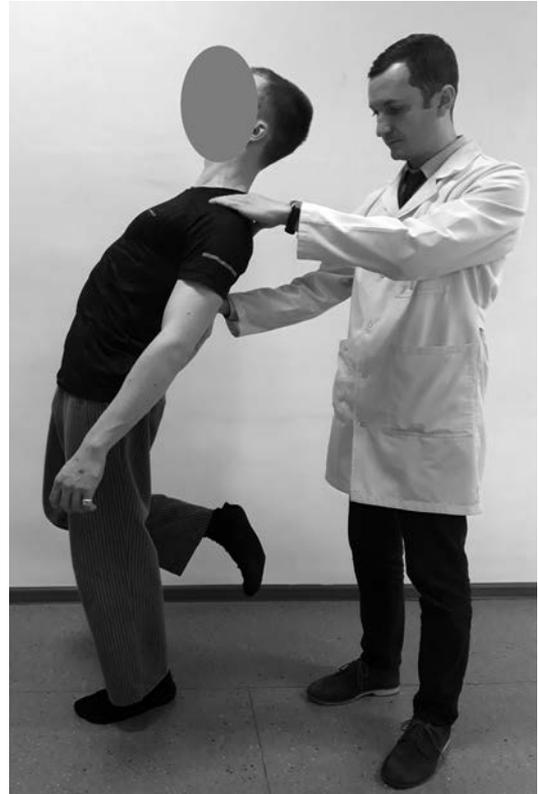
### Результаты

Из 110 пациентов, включенных в исследование, большинство составляли женщины (мужчины : женщины  $1 : 1,4$ ); средний возраст больных составил  $58,3$  [54,7; 62,8] года, средняя длительность боли —  $9,6 \pm 2,2$  мес.

В первой части исследования на основании анализа данных литературы, а также на основании собственных представлений об особенностях клинической картины у пациентов с ХБНЧС [1, 2, 6, 26] нами был выделен ряд наиболее значимых анамнестических сведений, клинических прояв-



**Рис. 1.** Методика выполнения теста “квадратной мышцы” для диагностики поражения фасеточных суставов.

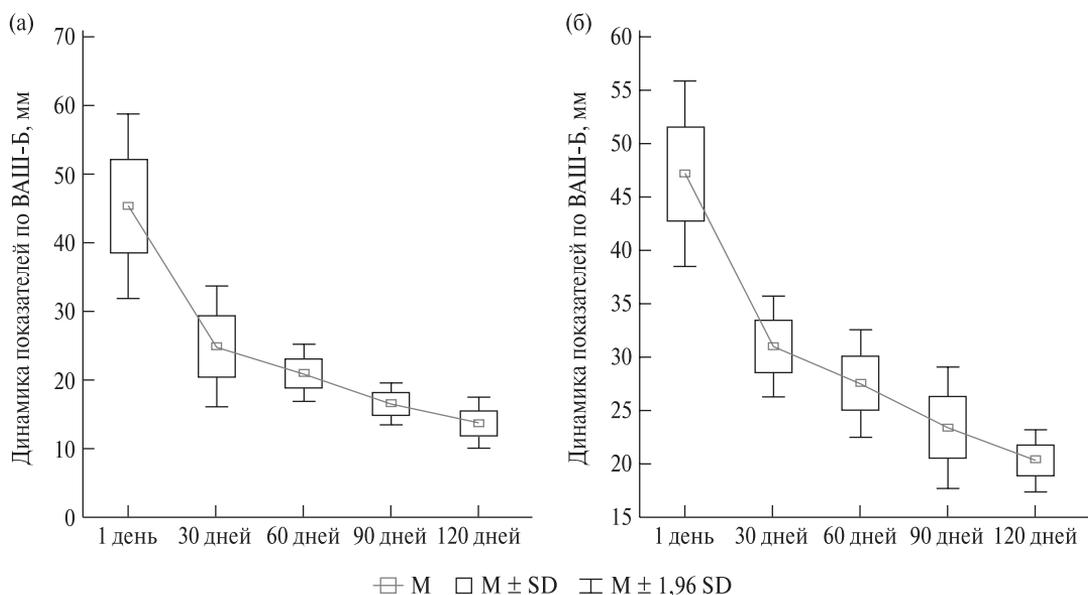


**Рис. 2.** Методика выполнения теста “максимальной нагрузки” для диагностики поражения КПС.

лений и тестов, которые с высокой вероятностью позволяют верифицировать фасеточный синдром у обследуемой категории пациентов. Всего в итоговый список вошло 15 позиций (предполагаемых предикторов постановки правильного диагноза), в том числе тест “квадратной мышцы”, который выполняли следующим образом: в положении стоя пациент разгибал туловище назад, одновременно ротируя корпус вправо, затем влево (рис. 1). Тест считался положительным при возникновении БНЧС (без проекции в ягодицу или ногу) [27]. Также учитывался результат теста “максимальной нагрузки”: в положении стоя пациента просили согнуть одну ногу в коленном суставе и совершить разгибание туловища назад. Затем тест повторяли с опорой на другую

ногу (рис. 2). Усиление/возникновение боли в области КПС на стороне опорной ноги свидетельствовало о его дисфункции.

В дальнейшем у всех пациентов, исходя из анализа результатов диагностической блокады, была установлена наиболее вероятная причина болевого синдрома: фасеточный синдром – 72 случая (65,5%), поражение КПС – 25 (22,7%), дискогенный болевой синдром – 13 (11,8%). Имея предполагаемые предикторы и обладая информацией о конкретных источниках болевого синдрома, мы смогли оценить надежность выбранных предикторов. Для этой цели был использован множественный линейный дискриминантный анализ Фишера. После проведения статистического анализа было выделено 8 наиболее значимых



**Рис. 3.** Динамика изменений показателей по ВАШ-Б в основной (а) и контрольной (б) группах за весь период наблюдения. Здесь и на рис. 5: М – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

параметров (табл. 1). Их применение для верификации правильной идентификации болевого синдрома, как показали расчеты, обеспечивало апостериорную вероятность не менее 86%.

На основании анализа полученных данных мы предлагаем использовать следующий вариант экспресс-диагностики фасе-

точного синдрома у пациентов с дорсалгиями (так называемая “триада фасеточного синдрома”, специфичность 81%, чувствительность 76%):

- возраст старше 60 лет;
- отсутствие боли в положении лежа;
- положительный результат теста “квадратной мышцы”.

**Таблица 1.** Модель прогноза определения источника боли у пациентов с ХБНЧС на основании анамнестических и клинических данных (частная  $\lambda$ )

Параметр	Источник боли		
	поражение МПД	фасеточный синдром	поражение КПС
Возраст старше 60 лет	0,213	0,677	0,711
Усиление боли в положении сидя	0,633	0,321	0,662
Уменьшение боли при ходьбе	0,620	0,545	0,209
Отсутствие боли в положении лежа	0,621	0,733	0,372
Локализация боли в области КПС	0,248	0,259	0,622
Положительный результат теста “квадратной мышцы”	0,551	0,809	0,271
Положительный результат теста “максимальной нагрузки” (поражение КПС)	0,264	0,392	0,644
Наличие хромоты	0,118	0,279	0,738

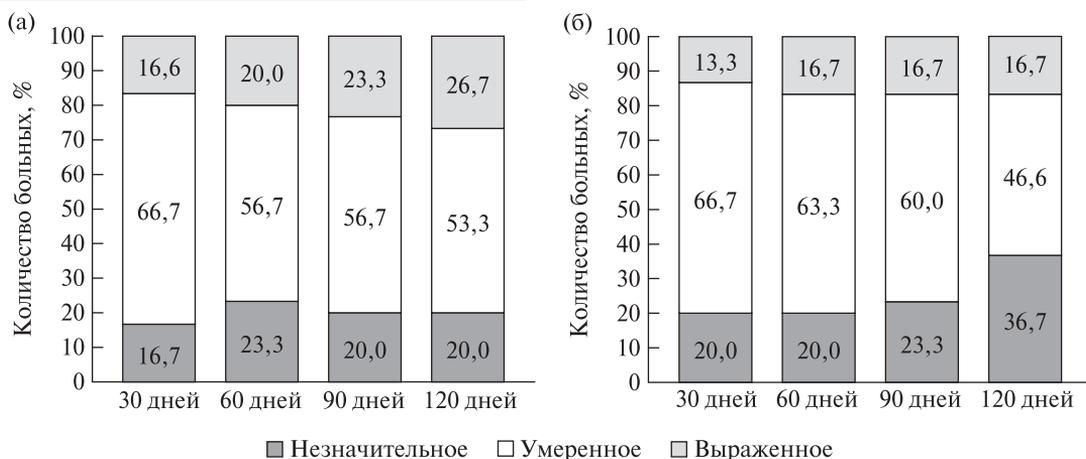
Обозначения: МПД – межпозвонковый диск.

Вторая часть исследования, как было описано выше, включала изучение эффективности и безопасности 120-дневного курса применения неденатурированного коллагена II типа в сочетании с босвеллиевыми кислотами и другими биоактивными компонентами (АРТНЕО) при лечении пациентов с фасеточным синдромом и поражением КПС. На визите 1 среднее значение показателя по ВАШ-Б составило  $45,3 \pm 6,9$  мм в основной группе и  $47,1 \pm 4,4$  мм в контрольной группе, что соответствовало нижней границе “умеренно выраженной” боли (рис. 3, табл. 2). При этом результаты анализа данных LANSS (<12 баллов в обеих группах) свидетельствовали о доминировании ноцицептивного и отсутствии невропатического механизма формирования болевых ощущений у большинства пациентов, а результаты ОРМ ( $9,2 \pm 1,9$  балла в основной группе и  $9,7 \pm 1,9$  балла в контрольной группе) – о выраженном нарушении жизнедеятельности у пациентов с ХБНЧС. Кроме того, у большинства пациентов обеих групп отмечалось значительное субъективное снижение физического компонента здоровья (SF-36:  $64,6 \pm 5,5$  балла в основной группе и  $60,9 \pm 6,9$  балла в контрольной группе). Через 30 дней от начала терапии в обеих группах был получен достоверный положительный эффект от проводимого лечения по всем использованным шкалам и опросникам, причем улучшение оцениваемых параметров в основной группе оказалось значимо более выраженным, чем в контрольной группе. Такая же динамика улучшения состояния больных сохранялась и по прошествии 4 мес терапии. На момент завершения исследования (через 120 дней) у пациентов основной группы отмечался достоверно более полный контроль над ХБНЧС по данным ВАШ-Б, ОРМ и SF-36 по сравнению с больными контрольной группы. Следует отметить значимые межгрупповые различия в отношении результатов по LANSS на визитах 2–4, однако на протяжении всего исследования в обеих группах показатель по этой шкале состав-

Таблица 2. Динамика изменения состояния пациентов с ХБНЧС на фоне проводимого лечения

Параметр	Визит 1 (1-й день)		Визит 2 (30-й день)		Визит 3 (60-й день)		Визит 4 (90-й день)		Визит 5 (120-й день)	
	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ	ОГ	КГ
ВАШ-Б, мм	$45,3 \pm 6,9$	$47,1 \pm 4,4$	$24,8 \pm 4,5^{*}$	$31,1 \pm 2,4^{**}$	$20,9 \pm 2,1^{*}$	$27,5 \pm 2,6^{**}$	$16,6 \pm 1,7^{*}$	$23,4 \pm 2,9^{**}$	$13,7 \pm 2,2^{*}$	$20,3 \pm 1,5^{**}$
LANSS, баллы	$10,7 \pm 2,6$	$10,6 \pm 1,6$	$7,1 \pm 3,1^{*}$	$9,0 \pm 1,4^{**}$	$6,2 \pm 2,6^{*}$	$8,0 \pm 1,8^{**}$	$5,4 \pm 1,9^{**}$	$6,9 \pm 1,7^{**}$	$4,5 \pm 2,2^{**}$	$6,1 \pm 1,3^{**}$
ОРМ, баллы	$9,2 \pm 1,9$	$9,7 \pm 1,9$	$6,8 \pm 2,0^{*}$	$8,2 \pm 1,2^{**}$	$5,0 \pm 1,7^{*}$	$6,5 \pm 1,0^{**}$	$4,2 \pm 1,4^{*}$	$5,6 \pm 1,2^{**}$	$4,0 \pm 1,0^{*}$	$5,4 \pm 1,0^{**}$
SF-36, баллы	$64,6 \pm 5,5$	$60,9 \pm 6,9$	$76,0 \pm 4,2^{**}$	$71,3 \pm 5,0^{**}$	$86,2 \pm 3,7^{*}$	$76,0 \pm 4,5^{**}$	$87,6 \pm 3,8^{*}$	$80,3 \pm 3,1^{**}$	$89,8 \pm 3,5^{*}$	$82,8 \pm 3,4^{**}$

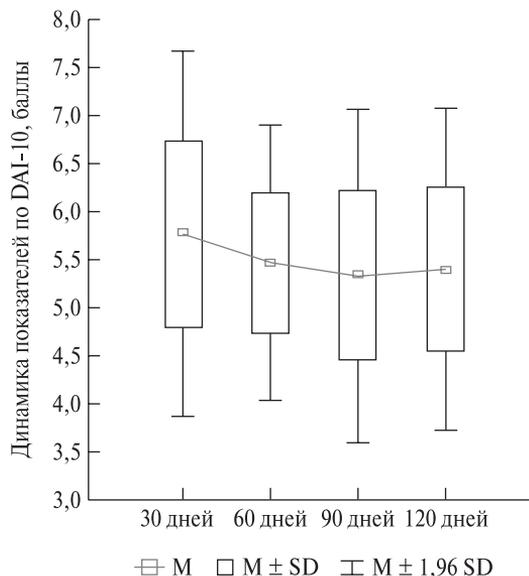
Примечание. Различия достоверны ( $p < 0,05$ ): \* – по сравнению с данными контрольной группы; \*\* – по сравнению с исходными данными. Обозначения: ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа.



**Рис. 4.** Динамика изменений субъективной оценки эффекта от проводимой терапии по GROC в основной (а) и контрольной (б) группах.

для <12 баллов (отсутствие признаков невропатического характера боли).

В основной группе за 120 дней наблюдения нами было зарегистрировано 15 эпизодов дополнительного приема НПВП как противоболевого препарата для неотложной помощи у 9 пациентов, что достоверно меньше по сравнению с контрольной группой, в которой таких эпизодов насчитывалось 29 у 11 больных ( $p = 0,012$ ).



**Рис. 5.** Динамика изменений показателей приверженности лечению по DAI-10 в основной группе за весь период наблюдения.

В обеих группах отмечались нежелательные явления в виде диспепсии (у 3 пациентов (10%) основной группы и у 2 пациентов (6,7%) контрольной группы) в 1-й месяц терапии, без достоверной взаимосвязи с каким-либо препаратом. В последующие периоды наблюдения и лечения нежелательные явления зарегистрированы не были.

Анализ результатов субъективной оценки эффекта от проведенной терапии с помощью GROC продемонстрировал, что на момент завершения исследования значимое большинство пациентов основной группы расценили улучшение от проведенной терапии как “умеренное” и “выраженное” (24 (80%)), в то время как в контрольной группе таких пациентов было 19 (63,3%) ( $p = 0,013$ ) (рис. 4).

Следует также отметить высокую приверженность терапии у пациентов основной группы. Средний показатель по DAI-10 имел положительное значение (что свидетельствовало о высокой приверженности терапии) на протяжении всего исследования: на 30-й день –  $5,7 \pm 0,9$  балла, на 60-й день –  $5,4 \pm 0,7$  балла, на 90-й день –  $5,3 \pm 0,8$  балла и на 120-й день –  $5,4 \pm 0,8$  балла (без значимых различий между визитами) (рис. 5).

Одной из финальных задач нашего исследования была стратификация по достоверности и значимости основных пре-

дикторов эффективности проводимого лечения с использованием АРТНЕО у пациентов с ХБНЧС (ВАШ-Б<sub>50</sub>). Для этого нами была произведена выборка наиболее значимых, на наш взгляд, факторов, которые могут оказывать влияние на эффективность проводимой терапии. Согласно полученным данным, среди представленных факторов наиболее значимое влияние на положительный исход лечения пациентов с ХБНЧС оказали следующие (“суперреспонденты”):

- длительность болевого синдрома не более 4 мес ( $p = 0,029$ );
- нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>;  $p = 0,015$ );
- высокая приверженность лечению (DAI-10 >5 баллов;  $p = 0,042$ ).

### Обсуждение

Несмотря на широкую распространенность хронической дорсалгии, прецизионная клиническая диагностика причинного фактора остается до настоящего времени проблематичной, а эффективность современных способов терапевтического воздействия недостаточной. Действительно, в 85–90% случаев результаты клинического осмотра, а также анализ данных нейровизуализации не позволяют не только определить источник боли, но и спрогнозировать маршрутизацию пациентов [28]. Это особенно важно для верификации фасеточного синдрома – доминирующей патогенетической формы хронической дорсопатии у пациентов старшего возраста [4].

В первой части настоящего исследования был проведен анализ возможности клинической диагностики фасеточного синдрома у пациентов с ХБНЧС на основании изучения анамнестических сведений и результатов клинического осмотра. Итогом работы стало создание оригинальной батареи экспресс-диагностики поражения межпозвоночных суставов – “триады фасеточного синдрома”: возраст старше 60 лет, отсутствие боли в положении лежа, положительный результат теста “квадратной мышцы”. При наличии всех 3 признаков

вероятность поражения фасеточных суставов как ведущего источника боли подтверждается со специфичностью 81% и чувствительностью 76%.

Следует отметить, что в большинстве исследований, посвященных изучению проблемы хронических дорсалгий, как правило, не уделяется должного внимания изучению особенностей клинической картины у пациентов с отдельными вариантами этой патологии. Предполагается, что у врача-специалиста, занимающегося лечением больных с ХБНЧС, есть возможность проведения диагностической блокады с навигационным контролем, результаты которой позволят уточнить диагноз [1]. Однако в реальной клинической практике такие “идеальные” условия работы обычно возможны лишь в крупных специализированных медицинских учреждениях, в то время как большинство пациентов с ХБНЧС наблюдаются у врачей поликлиник и небольших медицинских центров, где в основе постановки диагноза и планирования терапии лежит исключительно анализ клинической картины заболевания. При анализе данных литературы по этому вопросу нам не удалось обнаружить какой-либо сходной батареи тестов для диагностики фасеточного синдрома, хотя в некоторых публикациях предпринимаются попытки систематизировать знания по этому вопросу [29]. Большинство исследователей в этой области сходятся во мнении, что фасеточный синдром практически не возникает у лиц молодого возраста, а “визитной карточкой” этого состояния является отсутствие боли в положении лежа [30].

Что касается терапии ХБНЧС, ассоциированной с патологией дугоотростчатых суставов, то стратегия консервативного лечения таких больных не меняется вот уже десятилетия, по сравнению, например, с ведением пациентов, страдающих ревматоидным артритом или остеопорозом, что свидетельствует о важности исследований в этом направлении. Традиционная базовая фармакологическая терапия ХБНЧС включает НПВП. В ряде случаев применяются

миорелаксанты, антидепрессанты и антиконвульсанты [28]. Кроме того, в последние десятилетия особое место в лечении пациентов с суставной патологией заняли средства, оказывающие влияние на сохранение хрящевой ткани. Их позиция в ряду препаратов, используемых в терапии суставного синдрома, обоснована и подтверждена результатами крупных исследований [31, 32]. Однако до настоящего времени не существует четкого консенсуса относительно того, какие клинические эффекты следует ожидать от приема хондропротективных средств у пациентов с патологией фасеточных суставов, а оценка результатов их лечения весьма противоречива. Поэтому поиск оптимального средства и режима его приема до сих пор актуален.

В этом отношении представляется потенциально перспективным применение в комплексном лечении ХБНЧС нового класса веществ – неденатурированного коллагена II типа. К настоящему времени опубликованы систематические обзоры и метаанализы, подтверждающие возможность применения комплексных средств, содержащих коллаген, при остеоартрите. Так, в систематическом обзоре литературы J.P. Van Vlijven et al. приведены сведения о том, что производные коллагена безопасны для применения и хорошо переносятся [33]. Также представлены убедительные доказательства того, что экзогенное введение коллагена ингибирует распад костного коллагена и облегчает симптомы боли, связанные с дегенеративными состояниями суставов [34]. А.Е. Bello, S. Oesser на основании анализа данных обзора литературы сделали вывод о том, что экзогенный коллаген можно использовать в качестве безопасной терапевтической добавки для контроля симптомов боли на фоне остеоартрита и остеопороза [35]. А в 2021 г. были опубликованы положительные результаты исследования, включающие выполнение комплекса физических упражнений в сочетании с приемом коллагена [36]. Эффекты и дозировки нерасщепленного (неденатурированного) коллагена II типа принципиально отлича-

ются от таковых у гидролизатов коллагена в связи с другой структурой молекул и различающимися механизмами действия [37, 38].

Для оценки перспектив и целесообразности применения АРТНЕО при ХБНЧС было спланировано и проведено исследование, в которое было включено 60 пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет с ХБНЧС, обусловленной преимущественно спондилоартрозом и дисфункцией КПС, рандомизированных в 2 группы. Все больные получали традиционную терапию (НПВП), а пациентам основной группы ( $n = 30$ ) помимо этого назначался неденатурированный коллаген II типа в сочетании с босвеллиевыми кислотами и другими биоактивными компонентами (АРТНЕО) в течение 120 дней по 1 капсуле в сутки. Также всем участникам исследования было рекомендовано выполнение комплекса физических упражнений, направленных на укрепление мышц спины. На фоне проводимого лечения значимое улучшение состояния отмечалось в обеих группах уже через 30 дней и максимально – по прошествии 120 дней терапии и наблюдения: снижение выраженности боли по ВАШ-Б, уменьшение общего балла по LANSS, улучшение функциональной активности, связанной с болью в спине, по ОРМ и в целом улучшение качества жизни по SF-36. В то же время включение АРТНЕО в состав комплексной терапии позволило добиться дополнительных результатов:

1) значительно более полный контроль над болью и улучшение качества жизни по данным ВАШ-Б, LANSS, ОРМ, SF-36 по сравнению с контрольной группой уже с 30-го дня терапии;

2) достоверно меньшая частота приема противоболового препарата для неотложной помощи (НПВП в режиме по требованию) за весь период наблюдения;

3) большее количество пациентов, которые субъективно оценили улучшение собственного состояния как “умеренное” и “выраженное”, по сравнению с контрольной группой (по GROC).

Также следует отметить высокую приверженность лечению пациентов основной группы (по DAI).

Полученные данные позволяют утверждать, что применение АРТНЕО оказывает коанальгетическое воздействие, что, вероятно, связано с наличием в его составе босвеллиевых кислот. Ранее в исследовании К. Sengupta et al. было продемонстрировано, что стандартизированный экстракт босвеллии (30% босвеллиевых кислот) 100 мг обладает выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием благодаря способности подавлять активность 5-липоксигеназы и снижать образование лейкотриенов [39]. В составе АРТНЕО содержится 50,05 мг обогащенного экстракта *Boswellia serrata*, стандартизированного по содержанию босвеллиевых кислот 65%. Применение экстракта босвеллии усиливает действие других компонентов, например метилсульфонилметана, использование которого способствует уменьшению выраженности воспалительного отека, снижению дискомфорта и напряжения в области суставов и позвоночника, улучшению их подвижности [40]. В то же время хондропротективный и антикатаболический эффекты АРТНЕО связаны с действием особого неденатурированного коллагена II типа. В эксперименте на модели коллагенового артрита у мышей было показано, что пероральное введение коллагена II типа индуцирует снижение уровня RANKL (рецептор активатора ядерного фактора  $\kappa$ B), который является остеокластогенным медиатором и связан с интерлейкином-17 [41, 42]. Еще в одном эксперименте на крысиной модели остеоартрита применение неденатурированного коллагена II типа оказалось ассоциировано с сохранением способности пораженной задней конечности выдерживать весовую нагрузку и целостности губчатого костного вещества, предотвращением прогрессирования разрушения суставного хряща [13].

Как в настоящей работе, так и по результатам анализа других клинических исследований отмечается быстрый и про-

должительный эффект от применения неденатурированного коллагена II типа в терапии пациентов с суставным синдромом воспалительного генеза. Так, D.C. Crowley et al. сравнили эффективность применения неденатурированного коллагена II типа и комбинации глюкозамина и хондроитина в течение 3 мес для лечения остеоартрита коленного сустава ( $n = 52$ ) [43]. Было отмечено, что применение неденатурированного коллагена II типа позволило добиться статистически значимого улучшения показателей по шкале WOMAC (Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index – индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера) через 1, 2 и 3 мес лечения ( $p < 0,005$ ).

Согласно анализу данных, полученных в нашем исследовании, наиболее выраженный положительный эффект от проводимой терапии следует ожидать у пациентов с длительностью болевого синдрома не более 4 мес, нормальной массой тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м<sup>2</sup>) и высокой приверженностью лечению. При этом также важно отметить хорошую переносимость АРТНЕО и возможность его применения у пациентов старшего возраста без дополнительного увеличения риска развития каких-либо клинически значимых нежелательных явлений.

Работ, посвященных прогнозу эффективности консервативного лечения пациентов с фасеточным синдромом, крайне мало. В основном специалисты анализируют факторы, оказывающие влияние на исход радиочастотной абляции медиальной ветви спинномозгового нерва, что, вероятно, связано с коммерческим подходом к ведению пациентов этого профиля во многих учреждениях [44]. Тем не менее ряд авторов указывают на то, что клиническими предикторами неэффективности лечения (главным образом, интервенционного) у пациентов с фасеточным синдромом являются выраженное напряжение паравертебральных мышц в области поясничного отдела позвоночника и коморбидные аффективные нарушения [45, 46].

## Заключение

Несмотря на развитие современных методов диагностики дорсопатий, в том числе с применением высокопольных томографов и искусственного интеллекта, результаты осмотра у постели больного, включая использование нейроортопедического тестирования, остаются основным аргументом для постановки правильного диагноза и планирования рациональной терапии пациентов с указанной патологией. В свете этого утверждения экспресс-диагностика фасеточного синдрома, предложенная по результатам анализа настоящего исследования, может стать отличным подспорьем для практической маршрутизации пациентов с ХБНЧС в работе врачей-специалистов.

В то же время с целью оптимизации патогенетической терапии дорсопатий, направленной на уменьшение боли, замедление прогрессирования повреждения хря-

щевой ткани, улучшение функциональной активности и повышение качества жизни больных, следует использовать новые средства, оказывающие положительное влияние на метаболизм суставного хряща. В настоящем исследовании была подтверждена эффективность и безопасность АРТНЕО в комплексной терапии пациентов с ХБНЧС (особенно у пациентов с длительностью болевого синдрома не более 4 мес, нормальной массой тела и высокой приверженностью лечению), что диктует необходимость включения оригинальной композиции на основе неденатурированного (нативного) коллагена II типа в сочетании с босвеллиевыми кислотами в комплексную терапию пациентов данного профиля.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

## Efficacy and Safety of the Original Combination Based on Undenatured (Native) Type II Collagen (40 mg) and Boswellic Acids in Patients with Chronic Low Back Pain (the COLLAGE study)

I.N. Samartsev, S.A. Zhivolupov, M.S. Parshin, and K.R. Magomedov

An open randomized study investigated the possibility of clinical use of the original composition based on undenatured (native) type II collagen and boswellic acids (ARTNEO) in addition to the standard treatment regimen for patients with chronic low back pain syndrome (CLBP). The aim of this study was to analyze the efficacy and safety of ARTNEO as part of the complex treatment of patients with CLBP, mainly due to spondyloarthritis, confirmed using the specifically developed, original express clinical diagnostic algorithm. The development of a clinical algorithm for express diagnostics of facet syndrome was carried out with the participation of 110 patients with CLBP. After that, 60 patients were randomized into 2 groups for subsequent participation in the study. Patients in the control group (n = 30) received only basic therapy (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) and a set of physical exercises aimed at strengthening the back muscles. Patients of the main group (n = 30) also received ARTNEO within 120 days. The pain intensity was assessed using visual analogue scale, the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs Pain Scale, and the Roland–Morris Back Pain Questionnaire. In addition, the quality of life was evaluated with the 36-Item Short Form Survey, The Global Rating of Change, the Drug Attitude Inventory-10, frequency of taking NSAID as rescue medicine, and adverse events were analyzed. The total duration of observation was 120 days. A method for express diagnosis of facet syndrome (the so-called “triad of facet syndrome”, specificity 81%, sensitivity 76%) has been developed, including the following items: age over 60 years, absence of pain in the supine position, positive result of quadratum lumborum muscle test. After 120 days of observation, 24 patients (80%) of the main group considered the improvement from therapy as “moderate” and “pronounced”, whereas in the control group there were 19 such patients (63.3%) (p < 0.05). The patients from the main group noted a significantly more complete control over CLBP compared with the control group (p < 0.05). Adherence to therapy in the main group remained high throughout the study, there were fewer episodes of additional intake of pain medication. “Superrespondents” were the patients with a pain syndrome duration of no more than 4 months, with abnormal body weight and high adherence to treatment. The usage of the original diagnostic “triad of facet syndrome” makes it possible to refine the strategy of managing the patients with CLBP, and the usage of ARTNEO significantly improves pain control and general condition of the patients from this profile due to pathogenetic effects.

*Key words:* chronic lower back pain, facet syndrome, express diagnostics, ARTNEO, undenatured type II collagen, boswellic acids.