

На правах рукописи

Симхес Юрий Валерьевич

**НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОЙ
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ**

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Карпов Сергей Михайлович

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Батурин Владимир Александрович

Официальные оппоненты:

Рачин Андрей Петрович - доктор медицинских наук, профессор; ФГБУ ВО «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России; отдел нейрореабилитации и клинической психологии; заведующий отделом, заместитель директора по научной работе;

Баранцевич Евгений Робертович - доктор медицинских наук, профессор; ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; кафедра неврологии и мануальной медицины факультета последипломного образования; заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» марта 2021г. в 12 часов на заседании Диссертационного совета Д 208.071.02 на базе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19 и на сайте (www.rmapo.ru))

Автореферат разослан « » _____ 202_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мазанкова Людмила Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Боль в нижней части спины (БНЧС) остается клинической проблемой и имеет самую высокую долю среди причин инвалидности и временной нетрудоспособности во всем мире (Рачин А. П. и соавт., 2018; Vuilleumier P. H. et al., 2017; Hong S. et al., 2017). Патофизиология неспецифической БНЧС на сегодняшний день остается недостаточно изученной, а ее диагностика во многом базируется на исключении других причин болей в позвоночнике, для которых существуют четкие диагностические критерии (Садоха К. А. и соавт., 2019). После эпизода острой боли до двух третей людей все еще испытывают боль различной степени выраженности на протяжении года (Qiestad B. E. et al., 2020; Binch A. L. et al., 2014) и около 10% больных будут значительно инвалидизированы в результате поясничной боли (Marcuzzi A. et al., 2018).

Причины, лежащие в основе неспособности восстановиться от острого эпизода боли в нижней части спины, остаются неясными (Hayden J. A. et al., 2019). Как правило, первичный эпизод острой боли в спине впоследствии рецидивирует и снижает качество жизни (Chen Y. et al., 2018; Da Silva T. et al., 2017). В настоящее время недостаточно известно о различных траекториях и точных сроках возникновения или развития хронической боли (Gatchel R. J. et al., 2018). Это резко контрастирует с более ранними традиционными представлениями о том, что боль в спине будет спонтанно уменьшаться с течением времени (Hoy D. et al., 2010).

Одним из потенциальных факторов, способствующих развитию БНЧС, является изменение уровня биоэлектрической активности поясничных параспинальных мышц-разгибателей. Однако, несмотря на ряд исследований, точная связь между уровнем мышечной активности и БНЧС остается неясной (Russo M. et al., 2018).

Многими авторами показано, что выявленные по результатам магнитно-резонансной томографии дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника, не коррелируют с интенсивностью боли и не предсказывают нейропатический компонент боли в спине (Svanbergsson G. et al., 2017; Nevedal A. L. et al., 2020), что требует поиска новых диагностических подходов к данной проблеме.

В настоящее время известно, что иммунокомпетентные клетки являются не только пассивными наблюдателями, но и модулируют

нейротрансмиссию в ЦНС (Grace P. M et al., 2014). При патологии изменяются уровни сывороточного содержания аутоантител соответствующей направленности. В частности, при дорсалгии достоверно изменяется уровень провоспалительных цитокинов и аутоантител к некоторым регуляторам боли (Мягкова М. А. и соавт., 2020; Denes K. et al., 2020;). Кроме того, обсуждается уровень аутоантител к нейромедиаторам антиноцицептивной системы во время болевого синдрома (Левашова А. И. и соавт., 2018; Igonkina S. I. et al., 2015). Подобная концепция аутоантитело-опосредованной боли дает надежду на разработку новых методов прогнозирования и лечения в настоящее время трудноизлечимых болей в нижней части спины.

Степень разработанности темы исследования

Существующие электрофизиологические и нейровизуализационные методы исследования не позволяют убедительно дифференцировать причины неспецифической боли в спине, что вынуждает искать новые биомаркеры, которые коррелируют с субъективными жалобами пациентов на болевой синдром. Большинство современных публикаций посвящено роли иммунных клеток и их медиаторов в патогенезе боли (Risbud M. V., Shapiro I. M., 2014; Pinho-Ribeiro F. A. et al., 2017; Raoof R., 2018). Среди иммунологических факторов, влияющих на течение болевых синдромов, наиболее изучены эффекты провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, менее изученным остается вопрос о влиянии на боль аутоантител к тормозным и возбуждающим нейромедиаторам (Игонькина С. И. и соавт., 2013; Кукушкин М. Л., Игонькина С. И., 2014). В работах авторов (Kinfe T. M. et al., 2019; Teodorczyk-Injeyan J. A. 2019; Scholz J., Woolf C. J., 2007; Keenan K. et al., 2009; Austin P. J. et al., 2012) справедливо замечено, что вопросы нейроиммунного патогенеза и прогноза исходов боли до настоящего времени носят дискуссионный характер. Многие клинические исследования были направлены на поиск параметров, предсказывающих хронизацию боли в нижней части спины, однако никаких поведенческих, психологических или нейробиологических факторов обнаружить не удалось (Chou R., Shekelle P., 2010). Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время изученные сывороточные аутоантитела не являются строго специфичными и оценка их участия в остром болевом синдроме ранее не проводилась.

Учитывая накопленные данные о взаимодействии нервной и иммунной систем, механизмы возникновения и способы прогнозирования боли в нижней части спины требуют пересмотра и уточнения.

Цель исследования: изучить клинико-неврологические, нейрофизиологические и иммунологические особенности острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины для разработки алгоритма прогнозирования течения заболевания.

Задачи исследования:

1. Выявить основные факторы, приводящие к острой неспецифической боли в нижней части спины и способствующие хронизации болевого феномена.

2. Сопоставить клинические особенности острого неспецифического болевого синдрома с результатами магнитно-резонансной томографии поясничного отдела позвоночника и поверхностной электромиографии мышцы, разгибающей позвоночник.

3. Изучить сывороточную концентрацию аутоантител (миозин, белок S-100, дофаминовый рецептор DR-2, NMDA - рецептор, основной и периферический белок миелина) в разные сроки от начала формирования болевого феномена у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины.

4. Выявить возможные корреляты клинических проявлений с уровнем сывороточных аутоантител у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины.

5. Определить взаимосвязь выявленных иммунологических изменений с исходом течения болевого синдрома и установить наиболее информативные показатели для оценки прогноза заболевания.

Научная новизна

На значительном клиническом материале при комплексном обследовании получены новые данные о состоянии клинико-неврологических, нейрофизиологических и иммунологических нарушений у больных с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины. Выявлена и уточнена степень изменений нейропсихологического статуса пациентов с острой болью. В исследовании представлены дополнительные патологические механизмы возникновения неспецифического

болевого синдрома, рассмотрена роль аутоиммунных процессов. Для предположения процесса демиелинизации при острой неспецифической боли в спине впервые исследована концентрация аутоантител к основному белку миелина и периферическому белку миелина. Ранее комплексно не изучалась вовлеченность аутоантител к белку S-100, к дофаминовому рецептору DR-2, к NMDA-рецептору и к миозину в механизмы острой неспецифической боли в спине. Продемонстрированы высокие уровни изучаемых аутоантител при острой боли и показана связь изучаемых сывороточных аутоантител со степенью выраженности заболевания, а также исходом проводимого лечения. Впервые предложен нейроиммунологический диагностический алгоритм для раннего прогнозирования течения болевого синдрома с целью выявления больных, склонных к затяжному течению боли.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное научно-практическое исследование продемонстрировало вовлеченность иммунной системы и расширило понимание механизмов формирования острого неспецифического болевого синдрома. Подчеркнута возможная роль психоэмоциональных факторов в развитии острой неспецифической боли. Исследование дает возможность на раннем этапе формирования боли с использованием оценки уровня соответствующих сывороточных аутоантител определять пациентов с высоким риском хронизации боли, склонных к длительному течению заболевания и малой эффективности проводимой консервативной терапии. Установлено, что чем выше уровень исследуемых сывороточных аутоантител, тем менее благоприятен прогноз течения болевого синдрома. Кроме того, показано распределение изученных аутоантител по степени связи с исходом заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования основана на работах отечественных и зарубежных специалистов, касающиеся вопросов клинических особенностей и патогенеза острой неспецифической БНЧС. Исследование проводилось на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ, в неврологическом отделении ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя. Объем наблюдений составил 102 пациента с верифицированным

диагнозом острой неспецифической БНЧС. В работе проводился комплексный подход, включающий:

- наличие информированного согласия на участие в исследовании, сбор данных анамнеза с его последующим анализом,
- оценку субъективных жалоб, неврологического статуса, результатов нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований с целью достоверного установления клинико-патогенетической формы и степени выраженности заболевания,
- определение титра сывороточных аутоантител (АТ S - 100, АТ - ОБМ, АТ - ПБМ, АТ - DR2, АТ - NMDA-R, АТ к миозину) и поиск корреляций между иммунным дисбалансом и клиническими проявлениями болезни,
- анализ связи ранних иммунологических изменений с исходом проведенного консервативного лечения,
- статистическую обработку полученных данных, проведенную с использованием программных пакетов Microsoft Excel XP и SPSS 26.0; оценка достоверности различий между средними значениями признака рассчитывалась по непараметрическому критерию Краскела - Уоллиса (для трех и более независимых выборок) или Манна - Уитни (для двух независимых выборок). Дискриминантный анализ осуществлялся с целью прогнозирования исходов заболевания. Для оценки наличия и силы связи между количественными признаками с распределением, отличным от нормального, применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для выявления различий между двумя группами применяли критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Различия между качественными двух выборок определялось методом ϕ – углового преобразования Фишера. Статистически значимыми различия между группами признавались при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ведущим предиктором в развитии острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины и формировании предпосылок для его хронизации являются тревожно-депрессивные расстройства.
2. Поверхностная электромиография и магнитно-резонансная томография являются малоинформативными прогностическими и диагностическими методами и не имеют прямой взаимосвязи с

клиническими проявлениями острой неспецифической боли в нижней части спины продолжительностью более двух недель.

3. В развитии патологических механизмов формирования острой неспецифической боли в нижней части спины важную роль играют аутоиммунные процессы.

4. Неблагополучный исход острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины ассоциирован с высоким уровнем сывороточных аутоантител к мышечным и нейроспецифическим белкам.

Степень достоверности и обоснованности результатов исследования

Диссертационная работа обоснована применением комплексного методологического подхода к решению поставленных задач на достаточном объеме исследования с использованием клинических, инструментальных, лабораторных, аналитического и статистического методов. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ВО СтГМУ МЗ РФ от 15 марта 2017 г. (протокол № 63).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования и разработанные на их основании рекомендации внедрены в лечебную деятельность профильных отделений ГКБ скорой медицинской помощи и ГКБ № 3 города Ставрополя. Результаты исследования используются для обучения студентов и ординаторов на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, кафедре неврологии и нейрореабилитации Ставропольского государственного медицинского университета, что подтверждено соответствующими актами внедрения.

Соответствие диссертации требованиям, установленным п.14

Положения о присуждении ученых степеней

В соответствии с Заключением об оригинальности № 161020-2 от 16.10.2020г., проведенного «Экспертно-аналитическим центром РАН», установлено, что «оригинальный текст диссертации, за исключением корректных заимствований, в проверяемом документе составляет 91,93%, оставшимся 8,07% соответствуют использованные ссылки на литературные источники, часто повторяющиеся устойчивые выражения, наименования учреждений, термины, цитирования текста, выдержки из документов и т.п.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Область диссертационного исследования включает изучение клинико-неврологических особенностей и нейроиммунологических изменений, облигатно сопровождающих острую БНЧС, что открывает новые возможности в прогнозировании течения острой неспецифической боли в спине. Результаты, полученные в ходе исследования, с использованием периферических биомаркеров позволяют расширить понимание механизмов неспецифического болевого синдрома, а также открывают перспективы для дальнейшей оптимизации проводимой терапии, что соответствует п. 15. «Неврология болевых синдромов» и п. 19. «Нейровизуализационные и инструментальные методы исследования в неврологии» паспорта специальности 14.01.11 – нервные болезни, медицинские науки.

Апробация диссертации

Апробация проведенного диссертационного исследования была проведена на расширенном заседании кафедр неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, факультетской терапии, неврологии и нейрореабилитации, клинической фармакологии с курсом ДПО, патологической физиологии, иммунологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России 02 октября 2020 г., протокол № 6.

Публикации и участие в научных конференциях

Основные положения диссертации и результаты исследования доложены на Междисциплинарной научно-практической конференции по СКФО «Современная неврология и междисциплинарные вопросы» (Ставрополь, 2017г.); 16 - ом Азиатско-Тихоокеанского конгрессе неврологов (Южная Корея, Сеул, 2018г.); XI всероссийском съезде неврологов, IV конгресс национальной ассоциации по борьбе с инсультом (Санкт-Петербург, 2019г.), V конгрессе Европейской Академии неврологов (Норвегия, Осло, 2019г.). По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, из них 6 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований.

Личный вклад автора

Автор непосредственно принимал участие во всех этапах выполнения диссертационного исследования, в том числе в проведении анализа состояния вопроса по данным современной литературы, формулировании цели и задач исследования. Автором

лично определены объем и методы исследований, выполнены планирование и организация клинико-лабораторных, нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований, собран, систематизирован и проанализирован материал диссертации, проведены анализ, обобщение и обсуждение результатов, Полученные данные проанализированы лично автором с помощью современных статистических методов.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложений. Работа иллюстрирована 31 таблицами и 11 рисунками. Список использованной литературы содержит 247 источников, из них 62 отечественных и 185 – зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Анализировались результаты комплексного неврологического, нейрофизиологического и иммунологического обследования 102 пациентов с острой неспецифической (скелетно-мышечной) болью в нижней части спины. Средний возраст испытуемых составил $46,67 \pm 10,8$ лет. Пациенты изучались в соответствии с разработанными критериями включения и исключения из исследования.

Критерии включения: 1) мужчины и женщины с неспецифической БНЧС, представленной клинически мышечно-тоническими (рефлекторными) нарушениями и миофасциальными болевыми синдромами; 2) лица трудоспособного возраста от 22 до 65 лет; 3) анамнестически верифицированный острый болевой синдром (общей длительностью заболевания не более 6 недель) высокой степени выраженности по ВАШ не менее 7 баллов; 4) малоэффективное ранее проводимое амбулаторное лечение; 5) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: 1) пациенты с компрессионной радикулопатией, стенозом позвоночного канала и фасеточным синдромом; 2) больные с подозрением на специфическую причину боли в спине согласно концепции "красных флагов": опухолевое,

инфекционное, травматическое, воспалительное поражение позвоночника и спинного мозга, его оболочек и корешков, заболевания внутренних органов с отраженной болью; 3) возраст пациентов менее 22 лет и старше 65 лет; 4) больные с системными и органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями; 5) пациенты, имеющие повреждение центральной и периферической нервной системы в анамнезе (острое нарушение мозгового кровообращения, черепно-мозговая травма, нейроинфекции, полинейропатии); 6) больные с декомпенсированной соматической и психопатологией; 7) пациенты, получающие любую иммунносупрессивную терапию; 8) нежелание пациента принимать участие в настоящем исследовании или подписывать форму информированного согласия.

В соответствии с целью и задачами, первую группу больных сформировали 54 (52,9%) пациента, в том числе 27 мужчин и 27 женщин с неспецифической острой БНЧС, поступивших в неврологическое отделение с продолжительностью болевого синдрома менее 14 дней. Вторую группу – 48 (47,1%) больных, из них 23 мужчины и 25 женщин – составили пациенты, у которых продолжительность болевого синдрома продолжалась более двух недель. Следует заметить, что 75,9 % испытуемых первой группы и 81,2% второй группы были представлены лицами молодого и среднего возраста, что не противоречит современным представлениям об эпидемиологии боли в спине.

Оценка клинических особенностей острого неспецифического БНЧС осуществлялась с использованием классификационной схемы степени выраженности дегенеративного заболевания (СВЗ) пояснично-крестцового отдела позвоночника (Коновалов Н. А. и соавт., 2009), основанной на оценках полученных результатов многопараметрической шкалы, схематично представленной на рисунке 1. В каждом блоке субъективные жалобы пациентов переводились в объективные показатели. Чем больше у больного жалоб, тем соответственно выше баллы по блокам шкалы и соответственно итоговый балл. В зависимости от полученных результатов авторы выделяли следующие степени выраженности дегенеративного заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника: I степень (легкая) – от 0 - 20%, II степень (средняя) –

от 21 до 40% , III степень (тяжелая) – от 41 до 60% , IV степень (крайне тяжелая) – больше 61%.



Рисунок 1 – Классификационная схема оценки степени выраженности заболевания

Клинико - психологическое обследование проводилось с применением классической шкалы депрессии Гамильтона Hamilton Rating Scale for Depression (Hamilton M. J, 1960), госпитальной шкалы тревоги и депрессии The hospital anxiety and depression (Zigmond A. S., Snaith R. P., 1983), скрининговой оценки риска хронификации боли в спине Start back Screening Toll (Hill J. C. et al., 2008). Результат госпитального лечения оценивался по самоотчетному опроснику для пациентов с БНЧС, The Low back pain Outcome Scale (Greenough C. G., Fraser R. D., 1992).

Среди инструментальных методик 102 (100%) пациентам проводилась магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника и у 67 (65,7%) больных по стандартной методике с применением поверхностных электродов (ПЭМГ) оценивалась амплитуда биоэлектрической активности мышцы, разгибающей позвоночник (m. Erector spinae) на уровне третьего поясничного позвонка с обеих сторон в положении стоя, под углом наклона вперед до 30 градусов и в положении полной флексии при наклоне более 40 градусов. Для этого использовался прибор: Нейромиоанализатор НМА-4-01 «Нейромиан» для ЭМГ и ВП исследований (ООО научно-производственно-конструкторская фирма «Медиком МТД» г. Таганрог).

В рамках лабораторного обследования больных с острой БНЧС определяли содержание в плазме крови IgG аутоантител (мкг/мл) к основному белку миелина (ОБМ), периферическому белку миелина

(ПБМ), белку S-100, белку миозину, к дофаминовому рецептору второго типа (DR-2) и NMDA - рецептору (GluN2A – субъединица). Определение сывороточного содержания аутоантител проводилось с помощью тест-системы разработанной в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия). Исследование проводилось в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополь. Данное исследование осуществляли на автоматическом анализаторе «Лазурит» (Dynex Technologies, США) методом иммуноферментного количественного определения IgG антител в сыворотке крови с помощью различных иммуноглобулиновых реагентов в калибровочной системе. Нормальные показатели уровня IgG аутоантител к NMDA рецепторам, к белку S-100 и миозину, к дофаминовым рецепторам рассматривались в пределах до 10 мкг/мл, а показатели аутоантител к основному и периферическому белкам миелина – до 30 мкг/мл (согласно инструкции производителя, ранее значения были установлены при обследовании 100 здоровых доноров).

Результаты исследования и их обсуждение

У всех обследованных была отмечена высокая степень интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) $8,28 \pm 1,05$ баллов, что обосновывало соответствующее болевое поведение. У 78 (76,5%) больных имелись клинические проявления люмбалгии с локализацией боли в спине между верхней границей 12-й пары ребер и ягодичными складками. В свою очередь 24 (23,5%) пациента указывали на иррадиацию боли в одну или обе нижние конечности в рамках люмбоишиалгии. В качестве факторов, провоцирующих болевой феномен, наиболее часто пациентами описывались пережитые накануне психоэмоциональные стрессы и избыточная физическая нагрузка, в меньшей степени в результате переохлаждения или вовсе на фоне благополучия причин (рисунок 2). У 21 (20,6%) пациента встречалось сочетание двух различных факторов. Выявлено, что более половины больных связывают развитие болевого синдрома с психоэмоциональными воздействиями, что указывает на обязательную аффективную составляющую болевого синдрома.

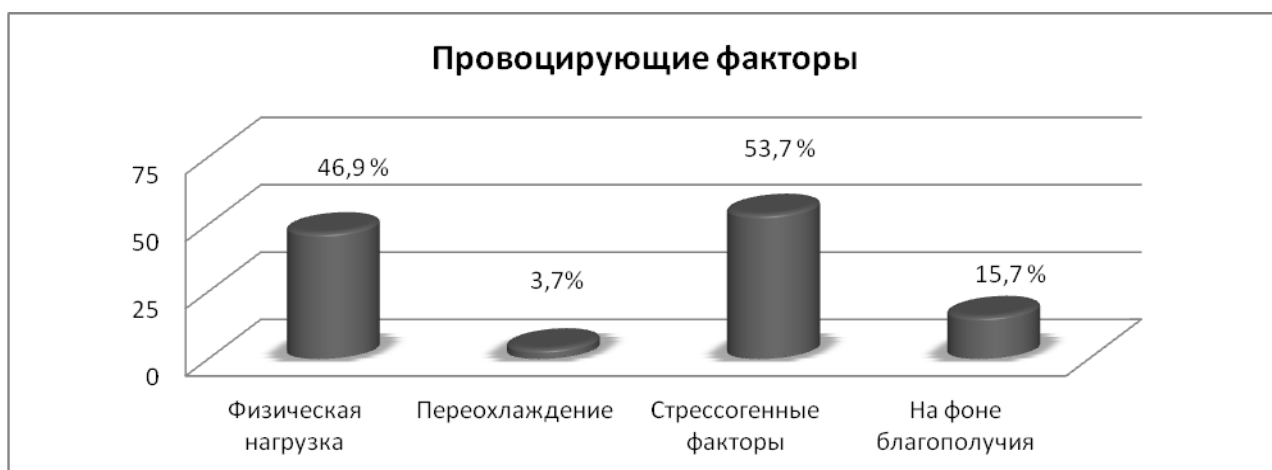


Рисунок 2 – Частота встречаемости основных факторов, провоцирующих развитие болевого синдрома

Результаты анализа сроков поступления пациентов в стационар в зависимости от времени начала болевого синдрома послужили основанием для деления пациентов на 2 исследуемые группы: 54 (52,9%) пациента при возрасте $46,7 \pm 10,7$ лет составили группу с продолжительностью боли менее 14 дней, в среднем $4,76 \pm 0,4$ дня, и 48 (47,1%) больных $46,3 \pm 10,6$ лет – соответственно были включены во вторую группу с длительностью боли, превышающей 14 дней, в среднем $26,7 \pm 1,6$ дней.

Сравнительный анализ рисков хронизации болевого синдрома по данным опросника Start Back Screening Toll (SBST) отражен в таблице 1.

Таблица 1 – Риск хронификации болевого синдрома по SBST с учетом длительности болевого эпизода ($n = 102$)

Риск хронификации боли	1 группа длительность < 14 дней (n = 54)	2 группа длительность ≥ 14 дней (n = 48)	φ-критерий	p
	Абс.(%)	Абс.(%)		
Высокий	25(46,3)	33(68,8)	2,311	0,01
Средний	21(38,9)	15(31,3)	0,808	0,21
Низкий	8(14,8)	0	—	—

Исходя из полученных данных, отраженных в таблице 1, установлено, что с длительностью обострения болевого синдрома возрастал и риск его хронификации (преимущественно за счет увеличения психосоциального балла шкалы $2,91 \pm 0,2$ в первой группе

и $4 \pm 0,12$ соответственно во второй). В группе с длительностью обострения болевого синдрома более 14 дней статистически значимо преобладали пациенты с высоким риском хронификации боли ($p = 0,01$). При продолжительности боли более двух недель доля пациентов с низким риском хронификации сводится к нулю.

Результаты оценки уровня депрессии по шкале Гамильтона продемонстрированы на рисунке 3.



Рисунок 3 – Сравнительная характеристика уровней депрессивных расстройств по шкале Гамильтона (HDRS) с учетом длительности болевого синдрома

Согласно данным рисунка 3, пациенты без симптомов депрессии статистически значимо преобладали среди 1-ой группы пациентов ($p = 0,019$) при продолжительности боли, не превышающей двух недель. Для пациентов второй группы было характерно большее распространение депрессивных расстройств средней степени выраженности ($p = 0,025$). В ряде случаев в обеих группах, без статистически значимых различий ($p = 0,311$), выявлялись тяжелые депрессивные расстройства, которые обуславливались стойким, выраженным болевым синдромом.

Индивидуальные различия пациентов в болевом восприятии часто связывают с уровнем тревожности индивидуума. Тревога и депрессия облигатно сочетаются, формируя единый эмоциональный аффект. Тем не менее, среди этих двух состояний депрессия является более значимым фактором, снижающим качество жизни пациентов с болью. Вследствие единого сенсорного и эмоционального компонентов психических реакций, боль всегда сопровождается изменением эмоционального состояния. Результаты исследования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Уровень тревоги и депрессии у пациентов с острой неспецифической БНЧС (по госпитальной шкале HADS)

Уровень тревоги и депрессии		1 группа длительность <14 дней (n = 54)	2 группа длительность ≥14 дней (n = 48)	
		Абс.(%)	Абс.(%)	p
Норма		19 (35,2)	10 (20,8)	0,035
Субклиническая тревога и депрессия	Тревога	12 (22,2)	13 (27,1)	0,285
	Депрессия	23 (42,6)	20 (41,7)	0,462
Клинически выраженная тревога и депрессия	Тревога	23 (42,6)	25 (52,1)	0,169
	Депрессия	12 (22,2)	18 (37,5)	0,045

При продолжительности боли менее 14 дней доля пациентов с нормальными показателями тревоги и депрессии была значимо выше относительно пациентов 2-ой группы с более продолжительной болью ($p = 0,035$). Несмотря на высокую частоту выявления повышенного уровня тревожности, значимых различий по группам среди исследуемых пациентов не установлено ($p = 0,285$ и $p = 0,169$). Наряду с этим, по уровню клинически выраженной депрессии пациенты второй группы значимо преобладали по сравнению с пациентами 1-ой группы ($p = 0,045$). Кроме того, обнаруженные нарушения эмоциональной сферы у пациентов с неспецифической БНЧС в спине сопряжены с риском хронизации болевого синдрома, что представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Связь выявленных тревожно-депрессивных расстройств с риском хронизации боли по данным рангового анализа у пациентов с острой неспецифической БНЧС 1-ой (а) и 2-ой (б) групп сравнения (n = 102)

а)

	Депрессивные расстройства по HDRS	Тревожно-депрессивные расстройства по HADS
χ^2	10,231	6,502
df	2	2
p	0,002	0,034

б)

	Депрессивные расстройства по HDRS	Тревожно-депрессивные расстройства по HADS
U	15500	6000
W	30500	21000
Z	-2,356	-3,077
p	0,018	0,002

Таким образом, болевой синдром практически всегда сочетается с жалобами психопатологического и психовегетативного характера и сопровождается увеличением лиц с различной степенью выраженности тревожно-депрессивных расстройств, ассоциированных с риском затяжного течения боли.

Всем обследуемым пациентам за период стационарного лечения продолжительностью 13 койко-дней проводилась магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника (МРТ). Были выявлены дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника: с МР - признаками остеохондроза и спондилоартроза - у 46 (45,1%) больных, одна и более протрузия диска - у 33 (32,4%) исследуемых, реже – экструзия диска 21 (20,6%) и сочетание протрузии с экструзией диска у 17 (16,7%) пациентов. Средняя величина максимальной экструзии на уровне L2-S1 составляла $6,15 \pm 0,25$ мм. Среднее количество пораженных дисков у каждого пациента во всех группах было $1,72 \pm 0,11$. В ходе оценки связи интенсивности болевого синдрома с выраженностью дегенеративно-дистрофических изменений поясничного отдела позвоночника (по данным МРТ, блок – 5 шкалы МПШ) была выявлена слабая, статистически значимая корреляционная связь у пациентов с длительностью острой неспецифической БНЧС менее 14 дней ($r = 0,303$, $p = 0,013$), среди пациентов второй группы такой зависимости не установлено ($r = 0,261$, $p = 0,073$). Кроме того, не удалось установить значимых корреляционных связей между дегенеративно-дистрофическими изменениями поясничного отдела позвоночника и исходом заболевания пациентов с острой БНЧС.

Электромиографическое исследование было проведено при обязательном согласии испытуемого по стандартной методике 35

(64,8%) больным 1-ой группы и 32 (66,9%) пациентам 2-ой группы. Пациенты сравниваемых групп были сопоставлены и статистически значимо не отличались по возрасту, полу, росту и весу. Полученные показатели максимальной амплитуды ответа у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Оценка показателей амплитуды ЭМГ - активации мышцы, выпрямляющей позвоночник, у пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 67)

Амплитуда ответа, мкВ.	1 группа длительность боли <14 дней (n = 35)	2 группа длительность боли ≥14 дней (n = 32)	p
L3- вертикально	200,0±8,47	211,2±4,63	0,252
L3- наклон до 30°	105,5±9,69	120,1±4,39	0,179
L3- полная флексия (более 40°)	175,4±3,46	181,3±6,05	0,401

По данным таблицы 4 видно, что максимальные амплитуды ЭМГ - активации мышцы, выпрямляющей позвоночник, не имели статистически значимых различий в сравниваемых группах ($p > 0,05$). При наклоне до 30 градусов отмечается закономерное снижение максимальных амплитуд и расслабление спинальной мышцы, что выявляется у всех исследуемых пациентов независимо от продолжительности болевого синдрома. Однако при максимально возможной флексии среди пациентов обеих групп, повторно нарастает ЭМГ – активация данной мышцы, что вероятно указывает на постепенное нарушение адаптационных процессов релаксации мышцы и формирование детренированности спинальных мышц.

В ходе изучения взаимосвязи болевого синдрома с изменениями в иммунной системе было установлено, что 80 (78,4%) исследуемых больных на фоне интенсивной боли имели в различной степени выраженности отклонения в уровнях аутоантител. При этом важно отметить, что более половины больных в каждой группе имели одновременно повышенные уровни сразу нескольких сывороточных маркеров, 28 (51,9%) и 31 (64,9%) пациентов, соответственно в первой и второй группе. При длительности боли более двух недель

вместе с прогрессированием заболевания нарастало количество изучаемых нами маркеров, вовлеченных в патофизиологический процесс. Описательная характеристика показателей аутоантител в сыворотке крови с учетом длительности болевого синдрома отражена в таблице 5.

Таблица 5 – Уровни сывороточных аутоантител среди пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 102)

Сывороточные аутоантитела мкг/мл	1 группа длительность боли <14 дней (n = 54)	2 группа длительность боли ≥14 дней (n = 48)	p
	Me (25; 75 процентили)	Me (25;75 процентили)	
АТ к ОБМ	9,6 (3,47;17,2)	10,65 (5,7;24,9)	0,277
АТ к ПБМ	5,19 (1,58;20,5)	4,63 (2,25; 18,34)	0,992
АТ к Миозину	5,25 (2,04;21)	7,7 (2,33;23,55)	0,038
АТ к DR 2	8,89 (3,38;17,5)	11 (3,78;29,25)	0,029
АТ к NMDA-R	3,67 (2,04;7,97)	4,32 (2,56;10,45)	0,467
АТ к S-100	7,02 (2,06;19)	12,5 (4,42;28,29)	0,047

Нормальный уровень аутоантител был выявлен у 11 (20,4%) пациентов 1-ой группы и 11 (22,9%) больных 2-ой группы. Проведенный анализ не выявил статистически значимых возрастных и половых различий среди пациентов с острой неспецифической БНЧС. Поэтому пол и возраст исключались как возможные факторы, ассоциированные с продукцией аутоантител.

Средние значения аутоантител к ОБМ, в 1 группе составив $11,83 \pm 1,86$ мкг/мл и $19,96 \pm 4,32$ мкг/мл - во 2-ой группе, не выходят за пределы нормальных показателей в обеих группах (при N до 30 мкг/мл). Аналогично средние уровни АТ к ПБМ у пациентов с длительностью боли менее 14 дней составили $25,94 \pm 6,63$ мкг/мл, во второй группе зарегистрированы на уровне $12,37 \pm 2,27$ мкг/мл, что также находится в пределах диапазона нормы. Высокий уровень АТ к ОБМ наблюдался лишь у 1 (1,9%) больного в первой группе, во второй же группе таковых было значимо выше и составило 5 (10,4%) больных (p = 0,026). Уровень АТ к ПБМ, превышающий нормальные значения отмечался у 11 (20,4%) больных и у 7 (14,6%)

больных, первой и второй групп соответственно (без значимых различий $p = 0,221$).

В ходе детального изучения уровня АТ к миозину было установлено, что на фоне острой неспецифической боли в спине обнаруживаются высокие показатели у 26 (48,2%) больных 1-ой группы и соответственно у 23 (47,9%) пациентов второй группы. Средние значения в первой группе составили $12,82 \pm 2,05$ мкг/мл, в свою очередь во второй группе данный параметр был равен $26,86 \pm 7,63$ мкг/мл, что более чем в 2 раза значимо превышает данный показатель при сравнении с 1-ой группой ($p = 0,038$). По полученным данным у пациентов 2-ой группы обнаружена умеренная обратная корреляционная связь ($r = -0,38$) между уровнем аутоантител к белку миозину и сниженной подвижностью позвоночника ($p = 0,014$). В этой ситуации можно предполагать вовлеченность данного маркера в дисфункцию мышечной ткани, изменения которой обуславливают ограничения мобильности поясничного отдела позвоночника и нарушения осевой выносливости всего позвоночного столба.

Изучение содержания аутоантител к дофаминовому рецептору второго типа показало, что повышенные титры АТ к DR-2 наблюдались у 26 (48,2%) пациентов 1-ой группы, тогда как во 2-ой группе с более продолжительным обострением болевого синдрома уровни аутоантител превышали норму у 28 (58,3%) исследуемых. Средние значения аутоантител превышали норму, по первой группе составив $13,25 \pm 1,77$ мкг/мл, а при длительности обострения более двух недель данный показатель увеличился до уровня $21,25 \pm 3,75$ мкг/мл. Выявленные аутоантитела к DR-2 во второй группе значимо преобладали по сравнению с пациентами из первой группы ($p = 0,029$). Установлено, что болевой синдром ассоциирован с нарастанием уровня АТ к DR-2, и чем он продолжительнее, тем чаще выявляются депрессивные расстройства различной степени выраженности.

Исследование продемонстрировало малую вовлеченность NMDA-рецепторов в патофизиологический процесс острой неспецифической боли. По результатам оценки уровня АТ к NMDA (GluN2A) - рецепторам высокие показатели были обнаружены у 6 (11,1%) больных 1-ой группы с продолжительностью обострения менее 14 дней. В свою очередь более продолжительный болевой

синдром не приводил к нарастанию данного показателя, высокие уровни отмечались лишь у 5 (10,4%) исследуемых пациентов второй группы (без значимых различий $p = 0,455$).

Повышение уровня АТ к белку S-100 было зарегистрировано у 25 (46,3%) пациентов 1-ой группы, во второй же высокие показатели были обнаружены у 27 (56,3%) исследуемых. В первой группе больных с длительностью обострения менее 14 дней средний уровень аутоантител к белку S-100 в плазме крови составил – $13,17 \pm 1,89$ мкг/мл. Во второй группе больных с обострением болевого синдрома более 14 дней среднее значение содержания аутоантител к белку S-100 в плазме крови было значимо выше и составило $20,98 \pm 3,57$ мкг/мл ($p = 0,047$).

Помимо очевидной реакции иммунной системы на боль в нижней части спины у большинства больных, нами оценивалась связь данных показателей с выраженностью протекающего нейродегенеративного процесса с учетом определяемых степеней тяжести заболевания на основании МПШ. Так уровень сывороточных антител у пациентов с длительностью боли менее 14 дней не зависел от степени выраженности заболевания. В свою очередь, сравнение сывороточных антител с показателем СВЗ у пациентов 2-ой группы демонстрирует наличие статистически значимой связи между уровнем АТ к миозину ($p = 0,003$), АТ к ОБМ ($p = 0,032$), АТ к DR-2 ($p = 0,049$) и степенью выраженности дегенеративного заболевания.

Дисперсионный ранговый анализ взаимосвязи изучаемых аутоантител (АТ к S-100, АТ к ПБМ, АТ ОБМ, АТ к миозину) с исходом заболевания продемонстрировали статистически значимую ($p < 0,05$) связь у пациентов с острой неспецифической БНЧС независимо от длительности болевого эпизода. Аутоантитела к дофаминовому рецептору второго типа значимо связаны с исходом заболевания только при длительности боли меньше двух недель у пациентов 1-ой группы ($p = 0,013$). Значимой ассоциации аутоантител к NMDA рецепторам на результат проводимого лечения нами обнаружено не было ($p = 0,677$, $p = 0,366$ в 1-ой и 2-ой группах соответственно). Следует заметить, что статистически значимые различия при высоком уровне аутоантител были зарегистрированы среди больных с неблагоприятным исходом заболевания.

При обработке полученных данных с помощью дискриминантного анализа были получены 2 классификационные

функции: 1 - «благополучный исход» и 2 - «неблагополучный исход» для каждой группы больных. Результаты анализа среди пациентов 1-ой группы дают значение коэффициента лямбда L-Уилкса равное 0,608, при $p = 0,022$, что указывает на качество модели. Подгрупповой анализ результатов по прогностической модели среди пациентов второй группы показывает значение коэффициента лямбда L-Уилкса равное 0,376, при $p = 0,001$, что также говорит о хорошем качестве дискриминантной модели. Выявление показателей, превышающих нормальные значения, рекомендовано расценивать как предикторы неблагоприятного исхода заболевания. У пациентов с острой БНЧС, следует выяснить продолжительность боли и затем оценить уровень в сыворотке крови соответствующих аутоантител:

- АТ к S-100, АТ DR-2, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ, АТ к миозину для боли продолжительностью менее 14 дней;

- АТ к S-100, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ, АТ к миозину для болевого эпизода, сохраняющегося более 14 дней. Точность прогноза при этом составит не менее 71%. Наиболее неблагоприятными прогностическими признаками являются высокие уровни маркеров демиелинизации (АТ к ОБМ, АТ к ПБМ).

Таким образом, сывороточные биомаркеры являются дополнительным инструментом в прогнозировании неблагоприятного течения острой неспецифической БНЧС. Более того, биомаркер-управляемая терапия может рассматриваться как новая возможность персонализации тактики ведения пациентов с острой неспецифической БНЧС.

Выводы

1. Предшествующим фактором острой неспецифической боли в нижней части спины в 53,7% случаев является психоэмоциональный стресс, 46,9% больных связывают боль с неадекватной физической нагрузкой и 3,7% пациентов – с переохлаждением. Сопутствующие тревожно-депрессивные расстройства ассоциируются с высоким риском хронизации боли, что ухудшает прогноз заболевания.
2. Максимальная флексия туловища при остром неспецифическом болевом синдроме в нижней части спины независимо от длительности болевого феномена не сопровождается закономерным снижением амплитуды ЭМГ - активации мышц-разгибателей, что говорит о тенденции к детренированности спинальных мышц и

постепенному нарушению их релаксации. Изменения по данным магнитно-резонансной томографии слабо коррелируют ($r = 0,303$, $p = 0,013$) с клиническими проявлениями неспецифической боли продолжительностью менее двух недель, не имеют связи с исходом заболевания (в группе с длительностью боли менее 14 дней $r = 0,055$ при $p = 0,582$, а среди испытуемых, госпитализированных после 14 дней сохраняющейся боли – $r = 0,162$ при $p = 0,104$), и не могут расцениваться как существенные клиничко-прогностические критерии острой неспецифической боли в нижней части спины.

3. При остром неспецифическом болевом синдроме в нижней части спины у 78,4% исследуемых случаев наблюдается избыточная продукция аутоантител. Содержание в сыворотке АТ к миозину ($p = 0,038$), АТ к S-100 ($p = 0,047$) и АТ к DR-2 ($p = 0,029$) значительно превалирует среди пациентов с длительностью боли, превышающей две недели. Средние уровни АТ к NMDA-рецептору, к основному и периферическому белкам миелина зарегистрированы в пределах нормальных значений и не имели статистически значимых различий в исследуемых группах ($p > 0,05$).

4. Высокое содержание аутоантител к основному и периферическому белкам миелина у 12,3% пациентов с острой неспецифической болью указывает на наличие в текущий момент асимптомного процесса демиелинизации. Отмечена умеренная обратная связь уровня АТ к миозину ($r = - 0,38$, $p = 0,014$) с подвижностью и осевой выносливостью позвоночника среди пациентов с длительностью боли более двух недель. В обеих группах пациентов зарегистрирована выраженная сопряженность депрессивных расстройств с высоким титром аутоантител к DR-2 ($p = 0,0001$). При продолжительности болевого синдрома более двух недель АТ к миозину ($p = 0,003$), АТ к основному белку миелина ($p = 0,032$) и DR-2 (0,049) значимо связаны со степенью выраженности заболевания.

5. Повышенное содержание аутоантител к S-100, DR-2, к миозину и миелиновым белкам статистически значимо ($p < 0,05$) связаны с неблагоприятным исходом заболевания у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом, что позволяет использовать их как прогностические маркеры. Эффективность данного метода составляет не менее 71 %. К наиболее прогностически неблагоприятным факторам следует отнести высокие уровни аутоантител к основному и периферическому белкам миелина.

Практические рекомендации

1. При ведении трудоспособных пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины не следует рекомендовать рутинное проведение нейровизуализирующих и электрофизиологических исследований в связи с их низкой прогностической ценностью, а для лиц с сохранением болевого синдрома больше двух недель ограниченной клинической значимостью.
2. При сборе анамнеза необходимо максимально точно выяснять продолжительность болевого синдрома, поскольку категория пациентов с длительностью заболевания более 14 дней расценивается как группа с более выраженными нейроиммунными нарушениями и склонная к высокому риску хронизации боли.
3. В качестве прогностически неблагоприятных сывороточных маркеров при длительности боли менее 14 дней рекомендуется оценивать следующие показатели: АТ к S-100, АТ DR-2, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ, АТ к миозину, а при длительности более 14 дней все вышеуказанные показатели, за исключением АТ к DR-2. Кроме того, данные сывороточные маркеры можно потенциально ориентировать на лечение пациентов. Высокое содержание АТ к DR-2 ассоциировано с тревожно-депрессивными расстройствами, что может помочь в коррекции седативной терапии. Учитывая корреляцию АТ к миозину с мобильностью позвоночника, следует ориентировать патогенетическую терапию на релаксацию заинтересованных мышц. Обнаружение высокой концентрации аутоантител к миелиновым белкам следует считать наиболее негативным прогностическим фактором, что также можно использовать в рамках нейрометаболической (ремиелинизационной) терапии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Роль белка S-100 в патогенезе болевых синдромов / Ю. В. Симхес, С. М. Карпов, В. А. Батурин, И. А. Вышлова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – № 8(4). – С. 62-64. (Scopus, И-Ф. 0,882)
2. Иммунологические маркеры скелетно-мышечной боли в нижней части спины / Ю. В. Симхес, В. А. Батурин, И. А. Вышлова, С. М. Карпов // Обзоры по клинической фармакологии и

- лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16, № S1. – С. 120-121. (И-Ф. 0,838)
3. Изучение уровней нейротропных аутоантител у больных с хроническим болевым синдромом / Ю. В. Симхес, С. М. Карпов, И. А. Вышлова, В. А. Батурин // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. – Т. 14, № 1-1. – С. 72-74. (Scopus, И-Ф. 0,638)
4. Роль аутоантител к дофаминовому рецептору при хроническом болевом синдроме в нижней части спины / И. А. Вышлова, В. Н. Ивенский, К. Г. Караков [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 5. – С. 257. (Scopus, И-Ф. 0,788)
5. Карпов, С. М. Возможность прогнозирования острой неспецифической боли в нижней части спины с использованием сывороточных аутоантител / С. М. Карпов, Ю. В. Симхес, В. А. Батурин // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 1. – С. 81. (И-Ф. 0,334)
6. Симхес, Ю. В. Белок S-100 и его значение в патогенезе болевых синдромов / Ю. В. Симхес // Клиническая неврология. – 2018. – № 1. – С. 9-12.
7. Симхес, Ю. В. Артериальная гипертензия и хроническая боль в спине / Ю. В. Симхес, И. А. Вышлова, С. М. Карпов // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № 1. – С. 57-59. (И-Ф. 0,714)

Список сокращений

МРТ – магнитно-резонансная томография
 БНЧС – боль в нижней части спины
 ПЭМГ – поверхностная электромиография
 АТ к S-100 – аутоантитела к белку S-100
 АТ к DR-2 – аутоантитела к дофаминовому рецептору 2 типа
 АТ к миозину – аутоантитела к белку миозину
 АТ к NMDA-R – аутоантитела к ионотропному рецептору глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат
 АТ к ОБМ – аутоантитела к основному белку миелина
 АТ к ПБМ – аутоантитела к периферическому белку миелина