

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
СТАВРОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

Симхес

Юрий Валерьевич

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

14.01.11 – Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,

профессор Карпов Сергей Михайлович

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор Батурин Владимир Александрович

Ставрополь – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОСТРАЯ НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ БОЛЬ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Понятие боли в спине. Основные причины возникновения и хронизации болевого синдрома.....	13
1.2. Особенности взаимодействия нервной и иммунной систем. Иммунные аспекты болевой афферентации.....	18
1.3. Нейроспецифические белки (рецепторы) и их потенциальная роль в патогенезе болевых синдромов.....	21
1.3.1. Вовлеченность белка S-100 в механизмы боли.....	21
1.3.2. Мышечный фактор в патогенезе болевого синдрома. Основной фибриллярный белок миозин.....	23
1.3.3. Роль дофаминергической системы в патофизиологии боли. Аутоантитела к дофаминовым рецепторам.....	25
1.3.4. Белки миелиновой оболочки: основной и периферический белок миелина.....	28
1.3.5. N-метил-D-аспартатный рецептор и физиологические механизмы болевой чувствительности.....	29
1.4. Возможные траектории развития боли в нижней части спины.....	30
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	33
2.1. Общая характеристика материала.....	33
2.2. Оценка степени выраженности заболевания.....	37
2.3. Клинико-психологическое обследование.....	42
2.4. Оценка результатов консервативного лечения.....	44
2.5. Нейрофизиологическое обследование. Поверхностная	

электромиография.....	44
2.6. Иммунологические исследования.....	46
2.7. Статистическая обработка результатов.....	47
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ.....	49
3.1. Клинические особенности обследованных больных с неспецифической болью в нижней части спины.....	49
3.2. Оценка психоэмоционального состояния пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины.....	62
3.3. Оценка исхода проведенного стационарного лечения.....	65
ГЛАВА 4. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ.....	67
4.1. Оценка результатов поверхностной электромиографии паравертебральных мышц при острой неспецифической боли в нижней части спины.....	67
4.2. Иммунологические маркеры острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины с учетом длительности боли и их прогностическая значимость.....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	96
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Блок 2 - Оценка тяжести болевого синдрома	137
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Блок 3 - Амплитуда движений позвоночника,	

опороспособность нижних конечностей и осевая выносливость позвоночника.....	141
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Блок 4- Оценка ортопедического и неврологического статуса.....	142

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы болей в нижней части спины (БНЧС) неспецифической природы обусловлена, прежде всего, их широкой распространенностью. Боль в нижней части спины остается клинической проблемой и имеет самую высокую долю среди причин инвалидности и временной нетрудоспособности во всем мире [190, 187]. Патофизиология неспецифической боли в нижней части спины на сегодняшний день остается недостаточно изученной, а ее диагностика во многом основана на исключении других причин болей в позвоночнике, для которых существуют четкие диагностические критерии [51]. После эпизода острой боли до двух третей людей все еще испытывают боль различной степени выраженности на протяжении года [184, 114] и около 10 % больных будут значительно инвалидизированы в результате поясничной боли [122].

Причины, лежащие в основе неспособности восстановиться от острого эпизода боли в нижней части спины остаются неясными. Кроме того, не был достигнут консенсус в отношении того, какие факторы наиболее сильно связаны с плохими результатами в лечении острой боли [218]. Для многих проблемы поясничной боли полностью не решаются и часто характеризуются повторяющимися эпизодами или остаточными болевыми проблемами [95]. Установлено, что из тех пациентов, кто все еще сообщал о сохранении болевых ощущений после трех месяцев, только менее 10 % отмечали их уменьшение в течение года. Как только возникает первичный эпизод острой боли в спине, он, вероятно, будет в дальнейшем беспокоить и заметно ухудшать качество жизни [149]. В настоящее время недостаточно известно о различных траекториях и точных сроках возникновения или развития хронической боли [193]. Это резко контрастирует с более ранними традиционными представлениями о том, что боль в спине будет спонтанно уменьшаться с течением времени [223].

Многими авторами показано, что выявленные по результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) дегенеративные изменения в поясничном отделе позвоночника, не коррелируют с интенсивностью боли и не предсказывают нейропатический компонент боли в спине [63, 97, 102], 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 [176]. При патологии изменяются уровни сывороточного содержания аутоантител соответствующей направленности. В частности, при дорсалгии достоверно изменяется уровень аутоантител к некоторым регуляторам боли [19]. Кроме того, многими авторами обсуждается уровень аутоантител к нейромедиаторам антиноцицептивной системы во время болевого синдрома [73]. Подобная концепция аутоантитело-опосредованной боли дает надежду на разработку новых методов прогнозирования и лечения в настоящее время труднокурабельных болей в нижней части спины.

Степень разработанности темы исследования

Недостаточная чувствительность существующих электрофизиологических и нейровизуализационных методов для выявления изменений при неспецифическом болевом синдроме нижней части спины на ранних стадиях процесса, вынуждает искать новые биомаркеры, которые коррелируют с субъективными жалобами пациентов на боли в спине. Большинство современных публикаций посвящено роли иммунных клеток и их медиаторов в патогенезе боли [179, 188, 195]. Среди иммунологических факторов, влияющих на течение болевых синдромов, наиболее изучены эффекты провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, менее изученным остается вопрос о влиянии антител к тормозным и возбуждающим нейромедиаторам на боль, не связанную этиологически с воспалительным процессом [15, 32]. В работах авторов [98, 99, 177, 192, 211, 239] 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 последовательных поведенческих, психологических или нейробиологических факторов обнаружить не удалось [93]. Анализ литературных данных показывает, что в настоящее время изученные в исследовании сывороточные аутоантитела не являются строго специфичными и оценка их участия в остром болевом синдроме ранее не проводилась. С учетом накопленных данных о нейроиммунных взаимодействиях, механизмы формирования 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 клинико-неврологических, нейрофизиологических и иммунологических нарушениях у больных с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины. Выявлена и уточнена степень изменений нейropsychологического статуса пациентов с острой болью, проанализированы половые отличия. Продemonстрирована малая диагностическая и прогностическая значимость поверхностной электромиографии и магнитно-резонансной томографии у пациентов с острой неспецифической болью в спине. В исследовании представлены дополнительные патологические механизмы возникновения неспецифического болевого синдрома, рассмотрена роль аутоиммунных процессов. Для предположения процессов демиелинизации при острой неспецифической боли в спине впервые исследована концентрация аутоантител к основному и периферическому белкам миелина. Впервые комплексно изучалась вовлеченность аутоантител к белку S-100, к дофаминовому рецептору DR-2, к NMDA-рецептору и к миозину в механизмы острой неспецифической боли. Продemonстрированы высокие уровни 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 в нижней части

спины. Подчеркнута высокая роль психоэмоциональных предикторов 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 детерминированности с исходом заболевания.

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования основана на работах отечественных и зарубежных специалистов, касающихся вопросов клинических особенностей и патогенеза острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины. Исследование проводилось на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ, в неврологическом отделении ГБУЗ СК «Городской клинической больницы скорой медицинской помощи» г. Ставрополя. Объем наблюдений составил 102 пациента с верифицированным диагнозом острой неспецифической боли в нижней части спины. В работе проводился комплексный подход, включающий:

- наличие информированного согласия на участие в исследовании и сбор данных анамнеза с его последующим анализом,
- оценку субъективных жалоб пациента, неврологического статуса, результатов нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований с целью определения клинической формы и степени выраженности заболевания,
- определение титра сывороточных аутоантител (АТ к S-100, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ, АТ к DR2, АТ к NMDA-R, АТ к миозину) и поиск корреляций между иммунным дисбалансом и клиническими проявлениями болезни,
- анализ ранних иммунологических изменений и соответствующего исхода проведенного консервативного лечения,

- статистическую обработку полученных данных с использованием программных пакетов Microsoft Excel XP и SPSS 26.0. Одновременный анализ различий между средними значениями признака нескольких статистических выборок рассчитывался по непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса или Манна-Уитни (для двух независимых выборок). Дискриминантный анализ проводился с целью прогнозирования исходов заболевания. Выявление и оценка силы связи между ненормально распределенными количественными признаками осуществлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для достоверности различий между двумя группами применяли критерий Стьюдента (при нормальном распределении). Различия между процентными долями двух выборок определялось методом ϕ -углового преобразования Фишера. Для определения нормальности распределения использовался тест Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Статистически значимыми различия между сравниваемыми группами признавались при $p < 0,05$.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Ведущим предиктором в развитии острого неспецифического болевого синдрома 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 результатов и апробация результатов

Достоверность полученных результатов исследования обеспечивается использованием достаточного объёма выборки для анализа и ее качественной статистической обработкой с применением специализированных программ. Выбор статистических методов и тестов соответствуют дизайну исследования, и при этом отражает уровень значимости полученных результатов. Результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП», отделения медицинской реабилитации ГБУЗ СК «ГКБ №3» г. Ставрополя. Полученные в ходе исследования данные используются на практических занятиях со студентами лечебного факультета и ординаторами кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, курсантами кафедры неврологии и нейрореабилитации ФГБОУ ВО «Ставропольский Государственный Медицинский университет» Минздрава России.

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 шесть – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований. 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 при Ставропольском государственном медицинском университете протокол № 6 от 02.10.2020.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа 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. Диссертация иллюстрирована 31 таблицами и 11 рисунками. Список использованной литературы содержит 247 источников, из них 62 отечественных и 185 – иностранных авторов.

ГЛАВА 1. ОСТРАЯ БОЛЬ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Боль – это неприятное сенсорное и сопутствующее эмоциональное переживание, которое связано с настоящей или потенциальной угрозой повреждения тканей. Согласно биопсихосоциальной концепции, боль представляет собой многомерное и динамическое взаимодействие физиологических, психологических и социальных факторов [8, 13]. Такая характеристика позволяет не только оценивать природу и источник болевого стимула, но и подчеркивает синергизм между болью и негативным аффектом.

1.1. Понятие боли в спине. Основные причины возникновения и хронизации болевого синдрома

Боль в спине является одной из наиболее распространенных причин инвалидности во всем мире с распространенностью около 10-30 % среди мирового населения [163]. Боль в нижней части спины трактуется, как боль в спине от уровня самого нижнего ребра до ягодичной складки с/без иррадиации в одну или обе ноги. Боли в нижней части спины отмечаются до 80 % в популяции, существенно снижая качество жизни пациентов трудоспособного возраста. Чаще встречаются у женщин, и увеличивается с возрастом, достигая пика в седьмом десятилетии [11]. По разным данным для 15-45 % пациентов БНЧС является хроническим пожизненным состоянием, которое накладывает значительное бремя на бюджеты здравоохранения большинства стран [221]. Как правило, боль в пояснице считается симптомом, а не самостоятельной нозологической единицей [152]. Процесс формирования болевого синдрома может быть обусловлен сдавлением нервных структур, воспалением суставов или их нестабильностью, дисфункцией мышечно-связочного аппарата [102].

В настоящее время БНЧС занимает лидирующую позицию среди причин обращаемости за медицинской помощью у лиц всех возрастных групп [54, 171]. В тоже время не менее 85 % пациентов с изолированной болью в спине не имеют установленной причины заболевания [93, 165, 243]. В такой ситуации боль в спине носит неспецифический характер и не связана с поражением корешков спинного мозга или специфическими заболеваниями позвоночника, при этом формирование болевого синдрома обусловлено преимущественно дисфункцией мышц и связочного аппарата [38, 72, 55, 154]. Боль в нижней части спины требует правильно проведенного клинического обследования, которое позволяет дифференцировать пациентов со специфическим и неспецифическим болевым синдромом. Первостепенной задачей врача при опросе и осмотре больного с болями в спине является выявление “симптомов – красных флагов”, наличие которых может указывать на возможность развития у больного серьезного, порой жизнеугрожающего заболевания позвоночника и спинного мозга [39].

Имеются предположения, что дегенеративно измененный межпозвоночный диск иннервируется сенсорными нервными волокнами и васкуляризируется кровеносными сосудами, при этом продуцируются нейротрансмиттеры, участвующие в передаче боли в периферической и центральной нервной системе [115]. Показано также, что в процессе дегенерации диска в пульпозном ядре появляются нервные волокна, способные прорасти даже при отсутствии кровеносных сосудов. Вероятно, это объясняет широкое распространение невропатического компонента боли при БНЧС [241]. Основными источниками неспецифической боли в спине могут являться измененные межпозвонковые диски, связочный аппарат позвоночника, периартикулярные ткани и спазмированные мышцы, окружающие пораженный позвоночный двигательный сегмент [26, 91]. В структуре неспецифической боли в нижней части спины традиционно выделяют мышечно-тонический, миофасциальный и артропатический болевые синдромы [29].

В ряде случаев отсутствует корреляция между степенью выраженности изменений позвоночника по данным нейровизуализации (КТ или МРТ) и клинической симптоматикой. Считается, что у здоровых людей, не страдающих болью в спине, грыжи диска обнаруживаются в 9-76% случаев, дегенеративные изменения диска — в 46-96%. Поэтому крайне важна аккуратная интерпретация данных нейровизуализации в соответствии с клинической картиной [21, 106]. Во многих клинических рекомендациях отмечается, что в остром периоде заболевания при отсутствии подозрений на специфическую боль, нейровизуализация не проводится [98, 103]. На практике приверженность данной рекомендации остается крайне низкой. Так, в США за последние 10 лет количество нейровизуализационных исследований позвоночника возросло на 307% [63], при этом около 2/3 всех проведенных исследований были необоснованными [173].

Точная патофизиология БНЧС до сих пор не совсем понятна и отсутствуют объективные методы выявления поврежденных мышц, но существуют предположения, что оценка биоэлектрической активности параспинальных мышц методом поверхностной электромиографии (ПЭМГ) имеет клиническое значение при оценке таких пациентов. Амплитуда сигнала ПЭМГ, как известно, положительно связана с количеством силы, производимой скелетной мышцей во время сокращения [157]. В связи с этим сообщалось, что характеристики биоэлектрической активности параспинальных мышц у пациентов с болью в пояснице, оцененные с помощью ПЭМГ, отличались от таковых у здоровых субъектов [78]. Среди объективных методов МРТ, ультразвукового исследования, игольчатой и ПЭМГ, все более распространенными становятся методы оценки именно мышечной активности у пациентов с неспецифическими болями в пояснице [76, 148, 233]. Из этих методов ПЭМГ представляется более удобным как для пациентов, так и для исследователей, для анализа активности поясничных мышц в лабораторных исследованиях и в клинических испытаниях [119]. У пациентов с острой неспецифической болью при разгибании обнаруживается

заметное повышение активности параспинальных мышц, что носит адаптивный характер для уменьшения боли, и напротив, активность параспинальных мышц и миоэлектрический сигнал снижаются при удлинении мышц [66].

Эпизод боли в пояснице называется острым, если он возник впервые в жизни пациента или после безболезненного перерыва не менее шести месяцев и самое главное длится не более шести недель [87]. Острая неспецифическая БНЧС имеет широкую распространенность среди лиц молодого и среднего возраста и является частой причиной их временной нетрудоспособности. При этом точный прогноз острой боли в спине остается непредсказуемым. Обычно считается, что боль проходит в течение шести недель примерно в половине всех случаев [225], и что 68-86% пострадавших возобновляют работу в течение месяца [68]. Также сообщалось, что не менее 62% пациентов все еще испытывали боль спустя 12 месяцев, а 16% не возобновляют работу в течение шести месяцев. В 47-54% случаев встречаются периодические боли в пояснице, а временная нетрудоспособность наступает у 33% больных [226]. Восстановление трудоспособности большинства пациентов с острой БНЧС может происходить на протяжении трех месяцев [180]. Интерпретация имеющихся данных еще более усложняется тем фактом, что только часть пациентов говорит своему лечащему врачу, что у них редко или никогда не было болей в спине [225]. В любом случае, нельзя утверждать, что первый эпизод боли в спине у таких пациентов окажется последним.

Принято считать, что после двенадцати недель боль хронизируется и последующее восстановление происходит в медленном темпе, значительно снижая качество жизни пациентов [169]. По результатам большинства исследований прослеживается значимая роль в формировании и поддержании длительной боли психологических и социальных факторов. В проведенном многопараметрическом анализе более высокая частота хронических болей в спине была отмечена у лиц, которые характеризовались повышенной эмоциональной лабильностью, ожирением различных степеней, и ведущих малоподвижный образ

жизни [116]. При этом не выявлено различий в риске возникновения хронического БНЧС между мужчинами и женщинами, людьми различного роста, возраста, курящими и не курящими [5, 34, 207]. Весьма примечательно, что высокий уровень образования был значительно связан с увеличением вероятности возникновения острой боли в спине, и, наоборот, хронические боли в спине чаще встречаются у лиц с более низким социально-экономическим положением. По всей видимости, эти необычные результаты могут быть связаны с изменениями социально-экономических позиций с течением времени, поскольку острая боль становится хронической [196].

К факторам, способствующим хронификации БНЧС, относят выраженность, и длительность боли, ее локализация и распространенность, степень структурных изменений, иррациональная медикаментозная терапия, нарушение сна и сопутствующие соматические заболевания. Социокультурными предикторами хронической боли являются низкий уровень образования и социальной поддержки, финансовая неудовлетворенность и сниженная физическая активность. Среди эмоциональных факторов риска трансформации острой боли в хроническую – тревожно-депрессивные симптомы, катастрофизация и низкая самооценка [42, 158, 161, 183]. Хроническая БНЧС связана с высокими финансовыми затратами непосредственно на лечение пациентов и косвенными издержками из-за пропущенной работы или снижения производительности труда. В этой связи, сокращение продолжительности БНЧС и профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты болевых эпизодов и предупреждение хронизации боли, являются актуальной медикосоциальной и экономической проблемой [4].

1.2. Особенности взаимодействия нервной и иммунной систем.

Иммунные аспекты болевой афферентации

Нервная, эндокринная и иммунная системы находятся в тесной функциональной и трофической взаимосвязи. Поэтому заболевания нервной системы нередко обусловлены иммунными расстройствами [18].

Имеются данные свидетельствующие о том, что периферическая иммунная система со своими медиаторами участвует в регуляции боли [70]. Так во время воспаления или повреждения ткани периферические иммунные клетки в соответствующем месте локализации продуцируют медиаторы, которые вызывают сенсорную реакцию. Для создания потенциалов действия при сенситизации ноцицепторов нейроны усиливают сенсорную трансдукцию и возбудимость других нервных клеток [89]. Периферическое воспаление вызывает инфильтрацию иммунных клеток в важные для боли участки, такие как периферические нервы и спинномозговые ганглии, задние рога спинного мозга, которые, получив периферические импульсы, модулируют болевую чувствительность [151]. Эти периферические иммунные клетки и их медиаторы играют разные роли в инициации и поддержании различных типов боли, и существуют доказательства их влияния на уменьшение ощущения боли [162]. Известно, что медиаторы воспаления, такие как брадикинин, гистамин, трифосфат аденозина, нейротрофины и различные цитокины активируют сенсорные нейроны для генерации потенциалов действия, приводя к боли и гипералгезии [145, 246]. Вовлеченность миелоидных клеток и Т-клеток в инициации, поддержании и разрешении болевого синдрома говорит об обязательном патогенетическом влиянии иммунной системы [159,191].

Ключевыми медиаторами дегенерации межпозвонкового диска по праву считаются фактор некроза опухоли α (TNF- α) и интерлейкин-1 β (IL-1 β) [144]. Так секреция IL-1 клетками пульпозного ядра может стимулировать экспрессию ангиогенных и нейротрофических факторов, приводя к прорастанию

ноцицептивного нерва в концевые пластинки тел позвонков [121]. Показано, что провоспалительные цитокины могут поддерживать боль через модулирование центральных терминалей афферентных нейронов спинного мозга, так как спинальное введение нейтрализующих антител к TNF- α способно снижать экспериментальную боль при артрите [214].

Влияние медиаторов воспаления на болевой синдром сильно зависит от экспрессии и состава их рецепторов в сенсорных нейронах. Действительно, широкий спектр цитокиновых рецепторов экспрессируется на сенсорных нейронах, позволяя цитокинам действовать непосредственно на них [107, 234]. Первое свидетельство того, что цитокины могут уменьшать боль, пришло из работы, показывающей, что интратекальное введение противовоспалительного цитокина IL-10 уменьшает невропатическую боль [141]. Несколько позднее было установлено, что для пациентов с невропатической болью в спинномозговой жидкости характерно резкое снижение уровня IL-10 по сравнению со здоровыми обследуемыми [70]. Анальгетический эффект IL-10 может быть связан с его ингибирующим действием на микроглию, которая поддерживает хроническую боль [127]. IL-10 ингибирует активацию глиальных клеток, как при воспалительных, так и при невропатических моделях боли [87]. Несмотря на анальгетическое действие противовоспалительных цитокинов, терапевтический потенциал немодифицированного противовоспалительного цитокина весьма ограничен, поскольку его небольшой размер вызывает быстрый клиренс, заметно снижающий биодоступность препарата [188]. Использование противовоспалительных цитокинов для обезболивания остается очень перспективным подходом, однако, согласно доступным источникам, клинические испытания в этом направлении недостаточно эффективны [89, 134].

В настоящее время принято считать, что иммунная система в норме продуцирует регуляторные антитела практически ко всем антигенам организма. Кроме того, имеются антиидиотипические антитела, которые связывают их подобно антигену, обезвреживая избыточную продукцию антител. Определение

соотношения коэффициента «антитела/антиидиотипические антитела» позволяет проводить динамическое наблюдение за пациентом, оценивать риск развития многих нервнопсихических расстройств и прогнозировать течение заболевания [27]. При повреждении тканей аутоантитела, образуя иммунные комплексы, могут становиться транспортом продуктов обмена веществ, что в свою очередь способствует макрофагальному фагоцитозу и выведению продуктов распада, оказывая при этом saniрующий эффект. Вместе с тем, изменения продукции и содержания в сыворотке аутоантител, можно считать универсальным маркером любых хронических заболеваний [14]. Имеются предположения, что высокий уровень аутоантител к нейроантигенам характерен для наиболее тяжелых форм болезней нервной системы [17]. При патологии ЦНС синтезируются аутоантитела различной нейроспецифичности, в частности антитела к возбуждающим и тормозящим нейротрансмиттерам и их рецепторам. На фоне различных заболеваний нервной системы в крови больных обнаруживаются аутоантитела к структурам тех нейротрансмиттерных систем, нарушение активности которых имеет значение в патогенезе ведущего нейропатологического синдрома [10].

Таким образом, анализ иммунологического и неврологического статусов организма при заболеваниях нервной и иммунной систем выявляет взаимообусловленную дисрегуляторную патологию нейроиммунных взаимодействий. С учетом этого факта, можно полагать, что углубленное изучение нейроиммунных расстройств в рамках затронутой проблемы откроет новые перспективы в появлении более эффективных стратегий патогенетической терапии, усовершенствовании диагностики и расширения критериев прогнозирования неспецифического болевого синдрома в нижней части спины.

1.3. Нейроспецифические белки (рецепторы) и их потенциальная роль в патогенезе болевых синдромов

На современном этапе не обнаружено специфических сывороточных биомаркеров, которые могли бы демонстрировать предрасположенность к боли в нижней части спины или оценивать прогрессирование заболевания [135]. Существует необходимость поиска новых биомаркеров крови, которые могли бы помочь стратифицировать пациентов и оптимизировать диагностические процессы. Сывороточные маркеры обладают потенциалом для выявления истинных физических причин боли. Кроме того, использование таких биомаркеров может позволить индивидуализировать методы лечения с повышенной эффективностью в определенных группах пациентов [136].

1.3.1. Вовлеченность белка S-100 в механизмы боли

Белок S-100 активно изучается на протяжении полувека еще со времен его открытия в 1965 году B.W. Moore [53]. На сегодняшний день определено не менее 20 подтипов белка S-100, которые обнаруживаются в высоких концентрациях в астроглии и шванновских клетках центральной нервной системы [131, 155]. Белки S100 относятся к семейству гомодимерных цитозольных кальций-связывающих белков. S-100 экспрессируется в различных клетках и обладает множественными локальными регуляторными эффектами, включая клеточное деление, пролиферацию, апоптоз, энергетический метаболизм и воспалительный процесс [49]. Семейство S-100 белков демонстрируют выраженную тканеспецифичную и клеточноспецифичную экспрессию. Имеются предположения, что секретируемые белки S-100 действуют подобно цитокинам и выполняют внеклеточные функции. Считается, что при повреждении центральной нервной системы белок S-100 может выделяться из нейроглиальных клеток в спинномозговую жидкость и далее поступать в кровь вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера. Он

является универсальным маркером повреждения центральной нервной системы и может быть обнаружен у пациентов с повреждениями мозга разной этиологии, в том числе травматические повреждения или острые нарушения мозгового кровообращения. Нейродегенеративный процесс на ранних стадиях хронической ишемии мозга сопровождается закономерным увеличением сывороточной концентрации белков S-100 [16]. Установлено, что белку S-100 при физиологическом уровне характерна нейропротективная активность и, наоборот, нейротоксические свойства при высокой концентрации [12]. Антиноцицептивные эффекты белка S -100, изученные на экспериментальных моделях болевых синдромов, подтверждаются многочисленными литературными данными [71, 74, 139]. Кроме того, известен белок S-100 и своими противоопухолевыми свойствами [138, 202, 203, 215].

Публикации зарубежных авторов носят противоречивый характер о роли белка S-100 в качестве маркера для клинических и структурных изменений суставного хряща при болевых синдромах, вызванных остеоартритом крупных суставов [208]. В роли потенциального биомаркера был рассмотрен белок S-100 иностранными авторами при болевом синдроме у пациентов с острым аппендицитом [79]. Существуют работы, демонстрирующие участие данного биомаркера при кардиогенных болевых синдромах, однако полученные результаты не позволяют его использовать для ранней диагностики острой боли на фоне инфаркте миокарда [103, 125, 139, 156].

Экспериментальная модель нейропатической боли демонстрирует избыточную продукцию белков S-100, что предположительно связано с селективными нейтрофилами, способными функционировать от периферии к клеткам центральной нервной системы в условиях спинального поражения нервной ткани [150].

Таким образом, участие семейства белков S-100 в механизмах формирования боли носит противоречивый характер. Однако проведение

исследований в данном направлении открывают новые возможности в понимании патофизиологии болевого синдрома.

1.3.2. Мышечный фактор в патогенезе болевого синдрома. Основной фибриллярный белок миозин

Абсолютное большинство людей на протяжении жизни хотя бы раз, но испытывали боль в мышцах после травмы или чрезмерной физической нагрузки. Подобная боль обычно быстро и полностью проходит за несколько дней или недель вне зависимости от проводимого лечения. Однако в некоторых случаях мышечная боль сохраняется длительное время, чему способствует сенситизация нейронов, которая возникает на фоне хронического болевого расстройства и требует специального медицинского вмешательства [212]. Распространенность миогенной боли в настоящее время остается неизвестной, несмотря на активное многолетнее исследование миофасциальных болевых синдромов. Во время болевого синдрома в спине развивается спазм мускулатуры и ограничение подвижности в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, что на ранних этапах считается адаптивным процессом [230]. Сохранение болевого синдрома на протяжении 2-3 недель приводит к появлению в тонически напряженных мышечных волокнах участков дистрофии, что раздражает болевые рецепторы и пролонгирует мышечную боль [47]. По данным разных исследований, частота выявления миофасциальных триггерных зон среди пациентов с БНЧС, составляет от 30% до 90% [44]. Накапливается много данных, что неспецифическая хроническая боль в нижней части спины связана с дисфункцией и изменением структуры самих поясничных мышц [120]. Макроскопически мышечная дегенерация при болях в пояснице характеризуется уменьшением площади поперечного сечения и увеличением жировой инфильтрации. Кроме того, могут произойти и микроскопические изменения в распределении волокон. Проводимые исследования демонстрируют на фоне длительной боли в спине развитие

атрофии в многораздельных и полуостистых мышцах [80, 216, 137]. Триггерная точка (ТТ) обычно развивается вследствие механического повреждения или повторяющихся микротравм, нарушающих структуру, функцию миофибрилл и вызывающих боль и напряжение в мышце. По мере нарастания мышечного спазма происходит истощение мышечных мышц и повышение восприимчивости к активации дополнительных триггерных точек. В участках ТТ микроповреждения сопровождаются нарушением клеточной мембраны, с последующим высвобождением большого количества ионов кальция и разрушением белков цитоскелета, формируется спонтанная электрическая активность, что считается биохимической основой формирования триггерной точки [43]. В спазмированных волокнах развивается ишемия, дефицитный энергообмен, повышение кислотности, накопление ионов кальция и последующее саркомерное сокращение[9]. В результате комплекса метаболического стресса и нарушений микроциркуляции формируется устойчивую патологическую систему, связанную с высвобождением сенсibiliзирующих веществ (миокинов, провоспалительных цитокинов и нейротрансмиттеров), приводящих к клиническому проявлению ТТ – выраженному болевому синдрому [143].

Скелетная мышца представляет собой гетерогенную ткань, состоящую из волокон типов I и II, соотношение которых варьируется в зависимости от типа мышц. Некоторые из сократительных белков имеют разные изоформы в зависимости от типа волокна. Одним из них является миозин, который имеет различные тяжелые и легкие изоформы в зависимости от того, является ли тип волокна быстрым или медленным [178]. Миозин представляет собой идеальный маркер в качестве параметра для изучения и непосредственно связан с поражением мышечной ткани, поскольку из-за его высокой молекулярной массы его появление в крови может быть объяснено только поражением мышечного волокна. Быстрый миозин характерен только для быстрых скелетных мышц, в то время как медленный миозин характерен для скелетных и сердечной мышц. Уровень медленного миозина в крови был измерен еще Schiaffino и Reggiani [210]

и достигает максимума через 48 и 72 ч после поражения. Определение быстрых и медленных миозинов является полезным средством диагностики мышечных поражений, особенно тех, которые трудно обнаружить с помощью других процедур.

В литературе давно известно, что антимиозиновые аутоантитела появляются при нескольких сердечных заболеваниях, таких как миокардит, дилатационная кардиомиопатия, болезнь сердца Шагаса, болезнь Кавасаки, ревматическая лихорадка и при ишемии миокарда. Тем не менее, патогенная роль антимиозиновых аутоантител при заболевании сердца до конца не изучена [170, 172].

Все вышеизложенное натолкнуло на мысль об изучении мышечного фактора при БНЧС путем оценки уровня аутоантител к основному фибриллярному белку – миозину, что патогенетически обосновано и может иметь свою прогностическую значимость.

1.3.3. Роль дофаминергической системы в патофизиологии боли.

Аутоантитела к дофаминовым рецепторам

Дофаминовая система является уникальной среди модулирующих систем мозга в том смысле, что она имеет отдельные проекции на определенные области мозга, участвующие в двигательном поведении, познании и эмоциях. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что сбои в регуляторных дофаминовых системах, дисфункции дофаминового рецептора и транспортера медиатора играют основную роль в патофизиологии нервно-психических заболеваний, включая тревожное расстройство, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство в маниакальной или депрессивной фазе, шизофрении [67].

Тревога и депрессия часто сосуществуют у пациентов с хронической болью и препятствуют их способности работать, а также функционировать как

социально, так и физически [99]. Это также усложняет способность пациентов контролировать свою боль и, следовательно, влияет на качество их жизни. Обнаружено, что тревога присутствует у 35% людей с хронической болью по сравнению с 18% населения в целом. Распространенность депрессии в общей популяции также около 18%, тогда как среди пациентов с хронической болью, частота депрессии может достигать 58% [232].

Серотонин всегда традиционно считался медиатором, связанным с депрессией, основываясь на фармакологических исследованиях антидепрессантов, которые нацелены на серотониновую систему. Тем не менее, многие из симптомов в клинике депрессии, в частности ангедония и апатия - были более последовательно связаны с дисфункциями в дофаминовой системе [110]. Депрессия является фактором, который, как известно, влияет и на прогноз хронической боли в спине. Фактически, депрессия является одновременно фактором риска и следствием хронической боли. При сочетании боли в спине и депрессии, пациенты имеют более выраженные функциональные ограничения и намного медленнее восстанавливаются [222]. Наличие депрессивных симптомов также сильно связано с хронической усталостью или астенией, что усугубляет течение заболевания и пролонгирует нетрудоспособность [186]. Боль и депрессия потенцируют друг друга клинически, это может быть связано с различными зонами боли в коре головного мозга [104, 166].

Представление о том, что дофаминовая система участвует в регуляции боли, следует из наблюдения, что эндогенный дофамин в мезолимбической системе может вызывать анальгезию. В частности, повреждения в области вентрального сегмента приводят к повышенной чувствительности к боли, тогда как стимуляция в той же области вызывает анальгезию [147]. Действительно, изменения функции дофамина были задокументированы при нескольких хронических болевых расстройствах, включая фибромиалгию (Wood et al., 2009), синдром беспокойных ног (Cervenka et al., 2006), синдром глоссалгии и атипичной лицевой боли (Hagelberg et al., 2003). Хроническая боль ослабляет транспорт дофамина в

среднем мозге, о чем свидетельствует увеличение вызванного опиоидом выброса дофамина в вентральном стриатуме. Это позволяет предположить, что возникновение хронической боли ухудшает поведение, связанное с мотивацией. В дополнение к предполагаемой роли в ноцицепции, дофамин имеет непосредственное влияние на когнитивные функции [167]. Следовательно, можно предположить, что дофамин способен опосредовать когнитивные жалобы, о которых часто сообщают пациенты с болью (Williams et al., 2011).

Дофамин действует через дофаминовые рецепторы (DR1-DR5), чтобы регулировать локомоцию, мотивацию, удовольствие, внимание, когнитивные функции. Считается, что влияние стриатального дофамина на боль опосредуется дофаминовым рецептором второго типа (DR-2), потому что применение селективных агонистов DR-2 снижает, а антагонистов DR-2 усиливает болевые реакции на животных моделях постоянной боли [219]. Кроме того, было обнаружено, что развитие экспериментального хронического болевого состояния на животных моделях приводит к параллельному снижению как экспрессии DR-2, так и возбуждающего импульса в экспрессирующих DR-2 нейронах в прилежащем ядре [108].

Во время болевого синдрома были обнаружены более низкие величины высвобождения дофамина и, следовательно, увеличение активации рецепторов DR-2/DR-3 в вентральном стриатуме в образце с хронической болью [94]. Снижение экспрессии рецепторов дофамина в вентральном стриатуме у пациентов с болью по сравнению со здоровыми испытуемыми, вероятно связано с адаптивной активацией эндогенной опиоидной системы в миндалине. Имеются данные, что дофаминергический путь связан с положительными эмоциями, в том числе эйфорией и мотивацией, и, следовательно, положительные эмоции могут снижать ощущение боли [85]. В настоящее время в современной литературе не описано то, как можно добиться дофаминергической активации, кроме множества исследований, которые показали, что это можно сделать с помощью физических упражнений [142].

Таким образом, можно предполагать, что дофаминергическая система совместно с функцией эндогенной опиоидной системы вносят непосредственный вклад в сенсорные и аффективно-мотивационные компоненты болевого синдрома.

1.3.4. Белки миелиновой оболочки: основной и периферический белок миелина

Белковый компонент миелинового слоя необходим для всех аспектов функционирования периферических нервов, а его дефицит может привести к структурным и функциональным нарушениям. Повреждение миелиновой оболочки способствует появлению хронической невропатической боли, именуемой механической аллодинией. Основным белком миелина (ОБМ) является компонент миелиновой оболочки, синтезируемой клетками Шванна. После повреждения нерва, активированные протеазы расщепляет этот белок, и высвобожденные протеолитические фрагменты активируют проноцицептивный механизм [100, 160, 189]. Расщепление основного белка миелина имеет решающее значение для начала его алгического действия, хотя специфические клеточные и молекулярные механизмы действия этих алгических фрагментов ОБМ еще предстоит определить в будущих исследованиях, известно лишь, что наблюдается активация передачи сигналов PI3K через α M β 2 интегрин / CD11b в микроглии [217].

Так как эти пептидные фрагменты ОБМ обнаруживаются при нейродегенеративных заболеваниях, возникают предположения, что их вклад в механизм формирования невропатической боли будет проявляться в различных клинических болевых синдромах, возникающих не только вследствие травмы или сдавления периферического нерва [132]. Имеются зарегистрированные случаи с проноцицептивным высвобождением пептидного фрагмента ОБМ в отсутствие широко распространенной демиелинизации, что может способствовать

возникновению множества идиопатических невропатических болевых синдромов [160].

Периферический белок миелина (ПБМ или РМР-22) синтезируется клетками Шванна и является основным компонентом периферической нервной системы (ПНС). Присутствие ПБМ в клетках Шванна известно десятилетиями, и недавно было показано, что он участвует в липидном гомеостазе, при этом связывает и транспортирует жирные кислоты к мембранам клеток [65]. Как и другие миелиновые белки, экспрессия мРНК белка РМР-22 активно регулируется и коррелирует с выработкой миелина во время периодов миелинизации и дегенерации. Однако его точная роль во время де- и ремиелинизации еще не до конца выяснена [228]. Некоторые доступные результаты иммуногистохимии указывают на то, что большая часть ПБМ повышается на второй неделе после повреждения нервного волокна, в активных дегенерирующих участках волокон, где он может быть недоступен для своей регулирующей функции [220]. На сегодняшний день в общедоступной отечественной и зарубежной литературе данных о роли ПБМ в патогенезе болевого синдрома не встречалось.

1.3.5. N-метил-D-аспартатный рецептор и физиологические механизмы болевой чувствительности

Нейропатическая боль является изнурительным заболеванием, вызванным поражением соматосенсорной нервной системы. Считается, что N-метил-D-аспартатный рецептор (NMDA-R) играет важную роль в развитии этого болевого состояния. Доказательство эффективности ингибиторов NMDA-R в лечении нейропатической боли ограничено, причем неселективный антагонист NMDA-R кетамин является наиболее эффективным [168]. NMDA-рецепторы в периферических ноцицептивных волокнах могут участвовать в нейропатической боли в качестве посредника в процессе периферической сенситизации. Блокирование NMDA-R в спинном мозге различными антагонистами уменьшает

термическую гипералгезию, механическую гипералгезию и аллодинию у крыс с различными типами постоянной боли [244]. Антагонисты NMDA-R, применяемые системно или интратекально, значительно уменьшают болевые ощущения у пациентов с различными видами постоянной боли [197]. Было показано, что NMDA-рецепторы расположены на центральных и периферических терминалях первичного афферентного нейрона. Все субъединицы NMDA-R (NR1 и NR2A - D) экспрессируются в заднем роге спинного мозга [124]. Активация NMDA рецепторов увеличивает приток внутриклеточного Ca^{2+} , который в свою очередь активирует чувствительные к кальцию внутриклеточные ионные каналы, последние приводят к фосфорилированию NMDA-R и инициации длительного повышения возбудимости нейронов спинного мозга, т.е. запускается процесс, описанный как центральная сенситизация [245].

Улучшение понимания молекулярных и клеточных механизмов NMDA-рецепторов при невропатической боли дает надежду для разработки болеутоляющих средств, нацеленных на NMDA-рецепторы. Существует совокупное доказательство того, что NMDA-рецепторы играют важную роль в различных когнитивных функциях, поэтому очевидно нацеливание на NMDA-R для обезболивания и, как следствие, благоприятного влияния на когнитивную сферу.

В этой связи будущие исследования по изучению данного нейромедиатора и его рецептора крайне необходимы, но следует сосредоточиться на определенных маршрутах разработки обезболивающих средств с улучшенными терапевтическими индексами.

1.4. Возможная динамика развития боли в нижней части спины

Одним из наиболее важных направлений медицинской помощи являются результаты лечения пациентов, и часто эти результаты определяются не только клиническим диагнозом заболевания. Крофт и его коллеги утверждают, что

«прогноз может сформировать структуру, в которой клиницисты и исследователи собирают информацию», и иллюстрируют это многочисленными примерами прогностических факторов, являющихся основополагающими для принятия клинических решений [229]. Дело в том, что, большая часть БНЧС относится к категории неспецифических, и поэтому может быть лучше управляема именно в прогностической структуре. Неспецифическая БНЧС часто классифицируется как острая, подострая или хроническая с акцентом на длительность настоящего болевого эпизода [60, 50, 52]. Тем не менее, более двадцати лет назад было признано, что БНЧС нередко является эпизодическим состоянием, и люди, которые однажды перенесли БНЧС, также могут в будущем испытывать эпизоды боли в спине [237,238]. В такой ситуации ставится под сомнение концепция острого и хронического БНЧС, которая подразумевает варианты не связанных острых эпизодов, либо случаев хронической непрерывной боли. Кроме того, данная концепция не делает различий между недавним впервые возникшим острым приступом БНЧС и недавним обострением хронической БНЧС. Точно так же, эта классификация хронической БНЧС объединяет как людей с постоянной сильной болью, так и людей с легкой симптоматикой продолжительностью более трех месяцев. Использование острого и хронического болевого синдрома для классификации БНЧС подразумевает, что продолжительность боли является основным фактором дискриминации, что является чрезмерно упрощенным и ограничивающим [240].

Так как БНЧС часто представляет собой повторяющиеся эпизоды, то усредненный по населению срок БНЧС не отражает адекватно периоды боли, переживаемые людьми. В большинстве исследований сообщалось, что БНЧС быстро уменьшалась (от 12% до 84% от первоначального уровня, в среднем на 58%) в течение одного месяца, затем продолжает уменьшаться, хотя и медленнее, примерно до трех месяцев. От 68% до 86% тех, кто не выполнял трудовую деятельность из-за боли в спине, также восстановили работоспособность в течение одного месяца. В итоге абсолютное большинство пациентов

возвращаются на работу в течение года, но после этого периода выраженность боли и инвалидизация остаются почти неизменными [68,225]. Учитывая эти закономерности изменения боли с течением времени, прогноз БНЧС не может быть адекватно описан с точки зрения простого выздоровления или хронизации.

Впервые проведенный Dunn K.M. и коллегами, кластерный анализ продольных проспективных данных, выявил четыре отдельные группы пациентов с БНЧС. Пациенты 1 группы («постоянная легкая») имели стабильный, низкий уровень боли, вторая группа («выздоровление») была представлена пациентами с полным регрессом боли, пациенты группы 3 («тяжелая хроническая») испытывали постоянную сильную боль и у пациентов в группе 4 («колеблющаяся») боль варьировала от умеренного до высокого уровня [109]. Несмотря на то что, первичный эпизод боли в пояснице является недолгим и при этом у большинства пациентов наблюдается улучшение, в долгосрочной перспективе боль в спине часто носит постоянный характер у двух третей пациентов [78].

У некоторых людей никогда не бывает болей в пояснице, но у большинства из них она ощущается эпизодически или постоянно. Поэтому выделение на основании прогностических факторов подгрупп пациентов с острой неспецифической болью, имеющих высокий риск хронизации, является перспективным направлением и может помочь оптимизировать консервативную терапию. Для этого необходимы дальнейшие клинические исследования понимания каузальной связи лечебного эффекта и различных прогностических факторов. Следует также разработать индивидуальный подход к терапии и профилактике различных по прогнозу групп больных, что продиктовано высокой распространенностью острой неспецифической БНЧС. В качестве примера могут служить вторичные профилактические мероприятия у лиц с кратковременными болевыми эпизодами в спине.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика материала

В ходе исследования было изучено 102 пациента с острым неспецифическим (скелетно-мышечным) болевым синдромом в нижней части спины. Анализировались результаты комплексного неврологического, нейрофизиологического и иммунологического обследования трудоспособных пациентов, средний возраст испытуемых при этом составил $46,67 \pm 10,83$ лет. В зависимости от срока госпитализации испытуемые были разделены на две группы. Первая группа больных была представлена 54 (52,9%) пациентами с острой БНЧС, госпитализированными в неврологическое отделение с продолжительностью болевого синдрома менее 14 дней. Вторую группу – 48 (47,1%) больных – составили пациенты, у которых болевой синдром сохранялся больше двух недель.

Наблюдение за пациентами проводилось на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ, в неврологическом отделении ЛПУ г. Ставрополя. Все пациенты доставлялись в приемное отделение в сопровождении бригады скорой медицинской помощи с высокоинтенсивным болевым синдромом в нижней части спины. Для предварительной быстрой количественно-математической оценки выраженности боли в нижней части спины использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), которая позволяет субъективно оценить интенсивность болевого синдрома. Данная шкала, представляет собой горизонтальный или вертикальный отрезок длиной 10 см. На отрезке с интервалом в один сантиметр нанесены деления, каждое из которых переводилось в баллы (проценты). Начало шкалы соразмерно полному отсутствию болевого синдрома – 0 баллов (0%). Окончание шкалы – это максимальная невыносимая боль – 10 баллов (100%). Респонденту требовалось

отметить на этой линии балл, который бы соответствовал субъективной интенсивности его болевых ощущений, испытываемых им в данный момент.

Пациенты изучались в соответствии с разработанными критериями включения и исключения из исследования.

Критерии включения:

1. Мужчины и женщины с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины, представленным 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 иммуносупрессивную терапию.
8. Отказ пациента принимать участие в настоящем исследовании или подписывать форму информированного согласия.

Изучение пациентов проводилось в рамках клинических рекомендаций Российского общества по изучению боли (РОИБ) [39]. При сборе анамнеза у пациента с острой БНЧС при поступлении в отделение обязательно уточнялись следующие сведения:

- характер боли;
- длительность болевого эпизода;
- схема развития боли в период бодрствования и во время ночного сна;
- выраженность болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале;
- связь с физическими нагрузками;
- зависимость от положения тела или ходьбы;
- преимущественная локализация боли: поясничный отдел, крестцово-ягодичная область, одна или обе нижние конечности;
- наличие травматических повреждений спины в анамнезе;
- наличие аутоиммунных заболеваний;
- прием медикаментов (антикоагулянты, кортикостероиды и др.);
- не было ли психоэмоциональных стрессов накануне;
- наличие у пациента субъективных жалоб на сниженное настроение, и/или повышенную тревожность.

На основании полученной информации проводился отбор пациентов по группам для дальнейшего изучения или их исключение из исследования. Набор пациентов в группы исследования по половому признаку осуществлялся методом рандомизации.

Распределение пациентов по возрасту (согласно классификации ВОЗ) и полу сформированных групп сравнения представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Возрастная и половая характеристика пациентов с острой неспецифической БНЧС с учетом длительности боли (n = 102)

Пол \ Возраст	Молодой 18-44 лет	Средний 45-59 лет	Пожилой 60-70 лет	Итого
1 группа - продолжительность боли < 14 дней				
Мужчины	12 (44,4%)	8 (29,6%)	7 (25,9%)	27 (50%)
Женщины	11 (40,7%)	10 (41,7%)	6 (22,2%)	27 (50%)
Итого	23 (42,6%)	18 (33,3%)	13 (24,1%)	54 (100%)
2 группа - продолжительность боли ≥ 14 дней				
Мужчины	7 (30,4%)	12 (52,2%)	4 (17,4%)	23 (47,9%)
Женщины	9 (36%)	11 (44%)	5 (20%)	25 (52,1%)
Итого	16 (33,3%)	23 (47,9%)	9 (18,8%)	48 (100%)

На представленной таблице 1 показано, что острая неспецифическая БНЧС имеет равномерное распределение (без статистически значимых различий, $p > 0,05$) среди мужчин и женщин во всех возрастных группах, однако более свойственно лицам молодого и среднего возраста, что не противоречит современным представлениям об эпидемиологии боли в спине. Равнозначность по половозрастному составу позволила проводить сравнительный анализ сформированных групп.

Для пациентов с выраженной болью характерна высокая частота сопутствующих психоаффективных нарушений. В этой связи, при поступлении в отделение с пациентами проводилась разъяснительная беседа, так называемое «обучение пациента с болью»: нет причин для волнений; лечение будет эффективным, но для этого может потребоваться несколько недель или месяцев; высокая вероятность полного излечения, но рецидивы не исключены; следует сохранять обычную активность и избегать постельного режима.

2.2 Оценка степени выраженности заболевания

В настоящее время применяются многочисленные шкалы, оценивающие интенсивность болевого синдрома и степени нетрудоспособности, заполнение которых осуществляется самим пациентом. Наиболее распространенные шкалы для оценки болевого синдрома при дегенеративных заболеваниях позвоночника: опросник нарушения жизнедеятельности при поясничной боли Освестри ODQ (Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire) [116]; анкета нетрудоспособности Роланда-Морриса RMDQ [199]; шкала боли в спине Квебек QBPDQ (Quebec Back Pain Disability Scale) [227]; шкала оценки хронического болевого синдрома Вон Корф CPGQ (chronic pain grade questionnaire) [126]. Эти шкалы оценивают только клинические проявления боли в поясничном отделе позвоночника без учета связи с нозологией, что является их объективным недостатком.

Учитывая вышеизложенное, в исследовании применялась многопараметрическая шкала (МПШ) [25] для диагностирования степени тяжести дегенеративного заболевания (СВЗ) пояснично-крестцового отдела позвоночника (рисунок 1).

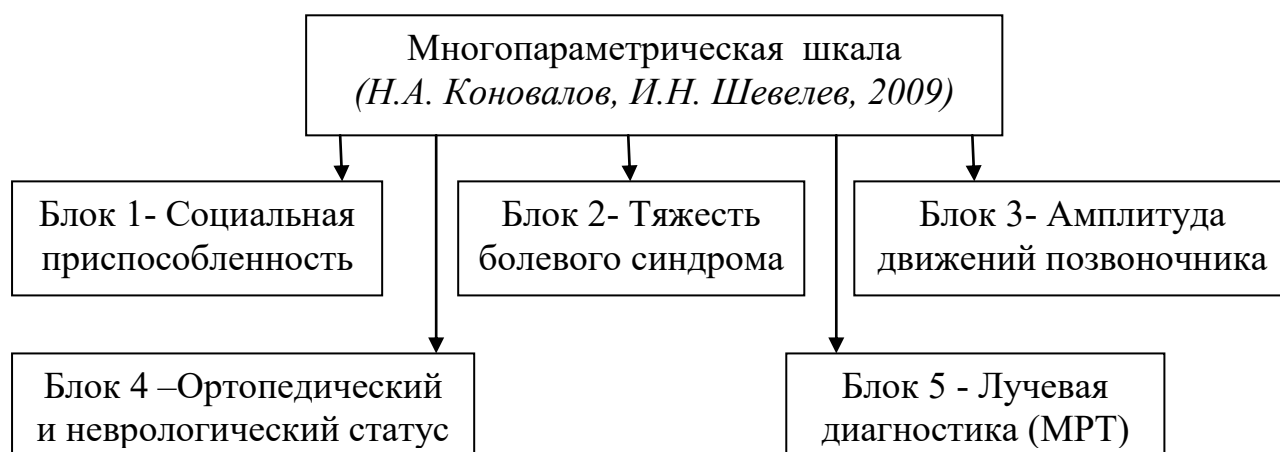


Рисунок 1 – Классификационная схема оценки степени выраженности заболевания

Как показано на рисунке 1, данная шкала представлена пятью блоками, часть из которых заполнялись непосредственно пациентами. Такой подход использовался с целью сосредоточения интереса на объективном мнении самих пациентов. Для этого субъективные жалобы пациентов переводились в объективные числовые показатели.

Блок 1 – Оценка социальной приспособленности

№		Ответ (балл)	
		Да (1)	Нет (0)
1	Вы пропускали работу по причине вашей болезни?		
2	Мешает ли боль работать на садовом участке?		
3	Мешает ли вам боль в спине работать по дому?		
4	Продолжаете ли вы заниматься своим хобби или увлечениями?		
5	Ходите ли вы в гости к друзьям, знакомым?		
6	Вы сократили длительность и частоту прогулок из-за боли в спине и ногах?		
7	Ощущаете ли вы напряжение в общении с родственниками из-за вашей болезни?		
8	Можете ли вы открыто говорить со своей женой (мужем) о своих проблемах, переживаниях?		
9	Зависите ли вы от жены (мужа), нуждаясь в его (ее) помощи?		
10	Мешает ли боль в спине сексуальным отношениям с женой (мужем)?		

Итоговая оценка: максимальное количество набранных баллов от 0 до 10.

Прилагаемая инструкция: на каждый вопрос необходимо поставить отметку в графе ответов: да или нет. Каждый ответ должен соответствовать состоянию дел и своему самочувствию на протяжении последней недели.

Блок 2 – Оценка тяжести болевого синдрома (Приложение А).

Прилагаемая инструкция: поставьте отметку в одном или нескольких из представленных вариантов, наиболее соответствующих точному ответу. При

ответе на вопросы, где по 10-ти балльной шкале необходимо определить интенсивность боли, обведите выбранную цифру. Тяжесть болевого синдрома соответствует сумме баллов всех ответов.

Последующие три блока МПШ: блок 3 – амплитуда движений позвоночника, опороспособность нижних конечностей и осевая выносливость позвоночника; блок 4 – оценка ортопедического и неврологического статуса (представлен в приложении В) и блок 5 – оценка данных лучевой диагностики заполнялись самим врачом. Раздел данных лучевой диагностики оценивался в соответствии с протоколом заключения исследования МРТ поясничного отдела позвоночника.

Блок 3 – Амплитуда движений позвоночника, опороспособность нижних конечностей и осевая выносливость позвоночника (приложение Б)

Амплитуда движений позвоночника оценивалась с помощью ориентировочного теста с наклоном туловища вперед. Для этого стоящему пациенту врач устанавливает пальцы руки на остистые отростки поясничных позвонков и просит больного максимально наклониться вперед, пытаясь коснуться пальцами пола. Как известно, в норме грудной и поясничный отделы позвоночника образуют плавную дугу, а пальцы врача, расположенные на позвоночнике, соответственно расходятся. Хороший наклон туловища вперед также указывает на нормальное сгибание в тазобедренном суставе. В случае снижения амплитуды движений в позвоночнике наклон осуществляется за счет сгибания в тазобедренных и коленных суставах. Разгибание в поясничном отделе незначительное и определялось врачом на глаз. Величина наклона назад в норме составляет около 20°.

Блок 5 – Оценка данных лучевой диагностики

Признак	Интерпретация	Баллы
Дегенерация межпозвонкового диска	☐ нет	0
	☐ есть	1
Стеноз позвоночного канала	☐ нет	0
	☐ латеральный	2
	☐ центральный	3
	☐ циркулярный	4
Грыжа диска (макс 15 =экструзия+секвестрация +миграция)	☐ нет	0
	☐ протрузия	2
	☐ экструзия	3
	☐ секвестрирование	5
	☐ миграция фрагмента	7

Итоговая оценка: баллы подсчитываются в зависимости от количества пораженных сегментов (при одном сегменте максимум 20 баллов, минимум 0 баллов).

В случае наличия поражения нескольких позвоночных сегментов баллы подсчитываются отдельно для каждого сегмента и затем суммируются (например, у одного больного есть протрузия диска L4-5 и экструзия диска L5-S1, сумма баллов = 3+4 = 7).

Из представленной ниже таблицы 2 заметно, что каждый из блоков МПШ при подсчете баллов вносит неодинаковый вклад в общий итоговый балл. При подсчете всех блоков максимально возможное количество баллов может составить 240.

Таблица 2 – Максимальное количество баллов по блокам шкалы

Блок шкалы	Максимальное количество баллов
Социальная адаптация	10
Оценка тяжести болевого синдрома	120
Амплитуда движений позвоночника	15
Оценка ортопедического и неврологического статуса	60
Оценка данных лучевой диагностики	40

Чем больше у больного жалоб, тем соответственно выше баллы по блокам шкалы и соответственно суммарный итоговый балл. Общая сумма баллов ($E_{\text{общ}}$) по шкале складывается из результатов по всем пяти блокам. В цифровом виде при поражении одного сегмента это представляется следующим образом:

$$E_{\text{общ}} = E_1 + E_2 + E_3 + E_4 + E_5$$

где E_1 - сумма баллов, набранных в первом блоке;

E_2 - сумма баллов, набранных во втором блоке;

E_3 - сумма баллов, набранных в третьем блоке;

E_4 - сумма баллов, набранных в четвертом блоке;

E_5 - сумма баллов, набранных в пятом блоке.

Следовательно, определение степени выраженности дегенеративного заболевания (СВЗ) пояснично-крестцового отдела позвоночника базируется на том, что удельный вес каждого из блоков шкалы в процентном отношении максимально составляет 20%. Таким образом, сумма полученных по шкале баллов описывается следующей формулой:

$$\text{СВЗ (\%)} = (E_1/10 + E_2/120 + E_3/15 + E_4/60 + E_5/20(n+1)) \cdot 20$$

где E_1 - сумма баллов, набранных в первом блоке

E_2 - сумма баллов, набранных во втором блоке

E_3 - сумма баллов, набранных в третьем блоке

E_4 - сумма баллов, набранных в четвертом блоке

E_5 - сумма баллов, набранных в пятом блоке

n - число пораженных позвоночных сегментов

Принято выделять 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%.

2.3. Клинико - психологическое обследование

Шкала депрессии Гамильтона

Шкала депрессии Гамильтона была разработана в 1959, представлена психиатрическому сообществу в 1960 году [130] и в значительной степени остается доминирующим инструментом в оценке тяжести депрессии. Вопросы шкалы касаются состояния пациента в течение последних нескольких дней. Суммарный балл оценивался по первым семнадцати пунктам (настроение, работа, социальная изоляция, половая дисфункция, диспептические расстройства, изменение веса, нарушение сна, общие соматические симптомы, суицидальная наклонность, тревога, ипохондрия, заторможенность, возбуждение и отношение к заболеванию).

По полученным результатам рассматривались следующие градации:

1. Норма 0-7 баллов.
2. Легкое депрессивное расстройство 8-13 баллов.
3. Депрессивное расстройство средней степени тяжести 14-18 баллов.
4. Депрессивное расстройство тяжелой степени 19-22 баллов.
5. Депрессия крайне тяжелой степени тяжести - более 23 баллов.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith в 1983 г. [247] и используется для оценки психологического дистресса у непсихиатрических пациентов. HADS состоит из 14 пунктов, семь пунктов для субшкалы тревоги и семь для субшкалы депрессии. HADS-тревога фокусируется в основном на симптомах генерализованного тревожного расстройства, а HADS-депрессия фокусируется на ангедонии. Каждый пункт

оценивается по шкале ответов с четырьмя альтернативами в диапазоне от 0 до 3. При оценке результатов суммировались баллы по каждой части в отдельности:

1. 0-7 баллов отсутствие симптомов тревоги и депрессии.
2. 8-10 баллов субклинически выраженная тревога /депрессия.
3. 11 баллов и выше клинически выраженная тревога / депрессия.

Оценка риска хронификации боли в спине

Разработанная скрининговая Start Back Screening Toll (SBST) шкала включает 9 пунктов: иррадиация боли, коморбидность, трудоспособность, избегательное поведение, тревога, катастрофизация, депрессия и общее состояние. Последние 5 пунктов были определены как психосоциальная подшкала. Согласно рисунку 2, пациенты с оценкой 0-3 были классифицированы как лица с низким риском, а пациенты с оценкой 4 или 5 по психосоциальной шкале были отнесены к группе высокого риска. Остальные были отнесены к категории среднего риска хронификации боли в спине [64].

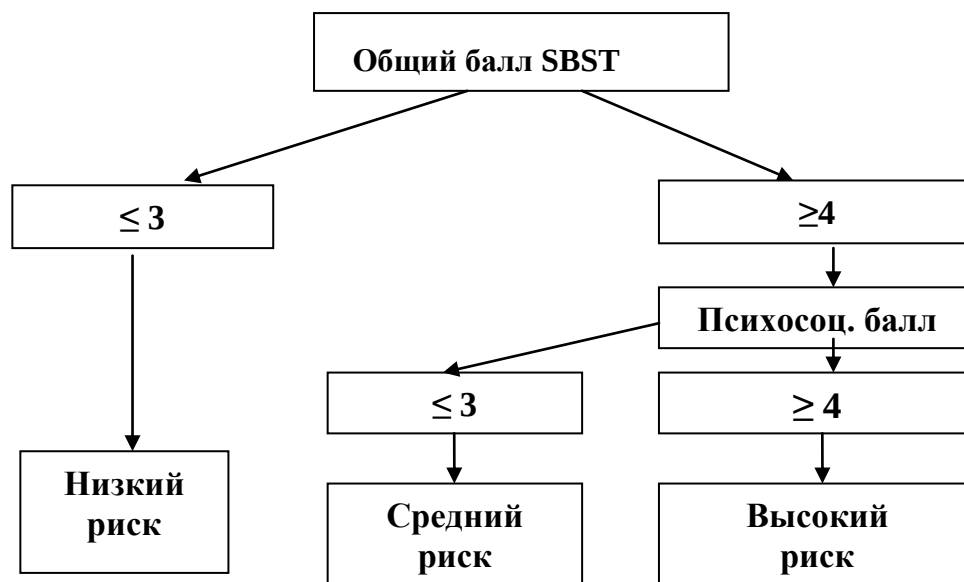


Рисунок 2 – Схематическая оценка риска хронизации болевого синдрома по шкале Start Back Screening Toll

Согласно существующим рекомендациям по лечению, группа низкого риска должна получать незначительное внимание со стороны медицинских работников, и для этих пациентов рекомендуются стратегии самоуправления болевым синдромом. Группе среднего риска должна быть предложено физиотерапевтическое лечение, а для группы высокого риска рекомендуются более обоснованные психологические и медикаментозные вмешательства [164].

2.4 Оценка результатов консервативного лечения

The Low-Back Outcome Scale

Шкала исходов заболеваний пояснично-крестцовой области (The Low-Back Outcome Scale, LBOS) была опубликована в 1992 г [128]. Это анкета из 13 пунктов, которая включает систематизированные вопросы о текущей боли, трудоспособности, повседневной активности, занятий спортом, необходимости продолжения лечения, употребления анальгетиков, половой жизни. По данным анкетирования выделяются следующие исходы заболеваний пояснично-крестцовой области: «отличный», «хороший», «удовлетворительный» и «неудовлетворительный». Итоговый балл получается путем суммирования баллов по каждому пункту и колеблется от 0 до 75, при этом более низкие значения соответствуют большей инвалидизации. Шкала LBOS позволяет оценить исход болевого синдрома в спине с широким охватом многих аспектов жизнедеятельности пациента.

2.5. Нейрофизиологическое обследование. Поверхностная электромиография

Наряду с клиническими и нейровизуализационными методами диагностики боли в нижней части спины применяются нейрофизиологические методики, в частности электромиография [57]. При помощи поверхностных электродов

(ПЭМГ) изучалась электромиографическая активация паравертебральной мускулатуры на поясничном уровне. Оценивалась амплитуда биоэлектрической активности мышц, разгибающей позвоночник (*Musculus erector spinae*), на уровне III поясничного позвонка с обеих сторон в положении стоя, под углом наклона вперед до 30 градусов и при полном сгибании во время наклона более 40 градусов. Для этого каждый пациент во время исследования был ознакомлен со следующими движениями тела перед установкой электродов: встал вертикально с последующим медленным наклоном до появления боли (положение сгибания до 30 градусов), затем удержание в точке максимально возможного сгибания в течение 5 секунд (полная флексия более 40 градусов), после этого разгибание до вертикального положения.

Как известно, у пациентов с хронической болью в спине при наклоне туловища вперед не наблюдается расслабление паравертебральных мышц. Данный феномен получил название «флексия-релаксация», и в норме наблюдается только при наклоне вперед на угол около 40°. Нами изучался параметр средней амплитуды миоэлектрической активности мышцы разгибающей позвоночника, определялось наличие данного феномена «флексии-релаксации» среди пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом.

Исследование проводилось на базе кафедр неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики СтГМУ, для этого использовался прибор: Нейромиоанализатор НМА-4-01 «Нейромиан» для ЭМГ и ВП исследований (ООО научно-производственно-конструкторская фирма «Медиком МТД» г. Таганрог). Проводили поверхностную электромиографию в утренние часы в специальном изолированном помещении с комфортной температурой воздуха 23-26.°С. Соблюдались одинаковые условия исследования для всех больных. Проводилось ЭМГ исследование с применением поверхностных электродов стандартных накожных электродов 5x10 мм с межэлектродным расстоянием 20 мм. Прилагаемые прибором интегральные таблицы компактно отображают

количество и результаты проведенных тестов, что позволяет врачу определить необходимость проведения и выбор типа дальнейших тестов.

Режим поверхностной ЭМГ - экспресс позволяет оперативно исследовать большое число мышц с применением различных нагрузок. Неинвазивный метод ПЭМГ представляется очень удобным как для пациентов, так и для исследователей, позволяя анализировать активность поясничных мышц в различных лабораторных исследованиях и клинических испытаниях.

2.6 Иммунологические исследования

Определяли содержание в плазме крови IgG аутоантител (мкг/мл) к основному белку миелина (ОБМ), периферическому миелину (ПБМ), белку S-100, белку миозину, к дофаминовому рецептору второго типа (DR-2) и NMDA-рецептору (GluN2A – субъединица). Изучение сывороточных аутоантител осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dyplex Technologies, США), применялся стандартный метод иммуноферментного количественного определения IgG антител в сыворотке крови с помощью различных иммуноглобулиновых реагентов в калибровочной системе. Определение аутоантител в сыворотке проводилось с помощью тест-систем разработанных в ООО НПО «Иммунотэкс» (Россия, Ставрополь). Исследование выполнялось в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополь. Данная методика базируется на иммунологической реакции между антителами в сыворотке больного и соответствующими антигенами. Были использованы человеческие рекомбинантные антигены: основной белок миелина MBP 96, МНС (NOQ7.5.4D) тяжелая цепь миозина, глутаматный рецептор N-Methyl-D-Aspartate 2A (GluN2A), дофаминовый D2-рецептор (DRD2) и S100 Calcium Binding Protein A1, производитель Cloud-Clone Corp. США. Антигены иммобилизовались на поверхности лунок пластикового планшета с последующим выявлением образовавшегося иммунного комплекса с помощью

пероксидазного конъюгата МКАТ к иммуноглобулину IgG человека. По изменению окраски хромогенной смеси оценивали ферментативную активность. Результаты анализа регистрировались при помощи фотометра вертикального сканирования при длине волны 450 нм. Нормальные показатели уровня IgG аутоантител к белку S-100, к NMDA – рецепторам, белку миозину, к дофаминовым рецепторам второго типа рассматривались в пределах до 10 мкг/мл., а уровни аутоантител к основному и периферическому миелину – до 30 мкг/мл. (ранее значения были установлены при обследовании 100 здоровых доноров).

Повышение концентрации аутоантител указывает на нейродегенеративные и демиелинизационные процессы в нервной ткани, возникающие вследствие различных патологических процессов, в том числе и аутоиммунных реакций.

2.7 Статистическая обработка результатов

С использованием методов вариационной статистики проводился статистический анализ и оценка достоверности полученных результатов исследования [28, 37]. Данные обрабатывались в программах MS Excel ® 2007-2013, программа статистической обработки IBM SPSS Statistics for Windows v.26.0 ® SPSS Ink. (Chicago, IL. USA), позволившие проводить однофакторный дисперсионный и дискриминационный анализы. Предварительно каждая выборка определялась на соответствие закону нормального распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова или Шапиро-Уилка. Для представления данных, имеющих нормальное распределение, использовалось среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). При описании ненормально распределенных показателей использовалась медиана и интерквартильный размах Me (25-ый и 75-ый процентиля). С использованием критерия Стьюдента (t) оценивали равенство средних значений двух независимых групп с нормально распределенными данными. Для оценки достоверности различий между процентными долями двух

выборок, в которых зарегистрирован интересующий признак, применялся метод χ^2 -углового преобразования Фишера. При сравнении двух групп качественных признаков использовался U – критерий Манна-Уитни, нулевая гипотеза отклонялась при получении достоверных различий. При сравнении более двух совокупностей качественных признаков рассчитывали H – критерий Краскела-Уоллиса. Связи показателей в группах между ранговыми переменными оценивали с использованием корреляции (r) Спирмена. Оценка силы корреляционной связи проводилась по общепринятым градациям: менее 0,3 – слабая корреляционная связь; от 0,3 до 0,7 – умеренная; 0,7 и более – сильная. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3: КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

3.1 Клинические особенности обследованных больных с неспецифической болью в нижней части спины

В соответствии с общепринятой классификацией исследовано 102 пациента с острой неспецифической БНЧС, как правило, связанной с дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника и дальнейшим вовлечением в мышечно-связочного аппарата. У всех поступающих была отмечена высокая степень выраженности боли по ВАШ $9,28 \pm 1,05$ баллов, что обосновывало соответствующее болевое поведение. У 78 (76,5%) больных имелись клинические проявления люмбалгии с локализацией боли в нижней части спины между верхней границей двенадцатой пары ребер и ягодичными складками. В свою очередь, 24 (23,5%) пациента указывали на иррадиацию боли в одну или обе нижние конечности в рамках клинической люмбоишиалгии. Анамнестически все исследуемые пациенты указывали либо вовсе на отсутствие боли в нижней части спины, либо отмечали эпизоды боли, но с продолжительностью, не превышающей 6 недель.

Среди причин, приводящих к формированию болевого феномена, наиболее часто пациентами описывались пережитые накануне психоэмоциональные стрессы и избыточная физическая нагрузка, в меньшей степени в результате переохлаждения или вовсе на фоне благополучия (рисунок 3). У 21 (20,6%) пациента встречалось сочетание двух различных факторов. Учитывая характер провоцирующих факторов, абсолютное большинство пациентов 86 (84,3%) обращались за помощью именно в вечернее и ночное время суток.



Рисунок 3 – Частота встречаемости основных факторов, провоцирующих развитие болевого синдрома

Выявлено, что более половины 53,7% больных связывают настоящее обострение болевого синдрома с психоэмоциональными стрессами, что указывает на обязательную аффективную составляющую болевого синдрома.

Принципиальное значение имела информация касательно продолжительности настоящего обострения после воздействия провоцирующих факторов (или отсутствия таковых), а также проводимые мероприятия на догоспитальном этапе. Сроки поступления пациентов в стационар в зависимости от времени начала болевого эпизода представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Период поступления больных с болевым синдромом в неврологическое отделение (n = 102)

Длительность боли	Количество пациентов	
	Абс.	%
1-2 день	15	14,7
3-7 дней	28	27,5
8-13 дней	11	10,8
14-28 дней	35	34,3
Более 28 дней	13	12,7

По данным таблицы 3 видно, что 43 (42,2%) больных госпитализировались в первую неделю с момента начала болевого синдрома при не эффективности амбулаторного лечения. Наряду с этим, 48 (47,1%) больных госпитализировано также при продолжительности обострения более 2-4 недель. Поэтому в нашем исследовании все пациенты были распределены в зависимости от длительности болевого эпизода на 2 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.

В качестве примера приводим два клинических случая с типичной симптоматикой острого болевого синдрома в зависимости от длительности болевого эпизода. Исследовательские мероприятия выполнялись по строгой схеме, начиная с изучения особенностей боли в условиях приемного отделения и заканчивая оценкой результатов лечения перед выпиской из неврологического отделения.

Клинический случай 1 (типичный пациент 1-ой группы с длительностью боли менее 14 дней).

Выписка из истории болезни № 18048 пациентки С., 28 лет.

Больная обратилась с жалобами на выраженную боль и ограничение объема активных движений в поясничном отделе позвоночника, заметно усиливающуюся при активных движениях.

Анамнез заболевания: боли в спине отмечает на протяжении последних 3-х дней, за медицинской помощью не обращалась, принимала самостоятельно НПВП. Учитывая сохраняющийся болевой синдром в экстренном порядке доставлена бригадой СМП, госпитализирована в неврологическое отделение.

Анамнез жизни: вич, туберкулез, корь, вирусные гепатиты - отрицает. Среди перенесенных заболеваний: детские инфекции. Другую соматическую патологию и хронические заболевания отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективный осмотр: общее состояние больной относительно удовлетворительное на фоне алгических проявлений. Кожные покровы и видимые слизистые без особенностей. Дыхание над легкими везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 115/75 мм. рт. ст. Пульс 74 в мин., удовлетворительных свойств. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления самостоятельные, без особенностей. Поза и походка анталгические. Отмечена локальная болезненность при пальпации на уровне L4-S1. Умеренный дефанс длинных мышц спины.

Неврологический статус: сознание ясное. Ориентирована в пространстве и во времени. Эмоциональный фон ровный. ЧМН: без особенностей. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук D=S живые, с ног D=S, сохранены. Убедительных чувствительных расстройств нет. Координаторные пробы: ПНП удовлетворительно. В позе Ромберга не исследовалась на фоне анталгических проявлений.

Дежурным неврологом выставлен *клинический диагноз:*

Дорсопатия. Поясничный остеохондроз. Острая вертеброгенная люмбалгия: выраженный болевой и мышечно-тонический синдром.

Проведенное дополнительное обследование:

1 день стационарного лечения

Риск хронификации болевого синдрома (SBST): общий балл-3, психосоциальный-1: низкий риск.

Оценка параметров болевого синдрома:

Блок 1 – Социальная адаптация - 5 баллов

Блок 2 – Тяжесть болевого синдрома - 45 баллов

Блок 3 – Амплитуда движений позвоночника, опороспособность нижних конечностей и осевая выносливость позвоночника- 4 баллов

Блок 4 – Ортопедический и неврологический статус- 7 баллов

Блок 5 – Данные лучевой диагностики-7 баллов.

Степень выраженности заболевания (СВЗ) = 46,2% (3 тяжелая степень)

Оценка психоэмоционального состояния:

Шкала депрессии Гамильтона (HDRS): 6 баллов – норма.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS: 8 баллов - субклиническая тревога, 6 баллов – норма.

2 день стационарного лечения

МРТ поясничного отдела позвоночника: МР-признаки остеохондроза, деформирующего спондилеза 1-2 ст. Протрузия диска L4-L5. Срединная грыжа L5-S1.

Результаты поверхностной электромиографии мышц, разгибающих позвоночник (m. Erector spinae):

	L3- (вертикально)	L3- наклон (до 30°)	L3- полная флексия (более 40°)
Амплитуда ответа.	201 мкВ	125 мкВ	130 мкВ

Протокол иммунологических исследований:

АТ к S-100 (N до 10,0)	АТ к DR-2 (N до 10,0)	АТ к NMDA (N до 10,0)	АТ к миозину (N до 10,0)	АТ к ОБМ (N до 30,0)	АТ к ПБМ (N до 30,0)
11 мкг/мл	8,35 мкг/мл	5,4 мкг/мл	13,8 мкг/мл	20,3 мкг/мл	5,7 мкг/мл

Последний день стационарного лечения

Исход проведенного лечения (LBOS) - 65 балла – «отличный»

Клинический случай 2 (типичный пациент 2-ой группы с болью сохраняющейся более 14 дней).

Выписка из истории болезни № 14949 пациентки Р., 48 лет. Больная обратилась с жалобами на выраженную боль и ограничение объема активных движений в

поясничном отделе позвоночника с иррадиацией боли по переднебоковой поверхности левой ноги.

Анамнез заболевания: боль в спине беспокоит в течение 15 дней после физической нагрузки, лечилась амбулаторно (выполнялась R-фия - без костно-деструктивной патологии) под контролем врача поликлиники, принимала НПВП, поливитамины, миорелаксанты - без ощутимого эффекта. Учитывая сохраняющийся болевой синдром в экстренном порядке доставлена бригадой СМП, госпитализирована в неврологическое отделение.

Анамнез жизни: вич, туберкулез, вирусные гепатиты - отрицает. Перенесенные заболевания: детские инфекции. Другую соматическую патологию и хронические заболевания отрицает. Аллергоанамнез не отягощен.

Объективный осмотр: общее состояние больной относительно удовлетворительное, обусловлено выраженной болью. Кожные покровы, видимые слизистые физиологической окраски. Дыхание над легкими везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД 110/80 мм. рт. ст. Пульс 68 в мин., удовлетворительных свойств. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Физиологические отправления самостоятельные, контролирует. Поза анталгическая, из-за боли самостоятельно не ходит, ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника, Отмечена локальная болезненность при пальпации на уровне L2-L5. Умеренный дефанс мышц поясницы.

Неврологический статус: сознание ясное, адекватна, ориентирована в пространстве и во времени. Глазные щели D=S, движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция сохранена. Нистагма нет. Лицо симметрично. Язык без девиации. Рефлексы орального автоматизма отрицательные. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук D=S живые, с ног D=S, сохранены. Убедительных чувствительных расстройств нет. Координаторные пробы: выполняет ПНП удовлетворительно. В позе Ромберга не исследовалась на фоне анталгических проявлений. Эмоциональная и вегетативная лабильность.

Дежурным неврологом выставлен *клинический диагноз*:

Дорсопатия. Поясничный остеохондроз. Острая вертеброгенная левосторонняя люмбоишиалгия: выраженный болевой и мышечно-тонический синдром.

Проведенное нами дополнительное обследование:

1 день стационарного лечения

Риск хронификации болевого синдрома (SBST): общий балл-7, психосоциальный-4: высокий риск.

Оценка параметров болевого синдрома:

Блок 1 – Социальная адаптация - 7 баллов

Блок 2 – Тяжесть болевого синдрома - 98 баллов

Блок 3 – Амплитуда движений позвоночника, опороспособность нижних конечностей и осевая выносливость позвоночника- 10 баллов

Блок 4 – Ортопедический и неврологический статус- 19 баллов

Блок 5 – Данные лучевой диагностики-11 баллов.

Степень выраженности заболевания (CB3) = 94,13% (4 ст.- крайне тяжелая)

Оценка психоэмоционального состояния:

Шкала депрессии Гамильтона (HDRS): 12 баллов - легкое депрессивное расстройство.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS): 10 баллов - субклиническая тревога, 11-клинически выраженная депрессия.

2 день стационарного лечения

МРТ поясничного отдела позвоночника: МР-признаки межпозвонкового остеохондроза. Небольшие задние диффузные протрузии дисков L2-L3, L3-L4. Медианная экструзия диска L5-S1 с явлениями относительного стеноза позвоночного канала на этом уровне.

Результаты поверхностной электромиографии мышц, разгибающих позвоночник (m. Erector spinae):

	L3- (вертикально)	L3- наклон (до 30°)	L3- полная флексия (более 40°)
Амплитуда ответа	207 мкВ	132 мкВ	146 мкВ

Протокол иммунологических исследований:

АТ к S-100 (N до 10,0)	АТ к DR-2 (N до 10,0)	АТ к NMDA (N до 10,0)	АТ к миозину (N до 10,0)	АТ к ОБМ (N до 30,0)	АТ к ПБМ (N до 30,0)
21,68 мкг/мл	25,35 мкг/мл	5,4 мкг/мл	15,8 мкг/мл	2,53 мкг/мл	9,09 мкг/мл

Последний день стационарного лечения

Исход проведенного лечения (LBOS) - 34 балла - удовлетворительный.

Выраженная боль в спине заставляет пациентов использовать все известные им способы обезболивания от обращения в первичное (амбулаторное) звено, до применения нетрадиционных методик. Некоторые пациенты вовсе отказывается от лечения, рассчитывая на скорое самоизлечение. Тем не менее, сохранение интенсивности боли на прежнем высоком уровне вынуждает больных обращаться в неврологический стационар.

Проводимые при этом пациентами обобщенные мероприятия на догоспитальном этапе отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Догоспитальная терапия пациентов с учетом длительности болевого синдрома (n = 102)

Характер лечения	1 группа- длительность боли < 14 дней (n = 54)	2 группа- длительность боли ≥ 14 дней (n = 48)	φ	p
	Абс. (%)	Абс. (%)		
Медикаментозная амбулаторная терапия (НПВП, миорелаксанты, поливитамины)	33(61,1)	35(72,9)	1,27	0,102
Немедикаментозная терапия (ФТЛ, массаж, МТ)	6 (11,1)	8(16,7)	0,814	0,208
Отсутствие лечебных мероприятий	15 (27,8)	5(10,4)	2,283	0,011

При анализе данных, представленных в таблице 4, следует отметить, что пациенты 1 группы статистически значимо ($p = 0,011$) реже обращались за медицинской помощью и до госпитализации зачастую занимались самолечением. В свою очередь, значимых различий в применении лекарственной терапии и немедикаментозных методов лечения в сравниваемых группах не выявлено ($p = 0,102$ и $p = 0,208$ соответственно).

В этой связи, сам факт госпитализации пациентов в неврологическое отделение указывает о малой эффективности амбулаторного лечения, недостаточной преемственности терапии, распространённости самолечения, что неизбежно повышает риск хронификации болевого синдрома.

Объективную оценку риска хронификации болевого синдрома проводили по данным шкалы Start Back Screening Toll (SBST). Результаты анализа рисков хронификации болевого синдрома в группах сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Риск хронификации болевого синдрома по SBST с учетом длительности болевого эпизода ($n = 102$)

Риск хронификации боли	1 группа длительность боли < 14 дней ($n = 54$)	2 группа длительность боли ≥ 14 дней ($n = 48$)	φ	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 5, установлено, что с длительностью болевого синдрома возрастал и риск его хронификации (преимущественно за счет повышения психосоциального балла с $2,91 \pm 0,2$ до $4 \pm 0,12$ по 1-ой и 2-ой группе соответственно). При длительности болевого синдрома более 14 дней статистически значимо преобладали пациенты с высоким риском хронификации боли ($p = 0,01$). Среди пациентов второй группы лиц с низким риском хронификации не встречалось. Установленное повышение

психосоциального балла демонстрирует высокую роль психологических факторов, увеличивающих риск хронификации боли.

Всем обследуемым пациентам в исследовании за период стационарного лечения проводилась магнитно-резонансная томография поясничного отдела позвоночника. 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 $1,72 \pm 0,11$.

На рисунке 4 представлена частота выявленных уровней дегенеративно-дистрофического поражения у всех исследуемых больных с острым неспецифическим болевым синдромом.

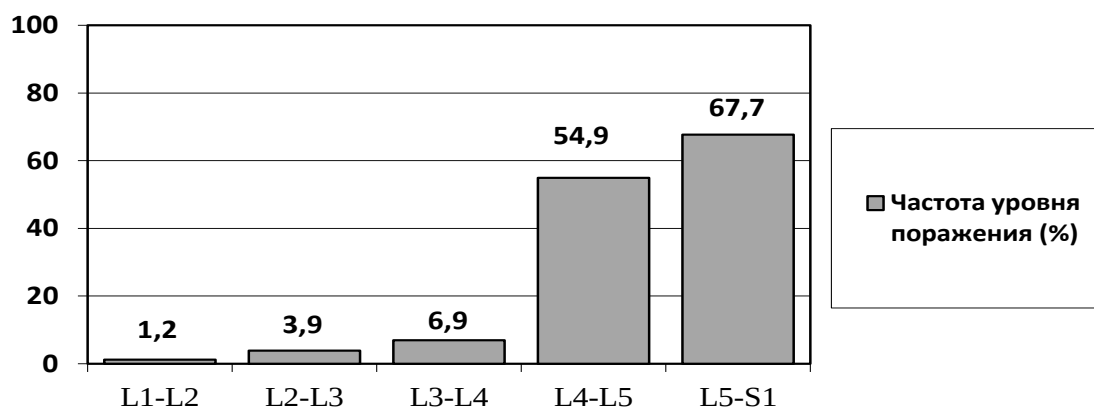


Рисунок 4 – Частота выявления пораженных сегментов на различных уровнях в поясничном отделе позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии

По рисунку 4 видно, что чаще всего дегенеративно-дистрофический процесс определялся на уровне L5-S1 у 69 (67,7%) пациентов, реже на уровне L4-L5 – 56 (54,9%), а другие уровни поражения выявлялись у 12% больных.

Подобное распределение имеет свою взаимосвязь с анатомо-физиологическими особенностями позвоночного столба на поясничном уровне.

Боль является субъективным ощущением, объективизация которого является одной из трудноразрешимых проблем в клинической практике врачей различных специальностей. Нами был использован специальный опросник оценки боли, который позволил получить комплексную информацию о болевых ощущениях больного, и обеспечил целенаправленный и структурированный диалог между пациентом и врачом. Средние показатели выраженности болевого синдрома и соответствующие морфологические изменения поясничного отдела позвоночника по результатам анкетирования и изучения протоколов нейровизуализации представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Интенсивность болевого синдрома и данные лучевой диагностики с учетом продолжительности острой неспецифической БНЧС по результатам МПШ (n = 102)

Блок шкалы	1 группа болевого эпизод < 14 дней (n = 54)	2 группа болевого эпизод ≥ 14 дней (n = 48)	t-критерий	p
	M±SD	M±SD		
Блок 2. Оценка тяжести болевого синдрома (баллы)	68,89±15,2	71,54±17,8	0,81	0,419
Блок 5. Оценка данных лучевой диагностики (баллы)	6,89±3	6,4±2,7	0,93	0,355

По данным из таблицы 6, средний балл тяжести боли среди пациентов 2-ой группы указывает на более выраженный болевой синдром, однако различия оказались статистически незначимыми (p = 0,419). Также не было выявлено значимых различий в группах по данным МРТ поясничного отдела позвоночника (p = 0,355). Следовательно, сравниваемые группы носили сопоставимый характер по субъективной выраженности боли и нейровизуализационным данным.

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 ($r = 0,261$, $p = 0,073$). Несмотря на обнаруженную слабую корреляцию, интерпретация этих данных требует осторожности и, по нашему мнению, для получения более убедительных результатов необходимо провести подобное нейровизуализационное исследование в расширенной выборке, в различных возрастных группах и в динамике у одних и тех же обследуемых. Дегенеративно-дистрофические изменения поясничного отдела позвоночника по данным МРТ выявлялись у всех обследуемых с острой неспецифической БНЧС, но каких-либо ассоциаций боли и дегенеративных изменений в конкретных структурах поясничного отдела позвоночника (диск, фасеточный сустав или межпозвонковое отверстие) не определялось. Поэтому объективизировать боль у данных пациентов с острой неспецифической БНЧС на основании результатов МРТ не представилось возможным.

Кроме того, не удалось установить значимых корреляционных связей между дегенеративно-дистрофическими изменениями поясничного отдела позвоночника и исходом заболевания пациентов с острой БНЧС. Так при болевом синдроме продолжительностью менее 14 дней коэффициент корреляции Спирмена составил $r = 0,055$ при $p = 0,582$, а среди испытуемых второй группы, госпитализированных после 14 дней сохраняющейся боли – $r = 0,162$ при $p = 0,104$.

Результаты расчетов степени выраженности заболевания и их сравнительная характеристика с учетом длительности болевого эпизода показана в таблице 7.

Таблица 7 – Степень выраженности дегенеративного заболевания пояснично-крестцового отдела позвоночника с учетом длительности боли (n = 102)

СВЗ	1 группа длительность боли < 14 дней (n = 54)	2 группа длительность боли ≥ 14 дней (n = 48)	φ	p
	Абс.(%)	Абс.(%)		
Легкая	0	0	–	–
Средняя	8 (14,8)	2 (4,2)	1,911	0,028
Тяжелая	18 (33,3)	26 (54,2)	2,134	0,016
Крайне тяжелая	28 (51,9)	20 (41,7)	1,031	0,151

Следует отметить высокую частоту пациентов с тяжелой и крайней тяжелой степенью выраженности заболевания в обеих группах. Пациенты со средней степенью заболевания доминировали среди пациентов 1-ой группы (p = 0,028). Тогда как во второй группе выявлено более половины 26 (54,2%) пациентов с тяжелой степенью заболевания (p = 0,016). Статистически значимых отличий в распространенности крайне тяжелой степени заболевания в сравниваемых группах установлено не было (p = 0,151).

Среди всех госпитализированных пациентов не было лиц с легкой степенью выраженности заболевания. Это говорит, прежде всего, о нетрудоспособности, высокой интенсивности болевого синдрома и нарушенной социальной адаптации, которая вынуждает пациентов обращаться за стационарной помощью.

Таким образом, острый неспецифический болевой синдром в нижней части затрагивает в равной степени, как мужчин, так и женщин, зачастую лиц молодого и среднего возраста, что обуславливает социально-экономические последствия. Наряду с неадекватной физической нагрузкой, среди провоцирующих боль факторов, доминирующее положение занимают психоэмоциональные стрессы. Отмечена малая эффективность амбулаторного лечения и, как следствие, высокий процент больных, госпитализированных в отделение. Несвоевременное лечение и длительно протекающий болевой

синдром неминуемо способствуют повышению рисков хронизации боли. При этом полученные результаты нейровизуализации не позволяют убедительно выявить структурно-морфологическую причину болевого синдрома, но, безусловно, создают предпосылки для его формирования. Среди стационарных больных фактически не встречаются лица с легкой степенью выраженности заболевания, а при сохранении обострения болевого синдрома более двух недель, пациентов с высокими показателями СВЗ становится больше.

3.2. Оценка психоэмоционального состояния пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины

Психоэмоциональные факторы, влияющие на болевую перцепцию существенно различаются при переживании человеком острой, кратковременной или при хронической боли. На сегодняшний день нет единого мнения по поводу первичности психологических нарушений и их присутствия еще до появления боли, что вполне может предрасполагать к ее возникновению. При этом длительно протекающий болевой синдром, без сомнения, способен усугублять эмоциональные расстройства. Наличие симптомов депрессии и их количественная оценка у пациентов с острой неспецифической БНЧС определялись по объективной шкале Гамильтона (HDRS), а уровень тревоги и депрессии по субъективной шкале HADS.

Шкала Гамильтона принадлежит к числу стандартизованных объективных клинических инструментов, проводимых лечащим врачом, что особенно удобно при анализе пациентов с выраженной болью. Результаты оценки уровня депрессии по шкале Гамильтона продемонстрированы на рисунке 5.

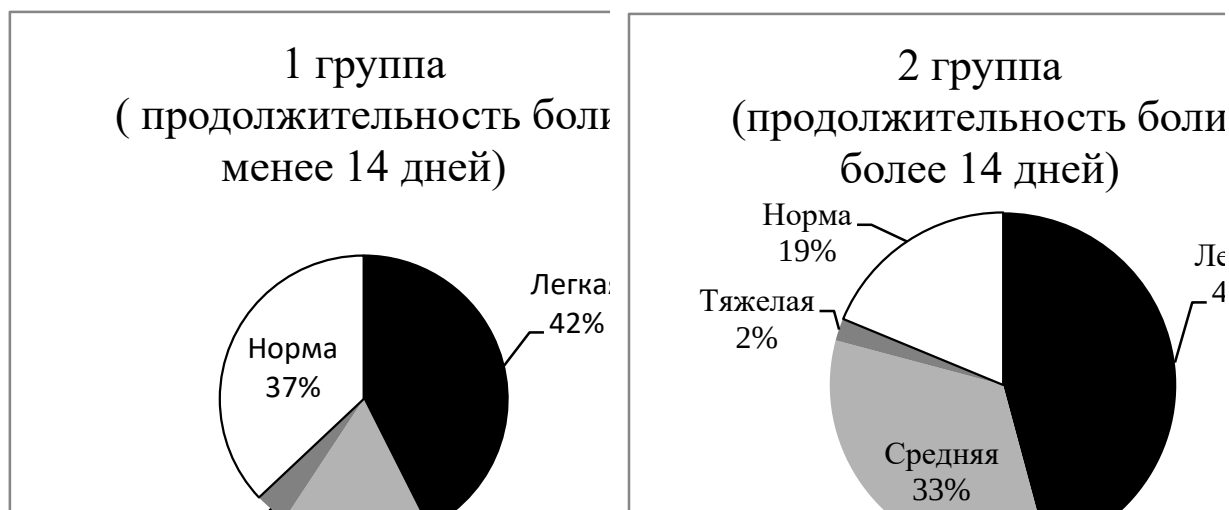


Рисунок 5 – Сравнительная характеристика уровней депрессивных расстройств по шкале Гамильтона (HDRS) с учетом длительности болевого синдрома

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

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. Результаты исследования по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS приведены в таблице 8.

Таблица 8 – Уровень тревоги и депрессии у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины по HADS (n = 102)

Уровень тревоги и депрессии (баллы)		1 группа длительность < 14 дней (n = 54)	2 группа длительность ≥ 14 дней (n = 48)	
		Абс.(%)	Абс.(%)	p
0-7– норма		19 (35,2)	10 (20,8)	0,035
8-10 – субклиническая тревога и депрессия	Тревога	12 (22,2)	13 (27,1)	0,285
	Депрессия	23 (42,6)	20 (41,7)	0,462
11 и более – 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 длительной 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 9.

Таблица 9 – 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. При этом выраженность болевых ощущений в нижней части спины не всегда соответствует степени структурных изменений, но очень часто коррелирует с личностными особенностями. Вследствие единого сенсорного и эмоционального компонентов психических реакций, боль всегда сопровождается изменением эмоционального состояния. Состояние дистресса, усугубление психологического конфликта, декомпенсация эмоционально-личностных расстройств, приводят к интенсификации и/или генерализации боли. Согласно нашим результатам, боль, сопровождается увеличением лиц с различной степенью выраженности тревожно-депрессивных расстройств, ассоциированных с риском затяжного течения боли.

3.3. Оценка исхода проведенного стационарного лечения

Важным критерием исхода проведенного лечения является субъективная «удовлетворенность» пациента. Для определения эффективности стационарного лечения острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины нами была использована шкала The Low-Back Outcome Scale (LBOS), результаты которой отражены в таблице 10. Анкетирование проводилось в последний день стационарного лечения и демонстрировало субъективную оценку пациентом своего состояния.

Таблица 10 – Распределение пациентов в зависимости от функционального исхода заболевания с учетом продолжительности боли (n = 102)

Исход лечения по шкале LBOS	1 группа длительность боли < 14 дней (n = 54)	2 группа длительность боли ≥ 14 дней (n = 48)		
	Абс. (%)	Абс. (%)	φ	p
Неудовлетворительный (0-29 баллов)	11 (20,4)	17 (35,4)	1,705	0,044
Удовлетворительный (30-49 баллов)	18 (33,3)	23 (47,9)	1,503	0,064
Хороший (50-64 баллов)	19 (35,2)	5 (10,4)	3,089	0,001
Отличный (более 65 баллов)	6 (11,1)	3 (6,3)	0,879	0,189

Согласно данным таблицы 10, полный регресс болевого синдрома к концу стационарного лечения наблюдался только у 6 (11,1%) больных 1-ой группы и 3 (6,3%) больных из 2-ой группы, что позволило пациентам вернуться к обычной повседневной активности, статистически значимых различий между группами при этом не обнаружено ($p = 0,189$). Установлено, что при сохранении боли на протяжении двух недель пациентов с «хорошим» функциональным исходом лечения статистически значимо меньше по отношению с больными 1-ой группы с коротким болевым эпизодом ($p = 0,001$). Наряду с этим, среди пациентов 2-ой группы исследования достоверно больше больных пациентов с неудовлетворительным исходом от стандартно проведенной консервативной терапии ($p = 0,044$).

Таким образом, длительное течение острого БНЧС негативно отражается на эффективности проводимого лечения. Полученные результаты не настолько оптимистичны, как это демонстрируется в большинстве современных источников, что требует поиска новых лечебно-диагностических подходов к данной проблеме.

ГЛАВА 4. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

4.1. Оценка результатов поверхностной электромиографии паравертербральных мышц при острой неспецифической боли в нижней части спины

Существенное значение в оценке реакций нервно-мышечного аппарата пораженного позвоночного двигательного сегмента приобретает использование электромиографических показателей. Учитывая острое течение болевого синдрома и отсутствие в исследовании пациентов с радикулопатией, основной задачей проведения поверхностной ЭМГ исследования явилась оценка функциональных изменений паравертербральных мышц (m. Erector spinae) у больных с острой неспецифической болью в нижней части спины.

Электромиографическое исследование было проведено при обязательном согласии по стандартной методике 35 (64,8%) больным 1-ой группы и 32 (66,7%) пациентам 2-ой группы. Пациенты сравниваемых групп были сопоставлены и значимо не отличались по возрасту, полу и основным антропометрическим данным, что показано в таблице 11.

Таблица 11 – Демографическая и антропометрическая характеристика пациентов с острой БНЧС, которым проводилась поверхностная электромиография (n = 67)

Группа Признак	1 группа длительность боли < 14 дней (n = 35)	2 группа длительность боли ≥ 14 дней (n = 32)	p
Пол (муж./жен.)	16/19	14/18	0,436
Возраст (лет)	47,05±12,6	45,5±11,55	0,464
Вес (кг.)	63,83±13,41	62,43±12,33	0,938
Рост (см.)	165,07±8,01	166,9±7,95	0,871

Полученные показатели максимальной амплитуды ответа при поверхностной ЭМГ мышцы, выпрямляющей позвоночник, у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Оценка показателей амплитуды ЭМГ - активации мышцы, выпрямляющей позвоночник, у пациентов с острой неспецифической БНЧС в зависимости от длительности боли (n = 67)

Амплитуда ответа, мкВ.	1 группа (длительность боли < 14 дней)	2 группа (длительность боли ≥ 14 дней)	p
	n = 35	n = 32	
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 12 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 отмечает 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. По всей видимости, для более грубых функциональных изменений нервно-мышечной системы требуется более пролонгированное течение болевого синдрома. Выявленные изменения не носили

значимых различий ($p > 0,05$), следовательно, изучаемые группы оказались сопоставимы по нейровизиологическим данным.

Таким образом, острый неспецифический болевой синдром и сопровождающие его психологические особенности пациентов (в том числе, высокий уровень тревоги и депрессии) с болью в спине, приводят к детренированности паравертебральных мышц, прослеживается тенденция к уменьшению их активации на фоне адекватной физической нагрузки и постепенному нарушению их релаксации. Следовательно, проявляются ранние миоэлектрические признаки мышечной утомляемости, что в итоге создает предпосылки для затяжного течения болевого синдрома.

1.2. Иммунологические маркеры острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины с учетом длительности боли и их прогностическая значимость

Механизмы возникновения боли противоречивы, а механические теории компрессии нервов слабы для объяснения сильной боли у пациентов с незначительными дегенеративными изменениями позвоночника. За последние годы был проведен ряд исследований вклада воспалительных реакций в процессы нейродегенерации межпозвонковых дисков. Были обнаружены аномальные значения таких цитокинов, как ФНО-альфа, ИЛ-1 бета, ИЛ-6 и других молекул, связанных с иммунной системой [251]. Поэтому понимание нейроиммунных взаимодействий является основополагающим для объяснения слабой корреляции между клиническими и рентгенологическими данными.

Проведен анализ возможной связи вырабатываемых аутоантител с такими демографическими факторами как возраст и пол. Полученные результаты статистической обработки представлены в таблице 13,14.

Таблица 13 – Половые различия в уровнях аутоантител среди пациентов с острой неспецифической БНЧС (n = 102)

Аутоантитела мкг/мл	Мужчины (n = 50)	Женщины (n = 52)	p
	Me (25; 75 процентиля)	Me (25; 75 процентиля)	
АТ к ОБМ	11,15 (5,2;23,8)	9,6 (2,83; 20,3)	0,237
АТ к ПБМ	5,3 (2,55;18,6)	3,78 (1,6;20)	0,275
АТ к S-100	11,1 (3,69;22,48)	6,74 (2,51;23,96)	0,647
АТ к DR-2	11,9 (4,36;22,46)	8,8 (3,12;25,09)	0,484
АТ к миозину	9,01 (2,71;19,88)	6,3 (1,73; 22)	0,578
АТ к NMDA-R	4,22 (3,06;10,39)	4,05 (1,74;9,7)	0,277

Таблица 14 – Связь концентрации сывороточных аутоантител в зависимости от возраста пациентов с острой неспецифической БНЧС (n = 102)

Аутоантитела мкг/мл	Возрастная группа			p
	Молодые (18-44 лет) n = 39	Средние (45-59 лет) n = 41	Пожилые (60-70 лет) n = 22	
АТ к ОБМ	12,1 (3,73;22,88)	9,25 (5,58;16,96)	6,8 (2,22;23,68)	0,642
АТ к ПБМ	4,45 (1,74;10,14)	9,95 (2,24;29,77)	3,1 (1,54;16,85)	0,110
АТ к S-100	10,79 (2,22;22,25)	12,44 (4,49;26,78)	5,23 (2,43;10,77)	0,198
АТ к DR-2	12,2 (2,99;24,61)	9,71 (3,45;9,71)	10 (5,5;24,68)	0,924
АТ к миозину	10,1 (1,91;22,9)	5,24 (2,41;20,38)	4,9 (2,08;20,05)	0,967
АТ к NMDA-R	5,19 (2,88;7,8)	4,08 (1,9;11,42)	3,22 (2,32;6,6)	0,892

По таблицам 13 и 14 видно, что не обнаружено статистически значимых возрастных и половых различий среди пациентов с острой неспецифической

БНЧС. Поэтому пол и возраст исключались как возможные факторы, ассоциированные с избыточной продукцией аутоантител.

В ходе изучения взаимосвязи болевого синдрома с изменениями в иммунной системе было установлено, что ряд изучаемых сывороточных показателей превышают нормальные значения, что потенциально указывает на их возможную вовлеченность в патологический процесс. Так в таблице 15 показано, что 80 (78,4%) исследуемых больных на фоне интенсивной боли имели в различной степени выраженности отклонения в уровнях аутоантител.

Таблица 15 – Частота встречаемости повышенного содержания изучаемых аутоантител в сыворотке крови пациентов с болью в нижней части спины учетом длительности болевого эпизода (n = 102)

Количество маркеров с повышенным сывороточным содержанием	1 группа (длительность боли < 14 дней) n = 54	2 группа (длительность боли ≥ 14 дней) n = 48	p
	Абс. (%)	Абс. (%)	
Нормальные уровни сывороточных аутоантител	11 (20,4)	11 (22,9)	0,378
Повышенные значения в сыворотке крови 1 из исследуемых маркеров	15 (27,8)	6 (12,5)	0,025
Повышенные значения в сыворотке крови 2-х маркеров	7 (12,9)	13 (27,1)	0,036
Повышенные значения в сыворотке крови 3-х и более маркеров.	21 (38,9)	18 (37,5)	0,442

Лица с нормальным уровнем аутоантител в сравниваемых группах не отличались. 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 16.

Таблица 16 – Уровни сывороточных аутоантител среди пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины в зависимости от продолжительности боли (n = 102)

Сывороточные аутоантитела мкг/мл	1 группа (n = 54) длительность боли < 14 дней	2 группа (n = 48) длительность боли ≥ 14 дней	p
	Me (25; 75 процентиля)	Me (25;75 процентиля)	
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

Согласно данным таблицы 16, показатели аутоантител к белкам, потенциально сопряженных с процессом демиелинизации (АТ к ПБМ, АТ к ОБМ), не имеют статистически значимых различий при разной продолжительности болевого синдрома ($p > 0,05$). 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 двух недель 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. Однако при детализации следует отметить, что 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 (14,9%) больных, первой и второй групп соответственно (без значимых различий $p = 0,221$).

Резюмируя полученные данные, можно предположить, что у некоторых пациентов на фоне неспецифического острого болевого синдрома возможен различной степени выраженности дебют процесса демиелинизации, но без клинического проявления радикулопатии.

В ходе детального изучения уровня АТ к миозину было установлено, что на фоне острой боли 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 ($p = 0,038$).

Как известно, острый болевой синдром сопровождается рефлекторным перенапряжением мышц, приводящим к дисфункции миофасциальных тканей. А тоническое напряжение мышц само по себе усиливает боль, способствуя деформации позвоночника и ограничению его подвижности. Поэтому нами был проведен корреляционный анализ взаимосвязи снижения подвижности позвоночного столба (по результатам многопараметрической шкалы, блок 3) с уровнем АТ к белку миозину, результаты которого представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Корреляция уровня аутоантител к миозину и ограничением подвижности позвоночника с учетом продолжительности боли у пациентов с острой БНЧС (n = 102)

1 группа длительность боли < 14 дней (n = 54)	2 группа длительность боли ≥ 14 дней (n = 48)	Корреляция Спирмена
0,223	0,38	r
0,106	0,014	p

По полученным данным у пациентов 2-ой группы при длительности болевого синдрома более двух недель обнаружена умеренная и статистически значимая связь между уровнем аутоантител к белку миозину и нарушенной 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. По всей видимости, длительно протекающий болевой синдром приводит к структурно-морфологическим изменениям в спазмированных мышцах, что находит отражение в соответствующей выработке аутоантител.

Таким образом, неспецифический болевой синдром фактически у половины больных приводит к повышению патогмоничного мышечного маркера. Подобные изменения указывают на важную роль мышечного фактора в патофизиологии боли и соответствующих ответных реакциях в иммунной системе.

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 болевым эпизодом 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 превалировали по сравнению с пациентами из первой группы ($p = 0,029$).

Учитывая известную роль дофаминергической системы в эмоционально-поведенческих процессах, был проведен анализ, позволивший оценить наличие взаимосвязи между степенью выраженности депрессивных расстройств (по данным HDRS) с показателями сывороточных аутоантител к дофаминовому рецептору второго типа в обеих группах сравнения. Полученные данные отражены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты рангового дисперсионного анализа (Краскела - Уоллиса) связи уровня АТ к DR-2 с тяжестью депрессивных расстройств у пациентов с острой неспецифической БНЧС ($n = 102$)

АТ к DR-2	1 группа длительность боли < 14 дней ($n = 54$)	2 группа длительность боли ≥ 14 дней ($n = 48$)
χ^2	23,665	18,52
df	3	3
p	0,0001	0,0001

По данным проведенного дисперсионного анализа видна статистически значимая ($p < 0,05$) взаимосвязь уровня депрессии с показателями сывороточных антител к дофаминовому рецептору второго типа среди пациентов обеих групп исследования. Подобные изменения в дофаминергической системе потенциально указывают на вовлеченность в механизмы болевого синдрома и аффективно-мотивационный компонент острой боли. Установлено, что болевой синдром ассоциирован с нарастанием уровня АТ к DR-2, и чем он продолжительнее, тем чаще выявляются депрессивные расстройства различной степени выраженности.

По результатам оценки уровня АТ к NMDA (GluN2A) - рецепторам высокие показатели были обнаружены у 6 (11,1%) больных 1-ой группы с продолжительностью боли 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 $p = 0,455$). Активация NMDA-рецепторов играет известную роль в механизме развития хронических болевых синдромов, что доказывается экспериментально-терапевтическим эффектом антагонистов NMDA-рецепторов на моделях хронической боли. Наше исследование не выявило ассоциаций аутоантител NMDA-рецепторов с острой неспецифической боли, что не противоречит литературным данным.

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 боли менее двух недель средний уровень аутоантител к белку S-100 в плазме крови составил $- 13,17 \pm 1,89$ мкг/мл. Во второй группе больных с болевым синдромом на протяжении 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 ($p = 0,047$).

Заметное повышение уровня АТ к S-100 при сохранении болевого синдрома более 14 дней, с опорой на литературные данные позволяет предполагать участие данного маркера в патофизиологии острой боли в спине, а длительное сохранение высоких концентраций, вероятно, оказывает свое «токсическое действие» на структуры нервной системы, способствуя в итоге пролонгации и хронизации болевого синдрома.

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. В таблице 19 отражены

полученные результаты с расчетом непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

Таблица 19 – Значение критерия Краскела - Уоллиса у пациентов 1-ой группы при группирующей переменной – степень выраженности заболевания (n = 54)

	АТ к S-100	АТ к ПБМ	АТ к DR-2	АТ к NMDA-R	АТ к ОБМ	АТ к миозину
χ^2	0,004	0,554	0,852	1,358	3,418	2,285
df	2	2	2	2	2	2
p	0,998	0,758	0,653	0,507	0,181	0,319

Исходя из полученных данных, делаем вывод о том, что уровень сывороточных антител у пациентов с длительностью боли, не превышающей 14 дней, не зависит от определяемой степени выраженности заболевания и, вероятно, в случае высоких значений носит адаптивный характер.

Таблица 20 – Значение критерия Краскела - Уоллиса у пациентов 2-ой группы при группирующей переменной – степень выраженности заболевания (n = 48)

	АТ к миозину	АТ к ОБМ	АТ к NMDA-R	АТ к DR-2	АТ к ПБМ	АТ к S-100
χ^2	11,536	6,909	0,904	5,087	0,692	0,194
df	2	2	2	2	2	2
p	0,003	0,032	0,636	0,049	0,708	0,908

В свою очередь, по результатам, показанным в таблице 20, сравнение уровня сывороточных антител с показателем СВЗ у пациентов 2-ой группы

демонстрирует наличие статистически значимой связи АТ к миозину ($p = 0,003$), АТ к ОБМ ($p = 0,032$), АТ к DR-2 ($p = 0,049$) на степень выраженности дегенеративного заболевания. По всей видимости, с течением времени на фоне длительного протекающего болевого синдрома, выявленные нами связи с содержанием аутоантител могут свидетельствовать о прогрессировании заболевания, определенных нейродегенеративных изменениях в нервной системе, ухудшении социальной адаптации и психоэмоционального состояния, что указывает на возможное прогностическое значение данных маркеров, на дальнейшее течение болевого синдрома.

Принято считать, что в течение 7-10 дней острый болевой синдром при своевременном и рациональном лечении в большинстве случаев должен регрессировать, или, по крайней мере, заметно уменьшаться. Однако зачастую боль сохраняется и проводимые мероприятия неэффективны, повышаются риски хронизации. С учетом периода поступления всех пациентов в неврологическое отделение (таблица 3), был проведен расчет средних уровней сывороточных аутоантител в обозначенные временные интервалы длительности боли, что косвенно позволило проследить динамику продукции аутоантител у пациентов с острой БНЧС. В ответ на интенсивный болевой синдром прослеживается определенная волнообразность в реакции иммунной системы. По нашим данным продукция аутоантител подвержена соответствующим временным изменениям, что наглядно отражено на рисунках 6,7,8,9,10,11.

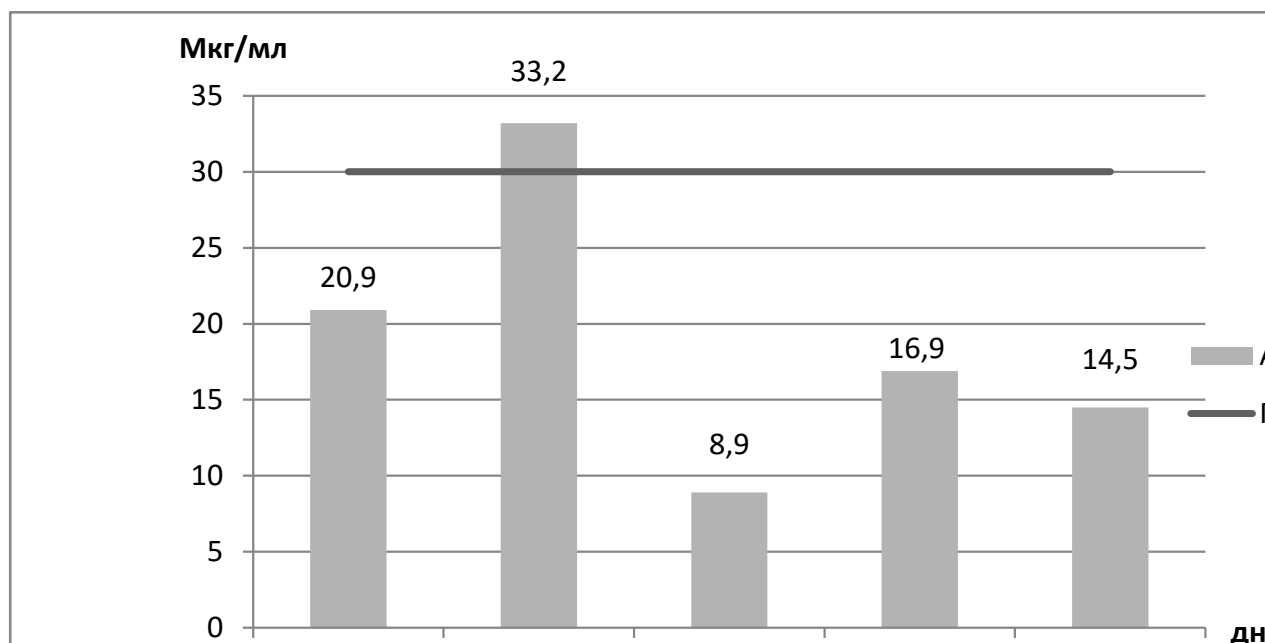


Рисунок 6 – Средние значения АТ к ПБМ у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 102)

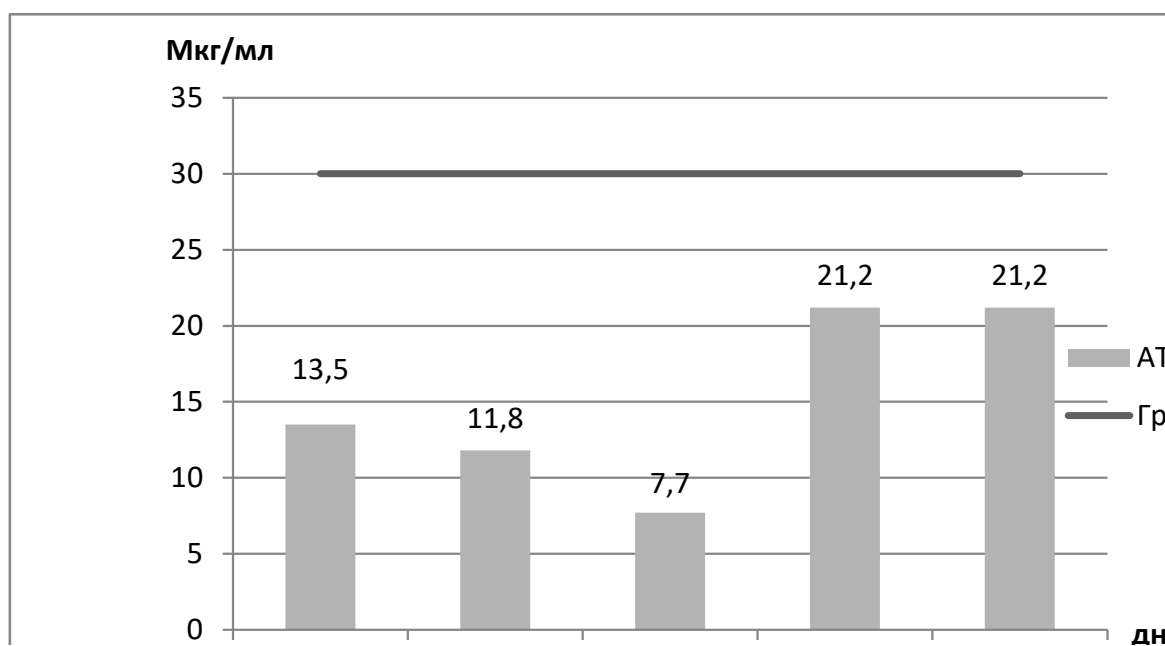


Рисунок 7 – Средние значения АТ к ОБМ у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 102)

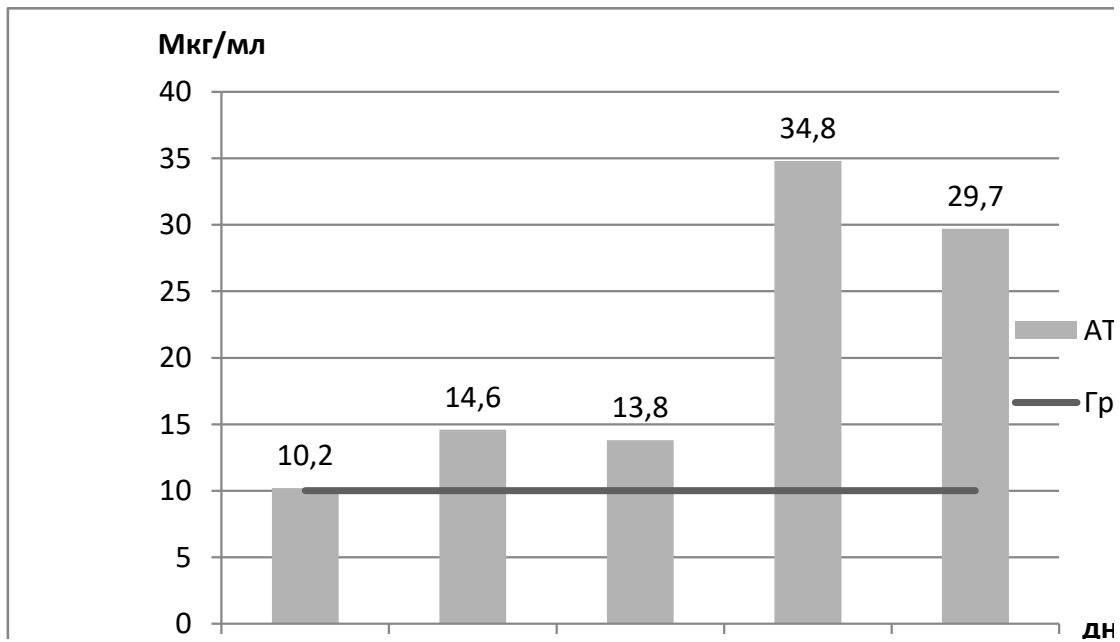


Рисунок 8 – Средние значения АТ к миозину у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 102)

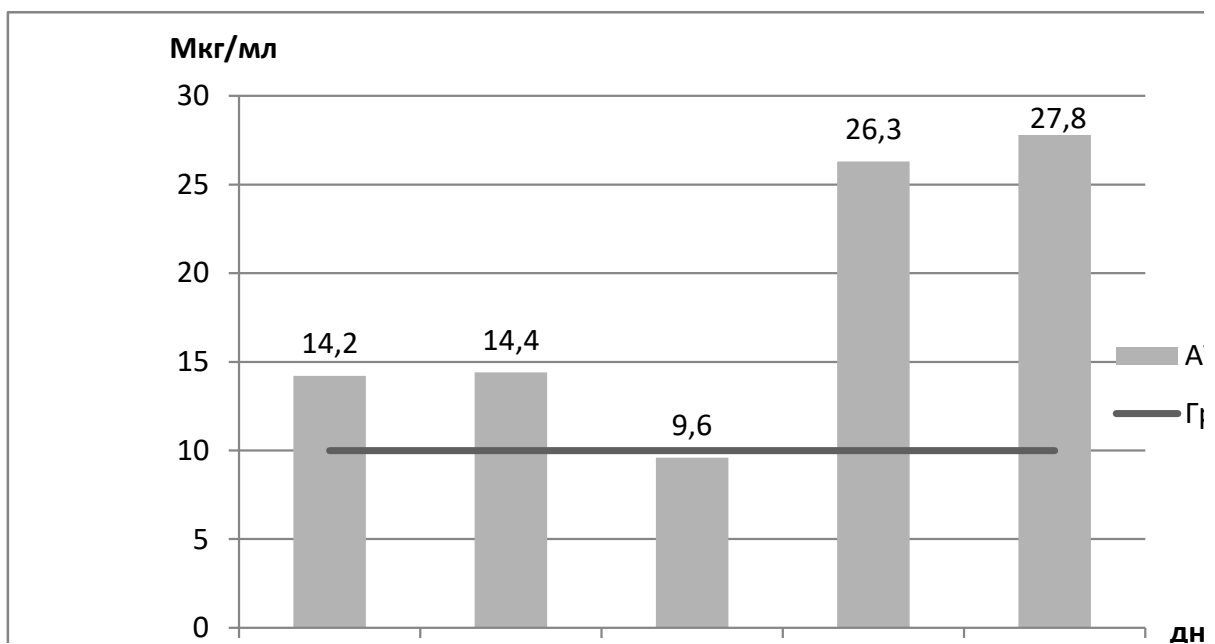


Рисунок 9 – Средние значения АТ к DR-2 у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 102)

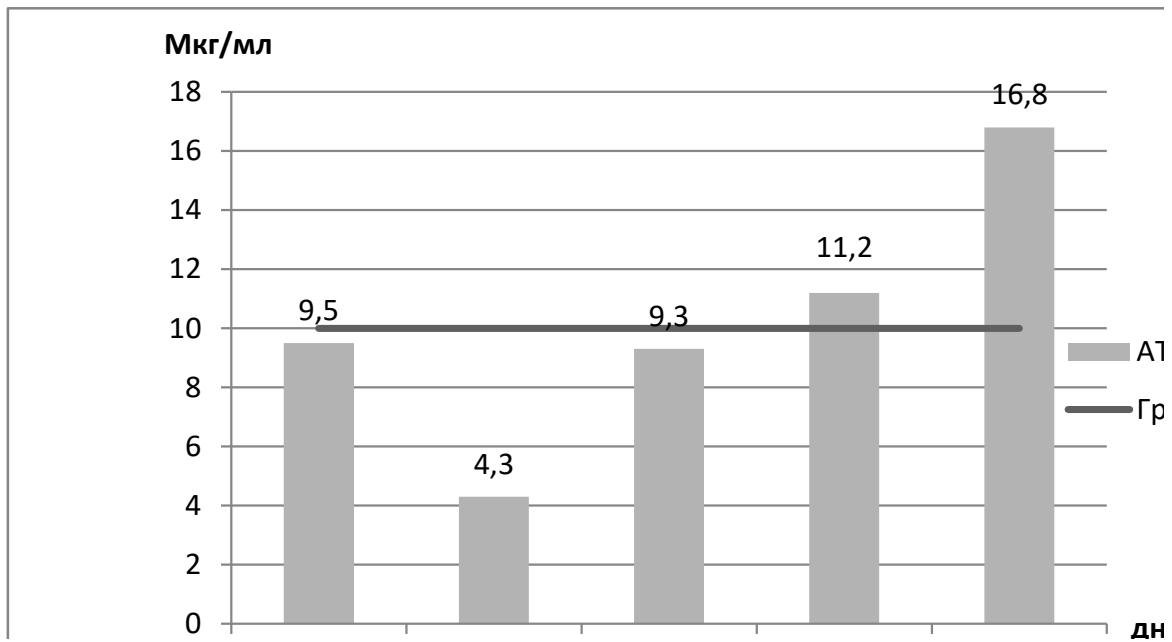


Рисунок 10 – Средние значения АТ к NMDA - рецепторам у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 102)

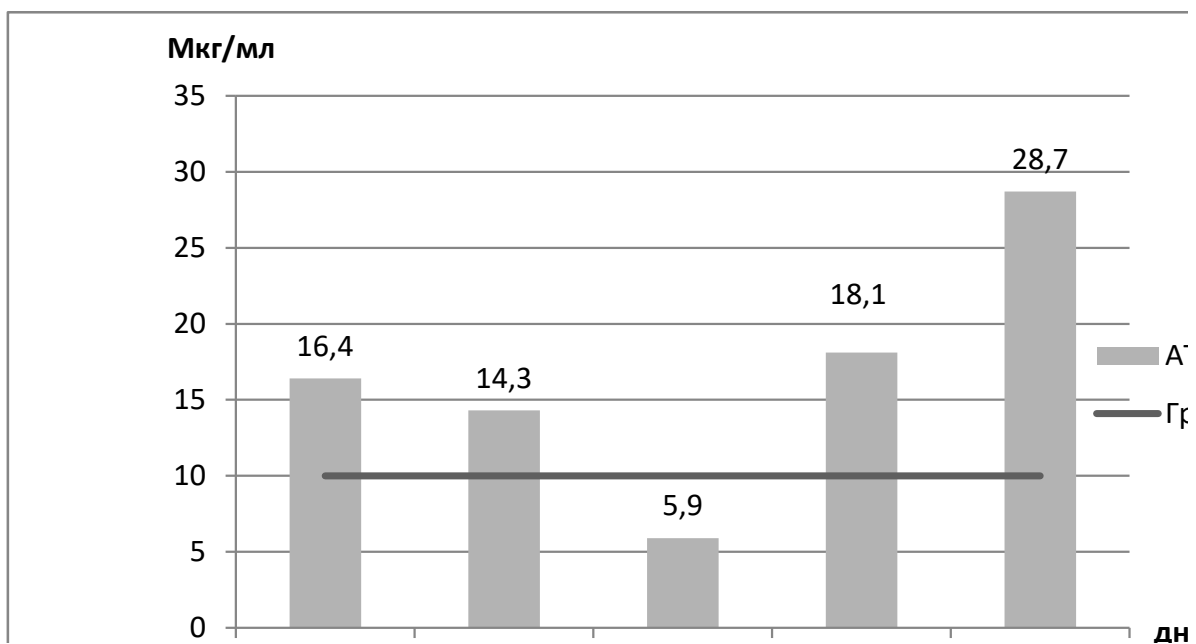


Рисунок 11 – Средние значения АТ к S-100 у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в зависимости от длительности болевого синдрома (n = 102)

По данным рисунков 6,7,8,9,10,11 продемонстрирована наибольшая продукция аутоантител в первую неделю болевого синдрома, тогда как в последующие 7 дней уровень данных показателей стремительно снижается. При сохранении же болевого синдрома на протяжении двух и более недель обнаруживается повторное повышение аутоантител, что, несомненно, указывает на патологическую составляющую процесса. Вторичные изменения в их составах отражают динамические изменения в органах и системах тела в ответ на длительную боль. Как видно на изображенных графиках первыми на острую боль реагируют АТ к S-100 и АТ к DR-2 подобно «острофазовым маркерам» повреждения, остальные аутоантитела нарастают несколько позднее. АТ к NMDA - рецептору вовсе склонны к повышению только после двух недель течения болевого синдрома.

Важной частью исследовательской работы, было изучение взаимосвязи между изменениями уровней отдельных аутоантител, отражающих локальные изменения в нервной ткани и мышечной тканях в зависимости от продолжительности болевого синдрома (таблица 21, 22).

Выявленная взаимосвязь между отдельными сывороточными антителами имеет различную степень выраженности и, что примечательно, усиливается при более длительном (более 14 дней) течении болевого синдрома. Как показано в таблицах 21 и 22, статистически значимые корреляции изученных иммунохимических характеристик у пациентов 1-ой группы варьировали от слабых до сильных (коэффициент r варьировал от 0,27 до 0,68, при $p < 0,05$), а во второй группе соответственно – от умеренных до сильных (коэффициент r варьировал от 0,31 до 0,69, $p < 0,05$).

Таблица 21 – Коэффициенты корреляции Спирмена (r) между изучаемыми сывороточными аутоантителами у пациентов с длительностью боли менее 14 дней ($n = 54$)

Сывороточные Аутоантитела		АТ к S-100	АТ к ПБМ	АТ к DR-2	АТ к NMDA-R	АТ к ОБМ	АТ к миозину
АТ к S-100	r	1	0,393	0,269	0,137	0,367	0,339
	p	-	0,003	0,049	0,503	0,042	0,012
АТ к ПБМ	r	0,393	1	0,096	0,004	0,025	-0,103
	p	0,003	-	0,489	0,984	0,894	0,459
АТ к DR-2	r	0,269	0,096	1	0,497	0,506	0,582
	p	0,049	0,489	-	0,010	0,004	0,000
АТ к NMDA-R	r	0,137	0,004	0,497	1	0,853	-0,012
	p	0,503	0,984	0,010	-	0,350	0,952
АТ к ОБМ	r	0,367	0,025	0,506	0,853	1	0,683
	p	0,042	0,894	0,004	0,350	-	0,000
АТ к миозину	r	0,339	-0,103	0,582	-0,012	0,683	1
	p	0,012	0,459	0,000	0,952	0,000	-

Таблица 22 – Коэффициенты корреляции Спирмена (r) между изучаемыми сывороточными аутоантителами у пациентов с длительностью боли более 14 дней (n = 48)

Сывороточные Аутоантитела		АТ к S-100	АТ к ПБМ	АТ к DR-2	АТ к NMDA-R	АТ к ОБМ	АТ к миозину
АТ к S-100	r	1	0,309	0,538	0,108	0,496	0,532
	p	-	0,033	0,000	0,641	0,004	0,000
АТ к ПБМ	r	0,309	1	0,135	0,381	0,025	0,035
	p	0,033	-	0,362	0,089	0,892	0,813
АТ к DR-2	r	0,538	0,135	1	0,587	0,692	0,507
	p	0,000	0,362	-	0,005	0,000	0,000
АТ к NMDA-R	r	0,108	0,381	0,587	1	-0,087	-0,020
	p	0,641	0,089	0,005	-	0,890	0,932
АТ к ОБМ	r	0,496	0,025	0,692	-0,087	1	0,317
	p	0,004	0,892	0,000	0,890	-	0,077
АТ к миозину	r	0,532	0,035	0,507	-0,020	0,317	1
	p	0,000	0,813	0,000	0,932	0,077	-

Крайне удивительным явилось отсутствие в результатах значимой корреляции между типичными маркерами демиелинизации (АТ к ОБМ и АТ к ПБМ). Вне зависимости от длительности болевого синдрома, наиболее сильные связи прослеживаются между АТ к ОБМ с АТ к DR-2 и АТ к миозину.

Полученные данные указывают на многокомпонентное и взаимовлияющее участие иммунной системы на фоне острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины.

Немалый клинический и научный интерес представляет попытка объективизации боли. Определяли взаимосвязь изучаемых сывороточных параметров с характеристиками болевого синдрома, в том числе с его выраженностью и нейровизуализационными изменениями, что отражено в таблицах 23, 24.

Таблица 23 – Коэффициенты корреляции Спирмена (r) между сывороточными аутоантителами и различными оценочными шкалами у пациентов 1 группы с длительностью боли менее 14 дней ($n = 54$)

Аутоантитела		Социальная адаптация	Тяжесть боли	Амплитуда движений позвоночника	Неврологический и ортопедический статус	Шкала лучевой диагностики (МРТ)
АТ к ОБМ	r	0,113	0,205	0,007	0,176	0,148
	p	0,545	0,269	0,968	0,344	0,428
АТ к ПБМ	r	-0,007	0,280	0,264	0,075	0,131
	p	0,959	0,040	0,000	0,590	0,345
АТ к NMDA-R	r	-0,258	-0,226	0,248	-0,031	-0,075
	p	0,203	0,268	0,222	0,882	0,716
АТ к DR-2	r	-0,024	0,184	0,266	0,279	0,053
	p	0,864	0,182	0,052	0,041	0,704
АТ к S-100	r	-0,069	0,004	0,284	-0,152	-0,063
	p	0,621	0,975	0,004	0,273	0,653
АТ к миозину	r	0,177	0,180	0,223	0,255	0,184
	p	0,201	0,193	0,106	0,063	0,183

Таблица 24 - Коэффициенты корреляции Спирмена (r) между сывороточными аутоантителами и различными оценочными шкалами у пациентов 2 группы с длительностью обострения более 14 дней (n = 48)

Аутоантитела		Социальная адаптация	Тяжесть боли	Амплитуда движений позвоночника	Неврологический и ортопедический статус	Шкала лучевой диагностики (МРТ)
АТ к ОБМ	r	0,299	0,280	0,295	0,028	0,496
	p	0,097	0,121	0,025	0,880	0,004
АТ к ПБМ	r	0,083	0,247	0,074	0,269	0,047
	p	0,574	0,091	0,617	0,064	0,753
АТ к NMDA-R	r	0,395	0,097	0,029	-0,082	-0,037
	p	0,076	0,674	0,899	0,725	0,872
АТ к DR 2	r	0,067	0,263	0,285	0,183	0,186
	p	0,650	0,071	0,050	0,213	0,205
АТ к S-100	r	0,149	0,221	0,187	-0,009	0,111
	p	0,311	0,131	0,203	0,949	0,451
АТ к миозину	r	0,088	0,321	0,352	0,043	0,462
	p	0,552	0,026	0,014	0,773	0,001

Как видно из данных таблиц 23 и 24, изучаемые сывороточные показатели имели связь с болевым синдромом как таковым, однако продемонстрировали слабую сопряженность с его интенсивностью и другими отдельными описательными характеристиками (корреляционные связи в большинстве случаев были слабыми и статистически незначимыми). Так аутоантитела АТ к ПБМ имели слабую корреляционную связь с выраженностью болевого синдрома у пациентов 1-ой группы (при $r = 0,280$, $p = 0,04$), среди пациентов 2-ой группы такой взаимосвязи не выявлено. Умеренная корреляционная связь с интенсивностью боли обнаруживалась при исследовании содержания АТ к

миозину, но только среди пациентов 2-ой группы ($r = 0,321$, $p = 0,026$). Оценка связи уровня аутоантител с определяемыми дегенеративно-дистрофическими изменениями поясничного отдела позвоночника (по данным МРТ) среди пациентов с болевым эпизодом менее 14 дней значимых корреляций не выявила. В свою очередь у пациентов второй группы при продолжительности болевого синдрома не менее 14 дней обнаружена умеренная корреляционная связь АТ к ОБМ ($r = 0,496$, $p = 0,004$) и АТ к миозину ($r = 0,462$, $p = 0,001$) с нейродегенеративными изменениями, выявляемыми при нейровизуализации. Несмотря на то, что установлены определенные взаимосвязи, убедительно объективизировать болевой синдром с помощью изучаемых маркеров на данный момент не представляется возможным.

Не менее перспективным является изучение связи уровня аутоантител с исходом проведенного консервативного лечения, что может позволить прогнозировать течение заболевания и, как следствие, оптимизировать проводимую терапию. Анализ результатов при этом проводился с помощью непараметрического критерия Краскела – Уоллиса с соответствующим разделением пациентов на группы в зависимости от длительности болевого синдрома, что представлено в таблице 25.

Таблица 25 – Связь уровня сывороточных аутоантител с исходом заболевания (по шкале LBOS) по данным рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса у пациентов 1-ой (а) и 2-ой групп (б)

а)

	АТ к S-100	АТ к ПБМ	АТ к DR-2	АТ к NMDA-R	АТ к ОБМ	АТ к миозину
χ^2	8,611	14,986	10,814	1,521	8,653	16,182
df	3	3	3	3	3	3
p	0,035	0,002	0,013	0,677	0,034	0,001

б)

	АТ к S-100	АТ к ПБМ	АТ к DR-2	АТ к NMDA-R	АТ к ОБМ	АТ к миозину
χ^2	9,711	9,641	3,436	3,173	8,585	9,226
df	3	3	3	3	3	3
p	0,021	0,022	0,329	0,366	0,033	0,026

Согласно полученным данным, АТ к S-100, АТ к ПБМ, АТ ОБМ, АТ к миозину продемонстрировали статистически значимую ($p < 0,05$) связь с исходом заболевания 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 менее 14 дней, то есть у пациентов 1-ой группы ($p = 0,013$). Значимой ассоциации аутоантител к NMDA-рецепторам с результатом проводимого лечения нами обнаружено не было ($p = 0,677$, $p = 0,366$ в 1-ой и 2-ой группах соответственно).

Полученные данные проведенного рангового дисперсионного анализа устанавливают наличие связи исхода заболевания с уровнем аутоантител, но не позволяют оценить развитие конкретного варианта исхода в зависимости от сывороточной концентрации аутоантител. Поэтому была проведена дальнейшая статистическая обработка в виде сравнительного анализа четырех исходов заболевания (от «неудовлетворительного» до «отличного») с учетом длительности болевого синдрома с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни. Учитывая, что уровни аутоантител к NMDA – рецепторам продемонстрировали малую клиническую значимость, во второй этап анализа не включались. Результаты соответствующих расчетов представлены в таблицах 26 и 27.

Таблица 26 – Исходы заболевания обследуемых больных с учетом уровней аутоантител в группе с длительностью болевого синдрома до 14 дней (n = 54)

Аутоантитела		Исход	N	M±m	P1	P2	P3	P4
АТ к DR-2	1	Отличный	6	7,2±2,3	-			
	2	Хороший	19	12,9±4,1	0,374	-		
	3	Удовлетворительный	18	16±3,3*	0,487	0,003	-	
	4	Неудовлетворительный	11	19,5±4,4*	0,214	0,01	0,457	-
АТ к ОБМ	1	Отличный	6	9,4±4,4	-			
	2	Хороший	19	5,52±1,4	0,572	-		
	3	Удовлетворительный	18	13,9±3,3*	0,288	0,049	-	
	4	Неудовлетворительный	11	19,2±4,8*	0,257	0,005	0,329	-
АТ к S-100	1	Отличный	6	7,4±2,4	-			
	2	Хороший	19	10,3±3,4	0,824	-		
	3	Удовлетворительный	18	11,8±2,5	0,389	0,486	-	
	4	Неудовлетворительный	11	25,5±1,9*	0,01	0,013	0,035	-
АТ к ПБМ	1	Отличный	6	2,6±0,5	-			
	2	Хороший	19	13,9±7,7	0,374	-		
	3	Удовлетворительный	18	21,9±7,7*	0,016	0,137	-	
	4	Неудовлетворительный	11	73,5±6,6*	0,002	0,003	0,031	-
АТ к миозину	1	Отличный	6	7,6±2,9	-			
	2	Хороший	19	5,3±1,5	0,739	-		
	3	Удовлетворительный	18	18,9±4,7*	0,052	0,001	-	
	4	Неудовлетворительный	11	19,5±4,5*	0,05	0,001	0,67	-

Примечание: *значимые различия по Манна-Уитни на уровне $p < 0,05$

Таблица 27 – Исходы заболевания обследуемых больных с учетом уровней аутоантител в группе с длительностью болевого синдрома более 14 дней (n = 48)

Аутоантитела		Исход	N	M±m	P1	P2	P3	P4
АТ к ОБМ	1	Отличный	3	5,9±3,2	-			
	2	Хороший	5	9,3±5,1	0,699	-		
	3	Удовлетворительный	23	14,9±4,6	0,361	0,399	-	
	4	Неудовлетворительный	17	30,9±8,9*	0,126	0,034	0,128	-
АТ к S-100	1	Отличный	3	6,1±1,9	-			
	2	Хороший	5	17,2±6,7	0,655	-		
	3	Удовлетворительный	23	16,7±5,9	0,718	0,741	-	
	4	Неудовлетворительный	17	30,4±5,2*	0,023	0,368	0,004	-
АТ к ПБМ	1	Отличный	3	8,1±6,4	-			
	2	Хороший	5	9,1±3,2	0,655	-		
	3	Удовлетворительный	23	7,3±1,9	0,779	0,453	-	
	4	Неудовлетворительный	17	20,1±5,2*	0,101	0,196	0,003	-
АТ к миозину	1	Отличный	3	4,5±3,2	-			
	2	Хороший	5	17,7±8,9	0,297	-		
	3	Удовлетворительный	23	31,3±27,2	0,199	0,881	-	
	4	Неудовлетворительный	17	41,9±15,8*	0,039	0,011	0,147	-

Примечание: *значимые различия по Манна-Уитни на уровне $p < 0,05$

Исход болевого синдрома у пациентов с острой БНЧС ухудшается при нарастании среднего уровня ($M \pm m$) аутоантител, что отражено в таблицах 26 и 27. В группе наблюдений с продолжительностью болевого синдрома меньше двух недель статистически значимые различия выявлены среди больных с «неудовлетворительным» и «удовлетворительным» исходом заболевания. В свою очередь, среди больных 2-ой группы статистически значимые различия в уровнях аутоантител обнаруживаются у лиц с «неудовлетворительным» исходом заболевания от проведенной консервативной терапии.

Таким образом, установлено, что неблагоприятный («неудовлетворительный», «удовлетворительный») исход заболевания пациентов с острым неспецифическим БНЧС статистически значимо связан с увеличением сывороточного содержания аутоантител выше нормальных значений. При этом не получено убедительных данных, свидетельствующих о благоприятном исходе при сохранении уровня аутоантител в пределах референсных значений. Отсутствие выраженных изменений в уровнях аутоантител у ряда больных с БНЧС возможно указывает на такую степень выраженности дизиммунных нарушений, которая еще не проявила себя сывороточными биомаркерами.

Для определения степени влияния каждого маркера на исход проводилось ранжирование изучаемых показателей методом дисперсионного анализа и определение коэффициентов детерминации. Полученные данные продемонстрированы в таблицах 28, 29.

Таблица 28 – Ранжированная связь уровня аутоантител с исходом заболевания у пациентов 1-ой группы с острой БНЧС при продолжительности боли менее 14 дней (n = 54)

Аутоантитела	Коэффициент корреляции Спирмена (r)	p	Коэффициент детерминации r^2 (%)	Ранговый порядок
АТ к ПБМ	0,524	0,0001	27,5	I
АТ к миозину	0,491	0,0001	24,1	II
АТ к ОБМ	0,477	0,007	22,8	III
АТ к S-100	0,359	0,008	12,9	IV
АТ к DR-2	0,35	0,009	12,5	V

Таблица 29 – Ранжированная связь уровня аутоантител с исходом заболевания у пациентов 2-ой группы при обострении продолжительностью более 14 дней (n = 48)

Аутоантитела	Коэффициент корреляции Спирмена(r)	p	Коэффициент детерминации r^2 (%)	Ранговый порядок
АТ к ОБМ	0,424	0,001	17,9	I
АТ к миозину	0,420	0,003	17,6	II
АТ к S-100	0,395	0,005	15,6	III
АТ к ПБМ	0,378	0,008	14,3	IV

Наиболее выраженную ассоциированность с развитием неблагоприятного исхода у пациентов при продолжительности боли менее 14 дней оказывали высокие уровни аутоантител к периферическому белку миелина (коэффициент детерминации $r^2 = 27,5\%$, $p = 0,0001$) и белку миозину (коэффициент детерминации $r^2 = 22,1\%$, $p = 0,0001$). Кроме того, неудовлетворительный исход определялся статистически значимой сопряженностью, но в меньшей степени других показателей в следующей последовательности: АТ к ОБМ, АТ к S-100, АТ к DR-2 (при $p < 0,05$). Аналогичное ранжирование показателей среди пациентов 2-ой группы, показало наиболее сильную связь с исходом заболевания уровня АТ к ОБМ (коэффициент детерминации $r^2 = 17,9\%$, $p = 0,001$) и АТ к миозину (коэффициент детерминации $r^2 = 17,6\%$, $p = 0,003$), в меньшей степени - АТ к S-100 и АТ к ПБМ.

Таким образом, чем выше уровень данных сывороточных показателей, тем менее благоприятен прогноз дальнейшего развития острого неспецифического болевого синдрома. При этом наиболее неблагоприятными прогностическими признаками являются высокие уровни маркеров демиелинизации (АТ к ОБМ, АТ к ПБМ).

С учетом выявленной статистически значимой связи неблагоприятного результата проводимого лечения с высоким уровнем аутоантител, всех пациентов

исследуемых групп условно разделили на две подгруппы исходов, и полученные данные обработали с помощью дискриминантного анализа. При этом были получены 2 классификационные функции: 1 - «благополучный исход» и 2 - «неблагополучный исход» для каждой группы больных. Из всех количественных показателей для построения функции классификации, были отобраны следующие:

1 группа (длительность менее 14 дней): АТ к S-100, АТ DR-2, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ, АТ к миозину.

2 группа (длительность более 14 дней): АТ к S-100, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ, АТ к миозину.

На основе измерения определенных сывороточных аутоантител пациента с учетом длительности боли, рассчитаны значения дискриминантных функций. Также проводилась оценка точности прогнозирования отнесения больных к той или иной подгруппе исходов на основании соотнесения с данными кросс-проверочной выборки (таблица 30, 31). 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.

Таблица 30 – Прогностическая точность дискриминантной модели исхода заболевания у пациентов 1-ой группы с острой БНЧС по уровню аутоантител ($n = 54$)

Данные	Оценка	Подгруппа исхода заболевания	Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			Благополучный	Неблагополучный	
Исходные	Частота	1	22 (84,6)	4 (15,4)	26
	Абс.(%)	2	5 (17,8)	23 (82,2)	28
Кросс-проверочные	Частота	1	21(80,7)	5 (19,3)	26
	Абс.(%)	2	8 (28,6)	20(71,4)	28

Согласно данным таблицы 29, всего классифицировано правильно 83,3 % исходных и 75,9% перекрестно-проверяемых сгруппированных наблюдений, результаты которых описаны по уровню аутоантител: АТ к S-100, АТ DR-2, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ и АТ к миозину. Специфичность данного метода составляет не менее 71 %.

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.

Таблица 31 – Прогностическая точность дискриминантной модели исхода заболевания у пациентов 2-ой группы с острой БНЧС по уровню аутоантител (n = 48)

Данные	Оценка	Подгруппа исхода заболевания	Предсказанная принадлежность к группе		Итого
			Благополучный	Неблагополучный	
Исходные	Частота	1	2 (25)	6 (75)	8
	Абс.(%)	2	5 (12,5)	35 (87,5)	40
Кросс-проверочные	Частота	1	3 (37,5)	5 (62,5)	8
	Абс.(%)	2	9 (22,5)	31 (77,5)	40

Согласно представленным данным в таблице 31, всего классифицировано правильно 77,1 % исходных и 70,8 % перекрестно-проверяемых сгруппированных наблюдений, результаты которых описаны по уровню аутоантител: АТ к S-100, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ и АТ к миозину. Специфичность данного метода для пациентов второй группы составляет не менее 77 %.

Уравнения классифицирующих линейных дискриминантных функций, построенные с помощью выбранных и преобразованных иммунологических показателей позволяют с достаточно высокой точностью предсказывать «неблагополучный» исход заболевания у пациентов с острой БНЧС.

Для того чтобы спрогнозировать исход лечения пациента с острым 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 при боли менее 14 дней;

-АТ к S-100, АТ к ОБМ, АТ к ПБМ, АТ к миозину для болевого эпизода продолжительностью более 14 дней.

Получение показателей, превышающих нормальные значения, рекомендовано расценивать как предикторы неблагоприятного исхода заболевания. Точность прогноза при этом составит не менее 71%. Главным достоинством проводимых лабораторных исследований является простота применения и экономическая выгода, по сравнению, к примеру, с нейровизуализационными методами.

Острая неспецифическая БНЧС является отражением нейроиммунных взаимосвязей, которые в значительной мере детерминируют индивидуальные особенности психофизиологического реагирования, склонность к развитию различных тревожно-депрессивных расстройств, характерно сопровождающих боль. Проведенное клинико-неврологическое исследование показало недостаточную эффективность инструментальных методов обследования пациентов с острой неспецифической БНЧС, но при этом продемонстрировало важность определения сывороточных биомаркеров, использование которых в клинической практике, с одной стороны, может расширить диагностические возможности у пациентов с острой неспецифической БНЧС, а с другой, позволит своевременно начать адекватное лечение, которое во многом определяется прогнозом заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль в организме человека выполняет чрезвычайно важную функцию, сигнализируя о внешнем или внутреннем воздействии различных повреждающих факторов. Научные исследования механизмов формирования болевого синдрома проводятся на протяжении многих десятилетий, но, по-прежнему, имеют исключительную актуальность и клиническую значимость. Представленные выше результаты собственных исследований отражают попытку углубленного изучения нейроиммунологических изменений при острой неспецифической боли в спине, когда патофизиологические процессы соответствуют ранней стадии своего развития. По общепринятым данным, боль в спине, длительность которой не превышает 6 недель, принято расценивать как острую. Острый вариант болевого синдрома связан с огромными социально-экономическими потерями для общества в связи с временной утратой трудоспособности и существенным снижением качества жизни пациентов [41]. Болевые синдромы в нижней части спины принято разделять в зависимости от причины возникновения на первичные (неспецифические) и вторичные (специфические) БНЧС.

В основу данного исследования легли результаты изучения 102 пациентов (50 мужчин и 52 женщин) с верифицированным диагнозом острой неспецифической БНЧС. Средний возраст больных, составивший $46,67 \pm 10,8$ лет, подтверждает широкое распространение острой боли среди лиц трудоспособного возраста [20]. Всех поступающих пациентов беспокоил выраженный болевой синдром, при оценивании по ВАШ средний балл составил $9,28 \pm 1,05$, что обосновывало соответствующее болевое поведение и сам факт обращения за госпитальной помощью. Неспецифическая боль в спине носит преимущественно доброкачественный характер и, как правило, обусловлена перегрузочным воздействием на мышцы, связки, межпозвонковые диски или суставы позвоночника [30].

По нашим данным 78 (76,5%) больных отмечали локализацию боли в спине между верхней границей двенадцатой пары ребер и ягодичными складками, при этом 24 (23,5%) пациента указывали на иррадиацию боли в одну или обе нижние конечности. Литературные данные указывает, что большинство пациентов с впервые возникшим острым болевым синдромом выздоравливают практически спонтанно: у 75% алгический синдром купируется не позднее 4-ой недели, у 90% не позднее 6-ой недели от начала болезни [33, 41]. По мнению Куи Л. и коллег, при долгосрочном наблюдении выясняется, что у 29 - 44% пациентов, перенесших острый эпизод болей в спине, в дальнейшем возникают рецидивы, и затем болезнь принимает хроническое течение. Более чем у 60% больных с острой поясничной болью в течение ближайшего года развивается повторное обострение, а у 8–10% трансформируется в хроническую, что естественно служит причиной продолжительной нетрудоспособности [2, 3].

К возникновению острой БНЧС могут способствовать различные факторы, в том числе дефицит физических нагрузок или наоборот их избыток, микротравмы позвоночника, особенности трудовой деятельности, связанной с частым длительным пребыванием в вынужденном или неудобном положении [45]. Более половины исследуемых нами больных связывали настоящее обострение болевого синдрома с психоэмоциональными нагрузками, что указывает на аффективную составляющую боли. Как правило, после тщательного обследования диагноз неспецифической боли в спине устанавливают 90-97% больных. Неспецифическая боль в спине в клинической практике представлена скелетно-мышечной болью, в которой традиционно выделяют миофасциальный и мышечно-тонический болевой феномены [22]. Согласно данным обращаемости к врачам общей практики, в течение двух недель выздоравливают около 90% пациентов с острой болью в пояснично-крестцовой области. Однако в это исследование были включены, во-первых, пациенты с длительностью боли меньше 2 недель, а во-вторых, с дальнейшим наблюдением только в течение месяца [31]. Результаты нашего анализа сроков поступления пациентов в

неврологический стационар с момента возникновения боли позволили нам разделить всех испытуемых на две группы сравнения: 1 группа – 54 (53%) пациента с длительностью обострения менее 14 дней, 2 группа – 48 (47%) пациентов соответственно с болью, сохраняющейся на протяжении 14 и более дней. Сравнимые группы оказались сопоставимы по возрасту и полу пациентов.

Потенциальные ошибки в лечении острой боли на амбулаторном этапе приводят к сохранению болевого синдрома и вынуждают пациентов обращаться за госпитальной помощью. Главной ошибкой следует считать соблюдение постельного режима, который снижает эффективность лечения и предрасполагает к длительной боли [81]. Кроме того, упущением является самолечение пациентов и бесконтрольное применение, и поиск ими наиболее эффективного НПВП [56]. По нашим данным пациенты с длительностью боли менее 2 недель статистически значимо ($p = 0,011$) реже обращались за медицинской помощью и до госпитализации преимущественно занимались самолечением. Имеются данные, что сохранение боли и пребывание пациента на постельном режиме в течение недели, ассоциировано с повышенным риском хронизации боли и развитием депрессивных нарушений [112]. По полученным нами результатам с длительностью обострения болевого синдрома возрастал и риск его хронификации (преимущественно за счет повышения психосоциального балла с $2,91 \pm 0,2$ до $4 \pm 0,12$ по 1-ой и 2-ой группе соответственно). В группе с длительностью обострения болевого синдрома более 14 дней статистически значимо преобладали пациенты с высоким риском хронификации боли ($p < 0,05$), а доля пациентов с низким риском хронификации заметно снижалась. Повышение психосоциального балла демонстрирует важную роль психологических факторов, увеличивающих риск хронификации боли.

Большинство исследователей не рекомендуют использовать нейровизуализацию при неспецифических болевых синдромах, так как это не улучшает результаты лечения пациентов, а наоборот, имеет ряд негативных

последствий. По данным нейровизуализации нередко выявляются изменения, совершенно не связанные с клинической и неврологической симптоматикой. Подобные нейровизуализационные находки является дополнительным негативным психологическим влиянием на пациента, убеждая его в наличии тяжелого инвалидизирующего заболевания [22]. По нашим данным МРТ поясничного отдела позвоночника обнаруживались МР – признаки дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника: признаки остеохондроза и спондилоартроза – у 46 (45,1%) больных, протрузия диска – у 33 (32,4%) исследуемых, реже – экструзия диска 21 (20,6%) и сочетание протрузии с экструзией диска у 17 (16,7%) пациентов. Наиболее часто в патологический процесс вовлекался уровень L5-S1 – у 69 пациентов (67,6%), несколько реже на уровень L4-L5 – у 56 (54,9%) больных. Подобное распределение неслучайно и имеет свою взаимосвязь с анатомо-физиологическими особенностями позвоночного столба на поясничном уровне. Для сегментов L4-L5 и L5-S1 характерна наибольшая подвижность, избыточная осевая нагрузка и, как следствие, большая вовлеченность в патологический процесс. Нами также была установлена слабая корреляционная связь дегенеративно-дистрофических изменений позвоночника с клинической картиной у пациентов с болью меньше двух недель, при этом выявляемые нейровизуализационные изменения не предсказывали течение болевого синдрома, что лишний раз подтверждает, что сам по себе дегенеративный процесс в позвоночнике не является непосредственной причиной боли. Было выяснено, что при оценке степени выраженности заболевания, среди госпитализированных больных не было обнаружено 1-ой легкой степени выраженности заболевания, а при сохранении болевого синдрома свыше двух недель, лиц с высокими СВЗ становится значительно больше. Поэтому следует отметить, что все исследуемые пациенты, особенно с длительной болью оказались труднокурабельны. Одним из потенциальных физических факторов, способствующих боли в спине, является изменение уровня активности поясничных параспинальных мышц-разгибателей. Это может

привести к изменению распределения нагрузки на позвоночник, способствуя поддержанию и хронизации болевого синдрома [117]. Тем не менее, точная связь между уровнем мышечной активности и болью в нижней части спины остается неясной [164]. Давно известный феномен релаксации сгибания (Floyd W, Silver P., 1955) относится к миоэлектрическому параметру поверхностных параспинальных мышц здорового человека, но может отсутствовать у лиц с болью внизу спины. Переменные ЭМГ, по-видимому, ассоциированы с клинической симптоматикой и претерпевают изменения с течением времени. Мы предположили, что поверхностная ЭМГ способна идентифицировать подгруппу испытуемых с острой БНЧС, у которых повышен риск затяжного течения боли. Однако выявленные ЭМГ изменения не носили статистически значимых различий ($p > 0,05$), а значит, изучаемые группы оказались сопоставимы по нейрофизиологическим данным. Тем не менее, при максимальной флексии среди пациентов обеих групп нарастает ЭМГ – активация мышцы, выпрямляющей позвоночник, что вероятно указывает на постепенное нарушение адаптационных процессов релаксации мышцы и формирование детренированности спинальных мышц.

Психоэмоциональное состояние человека способно оказывать непосредственное влияние на модуляцию боли путем выработки эндогенных опиоидов, гипервозбудимости вегетативной нервной системы, а также вследствие нарастания мышечного напряжения [61]. Проведенное нами исследование уточняет значение психических предикторов в развитии острого болевого синдрома и формирование предпосылок для его хронизации. Согласно нашим результатам, боль, безусловно, сопровождается нарушением эмоциональной сферы, а сопряженность с тревожно-депрессивными расстройствами ухудшает прогноз заболевания. Эффективный контроль боли в здоровом организме обеспечивается адаптивными реакциями сбалансированного комплекса ноцицептивной и антиноцицептивной систем. В антиноцицептивных механизмах принимают участие опиоидергическая, серотонинергическая,

норадренергическая, каннабиноидная, ГАМКергическая, глутаматергическая системы, а также имеет большое значение гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [146, 200]. Доступная литература последних лет убедительно свидетельствует о существенной роли иммунной системы в развитии болевых синдромов [46]. Имеется достаточно данных о проницаемости гематоэнцефалического барьера не только для цитокинов, но и для антител в условиях нормы и патологии [1, 14, 209, 236]. Анализ адаптивных процессов организма при нарастании сывороточного уровня выше нормальных значений является перспективным направлением в раскрытии роли аутоантител. Такие компенсаторные реакции могут выступать не только как предикторы, приводящие к появлению данных аутоантител, но и, наоборот, являться проявлениями ответной реакцией организма на выработку аутоантител. Поэтому аутоантитела к различным нейромедиаторам могут выступать в качестве долговременных способов модуляции в механизмах болевых синдромов. Так некоторыми авторами продемонстрированы защитные свойства аутоантител к серотонину, дофамину и глутамату на моделях болевого синдрома [35]. Для расширения понимания патогенетических механизмов поясничного остеохондроза активно проводятся работы по анализу нейроиммунных реакций. Опубликованы данные, свидетельствующие о возрастании сывороточного содержания аутоантител к серотонину, катехоламинам, глутамату и ГАМК при хроническом болевом синдроме у пациентов остеохондрозом поясничного отдела позвоночника, что указывает на их возможную вовлеченность в формирование болевого синдрома [36]. Тем не менее, биологические функции вырабатываемых аутоантител к нейромедиаторам находятся в стадии изучения. Все это создало предпосылки для проведения нашего нейроиммунологического исследования. В современной литературе все интенсивнее обсуждается роль антител и иммунных клеток в функциональной регуляции центральной нервной системы в условиях повреждения и сопутствующих болевых синдромах [82, 133].

В этом аспекте используемые нами аутоантитела в список исследований

острой боли ранее не включались. По нашим данным у 80 (78,4%) испытуемых иммунная система отреагировала на болевой стимул выработкой соответствующих аутоантител. Проведенный анализ пациентов по возрасту и полу исключил связь данных параметров с выработкой аутоантител. При сохранении болевого синдрома на протяжении более двух недель, среди пациентов 2-ой группы средние уровни АТ к S-100, АТ к миозину и АТ к дофаминовому рецептору (DR-2) оказывались значимо выше, по сравнению с больными 1-ой группы. При детальном анализе установлен высокий уровень АТ к ОБМ 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 референсные значения обнаруживался у 11 (20,4%) больных и у 7 (14,6%) больных, первой и второй групп соответственно (без статистически значимых различий, $p = 0,221$). Следовательно, можно заподозрить у ряда пациентов дебют процесса демиелинизации на фоне неспецифического болевого синдрома в условиях отсутствия повреждения или сдавления нервного корешка.

Острый болевой синдром приводит к повышенной рефлекторной возбудимости мышц, что чревато патологической мышечной утомляемостью, снижению общей активности и усилению тревожно-депрессивных расстройств [24]. Для оценки миофасциальных изменений мы изучали сывороточные аутоантитела к ключевому белку мышечной ткани - миозину. Выявлена умеренная, статистически значимая связь между уровнем аутоантител к белку миозину и сниженной подвижностью позвоночника у пациентов с острой неспецифической БНЧС при сохранении боли на протяжении двух и более недель. В этой связи, можно предполагать участие данного маркера в дисфункции мышечной ткани, изменения которой обуславливают ограничения мобильности поясничного отдела позвоночника и нарушения осевой выносливости всего позвоночного столба, что влияет на течение заболевания.

Данные многих зарубежных авторов свидетельствуют о том, что дофаминергическая система модулирует восприятие ноцицептивной информации, эффективность обезболивающих препаратов и аффективные симптомы хронической боли [91,182]. Примечательно, что некоторые заболевания, связанные с аберрантной дофаминергической передачей, являются коморбидными с хронической болью, включая болезнь Паркинсона [194], наркоманию и глубокую депрессию [213]. Наши данные согласуются с возможностью того, что сбои в дофаминергической системе и усиленная продукция сывороточных аутоантител потенциально может быть связана с эмоциональными нарушениями и усиленным восприятием даже на этапе острой боли. Статистически значимо установлено, что чем более продолжителен острый болевой синдром, тем выше сывороточная концентрация АТ к DR-2, а это в свою очередь сопряжено с большей частотой выявления депрессивных расстройств различной степени выраженности.

В условиях хронической боли постоянная болевая стимуляция сопровождается избыточным накоплением глутамата в пресинаптическом пространстве, а в постсинаптической мембране происходит интенсивная активация NMDA-рецепторов и метаботропных рецепторов глутамата, что сопровождается вытеснением ионов магния, блокирующих их натриевые и кальциевые каналы [175]. Полученные нами результаты продемонстрировали малую связь NMDA-рецепторов в патофизиологический процесс острой боли, что не противоречит литературным данным. В дальнейшем анализе маркер не использовался. Средние уровни аутоантител к NMDA-рецептору у пациентов с острой болью не выходили за пределы референсных значений и в сравниваемых группах статистически не различались ($p > 0,05$).

Секретируемый или высвобождаемый из астроцитов белок S-100 оказывает различное (трофическое и токсическое) воздействие на нейроны, астроциты и микроглии в зависимости от концентрации [7, 206, 235]. Белок S-100 стимулирует пролиферацию астроцитов в низких дозах и способствует воспалительной

активности при высоких концентрациях. Известно участие данной группы белков во врожденных и адаптивных иммунных реакциях, миграции клеток и хемотаксисе, развитии и репарации тканей, а также инвазии лейкоцитов и опухолевых клеток. S-100 действует синергически с провоспалительными цитокинами и, в более высоких концентрациях сам ведет себя как цитокин, усиливая и воспаление и вызывая оксидантное повреждение нейронов [205]. В нашем исследовании мы впервые рассмотрели возможное участие данного маркера в патофизиологии острой боли. Среди пациентов 2-ой группы при сохранении боли на протяжении двух недель и более, установлено заметное повышение уровня АТ к S-100. Такая высокая продукция аутоантител, по всей видимости, оказывает «токсическое действие» на структуры ЦНС.

На сегодняшний день до конца не выяснена степень вовлеченности элементов иммунной системы в процесс дегенеративно-дистрофического изменения межпозвонковых дисков [140]. В исследовании не было отмечено связи уровня изучаемых аутоантител с интенсивностью болевого синдрома. Однако анализ результатов многопараметрической шкалы выявил следующую закономерность. При длительности боли меньше двух недель, обнаруженные повышенные уровни аутоантител не зависели от степени выраженности заболевания и как, мы предполагаем, носили физиологический, скорее адаптивный характер. В свою очередь при более длительном болевом синдроме среди пациентов 2-ой группы выявлена статистически значимая связь уровней АТ к миозину, к АТ к DR-2, основного белка миелина со степенью выраженности заболевания (СВЗ, при $p < 0,05$). В данном контексте следует утверждать об имеющихся определенных патоморфологических изменениях в нервной системе и вовлеченных мышцах, что указывает на участие данных иммунных факторов в патофизиологии болевого синдрома. По результатам работы в продукции аутоантител прослеживается временная закономерность. Было отмечено, что в ответ на интенсивный болевой синдром наблюдается наибольшая выработка аутоантител в первую неделю обострения болевого синдрома, тогда как в

последующие 7 дней уровень данных параметров стремительно снижается. Одними из первых, на боль реагируют АТ к S-100 и АТ к DR-2. При сохранении же болевого синдрома на протяжении более 2-х недель обнаруживается повторное резкое повышение аутоантител, что особенно характерно для АТ к NMDA-рецептору. Это, несомненно, указывает на патологическую составляющую процесса, динамические изменения в органах и системах тела в ответ на длительную боль. Установленная взаимосвязь между отдельными сывороточными антителами имеет различную степень выраженности и что, примечательно усиливается при сохранении боли на протяжении двух недель.

Одним из важных направлений исследований пациентов с БНЧС является выявление ключевых прогностических факторов [181]. В отношении неспецифической боли в спине существует широкий спектр факторов: демографические показатели, такие как уровень образования, возраст и пол пациентов [218], физические факторы, в частности, выраженность боли [223], психологические факторы, такие как тревожно-депрессивные симптомы [185], а также такие боль-ассоциированные понятия, как страх и катастрофизация [153]. Несмотря на многочисленность этих факторов, только возраст, исходная интенсивность боли пациента и убежденность в том, что его боль в спине будет длиться длительное время, значимо повышают риск сохранения болевого синдрома боли как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [76]. Систематический обзор, в котором изучались прогностические факторы, связанные с постоянной инвалидизирующей болью в пояснице, показал, что социально-демографические данные (возраст, пол, курение, вес и уровень образования) не позволяют правильно предсказать течение болевого синдрома [84]. Кроме того, получены данные, что для пациентов с острой болью в пояснице использование интенсивного обучения (информация о боли и ее биопсихосоциальных механизмах, методы самостоятельного управления, такие как сохранение двигательной активности и привычного темпа деятельности) было не более эффективным, чем плацебо-вмешательство. А добавление

сложных, трудоемких методов психотерапевтического лечения, вероятно, будет ненужным для большинства пациентов с острой болью в пояснице [93]. Применяемые скрининговые шкалы для оценки исхода болевого синдрома, недостаточно работают при присвоении более высоких баллов риска лицам, у которых развивается хроническая боль, чем у тех, у кого хроническая боль не развивается [83].

На современном этапе определение тенденций развития болевого синдрома носит противоречивый и не всегда доброкачественный характер. Весьма трудно определить абсолютные прогностические факторы, которые были бы способны в точности предсказать исходы болевого синдрома. Многие из них сомнительны или относятся лишь к определенной категории пациентов, варианту патологии или методам лечения. В данной работе продемонстрирована связь изучаемых сывороточных аутоантител с исходом проводимого лечения. Было установлено, что высокий сывороточный уровень аутоантител с учетом длительности боли статистически значимо связан с «неблагополучным» исходом заболевания пациентов с острым неспецифическим БНЧС. В свою очередь, сохранение уровня аутоантител в пределах нормальных значений не является убедительным благоприятным прогностическим признаком. Сохранение аутоантител в пределах нормального уровня у пациентов с выраженной острой БНЧС, вероятно обусловлено такой степенью иммунных нарушений, при которой в настоящий момент не обнаруживаются данные периферические биомаркеры.

Предложенный нами диагностический алгоритм, основанный на оценке показателей иммунной системы, позволяет на раннем этапе выявлять пациентов, склонных к длительному течению болевого синдрома и высокому риску хронизации. Прогностическая точность при этом составляет не менее 71 %. Это может позволить избегать дополнительных манипуляций и, как следствие, повышает эффективность лечебного процесса со снижением временных и экономических затрат.

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 клинико-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 ($p = 0,029$) значимо 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 ($p = 0,049$) 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 психофармакотерапии. 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.

Перечень условных сокращений

- АТ к DR-2 - аутоантитела к дофаминовому рецептору второго типа
- АТ к NMDAR - аутоантитела к ионотропному рецептору глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат
- АТ к S-100 - аутоантитела к белку S-100
- АТ к миозину - аутоантитела к белку миозину
- АТ к ОБМ - аутоантитела к основному белку миелина
- АТ к ПБМ - аутоантитела к периферическому белку миелина
- БНЧС - боль в нижней части спины
- ВАШ - визуальная аналоговая шкала
- КТ - компьютерная томография
- МПШ - многопараметрическая шкала
- МРТ - магнитно-резонансная томография
- МТ – мануальная терапия
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ПЭМГ – поверхностная электромиография
- СВЗ - степень выраженности заболевания
- ФТЛ – физиотерапевтическое лечение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антитела к эндогенным биорегуляторам и их связь с возрастными и гендерными особенностями хронического болевого синдрома / М. А. Мягкова, С. Н. Петроченко, В. С. Морозова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2013. – № 4. – С. 41-44.
2. Баранцевич, Е. Р. Возможности лечения хронической боли при пояснично-крестцовой радикулопатии/ Е. Р. Баранцевич, В. В. Андреев // Врач. – 2012. – № 11. – С. 13-19.
3. Барулин, А.Е. Боль в спине: гендерные особенности / А. Е. Барулин, О. В. Курушина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. –№ 8(2). – С. 477-481.
4. Воробьева, О. В. Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям / О. В. Воробьева // Медицинский совет. – 2017. – № 17. – С. 36-42.
5. Гайгер, Г. Механизмы и стадии хронизации боли / Г. Гайгер // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2011. – № 3 (87). – С. 54-59.
6. Герасимова, О. Н. Лечение острой неспецифической боли в спине в амбулаторной практике / О. Н. Герасимова, В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009 – № 3(4). – С. 40-46.
7. Давыдов, О. С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома / О. С. Давыдов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 10-16.
8. Данилов, А. Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход / А. Б. Данилов, Ал. Б. Данилов. – М. : АММ ПРЕСС, 2012. – 568 с.
9. Евдокимова, Е. М. Миофасциальный болевой синдром: клинико-патофизиологические аспекты и эффективное обезболивание / Е. М. Евдокимова, А. Э. Шагбазян, Г. Р. Табеева // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 38. – С. 18-27.

10. Евсеев, В. А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии / В. А. Евсеев. – М. : Изд-во РАМН, 2007. –145 с.
11. Екушева, Е. В. Острая боль в спине в практике невролога / Е. В. Екушева, В. Б. Войтенков // РМЖ. – 2017. – № 9. – С. 632-636.
12. Ералина, С. Н. Мониторинг исследования маркеров повреждения мозга, белка S-100 и нейроспецифической енолазы (NSE) для определения прогноза и течения черепно-мозговой травмы / С. Н. Ералина, Е. Л. Исмаилов, К. Б. Манкараев // Вестник КазНМУ. – 2013. – №5(2). – С. 21-24.
13. Ерхова, Л. Н. Характеристика структурного и функционального состояния нервной системы у пациентов с люмбоишалгией / Л. Н. Ерхова, В.А. Жаднов // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2016.– № 1. – С. 18-26.
14. Зайчик, А. М. Распознавание «своего» и взаимодействие со «своим» как основная форма активности адаптивной иммунной системы / А. М. Зайчик, А. Б. Полетаев, Л. П. Чурилов // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2013. – № 1. – С. 7-16.
15. Игонькина, С. И. Роль антител к нейромедиаторам антиноцицептивной системы в механизмах невропатической боли / С. И. Игонькина, Л. А. Ветрилэ, М. Л. Кукушкин // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2013. – № 3. – С. 32-36.
16. Иммуно–биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга / Е. В. Нечунаева, Г. И. Шумахер, Е. Е. Воробьева [и др.] // Бюл. сибирской медицины. – 2011. – № 2. – С. 142-146.
17. Иммунологические реакции при различных формах психической патологии / Т. П. Ключник, Т. М. Сиряченко, З. В. Сарманова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 4. – С. 55-58.
18. Иммунологический подход к диагностике поражения нервной системы у больных ревматоидным артритом / Е. В. Баранов, О. В. Парамонова, И. П. Гонтарь [и др.] // Медицинский альманах. – 2013. – № 1 (25). – С. 155-158.

19. Инновационный метод диагностики заболеваний зависимости на основе иммуноанализа / Р. Ю. Киселева, С. Н. Петроченко, В. С. Морозова [и др.] // Северо-Восточный научный журнал. – 2012. – № 1. – С. 22-23.
20. Исайкин, А. И. Ведение пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины / А. И. Исайкин, В. А. Головачева, И. В. Кузнецов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – Т. 7, № 2. – С. 52-55.
21. Исайкин, А. И. Скелетно-мышечная боль в пояснично-крестцовой области / А. И. Исайкин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 2. – С. 34-41.
22. Камчатнов, П. Р. Лечение пациента с острой болью в нижней части спины: эффективность и безопасность / П. Р. Камчатнов, К. С. Глушков, А. В. Карлов // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – № 0(2). – С. 70-74.
23. Камчатнов, П. Р. Современные принципы ведения пациентов с болью в нижней части спины / П. Р. Камчатнов // Клиницист. – 2008. – № 1. – С. 32-37.
24. Касаткин Д. С. Боль и мышечный спазм: патогенетическое обоснование использования миорелаксантов в терапии боли / Д. С. Касаткин // Клиническая фармакология и терапия. – 2011. – Т. 20, № 5. – С. 75-78.
25. Клинико-диагностическая оценка выраженности дегенеративного поражения пояснично-крестцового отдела позвоночника / Н. А. Коновалов, И. Н. Шевелев, В. Н. Корниенко [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – №3. – С. 17-20.
26. Котова, О. В. Боль в спине: эпидемиология, этиология, лечение / О. В. Котова, Е. С. Акарачкова // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2017. – № 2-3. – С. 43-47.
27. Крыжановский, Г. Н. Патопфизиология нейроиммунных взаимодействий / Г.Н. Крыжановский, С. В. Магаева // Патогенез. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 4-9.
28. Кузенко, М. С. Статистика в медико-биологических исследованиях / М. С. Кузенко // Научный журнал. – 2017. –Т. 7, № 20. – С. 6-10.

29. Кукушкин, М. Л. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение / М.Л. Кукушкин, Г. Р. Табеева, Е.В. Подчуфарова. – М. : ИМА-ПРЕСС, 2011. – 72 с.
30. Кукушкин, М. Л. Диагностика и лечение неспецифической боли в нижней части спины / М. Л. Кукушкин // Эффективная фармакотерапия. – 2012. – № 4-1. – С. 2-6.
31. Кукушкин, М. Л. Диагностика и лечение неспецифической боли в спине / М. Л. Кукушкин // Медицинский совет. – 2016. – № 8. – С. 58-63.
32. Кукушкин, М. Л. Значение ГАМК в патогенезе болевых синдромов / М. Л. Кукушкин, С. И. Игонькина // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2014. – № 1. – С. 68-78.
33. Кукушкин, М. Л. Лечение острой неспецифической боли внизу спины / М. Л. Кукушкин // Современная ревматология. – 2010. – Т. 4, № 3. – С. 17-21.
34. Курушина, О. В. Динамика распространенности болевых синдромов у жителей Волгоградской области / О. В. Курушина, А. Е. Барулин // Российский журнал боли. – 2011. – №2 (31). – С. 23-24.
35. Морозова, В.С. Естественные антитела в диагностике заболеваний зависимости / В. С. Морозова, С. Н. Петроченко, М. А. Мягкова. – Тверь : Изд-во Триада, 2016. – 148 с.
36. Мосейкин, И. А. Нейроиммунные механизмы развития болевого синдрома / И. А. Мосейкин, А. И. Левашова, М. А. Мягкова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2017. – № 1. – С. 6-15.
37. Мухаматзанова, М. Ш. О выборе метода статистической обработки данных для медико-социологических исследований / М. Ш. Мухаматзанова, М. А. Захарова, В. А. Вельш // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2009. – № 2(22). – С. 51-53.
38. Никифоров, А. С. Неврологические осложнения остеохондроза позвоночника / А. С. Никифоров, Г. Н. Авакян, О. И. Мендель. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 267 с.

39. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) / В. А. Парфенов, Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – № 10(2). – С. 4-11.
40. Парфенов, В. А. Ведение пациентов с болью в спине врачами общей практики / В. А. Парфенов, М. А. Иванова // Медицинский совет. – 2018. – № 1. – С. 112-117.
41. Парфенов, В. А. Вопросы безопасности и фармакоэкономики при лечении хронической боли в спине и конечностях / В. А. Парфенов, О. Н. Герасимова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 2. – С. 89-93.
42. Парфенов, В. А. Причины, диагностика и лечение боли в нижней части спины / В. А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2009. – № 1. – С. 19-22.
43. Пилипович, А. А. Миофасциальный болевой синдром: от патогенеза к лечению / А. А. Пилипович, А. Б. Данилов // РМЖ. – 2012. – № 0. – С. 29.
44. Подчуфарова, Е. В. Болевое поведение у пациентов с хронической болью в спине / Е. В. Подчуфарова, Д. В. Разумов // Новости Медицины и Фармации. – 2011. – №370. – С. 50-55.
45. Подчуфарова, Е. В. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине / Е. В. Подчуфарова // Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2010. – № 1. – С. 18-25.
46. Полетаев, А. Б. Антитела к антигенам нервной ткани и патология нервной системы / А. Б. Полетаев // Вестник «МЕДСИ». – 2011. – № 13. – С. 14-21.
47. Попелянский, Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология): руководство для врачей. – 5 е изд. – М.: МЕДпресс информ, 2011. – 672 с.
48. Раянова, Г. Ш. Диагностика и лечение неспецифических болей в нижней части спины: что доказано, что в реальности / Г. Ш. Раянова, М. Р. Фатыхова, Л. Р. Ахмадеева // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 3(117). – С. 32-35.

49. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии церебральной ишемии / Т. П. Ключник, Л. В. Стаховская, В. В. Шерстнев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – № 1. – С. 46-54.
50. Садоха, К. А. Боль в спине: эпидемиология, клинические проявления, классификация / К. А. Садоха, А. М. Головкин // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2016. – № 6(52). – С. 53-56.
51. Садоха, К. А. Некоторые аспекты вторичной дорсалгии / К. А. Садоха, А. М. Головкин, М. С. Варикаш // Медицинские новости. – 2019. – № 2(293). – С. 29-34.
52. Садоха, К. А. Неспецифическая боль в спине / К. А. Садоха // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2015. – № 4(44). – С. 53-56.
53. Симхес, Ю. В. Белок S 100 и его значение в патогенезе болевых синдромов / Ю. В. Симхес // Клиническая неврология. – 2018. – № 1. – С. 9-12.
54. Суслова, Е. Ю. Лечение пациентов с хронической неспецифической болью в нижней части спины с позиции доказательной медицины / Суслова Е. Ю. // Клиническая геронтология. – 2013. – Т. 19, № 11-12. – С. 29-35.
55. Суслова, Е. Ю. Причины, диагноз и лечение хронической неспецифической боли в нижней части спины / Е. Ю. Суслова, А. И. Черненко // Медицинский совет. – 2014. – № 2. – С. 52-56.
56. Филатова, Е. С. Боль в спине: наиболее частые ошибки диагностики и терапии / Е. С. Филатова, А. Е. Каратеев, Е. Г. Филатова // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – № 11. – С. 3-8.
57. Хайт, Г. Я. Атлас клинической электонейромиографии / Г. Я. Хайт, С. В. Гусев, В. В. Губанов. – Ставрополь : Изд-во СтГМА, 2002. – 213 с.
58. Цитокиновые механизмы дегенерации межпозвонкового диска / В. А. Бывальцев, Е. Г. Белых, И. А. Степанов [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 137, № 6. – С. 5-11.

59. Чурилов, Л. П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы / Л. П. Чурилов // Медицина XXI век. – 2008. – № 13(4). – С. 10-20.
60. Чурюканов, М. В. Современный взгляд на этиопатогенез боли в спине и подходы к ведению пациента / М. В. Чурюканов, М. С. Качановский, Т. И. Кузьмина // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2018. – Т. 2., № 9. – С. 51-55.
61. Ширшова, Е. В. Влияние антидепрессантов на эффективность лечения острой боли в спине / Е. В. Ширшова // Клиническая практика. – 2013. – № 4(16). – С. 11-16.
62. Яхно, Н. Н. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты / Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкин // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67, № 9. – С. 54-58.
63. A long way to go: Practice patterns and evidence in chronic low back pain care / T. S. Carey, J. K. Freburger, G. M. Holmes [et al.] // Spine (Phila Pa 1976). – 2009. – Vol. 34, № 7. – P. 718-724.
64. A primary care back pain screening tool: identifying patient subgroups for initial treatment / J. C. Hill, K. M. Dunn, M. Lewis [et al.] // Arthritis Rheum. – 2008. – Vol. 59, № 5. – P. 632-641.
65. A role of peripheral myelin protein 2 in lipid homeostasis of myelinating Schwann cells / J. Zenker, M. Stettner, S. Ruskamo [et al.] // Glia. – 2014. – Vol. 62, № 9. – P. 1502-1512.
66. A study on the paraspinal muscle surface electromyography in acute nonspecific lower back pain / J. Qiao, S. L. Zhang, J. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2019. – Vol. 98, № 34.
67. Acute anxiety disorder, major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia are related to different patterns of nigrostriatal and mesolimbic dopamine dysfunction / S. Nikolaus, E. Mamlins, H. Hautzel [et al.] // Rev Neurosci. – 2019. – Vol. 30, № 4. – P. 381-426.

68. Acute low back pain: systematic review of its prognosis / L. H. Pengel, R. D. Herbert, C. G. Maher [et al.] // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327, № 7410. – P. 323.
69. Adoptive transfer of peripheral immune cells potentiates allodynia in a graded chronic constriction injury model of neuropathic pain / P. M. Grace, M. R. Hutchinson, A. Bishop [et al.] // *Brain Behav Immun*. – 2011. – Vol. 25. – P. 503-513.
70. Altered cytokine levels in the blood and cerebrospinal fluid of chronic pain patients / M. M. Backonja, C. L. Coe, D. A. Muller [et al.] // *J Neuroimmunol*. – 2008. – Vol. 195, № 1-2. – P. 157-163.
71. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care / B. W. Koes, M. van Tulder, C. W. Lin [et al.] // *Eur Spine J*. – 2010. – Vol. 19, № 12. – P. 2075-2094.
72. Analgesic properties of S100A9 C-terminal domain: a mechanism dependent on calcium channel inhibition / C. S. Dale, C. Altier, N. Cenac [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol*. – 2008. – Vol. 23, № 4. – P. 427-438.
73. Antibodies to neuromediators at neuropathic pain / S. I. Igonkina, L. A. Vetrile, M. L. Kukushkin [et al.] // *Neuroimmunologia*. – 2015. – Vol. 12, № 1-2. – P. 45-46.
74. Antinociceptive effect of the C-terminus of murine S100A9 protein on experimental neuropathic pain / C. C. Paccola, V. P. Gutierrez, I. Longo [et al.] // *Peptides*. – 2008. – Vol. 29, № 10. – P. 1806-1814.
75. Application of rehabilitative ultrasound in the assessment of low back pain: a literature review / L. Ghamkhar, M. Emami, M. A. Mohseni-Bandpei [et al.] // *J Bodyw Mov Ther*. – 2011. – № 15. – P. 465-477.
76. Are prognostic indicators for poor outcome different for acute and chronic low back pain consulters in primary care? / M. Grotle, N. E. Foster, K. M. Dunn, [et al.] // *Pain*. – 2010. – № 151. – P.790-797.
77. Association between spectral characteristics of paraspinal muscles and functional disability in patients with low back pain: a cohort study / S. Y. Chiou, E. Koutsos, P. Georgiou [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, № 2.

78. Axen, I. Trajectories of low back pain / I. Axen, C. Leboeuf-Yde // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 601-612.
79. Bealer, J.F. S100A8/A9: a potential new diagnostic aid for acute appendicitis / J. F. Bealer, M. Colgin // *Acad Emerg Med.* – 2010. – Vol. 17, № 3. – P. 333-336.
80. Beneck, G. J. Spectral analysis of EMG using intramuscular electrodes reveals non-linear fatigability characteristics in persons with chronic low back pain / G. J. Beneck, L. L. Baker, K. Kulig // *J Electromyogr Kinesiol.* – 2013. – Vol. 23, № 1. – P. 70-71.
81. Bogduk, N. Medical management of acute and chronic low back pain. An evidence-based approach / N. Bogduk, B. McGuirk // *Pain research and clinical management.* – 2002. – № 13. – P. 1-24.
82. Busch-Dienstfertig, M. Opioid receptors and opioid peptide-producing leukocytes in inflammatory pain-basic and therapeutic aspects / M. Busch-Dienstfertig, C. Stein // *Brain Behav Immun.* – 2010. – Vol. 24, № 5. – P. 683-694.
83. Can demographic and anthropometric characteristics predict clinical improvement in patients with chronic non-specific low back pain? / I. S. Oliveira, L. O. P. Costa, A. N. Garcia [et al.] // *J Phys Ther.* – 2018. – Vol. 22, № 4. – P. 328-335.
84. Can screening instruments accurately determine poor outcome risk in adults with recent onset low back pain? A systematic review and meta-analysis / E. L. Karran, J. H. McAuley, A.C. Traeger [et al.] // *BMC Med.* – 2017. – №15. – P. 13.
85. Carlezon, W.A. Biological substrates of reward and aversion: A nucleus accumbens activity hypothesis/ W. A. Carlezon, M. J. Thomas // *Neuropharmacology.* – 2009. – № 56. – P. 122-132.
86. Casser, H. R. Acute Lumbar Back Pain / H. R. Casser, S. Seddigh, M. Rauschmann // *Dtsch Arztebl Int.* – 2016. – Vol. 113, № 13. – P. 223-234.
87. CD8+ T cells and endogenous IL-10 are required for resolution of chemotherapy-induced neuropathic pain / K. Krukowski, N. Eijkelkamp, G. Laumet [et al.] // *J Neurosci.* – 2016. – № 36. – P. 11074-11083.

88. Cellular and molecular mechanisms of pain / A. I. Basbaum, D. M. Bautista, G. Scherrer [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol. 139, № 2. – P. 267-284.
89. Central nervous system myeloid cells as drug targets: current status and translational challenges / K. Biber, T. Moller, E. Boddeke [et al.] // *Nat Rev Drug Discov*. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 110-124.
90. Central sensitization and altered central pain processing in chronic low back pain: fact or myth? / N. A. Roussel, J. Nijs, M. Meeus [et al.] // *Clin J Pain*. – 2013. – Vol. 29, № 7. – P. 625-638.
91. Changes in morphine reward in a model of neuropathic pain / C. M. Cahill, L. Xue, P. Grenier [et al.] // *Behav Pharmacol*. – 2013. – Vol. 24, № 3. – P. 207-213.
92. Chapter 3. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care / M. van Tulder, A. Becker, T. Bekkering [et al.] // *Eur Spine J*. – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 169-191.
93. Chou, R. Will this patient develop persistent disabling low back pain? / R. Chou, P. Shekelle // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 13. – P. 1295-1302.
94. Chronic Back Pain Is Associated with Alterations in Dopamine Neurotransmission in the Ventral Striatum / I. K. Martikainen, E. B. Nuechterlein, M. Pecina [et al.] // *J Neurosci*. – 2015. – Vol. 35, № 27. – P. 9957-9965.
95. Clinical course of non-specific low back pain: A systematic review of prospective cohort studies set in primary care / C. J. Itz, J. W. Geurts, M. van Kleef [et al.] // *Eur. J Pain*. – 2013. – № 17. – P. 5-15.
96. Cytokine and chemokine regulation of sensory neuron function / R. J. Miller, H. Jung, S. K. Bhangoo, [et al.] // *Handb Exp Pharmacol*. – 2009. – № 194. – P. 417-449.
97. Dagenais, S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines / S. Dagenais, A. C. Tricco, S. Haldeman // *Spine J*. – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 514-529.
98. DeLeo, J. A. Neuroimmune activation and neuroinflammation in chronic pain and opioid tolerance / hyperalgesia / J. A. DeLeo, F. Y. Tanga, V. L. Tawfik // *Neuroscientist*. – 2004. – № 10. – P. 40-52.

99. Depression begets depression: comparing the predictive utility of depression and anxiety symptoms of later depression / K. Keenan, X. Feng, A. Hipwell [et al.] // *J Child Psychol Psychiatry*. – 2009. – № 50. – P. 1167-1175.
100. Devor, M. Ectopic discharge in Abeta afferents as a source of neuropathic pain / M. Devor // *Exp Brain Res*. – 2009. – Vol. 196, № 1. – P. 115-128.
101. Deyo, R. A. Low back pain / R. A. Deyo, J. N. Weinstein // *The New England journal of medicine*. – 2001. – Vol. 344, № 5. – P. 63-370.
102. Diagnosis and treatment of low-back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society / R. Chou, A. Qaseem, V. Snow [et al.] // *Ann Intern Med*. – 2007. – Vol. 147, № 7. – P. 478-491.
103. Diagnostic evaluation of the MRP-8/14 for the emergency assessment of chest pain / A. N. Vora, M. P. Bonaca, C. T. Ruff [et al.] // *J Thromb Thrombolysis*. – 2012. – Vol. 34, № 2. – P. 229-234.
104. Differential dopamine function in fibromyalgia / D. S. Albrecht, P. J. MacKie, D. A. Kareken [et al.] // *Brain Imaging Behav*. – 2016. – Vol. 10, № 3. – P. 829-839.
105. Disc degeneration and chronic low back pain: an association which becomes nonsignificant when endplate changes and disc contour are taken into account / F. M. Kovacs, E. Arana, A. Royuela [et al.] // *Neuroradiology*. – 2014. – Vol. 56, № 1. – P. 25-33.
106. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration / Z. I. Johnson, Z. R. Schoepflin, H. Choi [et al.] // *Eur Cell Mater*. – 2015. – № 30. – P. 104-116.
107. Do IL-1B and IL-1RN modulate chronic low back pain in patients with post-traumatic stress disorder? / Z. Loncar, G. Curic, A. H. Mestrovic [et al.] // *Coll Antropol*. – 2013. – Vol. 37, № 4. – P. 1237-1244.
108. Dopamine D1 receptor activation improves adult hippocampal neurogenesis and exerts anxiolytic and antidepressant-like effect via activation of Wnt/ β -catenin pathways in rat model of Parkinson's disease / A. Mishra [et al.] // *Neurochem Int*. – 2019. – № 122. – P. 170-186.

109. Dunn, K. M. Characterizing the course of low back pain: a latent class analysis / K. M. Dunn, K. Jordan, P. R. Croft // *Am J Epidemiol.* – 2006. – Vol. 163, № 8. – P. 754-761.
110. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression / A. A. Grace, S. B. Floresco, Y. Goto // *Nat Rev Neurosci.* – 2016. – Vol. 17, № 8. – P. 524-532.
111. Effect of Intensive Patient Education vs Placebo Patient Education on Outcomes in Patients With Acute Low Back Pain: A Randomized Clinical Trial / A. C. Traeger, H. Lee, M. Hubscher [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2019. – Vol. 76, № 2. – P. 161-169.
112. Emerging evidence in NSAID pharmacology: important considerations for product selection / T. S. Hunter, C. Robison, P. P. Gerbino [et al.] // *Am J Manag Care.* – 2015. – Vol. 21, № 7. – P. 139-147.
113. Evaluation of sensory and pain perception and its central modulation in chronic low back pain / E. Vlckova, I. Okacova, R. Kopacik [et al.]. *Eur J Neurol.* – 2014. – № 21. – P. 603.
114. Expression and regulation of neurotrophic and angiogenic factors during human intervertebral disc degeneration / A. L. Binch, A. A. Cole, L. M. Breakwell, [et al.] // *Arthritis Res Ther.* – 2014. – Vol. 16, № 5. – P. 416.
115. Factors associated with chronic and acute back pain in Wales, a cross-sectional study / S. Jonsdottir, H. Ahmed, K. Tomasson [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 215.
116. Fairbank, J.C.T. The Oswestry low back pain disability questionnaire / J. C. T. Fairbank, J. Couper, J. B. Davies // *Physiotherapy.* – 1980. – № 66. – P. 271-273.
117. Falla, D. Individualized exercise interventions for spinal pain / D. Falla, P.W. Hodges // *Exerc Sport Sci Rev.* – 2017. – № 45. – P. 105-115.
118. Farina, D. Assessment of low back muscle fatigue by surface EMG signal analysis: methodological aspects / D. Farina, M. Gazzoni, R. Merletti // *J Electromyogr Kinesiol.* – 2003. – № 13. – P. 319-332.

119. Fast and slow myosin as markers of muscle regeneration in mangled extremities: a pilot study / G. R. Sharma, V. Kumar, R. K. Kanojia [et al.] // *Eur J Orthop Surg Traumatol.* – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 1539-1547.
120. Feasibility, accuracy and safety of a percutaneous fine-needle biopsy technique to obtain qualitative muscle samples of the lumbar multifidus and erector spinae muscle in persons with low back pain / A. Agten, J. Verbrugghe, S. Stevens [et al.] // *J Anat.* – 2018. – Vol. 233, № 4. – P. 542-551.
121. Fields, A. J. Innervation of pathologies in the lumbar vertebral end plate and intervertebral disc / A. J. Fields, E. C. Liebenberg, J. C. Lotz // *Spine J.* – 2014. – Vol. 14, № 3. – P. 513-521.
122. From acute to persistent low back pain: a longitudinal investigation of somatosensory changes using quantitative sensory testing-an exploratory study / A. Marcuzzi, P. J. Wrigley, C. M. Dean [et al.] // *Pain Rep.* – 2018. – Vol. 3, № 2.
123. Functions of S100 proteins / R. Donato, B. R. Cannon, G. Sorci [et al.] // *Curr Mol Med.* – 2013. – Vol. 13, № 1. – P. 24-57.
124. Glutamate-induced currents reveal three functionally distinct NMDA receptor populations in rat dorsal horn: effects of peripheral nerve lesion and inflammation / U. Karlsson, J. Sjodin, K. Angeby Moller [et al.] // *Neuroscience.* – 2002. – № 112. – P. 861-868.
125. Gout Is a Chronic Inflammatory Disease in Which High Levels of Interleukin-8 (CXCL8), Myeloid-Related Protein 8/Myeloid-Related Protein 14 Complex, and an Altered Proteome Are Associated With Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease / B. E. Laura, E. van Lochem, W. Kievit [et al.] // *Arthritis Rheumatol.* – 2015. – Vol. 67, № 12. – P. 3303-3316.
126. Grading the severity of chronic pain / M. Von Korff, J. Ormel, F. J. Keefe [et al.] // *Pain.* – 1992. – № 50. – P. 133-149.
127. Graeber, M. B. Multiple mechanisms of microglia: a gatekeeper's contribution to pain states / M. B. Graeber, M. J. Christie // *Exp Neurol.* – 2012. – Vol. 234, № 2. – P. 255-261.

128. Greenough, C. G. Assessment of outcome in patients with low-back pain / C. G. Greenough, R. D. Fraser // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 1992. – Vol. 17, № 1. – P. 36-41.
129. GRK2: a novel cell-specific regulator of severity and duration of inflammatory pain / N. Eijkelkamp, C. J. Heijnen, H. L. Willemen [et al.] // *J Neurosci*. – 2010. – Vol. 30, № 6. – P. 2138-2149.
130. Hamilton, M. J. A rating scale for depression / M. J. Hamilton // *Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1960. – № 23. – P. 56-62.
131. Heizmann, C.W. S100 proteins: structure, functions and pathology / C. W. Heizmann, G. Fritz, B. W. Schafer // *Front Biosci*. – 2002. – № 7. – P. 1356-1368.
132. Immunodominant fragments of myelin basic protein initiate T cell-dependent pain / H. Liu, S. A. Shiryaev, A. V. Chernov, [et al.] // *J Neuroinflammation*. – 2012. – № 9. – P. 119.
133. Immuno-logical characterization and transcription profiling of peripheral blood monocytes in children with autism spectrum disorders and specific polysaccharide antibody deficiency: case study / H. Jyonouchi, L. Geng, D. L. Streck [et al.] // *J Neuroinflammation*. – 2012. – Vol. 9, № 4. – P. 1-12.
134. Improvement of Sjogren's syndrome after two infusions of rituximab (anti-CD20) / V. Devauchelle-Pensec, Y. Pennec, J. Morvan [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2007. – Vol. 57, № 2. – P. 310-317.
135. Inflammation in low back pain may be detected from the peripheral blood: suggestions for biomarker / Y. Li, J. Liu, Z. Z. Liu [et al.] // *Biosci Rep*. – 2016. – Vol. 36, № 4.
136. Inflammatory biomarkers of low back pain and disc degeneration: a review / A. N. Khan, H. E. Jacobsen, J. Khan [et al.] // *Acad Sci*. – 2017. – Vol. 1410, № 1. – P. 68-84.
137. Influencing of chronic low back pain on multifidus muscle atrophy / W. W. Wu, Z. J. Hu, S. W. Fan [et al.] // *Zhongguo Gu Shang*. – 2014. – Vol. 27, № 3. – P. 207-212.

138. Inhibition of dendritic cell differentiation and accumulation of myeloid-derived suppressor cells in cancer is regulated by S100A9 protein / P. Cheng, C. A. Corzo, N. Lueteteke [et al.] // *J. Exp. Med.* – 2008. – Vol. 205, № 10. – P. 2235-2249.
139. Inhibition of macrophage functions by the C-terminus of murine S100A9 is dependent on B-1 cells / R. L. Pagano, N. F. Moraes, B. H. De Lorenzo [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2014. – № 836491.
140. Intrarater reliability of pain intensity, tissue blood flow, thermal pain threshold, pressure pain threshold and lumbo-pelvic stability tests in subjects with low back pain / A. Paungmali, P. Sitilertpisan, K. Taneyhill [et al.] // *Asian J Sports Med.* – 2012. – Vol. 3, № 1. – P. 8-14.
141. Intrathecal polymer-based interleukin-10 gene delivery for neuropathic pain / E. D. Milligan, R. G. Soderquist, S. M. Malone // *Neuron Glia Biol.* – 2006. – Vol. 2, № 4. – P. 293-308.
142. Involvement of mesolimbic dopaminergic network in neuropathic pain relief by treadmill exercise: A study for specific neural control with Gi-DREADD in mice / K. Wakaizumi, T. Kondo, Y. Hamada [et al.] // *Mol Pain.* – 2016. – № 12.
143. Jafri, M. S. Mechanisms of myofascial pain / M.S. Jafri // *Int. Sch. Res. Notices.* – 201 – № 523924.
144. Johnson, Z. I. Disc in flames: Roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration / Z.I. Johnson // *Eur Cell Mater.* – 2015. – № 30. – P. 104-116.
145. Kandasamy, R. The pharmacology of nociceptor priming / R. Kandasamy, T. J. Price // *Handb Exp Pharmacol.* – 2015. – № 227. – P. 15-37.
146. Kress, M. Mode of action of cannabinoids on nociceptive nerve endings / M. Kress, R. Kuner // *Exp Brain Res.* – 2009. – Vol. 196, № 1. – P. 79-88.
147. Lesion and electrical stimulation of the ventral tegmental area modify persistent nociceptive behavior in the rat / F. Sotres-Bayon, E. Torres-Lopez, A. Lopez-Avila [et al.] // *Brain Res.* – 2001. – № 5. – P. 342-349.

148. Lewis, S. E. Changes in intervertebral disk dimensions after a loading task and the relationship with stature change measurements / S. E. Lewis, N. E. Fowler // *Arch Phys Med Rehabil.* – 2009. – № 90. – P. 1795-1799.
149. Linton, S. J. Can chronic disability be? A randomized trial of a cognitive-behavior intervention and two forms of information for patients with spinal pain / S. J. Linton, T. Andersson // *Spine (Phila Pa 1976).* – 2000. – Vol. 25, № 21. – P. 2825-2831.
150. Localization of S100A8 and S100A9 expressing neutrophils to spinal cord during peripheral tissue inflammation / K. Mitchell, H. Y. Yang, P. A. Tessier [et al.] // *Pain.* – 2008. – Vol. 134, № 1-2. – P. 216-231.
151. Macrophage-T cell interactions mediate neuropathic pain through the glucocorticoid-induced tumor necrosis factor ligand system / Y. Kobayashi, N. Kiguchi, Y. Fukazawa [et al.] // *J Biol Chem.* – 2015. – Vol. 290, № 2. – P. 12603-12613.
152. Maher, C. Non-specific low back pain / C. Maher, M. Underwood, R. Buchinder // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10070. – P. 736-747.
153. Main, C. J. How important are back pain beliefs and expectations for satisfactory recovery from back pain / C. J. Main, N. Foster, R. Buchbinder // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2010. – № 24. – P. 205-217.
154. MALDI-TOF-MS serum protein profiling for developing diagnostic models and identifying serum markers for discogenic low back pain / Y.G. Zhang, R. Q. Jiang, T. M. Guo [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2014. – № 15. – P. 193.
155. Marenholz, I. S 100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature) / I. Marenholz, C. W. Heizmann, G. Fritz // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2004. – Vol. 332, № 4. – P. 1111-1122.
156. Markers of plaque instability in the early diagnosis and risk stratification of acute myocardial infarction / N. Schaub, T. Reichlin, C. Meune [et al.] // *Clin Chem.* – 2012. – Vol. 58, № 1. – P. 246-256.

157. Marras, W. S. A non-MVC EMG normalization technique for the trunk musculature: Part 1. Method development / W. S. Marras, K. G. Davis // *J Electromyogr Kinesiol.* – 2001. – № 11. – P. 1-9.
158. Marshall, P. W. M. Physical activity and the mediating effect of fear, depression, anxiety, and catastrophizing on pain related disability in people with chronic low back pain / P. W. M. Marshall, S. Schabrun, M. F. Knox // *Plos one.* – 2017. – Vol. 12, № 7.
159. Mifflin, K. A. Pain in autoimmune disorders / K. A. Mifflin, B. J. Kerr // *J Neurosci Res.* – 2017. – Vol. 95, № 6. – P. 1282-1294.
160. MMPs initiate Schwann cell-mediated MBP degradation and mechanical nociception after nerve damage / H. Kobayashi, S. Chattopadhyay, K. Kato [et al.] // *Mol Cell Neurosci.* – 2008. – Vol. 39, № 4. – P. 619-627.
161. Modifiable risk factors for chronic back pain: insights using the co-twin control design / P. Suri, E. J. Boyko, N. L. Smith [et al.] // *Spine J.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 4-14.
162. Monocytes/macrophages control resolution of transient inflammatory pain / H. L. Willemen, N. Eijkelkamp, A. Garza Carbajal [et al.] // *J Pain.* – 2014. – Vol. 15, № 5. – P. 496-506.
163. Murray, C. J. L. Measuring the global burden of disease / C. J. L. Murray, A. D. N. Lopez // *Engl J Med.* – 2013. – Vol. 369, №5. – P. 448-457.
164. Muscle control and nonspecific chronic low back pain / M. Russo, K. Deckers, S. Eldabe [et al.] // *Neuromodulation.* – 2018. – № 21. – P. 1-9.
165. Nascimento, P. R. Low back pain prevalence in Brazil: a systematic review / P. R. Nascimento, L. O. Costa // *Cad Saude Publica.* – 2015. – Vol. 31, № 6. – P. 1141-1156.
166. Neuronal differences between chronic low back pain and depression regarding long-term habituation to pain / R. Rodriguez-Raecke, K. Ihle, C. Ritter [et al.] // *Eur J Pain.* – 2014. – Vol. 18, № 5. – P. 701-711.
167. Nieoullon, A. Dopamine and the regulation of cognition and attention / A. Nieoullon // *Prog Neurobiol.* – 2002. – Vol. 67, № 1. – P. 53-83.

168. Niesters, M. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for NMDA receptor antagonists in the treatment of chronic neuropathic pain / M. Niesters, A. Dahan // *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* – 2012. – Vol. 8, № 11. – P. 1409-1417.
169. Nonspecific low back pain in young adults: associated risk factors / R. N. Furtado, L. H. Ribeiro, A. Abdo Bde [et al.] // *Rev Bras Reumatol.* – 2014. – Vol. 54, № 5. – P. 371-377.
170. Nussinovitch, U. The clinical and diagnostic significance of anti-myosin autoantibodies in cardiac disease/ U. Nussinovitch, Y. Shoenfeld // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2013. – Vol. 44, № 1. – P. 98-108.
171. Occupational factors and low back pain: a cross-sectional study of Bangladeshi female nurses / S. S. Sanjoy, G. U. Ahsan, H. Nabi [et al.] // *BMC Res Notes.* – 2017. – Vol. 10, № 1. – P. 173.
172. O'Donohoe, T. J. The role of anti-myosin antibodies in perpetuating cardiac damage following myocardial infarction / T. J. O'Donohoe, R. G. Schrale, N. Ketheesan // *Int J Cardiol.* – 2016. – № 209. – P. 226-233.
173. Overtreating chronic back pain: Time to back off? / R. A. Deyo, S. K. Mirza, J. A. Turner [et al.] // *J Am Board Fam Med.* – 2009. – Vol. 22, № 1. – P. 62-68.
174. Pagano, R. L. Neutrophilic cell-free exudate induces antinociception mediate by the protein S100A9 / R. L. Pagano, M. Mariano, R. Giorgi // *Mediators Inflamm.* – 2006. – № 4. – P. 36765.
175. Pain, affective symptoms, and cognitive deficits in patients with cerebral dopamine dysfunction / J. M. Jarcho, E. A. Mayer, Z. K. Jiang [et al.] // *Pain.* – 2012. – Vol. 153, № 4. – P. 744-754.
176. Pathological pain and the neuroimmune interface / P. M. Grace, M. R. Hutchinson, S. F Maier [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2014. – Vol. 14, № 4. – P. 217-31.
177. Pathophysiology of peripheral neuropathic pain: immune cells and molecules / M. A. Thacker, A. K. Clark, F. Marchand [et al.] // *Anesth Analg.* – 2007. – № 105. – P. 838-847.

178. Pette, D. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions/ D. Pette, R. S. Staron // *Microsc Res Tech.* – 2000. – № 50. – P. 500-509.
179. Pinho-Ribeiro, F. A. Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation / F. A. Pinho-Ribeiro, W. J. Verri, I. M. Chiu // *Trends Immunol.* – 2017. – Vol. – 38, №1. – P. 5-19.
180. Placing the global burden of low back pain in context / R. Buchbinder, F. M. Blyth, L. M. March [et al.] // *Best Pract Res Clinical Rheumatology.* – 2013. – Vol. 27, № 5. – P. 575-589.
181. Predicting transition from acute to chronic low back pain with quantitative sensory tests-A prospective cohort study in the primary care setting / M. Muller, M. Curatolo, A. Limacher [et al.] // *Eur J Pain.* – 2019. – Vol. 23, № 5. – P. 894-907.
182. Predicting value of pain and analgesia: nucleus accumbens response to noxious stimuli changes in the presence of chronic pain / M. N. Baliki, P. Y. Geha, H. L. Fields [et al.] // *Neuron.* – 2010. – Vol. 66, № 1. – P. 149-160.
183. Prevalence and Risk Factors for Low Back Pain in 1,355 Young Adults: A Cross-Sectional Study / S. Ganesan, A. S. Acharya, R. Chauhan, [et al.] // *Asian Spine J.* – 2017. – Vol. 11, № 4. – P. 610-617.
184. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study / N. Henschke, C. G. Maher, K. M. Refshauge [et al.] // *BMJ.* – 2008. – № 337. – P. 171.
185. Prognostic factors for musculoskeletal pain in primary care: A systematic review / C. D. Mallen, G. Peat, E. Thomas [et al.] // *Br J Gen Pract.* – 2007. – № 57. – P. 655-661.
186. Protocol for the Cognitive Interventions and Nutritional Supplements (CINS) trial: A randomized controlled multicenter trial of a brief intervention (BI) versus a BI plus cognitive behavioral treatment (CBT) versus nutritional supplements for patients with long-lasting muscle and back pain / S. E. Reme, T. H. Tveito, T. Chalder [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2011. – № 12. – P. 152.

187. Psychophysical and electrophysiological evidence for enhanced pain facilitation and unaltered pain inhibition in acute low back pain patients / P. H. Vuilleumier, F. G. Arguissain, J. A. Biurrun Manresa [et al.] // *J Pain* 2017. – № 18. – P. 1313-1323.
188. Raoof, R. Divergent roles of immune cells and their mediators in pain / R. Raoof // *Rheumatology (Oxford)*. – 2018. – Vol. 57, № 3. – P. 429-440.
189. Reciprocal relationship between membrane type 1 matrix metalloproteinase and the algescic peptides of myelin basic protein contributes to chronic neuropathic pain / S. Hong, A. G. Remacle, S. A. Shiryayev [et al.] // *Brain Behav Immun*. – 2017. – № 60. – P. 282-292.
190. Reflex receptive fields are enlarged in patients with musculoskeletal low back and neck pain / J. A. Manresa, A. Y. Neziri, M. Curatolo [et al.] // *PAIN*. – 2013. – № 154. – P. 1318-1324.
191. Regulatory T cells attenuate neuropathic pain following peripheral nerve injury and experimental autoimmune neuritis / P. J. Austin, C. F. Kim, C. J. Perera [et al.] // *Pain*. – 2012. – Vol. 153, № 9. – P. 1916-1931.
192. Ren, K. Neuron-glia crosstalk gets serious: role in pain hypersensitivity / K. Ren, R. Dubner // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2008. – № 21. – P. 570-579.
193. Research agenda for the prevention of pain and its impact: Report of the work group on the prevention of acute and chronic pain of the federal pain research strategy / R. J. Gatchel, D. B. Reuben, S. Dagenais [et al.] // *J Pain*. – 2018. – Vol. 19, № 8. – P. 837-851.
194. RGS9-2 modulates sensory and mood related symptoms of neuropathic pain / D. Terzi, S. Gaspari, L. Manouras [et al.] // *Neurobiol Learn Mem*. – 2014. – № 115. – P. 43-48.
195. Risbud, M. V. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content / M. V. Risbud, I. M. Shapiro // *Nat Rev Rheumatol*. – 2014. – Vol. 10, № 1. – P. 44-56.

196. Riskowski, J. L. Associations of socioeconomic position and pain prevalence in the United States: findings from the National Health and nutrition examination survey / J. L. Riskowski // *Pain Med.* – 2014. – Vol. 15, № 9. – P. 1508-1521.
197. Robinson, D. A. Glutamatergic synapses serve as potential targets for controlling persistent pain / D. A. Robinson, M. Zhuo // *Curr Anaesth Crit Care.* – 2002. – № 13. – P. 321-327.
198. Robinson, H. S. Reliability and screening ability of the StarT Back screening tool in patients with low back pain in physiotherapy practice, a cohort study / H. S. Robinson, H. Dagfinrud // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 232.
199. Roland, M. A study of the natural history of back pain Part I. Development of a reliable and sensitive measure of disability and low back pain / M. Roland, R. Morris // *Spine.* – 1983. – № 8. – P. 141-144.
200. Role of ionotropic cannabinoid receptors in peripheral antinociception and antihyperalgesia / A. N. Akopian, N. B. Ruparel, N. A. Jeske [et al.] // *Trends Pharmacol Sci.* – 2009. – Vol. 30, № 2. – P. 79-84.
201. Roles of Gr-1+ leukocytes in postincisional nociceptive sensitization and inflammation / P. Sahbaie, X. Li, X. Shi [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 117, № 3. – P. 602-612.
202. S100A8 and S100A9 activate MAP kinase and NF-kappaB signaling pathways and trigger translocation of RAGE in human prostate cancer cells / A. Hermani, B. De Servi, S. Medunjanin [et al.] // *Exp. Cell. Res.* – 2006. – Vol. 312, № 2. – P. 184-197.
203. S100A8 and S100A9 in inflammation and cancer / C. Gebhardt, J. Nemeth, P. Angel [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 72, № 11. – P. 1622-1631.
204. S100B protects LAN-5 neuroblastoma cells against Abeta amyloid-induced neurotoxicity via RAGE engagement at low doses but increases Abeta amyloid neurotoxicity at high doses / R. Businaro, S. Leone, C. Fabrizi [et al.] // *Neurosci Res.* – 2006. – Vol. 83, № 5. – P. 897-906.

205. S100B Protein, A Damage-Associated Molecular Pattern Protein in the Brain and Heart, and Beyond / G. Sorci, R. Bianchi, F. Riuzzi [et al.] // *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* – 2010. – № – 656481.
206. S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal / R. Donato, G. Sorci, F. Riuzzi [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – Vol. 1793, № 6. – P. 1008-1022.
207. Safo, A. Socioeconomic and ethnic disparities in low back pain and physical function / A. Safo // *The Journal of Pain.* – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 15.
208. Scand Association between serum levels of the proinflammatory protein S100A8/A9 and clinical and structural characteristics of patients with established knee, hip, and hand osteoarthritis / E. A. Mahler, M. C. Zweers, P. L. van Lent [et al.] // *J Rheumatol.* – 2015. – Vol. 44, № 1. – P. 56-60.
209. Schafer, M. Cytokines and peripheral analgesia / M. Schafer // *Adv Exp Med Biol.* – 2003. – № 521. – P. 40-50.
210. Schiaffino, S. Molecular diversity of miofibrillar proteins: gene regulation and funtional significance / S. Schiaffino, C. Reggiani // *Physiol Rev.* – 1996. – № 76. – P. 371-423.
211. Scholz, J. The neuropathic pain triad: neurons, immune cells and glia / J. Scholz, C. J. Woolf // *Nat Neurosci.* – 2007. – № 10. – P. 1361-1368.
212. Shah, J. P. Myofascial Trigger Points Then and Now: A Historical and Scientific Perspective / J. P. Shah, N. Thaker, J. Heimur // *PM R.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 746-761.
213. Sophie, M. Management of pain in Parkinson's disease / M. Sophie, B. Ford // *CNS Drugs.* – 2012. – Vol. 26, № 11. – P. 937-948.
214. Spinal tumor necrosis factor alpha neutralization reduces peripheral inflammation and hyperalgesia and suppresses autonomic responses in experimental arthritis: a role for spinal tumor necrosis factor alpha during induction and maintenance of peripheral inflammation / M. K. Boettger, K. Weber, D. Grossmann [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – № 62. – P. 1308-1318.

215. Srikrishna, G. S100A8 and S100A9: New Insights into Their Roles in Malignancy / G. Srikrishna // J. Innate Immun. – 2012. – Vol. 4, № 1. – P. 31-40.
216. Structural Changes of Lumbar Muscles in Non-specific Low Back Pain: A Systematic Review / D. Goubert, J. V. Oosterwijck, M. Meeus [et al.] // Pain Physician. – 2016. – Vol. 19, № 7. – P. 985-1000.
217. Structural insight into the function of myelin basic protein as a ligand for integrin alpha M beta 2 / R. Stapulionis, C. L. Oliveira, M. C. Gjelstrup [et al.] // J Immunol. – 2008. – Vol. 180, № 6. – P. 3946-3956.
218. Systematic reviews of low back pain prognosis had variable methods and results—guidance for future prognosis reviews / J. Hayden, R. Chou, S. Hogg-Johnson [et al.] // J Clin Epidemiol. – 2009. – № 62. – P. 781-796.
219. Taylor, B. K. Stimulation of dopamine D2 receptors in the nucleus accumbens inhibits inflammatory pain / B. K. Taylor, C. Joshi, H. Uppal // Brain Res. – 2003. – №987. – P. 135-143.
220. Tead1 regulates the expression of Peripheral Myelin Protein 22 during Schwann cell development / C. Lopez-Anido, Y. Poitelon, C. Gopinath [et al.] // Hum Mol Genet. – 2016. – Vol. 25, № 14. – P. 3055-3069.
221. The burden of chronic low back pain: clinical comorbidities, treatment patterns, and health care costs in usual care settings / M. Gore, A. Sadosky, B. R. Stacey [et al.] // Spine. – 2012. – Vol. 37, № 11. - P. 668-677.
222. The epidemiology of chronic fatigue, physical illness, and symptoms of common mental disorders: A cross-sectional survey from the second British National Survey of Psychiatric Morbidity / N. J. Watanabe, R. Stewart, R. Jenkins [et al.] // Psychosom Res. – 2008. – Vol. 64, № 4. – P. 357-362.
223. The epidemiology of low back pain / D. Hoy, P. Brooks, F. Blyth [et al.] // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2010. – № 24. – P. 769-781.
224. The global burden of low back pain: Estimates from the global burden of disease 2010 study / D. Hoy, L. March, P. Brooks [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2014. – № 73. – P. 968-974.

225. The prognosis of acute and persistent low-back pain: a meta-analysis / C.L. da C Menezes, C. G. Maher, M. J. Hancock [et al.] // CMAJ. – 2012. – № 184. – P. 613-624.
226. The prognosis of acute low back pain in primary care in the United States. A 2-year prospective cohort study / W. E. Mehling, V. Gopisetty, E. Bartmess [et al.] // Spine. – 2012. – № 37. – P. 678-684.
227. The Quebec Back Pain Disability Scale / J. A. Kopec, J. M. Esdaile, M. Abrahamowicz, [et al.] // Spine. – 1995. – Vol. 20, № 3. – P. 341-352.
228. The Role of Peripheral Myelin Protein 2 in Remyelination / M. Stettner, J. Zenker, F. Klingler [et al.] // Cell Mol Neurobiol. – 2018. – Vol. 38, № 2. – P. 487-496.
229. The science of clinical practice: disease diagnosis or patient prognosis? Evidence about “what is likely to happen” should shape clinical practice / P. Croft, D. G. Altman, J. J. Deeks [et al.] // BMC Med. – 2015. – № 13. – P. 20.
230. Timing and magnitude of lumbar spine contribution to trunk forward bending and backward return in patients with acute low back pain / I. Shojaei, M. Vazirian, E. G. Salt [et al.] // J Biomech. – 2017. – № 53. – P. 71-77.
231. Transitioning from acute to chronic pain: an examination of different trajectories of low-back pain / R. J. Gatchel, K. Bevers, J. C. Licciardone [et al.] // Healthcare. – 2018. – Vol. 6, № 48. – P. 1-12.
232. Trocoli, T. O. Prevalence of anxiety, depression and kinesiophobia in patients with low back pain and their association with the symptoms of low back spinal pain / T. O. Trocoli, R. V. Botelho // Rev Bras Reumatol Engl Ed. – 2016. – Vol. 56, № 4. – P. 330-336.
233. Ultrasonography of the cervical muscles: a critical review of the literature / K. Javanshir, M. Amiri, M. A. Mohseni-Bandpei [et al.] // J Manipulative Physiol Ther. – 2010. – № 33. – P. 630-637.
234. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing / D. Usoskin, A. Furlan, S. Islam [et al.] // Nat Neurosci. – 2015. – Vol. 18, № 1. – P. 145-153.

235. Van Eldik, L. J. The Janus face of glial-derived S100B: beneficial and detrimental functions in the brain / L. J. Van Eldik, M. S. Wainwright // *Restor Neurol Neurosci.* – 2003. – Vol. 21, № 3-4. – P. 97-108.
236. Verma, Vivek. Nociception and role of immune system in pain / Vivek Verma, Sheikh Zeeshan, S. Ahad // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2015. – Vol. 115, № 3. – P. 213-220.
237. Von Korff, M. Studying the natural history of back pain / M. Von Korff // *Spine.* – 1994. – Vol. 19, № 18. – P. 2041-2046.
238. Von Korff, M. The course of back pain in primary care / M. Von Korff, K. Saunders // *Spine.* – 1996. – Vol. 21, № 24. – P. 2833-2837.
239. Watkins, L. R. Immune regulation of central nervous system functions: from sickness responses to pathological pain / L. R. Watkins, S. F. Maier // *J Intern Med.* – 2005. – № 257. – P. 139-155.
240. What have we learned from ten years of trajectory research in low back pain? / A. Kongsted, P. Kent, I. Axen [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2016. – № 17. – P. 220.
241. What is the evidence that neuropathic pain is present in chronic low back pain and soft tissue syndromes? An evidence-based structured review / D. A. Fishbain, B. Cole, J. E. Lewis [et al.] // *Pain Med.* – 2014. – Vol. 15, № 1. – P. 4-15.
242. What is the prognosis of back pain? / J. A. Hayden, K. M. Dunn, D. A. van der Windt [et al.] // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2010. – № 24. – P. 167-179.
243. What low back pain is and why we need to pay attention / J. Hartvigsen, M. J. Hancock, A. Kongsted [et al.] // *Lancet.* – 2018. – Vol. 391, № 10137. – P. 2356-2367.
244. Willis, W. D. Long-term potentiation in spinothalamic neurons / W. D. Willis // *Brain Res Rev.* – 2002. – № 40. – P. 202-214.
245. Wu, L. J. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for the treatment of neuropathic pain / L. J. Wu, M. Zhuo // *Neurotherapeutics.* – 2009. – Vol. 6, № 4. – P. 693-702.

246. Zhang, J. M. An J. Cytokines, inflammation, and pain / J. M. Zhang, J. An // Int Anesthesiol Clin. – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 27-37.
247. Zigmond, A. S. The hospital anxiety and depression scale / A. S. Zigmond, R. P. Snaith // Acta Psychiatr Scand. – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361-370.

Блок 2- Оценка тяжести болевого синдрома

1. Беспокоят ли Вас болезненные ощущения в поясничном отделе позвоночника?

- ☐ нет (0)
☐ да (1)

2. Опишите периодичность появления боли в позвоночнике:

- ☐ нет боли (0)
☐ эпизодическая (1)
☐ постоянная (2)

3. Каким словом лучше охарактеризовать интенсивность Вашей боли в позвоночнике (макс 5 баллов):

- ☐ нет боли (0)
☐ дискомфорт (1)
☐ умеренная боль (2)
☐ терзающая боль (3)
☐ страшная боль (4)
☐ мучительная боль (5)

4. Каким словом лучше описать характер Вашей боли в позвоночнике? (макс 2 балла)

- ☐ нет боли (0)
☐ тупая (1)
☐ ноющая (1)
☐ тянущая (1)
☐ давящая (1)
☐ острая (2)
☐ пульсирующая (2)
☐ жгучая (2)
☐ стреляющая (2)

5. Насколько сильна Ваша боль в позвоночнике в данный момент по 10-балльной шкале?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нет

боли

невообразимая боль

6. Какова была средняя интенсивность Вашей боли в позвоночнике за последние 24 часа?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нет

боли

невообразимая боль

7. Какова была самая сильная боль в позвоночнике за последнюю неделю?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нет

боли

невообразимая боль

8. Чувствуете ли Вы боль в правой ноге (в какой области)? (макс 3 балла)

- ☐ нет (0)
- ☐ ягодице да (1)
- ☐ бедре да (1)
- ☐ голени/икрах да (3)
- ☐ стопе/лодыжке да (3)

9. Чувствуете ли Вы боль в левой ноге (в какой области)? (макс 3 балла)

- ☐ нет (0)
- ☐ ягодице да (1)
- ☐ бедре да (1)
- ☐ голени/икрах да (3)
- ☐ стопе/лодыжке да (3)

10. Опишите периодичность появления боли в ногах (ноге)?

- ☐ нет боли (0)
- ☐ эпизодическая (1)
- ☐ постоянная (2)

11. Каким словом лучше охарактеризовать интенсивность Вашей боли в ногах (ноге)? (макс 5 баллов)

- ☐ нет боли (0)
- ☐ дискомфорт (1)
- ☐ умеренная боль (2)
- ☐ терзающая боль (3)
- ☐ страшная боль (4)
- ☐ мучительная боль (5)

12. Каким словом лучше описать характер Вашей боли в ногах (ноге)? (макс 2 балла)

- ☐ нет боли (0)
- ☐ тупая (1)
- ☐ ноющая (1)
- ☐ тянущая (1)
- ☐ давящая (1)
- ☐ острая (2)
- ☐ пульсирующая (2)
- ☐ жгучая (2)
- ☐ стреляющая (2)

13. Насколько сильна Ваша боль в ногах (ноге) в данный момент по 10-балльной шкале?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нет

боли

невообразимая боль

14. Какова была средняя интенсивность Вашей боли в ногах (ноге) в за последние 24 часа?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нет

боли

невообразимая боль

15. Какова была самая сильная боль в ногах (ноге) за последнюю неделю?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

нет

боли

невообразимая боль

16. Отмечаете ли Вы нарушение чувствительности в ногах?

- ☐ нет(0)
- ☐ да, в одной ноге (1)
- ☐ да, в обеих ногах (3)

17. Чувствуете ли Вы слабость или потерю силы в правой ноге в (макс 3 балла)?

- ☐ нет (0)
- ☐ бедре да (3)
- ☐ колене да (3)
- ☐ в стопе да (3)
- ☐ в пальцах стопы да (3)

18 Чувствуете ли Вы слабость или потерю силы в левой ноге в (макс 3 балла)?

- ☐ нет (0)
- ☐ бедре да (3)
- ☐ колене да (3)
- ☐ в стопе да (3)
- ☐ в пальцах стопы да (3)

19. Отмечаете ли Вы нарушения мочеиспускания ?

- ☐ нет (0)
- ☐ да (5)

20. Просыпаетесь ли Вы из-за боли в позвоночнике, ноге?

- ☐ нет (0)
- ☐ иногда (1)
- ☐ часто (2)
- ☐ постоянно (3)

21. Мешают ли Вам боли в позвоночнике, ноге ухаживать за собой (затрудняют одевание, купание, еду и т д)?

- ☐ нет (0)
- ☐ иногда (1)
- ☐ часто (2)
- ☐ постоянно (3)

22. Нуждаетесь ли Вы в приеме обезболивающих препаратов?

- ☐ нет (0)
- ☐ иногда (1)
- ☐ часто (2)
- ☐ постоянно (3)

23. Усиливается ли боль при: ? (макс 1 балл)

- ☐ нет (0)
- ☐ кашле да(1)
- ☐ Чихании да(1)
- ☐ В положении сидя да(1)
- ☐ В положении стоя да(1)

- ☐ При наклонах туловища да(1)
- ☐ При прогибах туловища да(1)
- ☐ При ходьбе да(1)

24. В положении лежа боль уменьшается?

- ☐ нет (5)
- ☐ да (0)

25. Удовлетворены ли Вы проводящимся в настоящее время лечением (если лечение не проводится, переходите к следующему вопросу)?

- ☐ Удовлетворен (0)
- ☐ не полностью (1)
- ☐ нет (3)

26. Отмечаете ли Вы облегчение состояния?

- ☐ да (0)
- ☐ нет (3)

Оценка: максимальное количество 120 баллов, минимум 0 баллов.

**Блок 3 - Амплитуда движений позвоночника, опороспособность
нижних конечностей и осевая выносливость позвоночника**

Амплитуда движений в позвоночнике:	Баллы
нормальная	0
снижена до 50%	2
движение отсутствует (блок)	5
Опороспособность нижних конечностей:	
Походка нормальная, хромота отсутствует	0
При ходьбе заметна хромота	1
Пациент иногда пользуется внешней опорой (трость, костыли)	2
Пациент постоянно пользуется внешней опорой, выходит на улицу	3
Пациент постоянно пользуется внешней опорой, не выходит на улицу, но ходит по дому	4
Пациент не может стоять и ходить	5
Осевая выносливость позвоночника:	
Походка нормальная, пациент не пользуется корсетом	0
Пациент хромотает, но корсетом не пользуется	1
Пациент изредка (не помнит сколько раз в месяц) носит корсет короткое время	1
Пациент не носит корсет постоянно, но регулярно одевает его при физических нагрузках (длительные поездки на машине и т. д.)	2
Пациент не носит корсет только дома	3
Пациент постоянно носит корсет (даже в домашних условиях)	4
Пациент даже в корсете не может стоять и ходить	5

Оценка: максимальное количество 5+5=10 баллов, минимум 0 баллов.

Блок 4- Оценка ортопедического и неврологического статуса

Признак-симптом	Интерпретация симптома	Балл
Антальгический наклон туловища (максимум 2 балла= вперед+вправо/влево)	☐ нет	0
	☐ стоя нет, но появляется девиация туловища при наклоне	1
	☐ вперед	1
	☐ вправо/влево	1
Мышечный дефанс в поясничной области (макс. 2 балла = справа+слева)	☐ нет	0
	☐ справа	1
	☐ слева	1
Форма поясничного лордоза (макс 2 балла)	☐ не изменен	0
	☐ сглажен	1
	☐ усилен	1
	☐ отсутствует/кифоз	2
Осевая нагрузка усиливает боль (макс. 3 балла = в пояс. +ноге)	☐ нет	0
	☐ в поясничном отделе	1
	☐ в ноге	2
Пальпация остистых отростков, паравerteбральных точек усиливает боль (макс. 3 балла = в пояс +ноге)	☐ нет	0
	☐ в поясничном отделе	1
	☐ в ноге	2
Чувствительные нарушения в нижних конечностях (макс 5 баллов)	☐ нет	0
	☐ сегментарные	3
	☐ проводниковые и другие	5
Нарушение чувствительности зоны промежности (макс 5 баллов)	☐ нет	0
	☐ есть	5
Симптом Ласега (макс 8 баллов= 0-45°+перекрестный)	☐ нет или > 70°	0
	☐ 45-70°	3
	☐ 0-45°	4
	☐ перекрестный	4
Коленный рефлекс (макс 10 баллов=отсутст. справа и слева)	☐ и не изменены	0
	справа ☐ снижен/повышен ☐ отсутствует	3
		5
	слева ☐ снижен/повышен ☐ отсутствует	3
		5
Ахиллов рефлекс (макс. 10баллов=отсутст справа и слева)	☐ не изменены	0
	справа ☐ снижен/повышен ☐ отсутствует	3
		5
	слева ☐ снижены/повышены ☐ отсутствуют	3
		5
Нарушение функции тазовых органов	☐ нет	0
	☐ есть	10

Оценка максимум 60 баллов, минимум 0 баллов.