

На правах рукописи

КОТЛЯР ЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ХРОНИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-
ДИСТРОФИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА У ЛИЦ
МОЛОДОГО ВОЗРАСТА**

3.1.24. – Неврология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении
«Научный центр неврологии»**

Научные руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Максимова Марина Юрьевна

Официальные оппоненты:

Соловьева Элла Юрьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования, заведующая научно-исследовательской лабораторией биомедицинских исследований в неврологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Зиновьева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Защита состоится «__» _____ 2023 года в __ часов на заседании Диссертационного совета 24.1.186.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии» (125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ Научного Центра Неврологии (125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80) и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь

Диссертационного совета,

кандидат медицинских наук

Кузнецова Полина Игоревна

1. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Боль в спине – одна из наиболее актуальных проблем здравоохранения. В течение жизни боль в спине возникает примерно у 90% людей и приобретает хроническое течение у 24-57% населения (F. Valagué, 2012).

Согласно исследованию глобального бремени болезней, боль в спине является ведущей причиной нарушения качества жизни, утраты временной и стойкой трудоспособности (IHME, 2018), обходя даже инсульт по объему функциональных ограничений (Y.M. Vincent et al., 2014). Полагается, что распространённость боли в спине значительно увеличится в ближайшие годы, что свидетельствует о растущей стоимости медицинских услуг, включающих дорогостоящие методики диагностики и лечения (D. Ноу et al., 2014).

На протяжении десятилетий в отечественной и зарубежной клинической практике универсальной причиной боли в спине считаются дегенеративные изменения позвоночника, выявляемые с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) (А.И. Исайкин, 2016).

Дегенеративные процессы в межпозвонковых дисках (МПД) развиваются, как правило, в течение многих лет. Наиболее часто грыжи МПД образуются в возрасте от 30 до 50 лет. Это связано с тем, что дегенеративные процессы в возрасте до 30 лет, как правило, слабо выражены, а в возрасте после 50 лет эластичность МПД снижается, поэтому смещение пульпозного ядра происходит реже; кроме того, с увеличением возраста механическая нагрузка на позвоночник, связанная с повседневной активностью, снижается (J. Antoniou, 1996).

Возрастные дегенеративные изменения в МПД, особенно в хронических случаях, вызывают биомеханические проблемы и ограничивают подвижность позвоночника. Между тем дегенеративные изменения позвоночника, считавшиеся маркером остеохондроза, часто встречаются у лиц, не страдающих болью в спине (А. Венер, 2014).

Наиболее часто дегенеративные изменения наблюдаются в трех нижних МПД (в возрасте 20-29 лет в 39,5%, в возрасте старше 49 лет у мужчин в 80% и у женщин в 60%, в возрасте старше 60 лет – в 100%) (N. Bogduk, 2013).

Этиология остеохондроза недостаточно выяснена. К факторам, способствующим развитию боли в спине, относятся возраст, женский пол, курение, ожирение, сидячий и малоподвижный образ жизни, эмоциональные нарушения, низкий уровень дохода и образования. В развитии дегенеративных изменений в МПД важное значение имеют изменения пульпозного ядра, в частности его дегидратация. Последняя ведет к потере диском амортизационных функций, изменению условий нагрузки на фиброзное кольцо и к его

постепенному разрушению. К дегенеративным изменениям позвоночника, определяемым при МРТ, относятся снижение интенсивности сигнала от дисков, их выпячивание, формирование протрузий, экструзий и секвестрация, складчатость фиброзного кольца, изменение сигнала от концевых пластинок, стеноз канала (J. Hartvigsen, 2018).

Актуальность проблемы в последние десятилетия возрастает, т.к. дебют боли в спине становится всё более ранним. Если в прошлом с болью в спине к врачу обращались преимущественно пациенты пожилого возраста, то в настоящее время это всё чаще лица молодого возраста.

Цель исследования

Выявить наиболее значимые клинические и лабораторные показатели, связанные с развитием хронического болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвоночника у пациентов молодого возраста.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности хронического болевого синдрома при дегенеративных изменениях позвоночника у лиц молодого возраста с оценкой интенсивности, локализации, описательных характеристик боли, в том числе с выявлением астенических, эмоциональных и тревожных нарушений по данным скрининговых опросников.
2. Выявить факторы, предрасполагающие к развитию хронического мышечно-тонического болевого синдрома, обусловленного дегенеративными изменениями позвоночника у пациентов молодого возраста, в т.ч. связанные с профессиональной деятельностью и проведением досуга.
3. Определить факторы, влияющие на развитие дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.
4. Оценить значение провоспалительных факторов и показателей неоангиогенеза в развитии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.
5. Исследовать полиморфные варианты генов коллагена, эстрогеновых рецепторов и рецептора витамина Д и провести сравнительный анализ частот генотипов и аллелей этих генов у пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника и здоровых лиц.

Научная новизна

1. Впервые в группе российских пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника выявлена связь развития хронического мышечно-тонического болевого синдрома с интенсивным использованием компьютерных технологий на работе и в быту, а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине.

2. У российских пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника уточнена частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани.
3. Выполнена лабораторная оценка состояния фосфорно-кальциевого обмена и маркеров метаболизма костной ткани при дегенеративных изменениях позвоночника у пациентов молодого возраста.
4. Впервые в российской популяции лиц молодого возраста установлена значимость провоспалительных факторов и показателей неангиогенеза в развитии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии.
5. Исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина Д – VDR у пациентов молодого возраста с дегенеративной патологией позвоночника и здоровых лиц показало, что аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с развитием дегенеративных изменений позвоночника и пояснично-крестцовой радикулопатии у лиц молодого возраста.

Теоретическая и практическая значимость

1. Полученные в результате исследования данные вносят дополнительный вклад в понимание патогенеза развития дегенеративных изменений позвоночника у лиц молодого возраста.
2. На основе полученных результатов в дальнейшем возможна разработка таргетной, персонализированной терапии хронического болевого синдрома, возникающего на фоне дегенеративных изменений позвоночника и опосредованного избыточной продукцией провоспалительных факторов.
3. Уточнены факторы риска, приводящие к развитию дегенеративных изменений позвоночника в молодом возрасте, корректировка которых поможет снизить частоту развития хронической боли в спине
4. На основе полученных результатов возможно выделение и внедрение специфических диагностических маркёров для различных причин боли в спине.

Методология и методы исследования

Дизайном работы является нерандомизированное ретроспективно-проспективное когортное поперечное исследование. Общее количество обследованных составило 247 пациентов в возрасте 37 лет, которые были поделены на основную группу с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом (n=144), основную группу с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией (n=49), а также две группы здоровых лиц (n=37 и n=17).

Всем пациентам проводились тщательный сбор анамнеза, клинико-неврологическое

обследование, оценка по шкалам и опросникам (ВАШ, DN4, PainDetect, MFI-20, шкала Спилбергера, шкала Монтгомери-Асберг), нейровизуализационные (МРТ), лабораторные (уровень глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, общего белка, С-реактивного белка (СРБ), ионизированного кальция, фосфора, остеокальцина, паратиреоидного гормона, тиреотропного гормона, витамина Д, витамина РР, 17-гидроксипрогестерона, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-8 и фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в сыворотке) и молекулярно-генетическое исследование (полиморфизмы в генах COL1A1 C1997A (rs110946)A>C, COL1A1 G1245T (rs1800012) G>T, ESR1 T(-397) (rs2234693)T>C, ESR1 G(-351) (rs9340799)A>G, ESR1 G2014/Thr594Thr (rs2228480)A>G, VDR: 283 (BsmI)A>G).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Табакокурение, повышенный индекс массы тела (ИМТ), малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность, интенсивное использование компьютерных технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю, а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине 3 ч и более в день являются значимыми факторами риска развития боли в спине у лиц молодого возраста
2. Лицам с плоскостопием и сколиотической деформацией позвоночника необходимо с особым вниманием подходить к коррекции факторов риска развития дегенеративно-дистрофических изменений, т.к. они подвержены более раннему дебюту развития боли в спине
3. Провоспалительные факторы (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) и показателей неангиогенеза (фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС-А)) участвуют в развитии дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.
4. Аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с повышенным риском развития дегенеративных изменений позвоночника и пояснично-крестцовой радикулопатии у лиц молодого возраста.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется достаточным объемом обследованных пациентов, дизайном исследования, четкой постановкой цели и задач, использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Диссертация апробирована и рекомендована к защите на заседании сотрудников 1-го, 2-го, 3-го, 5-го и 6-го неврологических отделений, научно-консультативного отделения с лабораторией нейроурологии, отделения анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрореабилитации и физиотерапии,

отделения лучевой диагностики, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой), лаборатории клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии» (Протокол №10). Материалы диссертации были представлены на XIX и XXII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 11-12 ноября 2020 года и 13-14 апреля 2023), Нейрофоруме-2021 (Москва, 2021).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 печатные работы, из них 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования внедрены в практическую работу неврологических и нейрохирургического отделений, научно-консультативного отделения, лаборатории гемореологии, гемостаза и фармакокинетики (с клинической лабораторной диагностикой) ФГБНУ НЦН, а также в учебный процесс подготовки ординаторов, аспирантов и врачей неврологов, обучающихся на циклах повышения квалификации в ФГБНУ НЦН.

Личный вклад автора

Автором лично сформулированы цель, задачи, а также разработан дизайн исследования.

Автором самостоятельно проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме.

Автор лично участвовала в проведении всех этапов клинического, инструментального и лабораторного исследований.

Лично автором проанализированы и обобщены полученные результаты, сделаны выводы и сформулированы практические рекомендации.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 138 листах машинописного текста, содержит 24 таблицы и иллюстрирована 7 рисунками. Диссертация построена из следующих разделов: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов, выводы и практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы. Библиографический указатель содержит 36 отечественных и 317 зарубежных источников литературы, а также 4 собственных публикаций автора, подготовленных по теме диссертационной работы.

2. МАТЕРИАЛЫ, ДИЗАЙН И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научно-исследовательская работа выполнялась в ФГБНУ «Научный центр неврологии». Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦН (протокол № 3-5/19 от 27.03.19).

Общее количество обследованных составило 247 пациентов в возрасте 37 [30; 45] лет (рис.1).

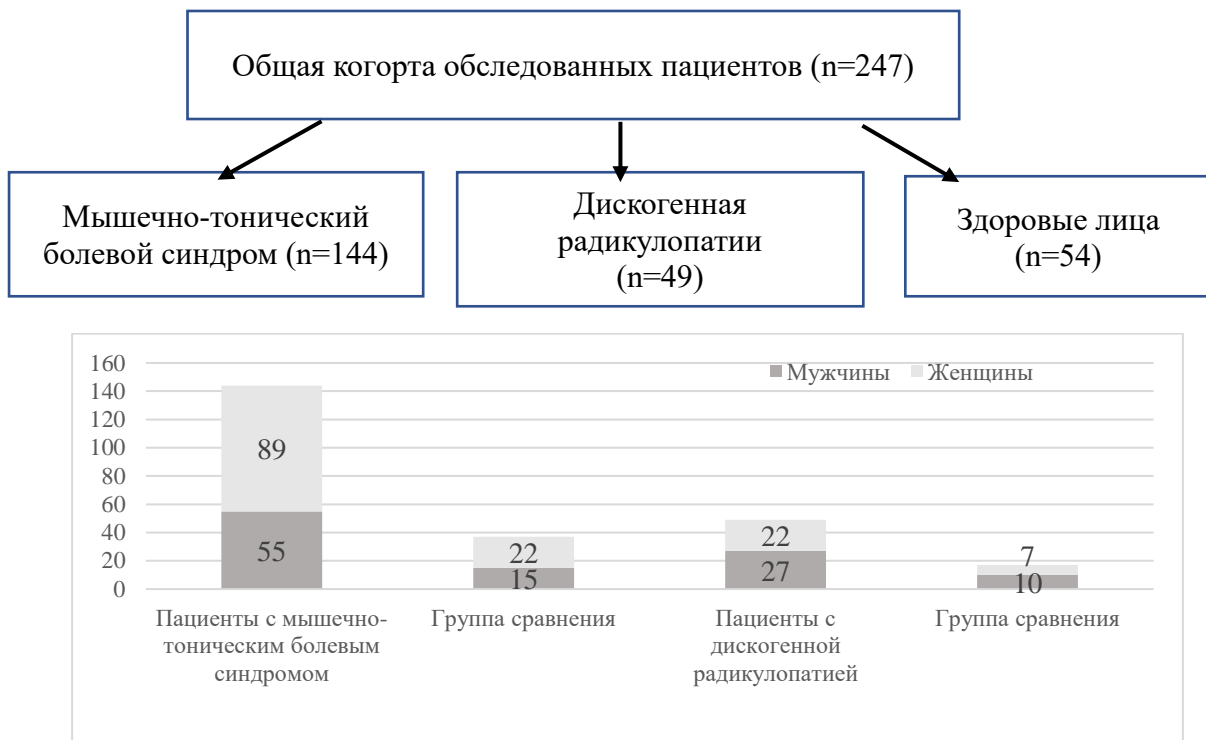


Рисунок 1. Общий дизайн исследования

Для выявления факторов, связанных с развитием хронического мышечно-тонического болевого синдрома у лиц молодого возраста, отбирались пациенты с хроническим (более 3 месяцев) болевым синдромом в паравертебральных мышцах в связи с длительным пребыванием в нефизиологической позе, перегрузкой или перерастяжением мышц на фоне дегенеративного процесса в позвоночнике без признаков сдавления спинномозговых корешков и спинномозговых нервов, а также стеноза позвоночного канала по данным МРТ. Основой развития мышечно-тонического болевого синдрома у пациентов было формирование в мышцах триггерных точек, раздражение которых вызывало не только локальную, но и отраженную боль (в удаленной от этой точки зоне). Триггерной точке соответствовал участок локального мышечного уплотнения, пальпация которого не только воспроизводила боль, которую испытывал пациент, но и вызывала локальное мышечное сокращение.

Критериями включения пациентов в первую группу исследования были: молодой возраст пациентов (от 18 до 45 лет); хронический (более 3 месяцев) болевой синдром в

паравертебральных мышцах (хронический миофасциальный болевой синдром) умеренной степени (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале от 3 до 7 см); информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Критериями невключения были перенесенное в прошлом оперативное вмешательство по поводу грыж МПД, сегментарная нестабильность, воспалительная спондилоартропатия, остеопороз, беременность и грудное вскармливание, сопутствующие соматические заболевания в стадии декомпенсации,

Всем пациентам проводился тщательный сбор анамнеза и клинико-неврологическое обследование. Оценивались выраженность, локализация и характер болевого синдрома. Уточнялись факторы, вызывающие боль, движения, которые улучшают или ухудшают состояние пациента, сведения о социальном положении, профессиональной деятельности, повседневной бытовой активности, хобби пациента, наличии других хронических заболеваний.

Вопросы, связанные с использованием электронных устройств (компьютера, планшета, мобильного телефона) на работе и в быту, включали следующие: пользуетесь ли вы настольным компьютером/ ноутбуком (да, нет); какова высота экрана вашего настольного компьютера/ноутбука (глаза выше середины экрана, глаза на уровне центра экрана, глаза ниже середины экрана); сколько дней в неделю вы пользуетесь настольным компьютером/ноутбуком (1-2 дня, 3-4 дня, 5 дней и более); сколько часов в день вы пользуетесь настольным компьютером/ноутбуком (менее 2 ч, 3 ч и более в день); пользуетесь ли вы мобильным телефоном/планшетом в положении лежа или полулежа на спине (да, нет); сколько часов в день вы пользуетесь мобильным телефоном/планшетом в положении лежа или полулежа на спине (менее 2 ч, 3 ч и более в день).

Неврологический осмотр был направлен на выявление функциональных (двигательных, чувствительных, тазовых) нарушений, корешкового синдрома, мышечно-тонического синдрома, триггерных болевых точек, а также объективную оценку подвижности позвоночника, осанки и походки.

При соматическом обследовании дополнительно определяли росто-весовые показатели (длину тела, индекс массы тела (ИМТ)).

С помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) оценивался уровень испытываемой боли: от 1 до 3 баллов – слабая боль; от 4 до 6 баллов – умеренная боль; от 7 до 10 баллов – сильная боль.

Опросники DN4 (Douleur Neuropathique 4) и painDETECT применяли для выявления невропатического компонента боли. При положительном ответе на 4 и более вопросов из 10 пунктов опросника DN4 диагностируют невропатический болевой синдром. Колебания

суммарного балла по painDETECT от 0 до 12 соответствуют отсутствию невропатического компонента, от 13 до 18 – неопределенному результату, от 19 до 38 – невропатическому болевому синдрому.

Для оценки астенических нарушений использовалась шкала MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20), тревоги и депрессии - шкала Спилберга и шкала Монтгомери-Асберг.

Суммарную оценку по шкале MFI-20, не превышающая 20-30 баллов, принимают за норму. Суммарный балл по одному из разделов шкалы более 12 соответствует астеническому синдрому.

Градации реактивной и личностной тревоги по шкале Спилберга менее 30 баллов обозначают низкую степень, от 31 до 45 баллов – среднюю степень, более 46 баллов – высокую степень.

Суммарная оценка по шкале Монтгомери-Асберг менее 15 баллов соответствует отсутствию депрессии; 16-25 - легкой депрессии; 26-30 – умеренной депрессии; более 30 – тяжелой депрессии.

Для подтверждения диагноза дегенеративных изменений позвоночника и исключения опухолевого, инфекционного процесса, остеопороза, травмы позвоночника и спинного мозга всем пациентам была выполнена МРТ на аппаратах Magnetom Symphony (Siemens; Германия), Magnetom Verio (Siemens; Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл.

Для выявления факторов, связанных с развитием дискогенной радикулопатии у лиц молодого возраста, отбирались пациенты с пояснично-крестцовой болью, обусловленной дегенеративными изменениями позвоночника (парамедианными грыжами МПД) и компрессией спинномозговых нервов по данным МРТ.

Критериями включения пациентов в эту группу исследования были: молодой возраст пациентов (от 18 до 45 лет), хроническая дискогенная пояснично-крестцовая радикулопатия, подтвержденная с помощью МРТ позвоночника и спинного мозга, болевой синдром умеренной степени (интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале от 3 до 7 см), отсутствие предшествующего приема анальгетических препаратов, антиконвульсантов и антидепрессантов, влияющих на интенсивность боли, информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Критериями невключения являлись: клинические признаки миелопатии, стеноз позвоночного канала по данным МРТ, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, болезни желудка, печени и почек, болезни крови, болезни суставов, чрезмерное потребление алкоголя (20 г этанола и более в день), использование комбинированных оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии, стоматологические заболевания и вмешательства в течение последних 3-х месяцев, психические заболевания.

Общими критериями исключения для обеих групп были перенесенные травмы позвоночника и спинного мозга, ортопедическая патология позвоночника (сколиоз более 15°), остеопороз, онкологические заболевания, воспалительные и инфекционные заболевания, отсутствие письменного согласия на участие в исследовании.

Лабораторные исследования

Уровни глюкозы, мочевины, креатинина, билирубина, холестерина, общего белка, С-реактивного белка, ионизированного кальция и фосфора измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 30I («ThermoFisher», Финляндия) с использованием наборов реагентов Randox (Великобритания) и ион-селективного кальциевого электрода ThermoFisher (Финляндия).

Уровни остеокальцина, паратиреоидного гормона, тиреотропного гормона в крови определяли на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 2000 («Siemens», США) с помощью диагностических наборов этого же производителя.

Определение витамина Д в крови проводили на иммунохимическом анализаторе Architect i2000SR («Abbott», США) с использованием наборов реагентов этого же производителя.

Витамин РР (никотинамид) и 17-гидроксипрогестерон в крови измеряли методом ELISA сэндвич-типа на планшетном ридере VICTOR 2 («Perkin Elmer», США) с помощью комплекта реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай).

Уровни цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α в крови определяли твердофазным иммуноферментным методом (ELISA) на планшетном ИФА-анализаторе Реал-бест (Россия) с использованием наборов реагентов Cloud Clone Corporation (США, Китай).

Образцы крови были получены при кубитальной венепункции в утренние часы натощак с использованием вакуумных систем VACUETTE® (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с ЭДТА К3 (для молекулярно-генетических исследований) и с активатором образования сгустка и гелем (для исследования витамина РР). Выбор типа пробирки по цветовой кодировке и соответствующего наполнителя зависел от рекомендованного для каждого параметра метода исследования биоматериала соответственно руководству по преаналитическому этапу лабораторных исследований компании Greiner Bio-One (Рекомендации по Работе с образцами на преаналитическом этапе, www.gbo.com/preanalytics).

Для выделения ДНК из всех образцов использовали смесь для выделения «Проба-рапид-генетика» (ДНК-Технология, Россия).

Детекцию полиморфизма гена VDR: 238 (BsmI) проводили на ПЦР-амплификаторе с детекцией результатов в режиме реального времени ДТ-лайт (ДНК-Технология, Россия) с использованием коммерческих наборов реагентов «Генетика метаболизма кальция» (ДНК-Технология, Россия).

Определение других вышеперечисленных полиморфизмов генов проводили с использованием термоциклера Real-time CFX96 Touch (Bio-Rad Laboratories, США) на наборах реагентов для определения соответствующих полиморфизмов производства «Синтол» (Россия).

В состав смесей для амплификации, специфичных для каждого генетического полиморфизма, включена система амплификации фрагмента геномной ДНК человека, которая позволяет контролировать количество ДНК в амплификационной пробирке и исключить ошибки генотипирования, а также введены сигнальные зонды, содержащие флуоресцентные метки Fam и Hex.

Количественное определение витамина РР проводили твердофазным конкурентным методом иммуноферментного анализа (ИФА или ELISE) на плащечном ИФА-ридере Реал-Бест (Россия) с использованием наборов реагентов BlueGene (Китай).

Статистическая обработка полученных результатов

Анализ полученных данных выполнялся с использованием программного пакета SPSS Statistics 19. Описательные статистики представлены в виде медианы и 25-го 75-го перцентилей в выборке для количественных переменных, а также частот встречаемости и долей в выборке для качественных переменных. Исследование выборки на нормальность проводилось методом Шапиро-Уилкса и графическим методом. Для сравнения количественных данных в несвязанных между собой выборках между группами использовался U-критерий Манна-Уитни для параметров, имеющих ненормальное распределение, и T-критерий Стьюдента для параметров, имеющих нормальное распределение. Для сравнения номинальных переменных в несвязанных совокупностях использован критерий Хи-квадрат и точный критерий Фишера при наличии ограничений для критерия Хи-квадрат. Все сравнения проведены при уровне значимости (p) 0,050. Частоту вариантов аллелей вычисляли по формуле $f=n/2N$, частоту генотипов – по формуле $f=n/N$ (где N – объем выборки, n - встречаемость вариантов). Статистическую значимость частот аллелей и генотипов оценивали с помощью критерия χ^2 . Для оценки относительного риска использовали расчет отношения шансов (ОШ) и его доверительного интервала (ДИ) при уровне 95%: $ОШ= D_E/H_E / D_{NE}/H_{NE}$, где D_E и H_E – количество пациентов в основной группе и контрольной группе у которых фактор присутствовал, D_{NE} и H_{NE} – количество пациентов без фактора риска. Графически результаты представлены с использованием частотных и круговых диаграмм с указанием частот встречаемости и долей в выборке.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Факторы, связанные с развитием хронического мышечно-тонического болевого синдрома в спине у пациентов молодого возраста

Основную группу составили 144 пациента с хроническим (более 3 месяцев) – мышечно-тоническим болевым синдромом в области спины, обусловленным дегенеративными изменениями позвоночника без признаков сдавления спинномозговых корешков и спинномозговых нервов, а также стеноза позвоночного канала по данным МРТ. Женщин было 89 (61,8%), мужчин – 55 (38,2%). Средний возраст пациентов - 42 [39; 45] лет. При МРТ были обнаружены протрузии МПД, выступающие менее чем на 3 мм за край тела позвонка без компрессии спинномозговых корешков и спинномозговых нервов. Группу сравнения составили 37 здоровых лиц (22 женщины и 15 мужчин, средний возраст 37 [31; 44] лет).

Все пациенты основной группы при обследовании в НЦН жаловались на ноющую и тупую боль в спине умеренной интенсивности. 55 (38,2%) пациентов отмечали роль физической нагрузки (поднятие и перенос тяжести, многократные наклоны, неловкое или резкое движение туловищем, прыжок) и длительного пребывания в вынужденной позе (офисная работа за компьютером) в появлении боли в спине, 89 (61,8%) пациентов считали, что боль возникла без какого-либо провоцирующего фактора.

При неврологическом осмотре выявлялись болезненность остистых отростков, надостистых и межостистых связок, локальное напряжение паравертебральных мышц, триггерные области в мышцах с паттернами отраженной боли, болезненные уплотнения и тяжи в мышцах спины.

При МРТ были обнаружены протрузии (небольшие выпячивания) МПД менее чем на 3 мм за край тела позвонка без компрессии спинномозговых корешков и спинномозговых нервов. У 86 (59,7%) из них – на уровне пояснично-крестцовых (преимущественно L4-L5-S1) и у 58 (40,3%) – одновременно на уровне шейных (C4-C5-C6) и пояснично-крестцовых (L4-L5-S1) позвоночно-двигательных сегментов.

Достоверно значимые характеристики пациентов молодого возраста с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в области спины представлены в табл. 1.

Семейное положение и трудовая занятость пациентов с болью в спине и здоровых лиц заметно не отличались.

Профессиональный состав обеих групп был представлен лицами с высшим (инженеры, врачи, научные сотрудники, экономисты, бухгалтера, системные администраторы, менеджеры), неоконченным высшим и средним специальным образованием. Все обследуемые были жителями города.

Таблица 1. Характеристики пациентов молодого возраста с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в области спины.

Характеристики	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (здоровые лица) (n, %)	p
<i>Табакокурение</i>			
Некурящие	11 (7,6%)	26 (70,3%)	<0,001
Курильщики	104 (72,2%)	4 (10,8%)	<0,001
<i>Использование настольного компьютера/ноутбука на работе, для поиска информации в Интернете и сетевого виртуального общения</i>			
1-2 дня в неделю	5 (3,5%)	6 (16,2%)	0,01
3-4 дня в неделю	10 (6,9%)	24 (64,9%)	<0,001
5 дней и более в неделю	129 (89,6%)	7 (18,9%)	<0,001
<i>Использование настольного компьютера/ноутбука на работе, для поиска информации в Интернете и сетевого виртуального общения</i>			
Менее 2 ч в день	46 (31,9%)	24 (64,9%)	<0,001
3 ч и более в день	98 (68,1%)	13 (35,1%)	
<i>Использование мобильного телефона или планшета в положении лежа/полулежача на спине</i>			
3 ч и более в день	37 (25,7%)	3 (8,1%)	0,025
<i>Физическая активность</i>			
Малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность	128 (88,9%)	7 (18,9%)	<0,001
Занятия спортом или танцами	16 (11,1%)	30 (81,1%)	<0,001
<i>Росто-весовые показатели</i>			
Индекс массы тела	30,6 [27,3; 33,8]	24,8 [22,2; 27,4]	0,033

Пациенты обеих групп (см. табл.1) одинаково часто были заняты физическим трудом, требующим значительных усилий при поднятии и переноске тяжестей, трудом, который не требовал значительных усилий, однако выполнялся в вынужденном положении тела в условиях статико-динамических нагрузок и не заняты физическим трудом (офисная работа в положении сидя за компьютером). Однако для пациентов с мышечно-суставной болью в спине были характерны малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность ($p=0,000$).

Здоровые лица регулярно занимались спортом (лыжи, фигурное катание, теннис, плавание в бассейне) или танцами ($p < 0,001$) (рис. 2). Несмотря на большое количество пациентов, чья работа связана с использованием компьютера, не было выявлено достоверной значимости в высоте экрана гаджета (глаза выше/на уровне/ниже середины экрана). Биохимические показатели крови (глюкоза, билирубин общий, креатинин, холестерин общий, кальций ионизированный, фосфор, остеокальцин, витамин РР, витамин Д, паратгормон, тиреотропный гормон) значимо не отличались между двумя группами.



Рисунок 2. Физическая активность в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

Пациенты с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине чаще курили ($p < 0,001$) (рис. 3), использовали компьютерные технологии на работе и в быту 5 дней и более в неделю ($p < 0,001$), а также пользовались мобильным телефоном и планшетом в положении лежа на спине 3 ч и более в день ($p = 0,025$) по сравнению со здоровыми лицами (см. табл. 1, рис. 4).

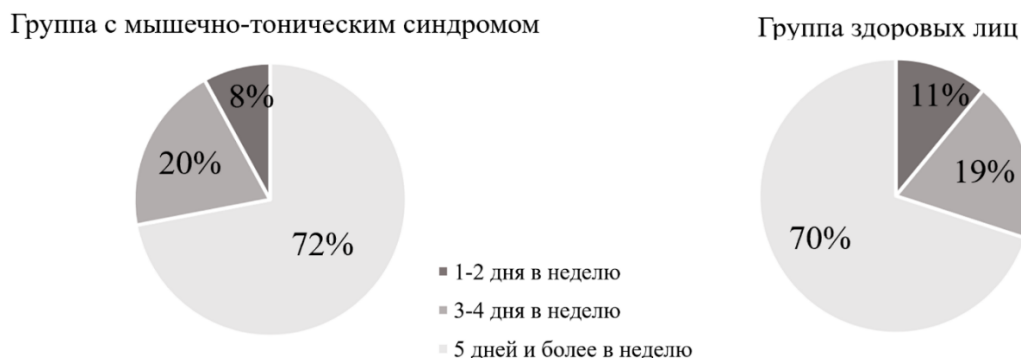


Рисунок 3. Табакокурение в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине и в группе здоровых лиц.



Рисунок 4. Частота использования гаджетов в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине и в группе здоровых лиц.

Интенсивность боли у пациентов основной группы при оценке с помощью ВАШ соответствовала умеренной степени - 4,0 [3,0; 5,0] баллов. Оценка болевых ощущений по опросникам DN4 (3 [2;4] баллов) и rainDETECT (8 [6; 10] баллов) свидетельствовала об отсутствии невропатического компонента.

По шкале MFI-20 уровень астении был повышен у всех пациентов основной группы по сравнению с контрольной группой (67 [62; 74] против 24 [22; 26] баллов, $p < 0,001$).

В основной группе наблюдался средний уровень как личностной, так и реактивной тревожности (по данным теста Спилбергера личностная тревожность составляла 41 [40; 42], реактивная - 42 [42; 44] баллов).

Согласно результатам оценки пациентов основной группы по шкале Монтгомери-Асберга, легкая депрессия (суммарная оценка от 16 до 25 баллов) выявлена у 43 (29,9%) пациентов.

При анализе признаков дисплазии соединительной ткани обнаружено, что пациенты с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине отличались от группы здоровых лиц более высокой частотой встречаемости плоскостопия ($p = 0,001$), сколиоза позвоночника ($p = 0,035$) и близорукости ($p = 0,02$) (табл. 2, рис. 5).

Таблица 2. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

Признаки дисплазии соединительной ткани	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (n, %)	p
Плоскостопие	77 (53,5%)	8 (21,6%)	0,001
Сколиоз позвоночника	60 (41,7%)	8 (21,6%)	0,035
Близорукость	63 (43,8%)	6 (16,2%)	0,002

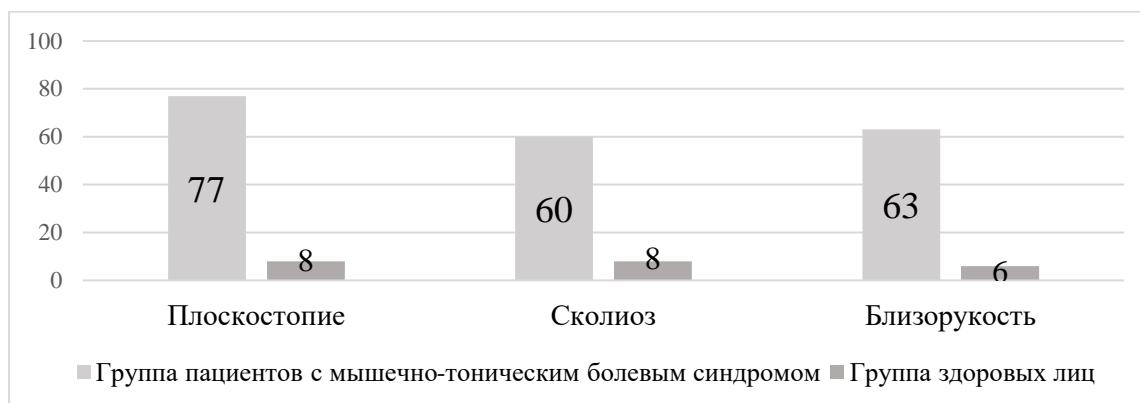


Рисунок 5. Признаки дисплазии соединительной ткани в группе пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине.

Однако наличие других признаков дисплазии соединительной ткани (синдром гипермобильности, пролапс митрального клапана, симптом запястья, приросшие мочки ушей, астигматизм) не показало достоверной разницы между основной и контрольной группами.

В ходе исследования выявлено, что у 93 (64,6%) пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине отмечалась головная боль напряжения. Среди пациентов преобладали женщины (65 – 69,9%).

Головная боль напряжения характеризовалась тупыми, стягивающими, монотонными ощущениями в виде сжатия головы по типу шлема, каски. Двусторонняя боль отмечалась преимущественно в затылочно-шейных областях с иррадиацией в оба виска, лицо, плечевой пояс. Боль по интенсивности соответствовала легкой или средней степени (ВАШ – $4,3 \pm 0,81$ баллов), по длительности – хронической (более 15 дней в месяц). Средняя длительность головной боли составила 5,9 лет.

Со стороны психической сферы для пациентов с хронической мышечно-суставной болью в спине и головной болью напряжения были характерны умеренно выраженные тревожные расстройства (по тесту Спилбергера личностная тревожность составляла 42 балла, реактивная – 43 балла при норме соответственно 36 и 34 баллов). У 70 (75,3%) пациентов в период

головной боли отмечались низкий фон настроения, большая фиксация на своих ощущениях, невозможность переключения внимания с собственных ощущений на различные виды деятельности, затруднение выполнения домашних обязанностей, избегание социальных контактов.

По-видимому, хронический мышечно-тонический болевой синдром в спине и хроническую головную боль напряжения следует рассматривать как единый процесс, при котором существенную роль играет вовлечение в патологический процесс мышц спины, шейной и перикраниальной областей.

Таким образом, значимыми показателями, связанными с развитием хронического мышечно-тонического болевого синдрома у лиц трудоспособного возраста, являются табакокурение ($p < 0,001$), повышенный ИМТ ($p = 0,033$), малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность ($p < 0,001$), интенсивное использование компьютерных технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю ($p < 0,001$), а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине 3 ч и более в день ($p = 0,025$).

Кроме того, для пациентов с хроническим мышечно-тоническим болевым синдромом в спине характерно частое обнаружение признаков дисплазии соединительной ткани с преобладанием плоскостопия (53,5%), сколиоза позвоночника (41,7%) и близорукости (43,8%) по сравнению со здоровыми лицами.

3.2 Факторы, связанные с развитием

дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста

Патогенез дискогенной пояснично-крестцовой боли у лиц молодого возраста является сложным и многокомпонентным. Данные по содержанию цитокинов и факторов неангиогенеза при острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии немногочисленны и зачастую противоречивы.

Основную группу составили 49 пациентов (27 (55,1%) мужчин и 22 (44,9%) женщины) в возрасте 36 [27; 45] лет с острой пояснично-крестцовой болью, обусловленной дегенеративными изменениями позвоночника (парамедианными грыжами МПД) и компрессией спинномозговых нервов по данным МРТ. В группу сравнения вошли 17 здоровых лиц (10 (58,8%) мужчин и 7 (41,2%) женщин) в возрасте 33 [25; 41] лет.

При МРТ грыжа МПД на уровне L2-L3 выявлена у 3 (6,1%) пациентов, L3-L4 - у 5 (10,2%) пациентов, L4-L5 – у 15 (30,6%) пациентов, L5-S1 – у 26 (53,1%) пациентов. В соответствии с критериями С. Pfitzmann (2004) первая степень компрессии спинномозговых корешков выявлена в 12 (24,5%) случаях, вторая степень - в 37 (75,5%) случаях.

Таблица 3. Характер труда у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Характер труда	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (здоровые лица) (n, %)	p
Производственный физический труд (поднятие и переноска тяжестей)	20 (40,82)	2 (11,76%)	0,037
Спортивные нагрузки (плавание в бассейне, бег, лыжи)	6 (12,24%)	13 (76,48%)	<0,001
Эпизодические физические нагрузки при отсутствии регулярной физической активности у лиц занятых офисной сидячей работой	23 (46,94%)	2 (11,76%)	0,010

Пациенты основной группы в большинстве случаев были заняты производственным физическим трудом, связанным с поднятием и переноской тяжестей ($p=0,037$), а также эпизодически занимались физическим трудом при отсутствии регулярной физической активности ($p=0,010$). Здоровые лица характеризовались активным образом жизни и систематическими занятиями спортом (плавание в бассейне, бег, лыжи) ($p<0,001$ (табл. 3).

Таблица 4. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Признаки дисплазии соединительной ткани	Основная группа (n, %)	Группа сравнения (здоровые лица) (n, %)	p
Плоскостопие	29 (59,2%)	4 (23,5%)	0,023
Сколиоз позвоночника	27 (55,1%)	4 (23,5%)	0,047

При анализе признаков дисплазии соединительной ткани обнаружено, что пациенты с острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией отличались от группы здоровых лиц более высокой частотой встречаемости плоскостопия ($p=0,023$) и сколиоза позвоночника ($p=0,047$) (табл. 4, рис. 6). В тоже время не было выявлено статистически значимой разницы между основной и контрольной группами в наличии других признаков дисплазии соединительной ткани (синдром гипермобильности, пролапс митрального клапана, симптом запястья, приросшие мочки ушей, близорукость, астигматизм).

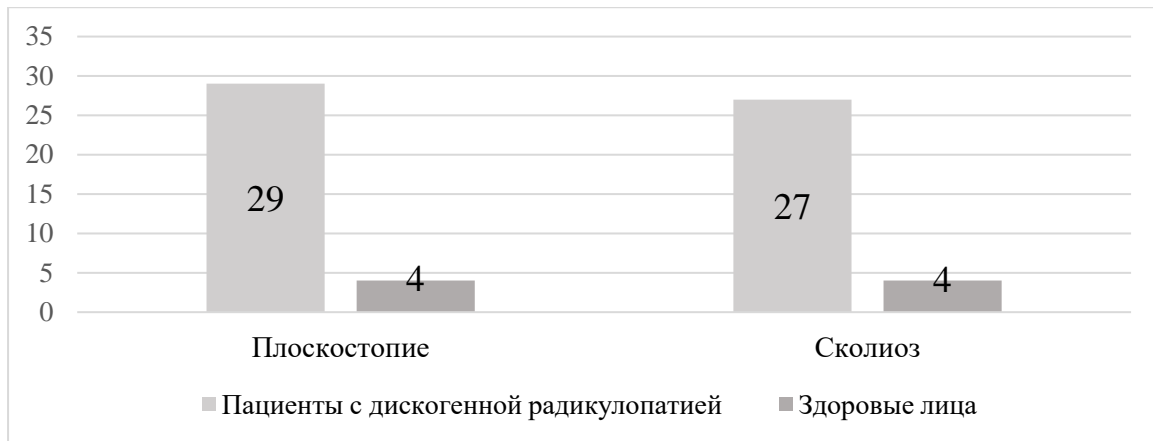


Рисунок 6. Частота встречаемости признаков дисплазии соединительной ткани у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Все пациенты с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией отмечали тянущую, распирающую и ноющую боль при движениях, иррадиацию боли по переднезадней поверхности бедра, парестезии, напряжение мышц, ограничение движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. В 30 (61,2%) случаях боль беспокоила в ночные часы, в 40 (81,6%) случаях – в покое. Двигательные нарушения проявлялись нерезкой слабостью и гипотрофией четырехглавой мышцы. Выпадение коленного рефлекса отмечалось лишь при вовлечении двух дисков – четвертого и третьего. Активные триггерные точки определялись у 29 (59,2%) пациентов, пассивные триггерные точки – у 34 (69,4%) пациентов. Напряжение и болезненность при пальпации грушевидной и средней ягодичной мышц отмечены в 30 (61,2%) случаев.

Интенсивность боли по ВАШ составила 5 [4; 6] см и соответствовала умеренной степени. При оценке невропатического компонента болевых ощущений по опросникам DN4 - 3 [2; 4] и painDETECT - 11,5 [8; 13] баллов результат расценивался как отрицательный (менее 4 и менее 13 баллов соответственно). Боль в области ее локализации сопровождалась онемением – в 29 (53,1%) случаях, пониженной чувствительностью к прикосновению - в 18 (36,7%) случаях, пониженной чувствительностью к покалыванию – в 34 (69,4%) случаях, т.е. дескрипторами выпадений.

При исследовании биохимических показателей крови (глюкоза, билирубин общий, холестерин общий, креатинин, кальций ионизированный, фосфор, витамин Д, витамин РР) существенных различий между группами выявлено не было.

Таблица 5. Показатели цитокинового статуса и неангиогенеза у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

	Основная группа (n=49)	Группа сравнения (здоровые лица) (n=17)	p
Показатель	Me [Q ₁ ; Q ₃]	Me [Q ₁ ; Q ₃]	
СРБ, мг/мл	11,2 [7,1;15,3]	4,2 [3,5;4,9]	0,011
ФНО-α, пг/мл	23,1 [16,8;29,5]	9,7 [6,9;12,5]	0,001
ИЛ-1β, пг/мл	4,7 [3,1;6,3]	3,2 [2,3;4,1]	0,041
ИЛ-6, пг/мл	11,2[6,1;16,3]	4,5 [3,1;5,9]	0,007
ИЛ-8, пг/мл	30,3[21,9;48,8]	20,5 [8,5;32,6]	0,023
ФРЭС-А, пг/мл	318[260; 570]	168 [100; 240]	0,002

При исследовании показателей цитокинового статуса и неангиогенеза в крови у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией по сравнению с группой здоровых лиц (табл. 5, рис. 7) выявлено повышение уровней СРБ (11,2 [7,1; 15,3] против 4,2 [3,5; 4,9] мг/мл; $p=0,011$), ФНО α (23,1 [16,8; 29,5] против 9,7 [6,9; 12,5] пг/мл; $p=0,001$), ИЛ-1 β (4,7 [3,1; 6,3] против 3,2 [2,3;4,1] пг/мл; $p=0,041$), ИЛ-6 (11,2 [6,1; 16,3] против 4,5 [3,1; 5,9] пг/мл; $p=0,007$), ИЛ-8 (30,3 [21,9; 48,8] против 20,5 [8,5; 32,6] пг/мл; $p=0,023$) и ФРЭС-А (318[260; 570] против 168 [100; 240] пг/мл; $p=0,002$).

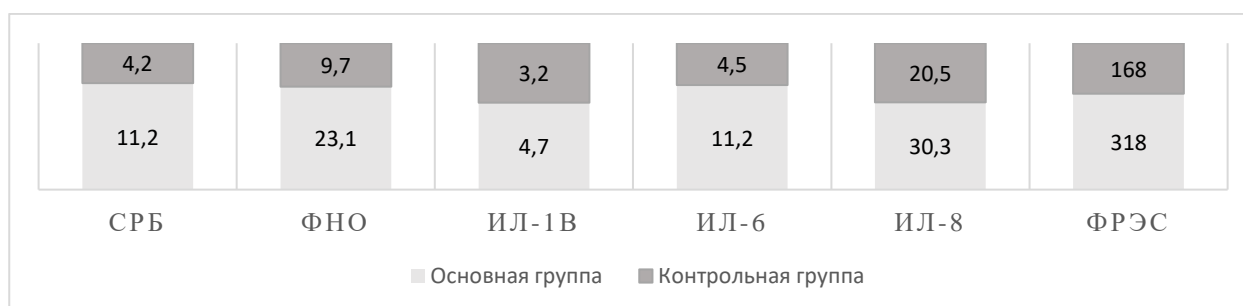


Рисунок 7. Показатели цитокинового статуса и неангиогенеза у пациентов молодого возраста с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией

Таким образом, для пациентов с дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатией характерно частое обнаружение признаков дисплазии соединительной ткани с преобладанием плоскостопия (59,2%) и сколиоза позвоночника (55,1%).

Полученные результаты подтверждают значение провоспалительных факторов и показателей неангиогенеза в развитии острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.

3.3 Исследование полиморфизмов генов коллагена, эстрогеновых рецепторов и рецептора витамина Д у пациентов молодого возраста с хроническим болевым синдромом, обусловленным дегенеративными изменениями позвоночника

Проведено исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина Д – VDR у пациентов молодого возраста с дегенеративной патологией позвоночника и здоровых лиц.

Таблица 6. Ген VDR: 283 (BsmI)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративными изменениями позвоночника	69	71	67	18,8% (13)	65,2% (45)	15,9% (11)
Здоровые лица	16	24	8	50,0% (8)	50,0% (8)	0,0% (0)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ=4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 2,930$; $p = 0,115$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 2,930$; $p = 0,115$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 1,281$; $p = 0,258$; ОШ=1,875; 95% ДИ [0,625; 5,622]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 6,779$; $p = 0,020$; ОШ=0,232; 95% ДИ [0,073; 0,734]

Таблица 7. Ген VDR: 283 (BsmI)

	n	Частота аллелей		Частота генотипов		
		(G)	(A)	(G/G)	(G/A)	(A/A)
Пациенты с дегенеративной радикулопатией	39	41	37	20,5% (8)	64,1% (25)	15,4% (6)
Здоровые лица	16	24	8	50,0% (8)	50,0% (8)	0,0% (0)

Для групп с аллелем (A) и без него: $\chi^2 = 4,782$; $p = 0,048$; ОШ=3,875; 95% ДИ [1,109; 13,536]

Для групп с аллелем (G) и без него: $\chi^2 = 2,763$; $p = 0,165$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (A/A) и без него: $\chi^2 = 2,763$; $p = 0,165$; ОШ и 95% ДИ не вычисляются

Для групп с генотипом (G/A) и без него: $\chi^2 = 0,940$; $p = 0,332$; ОШ=1,786; 95% ДИ [0,550; 5,802]

Для групп с генотипом (G/G) и без него: $\chi^2 = 4,782$; $p = 0,048$; ОШ=0,258; 95% ДИ [0,074; 0,901]

Таким образом, исследование полиморфных вариантов генов коллагена I типа - COL1A1, коллагена II типа COL1A2, рецептора эстрогена ESR 1 и рецептора витамина Д VDR у пациентов молодого возраста с дегенеративной патологией позвоночника и здоровых лиц показало, что аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с развитием как дегенеративной патологии позвоночника ($\chi^2 = 6,779$; $p=0,020$; ОШ=4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]), так и пояснично-крестцовой радикулопатии ($\chi^2 = 4,782$; $p=0,048$; ОШ=3,875; 95% ДИ [1,109; 13,536]) (табл. 6, табл. 7) и может рассматриваться в качестве фактора генетической предрасположенности, участвующего в развитии дегенеративных изменений позвоночника у лиц молодого возраста.

В генах COL1A1 C1997A(rs110946), COL1A1 G1245T(rs1800012), ESR1 T(-397) (rs2234693), ESR1 G(-351) (rs9340799), ESR1 G2014/Thr594Thr(rs2228480) не было выявлено значимой разницы между основными и контрольными группами.

ВЫВОДЫ

1. Табакокурение ($p=0,010$), повышенный ИМТ ($p=0,033$), малоподвижный образ жизни и низкая физическая активность ($p<0,001$), интенсивное использование компьютерных технологий на работе и в быту 5 дней и более в неделю ($p=0,010$), а также мобильного телефона и планшета в положении лежа на спине 3 ч и более в день ($p=0,025$) являются факторами риска развития хронического мышечно-тонического болевого синдрома в области спины у лиц молодого возраста.
2. Факторами риска развития дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у лиц молодого возраста являются производственные физические нагрузки, связанные с поднятием и переноской тяжестей ($p=0,037$), а также отсутствие оптимизированного уровня регулярной физической активности ($p=0,010$).
3. У пациентов молодого возраста с дегенеративными изменениями позвоночника проявлениями дисплазии соединительной ткани при мышечно-тоническом болевом синдроме являются плоскостопие (53,5%), сколиоз позвоночника (41,7%) и близорукость (43,8%), при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии - плоскостопие (59,2%) и сколиоз позвоночника (55,1%).
4. Оценка показателей фосфорно-кальциевого обмена и биологических маркеров костного метаболизма свидетельствует об отсутствии лабораторных признаков изменения минеральной плотности и прочности костной ткани при развитии дегенеративных изменений позвоночника у пациентов молодого возраста.

5. Развитие дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста опосредовано избыточной экспрессией провоспалительных факторов (СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИЛ-8) и активацией факторов неангиогенеза (ФРЭС-А).
6. Аллель А гена рецептора витамина Д (VDR: 283 (BsmI)) ассоциируется с повышенным риском развития дегенеративной патологии позвоночника ($\chi^2 = 6,779$; $p=0,020$; ОШ=4,308; 95% ДИ [1,363; 13,616]) и пояснично-крестцовой радикулопатии ($\chi^2 = 4,782$; $p=0,048$; ОШ=3,875; 95% ДИ [1,109; 13,536]) у пациентов молодого возраста.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В поиске причин, предрасполагающих к развитию хронического мышечно-тонического болевого синдрома в спине, следует в одинаковой мере учитывать клинические и поведенческие характеристики пациентов, а также факторы, связанные как с профессиональной деятельностью, так и проведением досуга.
2. Лицам с плоскостопием и сколиотической деформацией позвоночника необходимо с особым вниманием подходить к коррекции факторов риска развития дегенеративно-дистрофических изменений, т.к. они подвержены более раннему дебюту боли в спине.
3. Полученные результаты позволяют обосновать необходимость формирования адекватного двигательного стереотипа во время работы, смену поз, ограничение длительного пребывания за компьютером и планшетом, обустройство рабочего места, активный образ жизни и систематические занятия спортом с целью профилактики развития дегенеративных изменений позвоночника.
4. Активация провоспалительных факторов и факторов неангиогенеза может рассматриваться как одна из мишеней для базисной терапии при дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Максимова М.Ю., Герасимова Е.В., Котляр Я.А. Боль в спине при дегенеративных изменениях позвоночника / М.Ю. Максимова, Е.В. Герасимова, Я.А. Котляр // *Consilium Medicum* – 2019. - Т. 21. - №9. - С. 81-86. DOI: 10.26442/20751753.2019.9.190588.
2. Максимова М.Ю. Хроническая скелетно-мышечная боль при дегенеративных изменениях позвоночника у пациентов молодого и среднего возраста / М.Ю. Максимова, Я.А. Котляр, А.А. Шабалина // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022. – Т. 122. №6. С. 77-84. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212206177>.

3. Максимова М.Ю. Показатели системы цитокинов и неоангиогенеза в крови при острой дискогенной пояснично-крестцовой радикулопатии у пациентов молодого возраста / М.Ю. Максимова, Я.А. Котляр, А.А. Шабалина // **Российский неврологический журнал**. 2022. - Т.27. - №5. - С. 51-58. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2022-27-5-51-58>.
4. Maksimova M. Yu. Chronic Nonspecific Back Pain / M. Yu. Maksimova, Ya. A. Kotlyar. **Human Physiology**. 2022. – V. 48. - №8. - P. 968-974. DOI: 10.1134/S0362119722080096

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИЛ – интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

КТ – компьютерная томография

МПД – межпозвонковый диск

МРТ – магнитно-резонансная томография

СРБ - С-реактивный белок

ФНО- α - фактор некроза опухоли- α

ФРЭС-А - фактор роста эндотелия сосудов-А

COL1A1 - коллаген I типа α -1

COL1A2 - коллаген I типа α -2

ER – рецептор эстрогена

VDR - рецептор витамина Д