

*На правах рукописи*

**НОВИКОВА Анна Владимировна**

**БОЛЬ В СПИНЕ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА  
В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:  
КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ  
И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

**Шостак Надежда Александровна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

**Носков Сергей Михайлович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии с курсом профподготовки, заведующий кафедрой

доктор медицинских наук, доцент

**Трофимов Евгений Александрович**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда, профессор кафедры

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.058.01 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1 и на сайте <http://rsmu.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 202\_\_ года

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор



Духанин Александр Сергеевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность и степень разработанности темы исследования.** В числе стратегических направлений деятельности Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) первой декады текущего столетия проблема костно-мышечных заболеваний была выбрана главным направлением, в котором боль в спине занимает ключевую позицию, являясь одной из основных причин инвалидизации пациентов в развитых странах мира (Ной D. et al., 2012). В структуре обращаемости к врачам первичного звена боль в спине не уступает сердечно-сосудистым заболеваниям (Carey T.S. et al., 1996). Приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. (№ 923н) «Об оказании первичной врачебной медико-санитарной помощи пациентам терапевтического профиля» боль в спине вследствие дегенеративных и воспалительных причин вне обострения без признаков осложнения отдана в ведение врача первичного звена (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9123>). В МКБ 10-го пересмотра и в проекте МКБ-11 боль в спине представлена заболеваниями позвоночника и окружающих его мягких тканей различного генеза, в большинстве случаев дегенеративного (<https://mkb-10.com/index.php?pid=12261>, [https://www.who.int/ru/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-\(icd-11\)](https://www.who.int/ru/news/item/18-06-2018-who-releases-new-international-classification-of-diseases-(icd-11))). Распространенность боли в нижней части спины (БНС) высока среди лиц молодого возраста (по градации ВОЗ, от 18 до 44 лет), а распространенность боли в пояснице в течение года среди взрослого населения составляет от 22 до 65%, причем за последние 27 лет абсолютное число лиц, страдающих БНС, возросло в 1,5 раза. Максимальная частота случаев БНС приходится на вторую половину жизни, начиная с 40 лет, без существенного различия среди полов (Wu A. et al., 2020).

Актуальным является вопрос поиска предикторов развития боли в спине и прогнозирования ее хронического течения в различных группах молодого трудоспособного населения, обращающегося за терапевтической помощью: студентов, офисных работников, работников ручного и физического труда (Sihawong R. et al., 2016). В литературе обсуждается роль различных факторов трансформации острой БНС в хроническую, в частности нарушение статики позвоночного столба у подростков и студентов, высокая интенсивность первого болевого эпизода, чрезмерное психическое напряжение на рабочем месте у офисных работников, семейный анамнез БНС, женский пол, высокий индекс массы тела, депрессия у лиц разных профессий и неработающих (Kindler L.L. et al., 2010; Данилов А.Б., 2011). Эпидемиологические исследования демонстрируют противоречивые данные о вкладе различных факторов в поддержание боли. Широкое применение опросник среди врачей первичного звена нашел опросник The Keele STarTBack Screening Tool (STarTBack), позволяющий выявить риск более продолжительного течения боли и функциональных ограничений и принять наиболее корректную лечебную тактику на амбулаторном этапе (Robinson H.S. et al., 2017). Однако исследования данных вопросов малочисленны и в отечественной литературе представлены единичными работами (Чернышева Т.В., 2005; Дубинина Т.В., 2008; Данилов А. Б., 2020).

До сегодняшнего дня ведутся дискуссии о связи анатомических структур позвоночника и окружающих его мягких тканей с клинической симптоматикой боли в спине, что может влиять на выбор тактики ведения пациентов различными специалистами, в том числе врачами общей практики (Hyodo H. et al., 2005). Среди известных структур позвоночника (тела позвонков, межпозвонковый диск (МПД), фасеточные суставы (ФС), связочный аппарат, а также мышцы и фасции) в патофизиологии БНС ведущая роль в последние годы отдается состоянию МПД (Schwarzer A.C. et al., 1995). МПД выполняет структурную, двигательную и амортизационную функции, аналогичные хрящевым структурам периферических суставов. Очевидная связь боли в спине с дегенеративным поражением позвоночника, особенно с дегенерацией МПД, была показана в нескольких работах (Cheung K.M. et al., 2009; Luoma K. et al., 2000). С 2001 г. признаки дегенерации матрикса хряща, утрата пульпозного ядра и

деформация диска объединены в термин «дегенеративная болезнь диска» и используется врачами хирургических специальностей и радиологами (Fardon D.F. et al., 2001, 2014). В последние годы явление ДБД находит новую трактовку и может рассматриваться как перво-причина дегенерации всего ПДС с последующим поражением фасеточных суставов, выполняющих опорную и стабилизирующую функцию наряду с межпозвоночным хрящом. Такие изменения всех компонентов трехсуставного комплекса по совокупности признаков соответствуют остеоартриту позвоночника (ESCEO Atlas of Osteoarthritis 2nd Edition 2018).

В настоящее время большое внимание уделяется изучению влияния провоспалительных цитокинов на инициацию и прогрессирование дегенеративных изменений МПД, что позволит дифференцированно рекомендовать пациентам противовоспалительную терапию (Johnson Z.I. et al., 2015; Miyamoto H. et al., 2000). Важно отметить, что концентрация молекул деградации матрикса диска не только коррелирует с экспрессией цитокинов (Brown S. et al., 2012), но, как полагают, является зависимой от концентрации цитокинов в межклеточном веществе. Обсуждается роль фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов- $1\beta$ , -6, -17 (*TNF- $\alpha$* , *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-17*) и гиперэкспрессия моноцитов CD16 в возникновении и прогрессировании дегенеративных изменений, которые сопровождаются врастанием сосудов в ткань диска. (Studer R.K. et al., 2011; Stefan S. et al., 2015; Gabr M.A. et al., 2011; Capossela S. et al., 2018). Кроме того, установлена ассоциация между интенсивностью болевого синдрома и воспалительным ответом у пациентов с ДБД, ассоциированной с экструзией МПД (Wuertz K. et al., 2013). В отечественной литературе изучение цитокинов и факторов ангиогенеза в ткани МПД не проводилось, имеются лишь единичные данные об определении этих маркеров при гонартрозе в хряще и периферической крови (Chetina E.V., 2009; Гришина Е.И., 2011; Алексенко Е.Ю., 2017; Раймуев К.В., 2018; Белова С.В., 2019).

Малочисленны также исследования факторов риска дегенерации МПД в молодом возрасте, хронизации боли в спине, не определены окончательно патофизиологические механизмы прогрессирования ДБД у лиц молодого возраста, в частности цитокиновые, структурно-анатомические, и их взаимосвязь, не разработаны критерии различия ДБД от возраст-зависимого процесса старения ткани (Bachmeier V.E. et al., 2007; Podichetty V.K. et al., 2007). Не исследован вопрос биомеханических компенсаторных механизмов мышечного аппарата спины при боли в спине у молодых.

Таким образом, поиск предикторов хронической боли в спине и особенностей течения заболевания у лиц молодого возраста в терапевтической практике, а также изучение роли иммунного воспаления в формировании ДБД как точки приложения для патогенетической терапии, его связи с клиническими проявлениями и структурными повреждениями ПДС являются актуальными и легли в основу настоящего исследования.

**Цель научного исследования** – совершенствование диагностики и тактики ведения пациентов молодого возраста с болью в спине в практике терапевта.

**Задачи научного исследования:**

1. Описать варианты течения болевого синдрома в спине у лиц молодого возраста, их клинические особенности и динамику в процессе катamnестического наблюдения с применением магнитно-резонансной томографии.

2. Изучить факторы риска появления и хронического течения болевого синдрома в спине в изучаемой когорте больных, в том числе с использованием международных опросников (STarTBack, Mc Gill Pain Questionnaire, Back Pain Risk Score for Office Worker, The Hospital Anxiety and Depression Scale, Douleur Neuropathique 4 questions, Backache index).

3. Провести анализ интраоперационного материала *межпозвоночных дисков* с оценкой уровня экспрессии генов мРНК интерлейкинов *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-17*, *TNF- $\alpha$*  и изоформ фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF- $\alpha$* ) молекулярно-генетическим методом у пациентов с дегенеративной болезнью диска.

4. Оценить уровень экспрессии генов мРНК интерлейкинов *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-17*, *TNF- $\alpha$*  и изоформ фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF- $\alpha$* ) в лейкоцитах периферической крови пациентов.

5. Сопоставить клиничко-иммунологические и инструментальные признаки поражения позвоночно-двигательного сегмента, а также спинальных мышц у пациентов молодого возраста с болью в спине.

**Научная новизна исследования.** Впервые в отечественной практике проведено многолетнее (15 лет) катамнестическое наблюдение пациентов с дебютом боли в спине в молодом и школьном возрасте. Представлены клиничко-лабораторные и инструментальные характеристики боли в спине у молодых лиц в практике терапевта на современном этапе.

Впервые проведено клиничко-инструментальное сопоставление, описаны признаки остеоартрита позвоночника у молодых пациентов. Впервые оценена динамика показателей боли в спине и МР-данных за 15 лет, которая позволила выявить структурно-анатомические нарушения позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) у 12% лиц группы контроля и прогрессирование остеоартрита с эрозивным поражением тел позвонков у 47,1% больных группы катамнеза.

Впервые на московской популяции молодых пациентов с БНС был применен опросник стратификации риска хронического течения STarTBack. Нами выявлена корреляционная связь показателей опросника с прогрессирующим вариантом течения БНС ( $p < 0,05$ ). Среди модифицированных факторов риска хронизации БНС был выявлен также фактор вибрационных осевых нагрузок при пребывании пациентов в транспорте на протяжении более 2 часов в день (или более 14 часов в неделю).

Впервые в российской популяции пациентов в возрасте от 18 до 44 лет с БНС, ассоциированной с ДБД, был проведен молекулярно-генетический анализ интраоперационного материала МПД с определением уровня экспрессии генов цитокинов *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-17*, *TNF- $\alpha$*  и ангиогенеза *VEGF- $\alpha$* , а также сопоставлен с показателями экспрессии указанных маркеров в периферической крови.

Впервые в отечественной практике продемонстрирован высокий уровень экспрессии *TNF $\alpha$* , *IL17*, *VEGF121*, *VEGF165* непосредственно в ткани МПД ( $p < 0,01$ ), в отличие от периферической крови, где преобладал уровень экспрессии *IL-1 $\beta$* , *IL-6* ( $p < 0,01$ ). Это подтверждает иммунно-опосредованный характер воспаления при ДБД и патогенетическое значение данных цитокинов в дегенерации диска у молодых. Также выявлены признаки неоваскуляризации в МПД, которые статистически значимо коррелировали с дегенерацией диска ( $p < 0,05$ ).

Результаты определения провоспалительных цитокинов в МПД при БНС, ассоциированной с ДБД, ставят вопрос о разработке терапевтических стратегий у молодых пациентов с дегенерацией диска, включающих в частности применение таргетных биологических препаратов, противовоспалительных и симптом-модифицирующих средств замедленного действия с последующим изучением их эффектов в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

Впервые на основании проведенного клиничко-инструментального обследования лиц с БНС в возрасте 18–44 лет у 68,1% данной категории выявлено реактивное поражение прилежащих тел позвонков – отек и жировое перерождение костной ткани в равном соотношении. Установлена корреляционная связь уровня экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани МПД с тяжелым клиничским «персистирующим» вариантом БНС ( $p < 0,05$ ) и выраженными структурно-анатомическими нарушениями ( $p < 0,05$ ) (сочетания тяжелой стадии ДБД, эрозивного поражения замыкательных пластин и реактивного спондилита прилежащих тел позвонков, поражение фасеточных суставов), что свидетельствует о признаках остеоартрита позвоночника у 53,7% больных.

Впервые в отечественной практике у лиц с БНС в рамках комплексного анализа костно-мышечного аппарата поясничного отдела позвоночника произведена оценка массы спинальных мышц с помощью МРТ. Разработан и применен мышечно-позвонковый индекс. Результаты определения массы спинальных мышц могут использоваться для модификации индивидуальных программ реабилитации больных с БНС с учетом возрастной категории.

#### **Теоретическая и практическая значимость работы.**

***По первому направлению работы – катamnестическому обследованию пациентов молодого и школьного возраста***

1. В практике терапевта выявлена высокая частота дебюта боли в спине в молодом возрасте (у 31% ранее здоровых лиц от 15 до 35 лет). Частота формирования хронического рецидивирующего течения боли в спине в молодом возрасте составляет 45,5% и свидетельствует о высокой распространенности данного синдрома. Среди 83 обследуемых выявлен 1 случай анкилозирующего спондилита у пациента в возрасте 27 лет.

2. Факторами хронизации боли в спине в молодом возрасте явились курение (ОШ=2,52; 95% ДИ1,26–10,62), избыток массы тела (ОШ=1,6; 95% ДИ1,10–4,95), наличие боли в спине в подростковом возрасте (ОШ=4,22; 95% ДИ1,58–7,34), чрезмерные физические усилия и длительные статические (ОШ=2,33; 95% ДИ0,28–27,08), вибрационные нагрузки (ОШ=1,35; 95% ДИ 1,102–6,09).

3. В ходе катamnестического обследования у 47,1% больных описан прогностически неблагоприятный «персистирующий» фенотип БНС, характеризующийся наличием постоянной низкоинтенсивной боли наряду с обострениями. Структурные изменения по данным МРТ в подгруппе включали тяжелую стадию ДБД, поражение фасеточных суставов, эрозии замыкательных пластин, реактивный спондилит, и соответствуют продвинутой стадии остеоартрита позвоночника в молодом возрасте. Выявлена ассоциация данного фенотипа БНС со значимым прогрессирующим ухудшением показателей МРТ ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о неблагоприятном течении остеоартрита в молодом возрасте.

4. На этапе первичного осмотра в терапевтической практике опросник STarTBASC может быть использован как надежный инструмент прогнозирования формирования хронической БНС не только среди лиц старшей возрастной группы, но и у молодых пациентов. Количество баллов 4 и более соответствует высокому риску хронизации БНС.

***По второму направлению работы – исследованию БНС и ДБД среди лиц молодого возраста***

1. У 100% пациентов молодого возраста с ДБД, осложненной формированием грыжи, с помощью ПЦР выявлено иммунное воспаление в интраоперационном материале МПД и продемонстрировано его значение в поражении позвоночника, что доказывает необходимость разработки в дальнейшем методов патогенетической терапии при БНС.

2. У 53,6% больных с ДБД в возрасте 18–44 лет выявлено персистирующее течение БНС воспалительного типа (ночная/утренняя боль, утренняя скованность до 30 минут). Данный вариант течения имеет статистически значимую корреляцию с уровнем экспрессии гена мРНК *IL-17в периферической крови* ( $p < 0,05$ ) и тенденцию к корреляции с уровнем экспрессии гена мРНК *IL-6 в ткани МПД* ( $p < 0,1$ ); а также положительную корреляцию с тяжелой стадией ДБД в сочетании с эрозивным поражением и реактивным спондилитом тел позвонков (Modic-1/2) ( $p < 0,05$ ).

3. Произведен подсчет и сравнение площади спинальных мышц поясничного отдела позвоночника у пациентов с БНС и здоровых лиц в возрасте 18–44 лет с помощью МРТ, который не выявил статистической разницы ( $p > 0,05$ ), а при хроническом варианте БНС показал прирост мышечной массы, что требует дальнейшего изучения.

### Основные положения, выносимые на защиту:

1. В ходе ретроспективного и катамнестического клинико-инструментального обследования пациентов выявлены основные варианты течения БНС в терапевтической практике – острый, рецидивирующий и персистирующий. Прогностически неблагоприятным являлся «персистирующий фенотип с тяжелыми обострениями и временной потерей трудоспособности», соответствующий развернутой стадии остеоартрита позвоночника и составивший 47,1% случаев хронического течения БНС. Данный фенотип характеризовался отсутствием безболевого промежутков (постоянным присутствием низкоинтенсивной БНС менее 40 мм по ВАШ вне обострений), интенсивными обострениями с временной потерей трудоспособности, присоединением воспалительного компонента (ночная/утренняя боль, утренняя скованность до 30 минут) к механическому ритму БНС. Персистирующий фенотип характеризовался тяжелой стадией ДБД по Pfir., реактивным воспалением тел позвонков и эрозиями замыкательных пластин тел прилежащих позвонков по данным МРТ.

2. Предикторами хронизации боли в спине и развития остеоартрита позвоночника в группе катамнестического наблюдения явились курение (ОШ=2,52; 95% ДИ 1,26–10,62), избыточный вес (ОШ=1,6; 95% ДИ 1,10–4,95), болевой анамнез в подростковом возрасте (ОШ=4,22; 95% ДИ 1,58–7,34), пребывание в транспорте более 14 часов в неделю (ОШ=1,35; 95% ДИ 1,102–6,09), нефизиологический уровень осевых нагрузок (чрезмерность или длительное статическое напряжение) (ОШ=1,38; 95% ДИ 1,06–5,23).

3. Анализ провоспалительных цитокинов при интраоперационном исследовании ткани МПД у молодых больных с тяжелыми стадиями ДБД выявил феномен локального иммунного воспаления, ассоциированного с тяжелой дегенерацией МПД – статистически значимое повышение уровня экспрессии генов мРНК цитокинов *TNF $\alpha$* , *IL-17* и изоформ фактора роста эндотелия сосудов *VEGF 121*, *VEGF 165* ( $p < 0,01$ ) (при их слабой представленности в лейкоцитах периферической крови). Уровни экспрессии цитокинов коррелировали с тяжестью дегенерации МПД по Pfir. ( $p < 0,05$ ), а маркеры ангиогенеза имели обратную корреляцию ( $p < 0,05$ ). В лейкоцитах крови пациентов с ДБД была статистически значимо повышена экспрессия *IL-1 $\beta$* , *IL-6* ( $p < 0,01$ ), которая ассоциировалась с реактивным воспалением тел позвонков ( $p < 0,05$ ).

4. У 53,6% лиц молодого возраста установлена связь выраженности клинических проявлений (продолжительность обострений и длительность БНС в годах, персистирующее течение, утренняя тугоподвижность, боль в ночные часы) с тяжестью структурных изменений позвоночника (тяжелая стадия ДБД по Pfir., артроз фасеточных суставов, реактивный спондилит, эрозии замыкательных пластин), которые могут рассматриваться как проявления развернутой стадии остеоартрита позвоночника. О последнем может свидетельствовать присоединение к механическому ритму БНС признаков воспалительной БНС и ассоциация сочетания тяжелой стадии ДБД по Pfir. с эрозией замыкательных пластин и реактивным спондилитом с экспрессией провоспалительных цитокинов ( $p < 0,05$ ).

5. Оценка мышечного каркаса спины при БНС у молодых показала, что масса спинальных мышц поясничного отдела не имела отличий с группой контроля, а хроническая БНС ассоциировалась с компенсаторным приростом спинальной мышечной массы, что требует дальнейшего научного изучения.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследования определяется удовлетворительным объемом выборки больных с БНС молодого возраста ( $n=110$ ) и ее репрезентативностью по обоим направлениям, информативностью методов обследования, включающих молекулярно-генетический анализ, применением современных методов статистической обработки данных в соответствии с поставленными задачами. Выводы и практические рекомендации соответствуют заявленным задачам и обоснованы полученными результатами исследования.

Основные положения работы доложены на научно-практических конференциях «VIII Нестеровские чтения» (Москва, 17.09.2020) и «X Юбилейные Нестеровские чтения» (Москва, 20.05.2022), на заседании Европейской лиги ревматологов (The European Alliance of Associations for Rheumatology) (Цюрих, 3–6 июня 2020 г.), Европейском конгрессе радиологов 2021 г. (European Congress of Radiology) (Вена, 3 марта 2021 г.), на 11-й Международной онлайн-конференции по изучению хрупкости и саркопении (11th International Conference on Frailty & Sarcopenia Research) (Бостон, 28–29 октября 2021 г.).

Первичная экспертиза диссертации состоялась на заседании кафедры факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России – протокол заседания №7 от 20.12.2021 г.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты диссертационного исследования (основы осмотра пациента с болью в спине, дифференциальный диагноз при БНС, методы профилактики и реабилитации при хронической БНС) внедрены в практическую деятельность Московского городского ревматологического центра и терапевтического отделения ГБУЗ ГКБ № 1 имени Н.И. Пирогова ДЗ города Москвы и используются в процессе обучения студентов 6-го курса на кафедре факультетской терапии имени академика А. И. Нестерова, слушателей циклов повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «терапия» и «ревматология» факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

**Публикации по теме диссертации.** Основные результаты исследования изложены в 12 печатных работах, в том числе 4 статьи в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикаций основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата медицинских наук (2 – по специальности «Внутренние болезни», 1 – в издании, цитируемом международными базами), 3 – в зарубежных изданиях, 5 – в прочих публикациях.

**Конкретное участие автора в получении научных результатов состоит в следующем:** автором, Новиковой А. В., проведен анализ литературных данных по теме исследования, разработана программа исследования с определением направлений, объемов наблюдения и методов исследования, разработаны анкеты. По первому направлению работы осуществлен поиск пациентов группы катамнеза, входящих в базу данных кафедры 15-летней давности, проведено анкетирование с помощью телефонного контакта и переписка по электронной почте, заполнение анкет, вызов и осмотр пациентов в клинике. По второму направлению работы автором проведен набор основной группы пациентов с БНС и ДБД в нейрохирургическом отделении, набор группы контроля, осуществлен преаналитический этап работы с биоматериалом (выделение лейкоцитов крови на фиколле), забор, консервация, хранение и транспортировка в генетическую лабораторию полученного биоматериала (лейкоцитов крови и фрагментов межпозвоночных дисков, полученных интраоперационно в ходе микродискэктомии у пациентов), оценка магнитно-резонансных изображений поясничного отдела позвоночника для определения дополнительных параметров, разработка мышечно-позвоночного индекса и его расчет. Ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов осуществлялось лично автором работы.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют пунктам формулы специальности 3.1.18. Внутренние болезни. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно – пунктам 4 и 5 паспорта «Внутренние болезни».

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 157 листах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав с изложением материалов и методов ис-

следования, 6 глав результатов собственных исследований и обсуждением полученных результатов, 7 выводов, 4 практических рекомендаций, списка литературы, приложения и списка сокращений. Текст диссертации иллюстрирован 32 таблицами, 80 рисунками, 6 клиническими примерами. Библиографический указатель включает 40 отечественных и 301 зарубежную публикации.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Методология и методы исследования.** Работа проводилась в период с 2019 по 2021 гг. на кафедре факультетской терапии имени академика А.И. Нестерова РНИМУ им Н.И. Пирогова (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Шостак Н.А.): на базе Городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова (гл. врач – Свет А.В.), в том числе в отделении нейрохирургии ГКБ № 1 (зав. отделением – Николаев Д.А.). Лабораторная часть исследования выполнена на базе Центра высокоточного редактирования и генетических технологий для биомедицины РНИМУ им. Н. И. Пирогова (зав. лабораторией – д.б.н., профессор Ребриков Д.В.). Проведение исследования было одобрено этическим комитетом Российского национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова (протокол № 181 от 28 января 2019 г.), от всех участников было получено информированное согласие на проведение клинико-инструментального исследования и взятие образцов крови и ткани межпозвонкового диска. Всего в исследование был включен 151 пациент молодого возраста (по классификации ВОЗ 2012 г. – от 18 до 44 лет); из них в основную группу с болью в спине вошло 110 человек, остальные лица без боли в спине в анамнезе составили группу контроля.

Дизайн работы представлял собой комбинированное (катамнестическое закрытое когортное исследование и исследование «случай–контроль») наблюдательное (обсервационное) исследование (рисунок 1). По первому направлению проводилась катамнестическая оценка эволюции и исходов боли в спине у больных молодого возраста через 15 лет, по второму направлению – молекулярно-генетическое исследование уровня экспрессии генов провоспалительных цитокинов и фактора ангиогенеза в МПД и периферической крови, а также анализ клинико-инструментальных показателей у лиц молодого возраста с БНС, обусловленной тяжелой ДБД с формированием грыжи МПД, в сравнении со здоровыми лицами.

**Катамнестическое исследование.** Проведен ретроспективный анализ 138 индивидуальных карт базы данных кафедры за 2004–2006 гг., установлен телефонный контакт с 83 пациентами с проведением устного анкетирования, 59 респондентов согласились на проведение повторного обследования в клинике в 2019–2020 гг. В соответствии с возрастным разграничением в 2004–2006 гг. – старше и моложе 18 лет (18–35 лет и школьники 14–17 лет), деление на 2 подгруппы сохранилось в настоящей работе: средний возраст через 15 лет в 1-й подгруппе составил  $41,6 \pm 3,2$  лет ( $n=20$ , 10 мужчин и 10 женщин) и во 2-й подгруппе –  $27 \pm 2,0$  лет ( $n=39$ , 15 мужчин и 24 женщины) (таблица 1). Для оценки динамики структурных изменений позвоночника всем пациентам 1-й подгруппы проведена повторная МРТ поясничного отдела позвоночника.

У всех пациентов группы катамнеза учитывались факторы риска и хронизации боли в спине: избыточные физические усилия или их дефицит, длительность статического напряжения при работе за персональным компьютером, осевые нагрузки (ношение тяжестей  $>20$  кг более 2 раз в неделю) и вибрационные нагрузки на поясничный отдел (продолжительность пребывания в транспорте в течение недели в часах/неделю), анамнез травмы, избыточный вес, курение. Проводилась оценка болевого синдрома: интенсивность боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ, мм), частота обострений и длительность болевых эпизодов в течение 12 месяцев, тип БНС (механический или воспалительный; последний оценивался по критериям The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) 2009 г., вариант течения (острый, хронический), локализация, применение медикаментозных и немедикаментозных методов терапии,

скелетно-мышечные нарушения (гипермобильный синдром, нарушения осанки, дефекты скелета, триггерные зоны в мышцах спины и ягодиц), ограничения подвижности в поясничном отделе (индекс боли в нижней части спины ВАИ (Backache-Index), тесты Шобера и Томайера). Учитывались данные рентгенографии и МРТ поясничного отдела позвоночника и костей таза, консультации невролога и ортопеда.

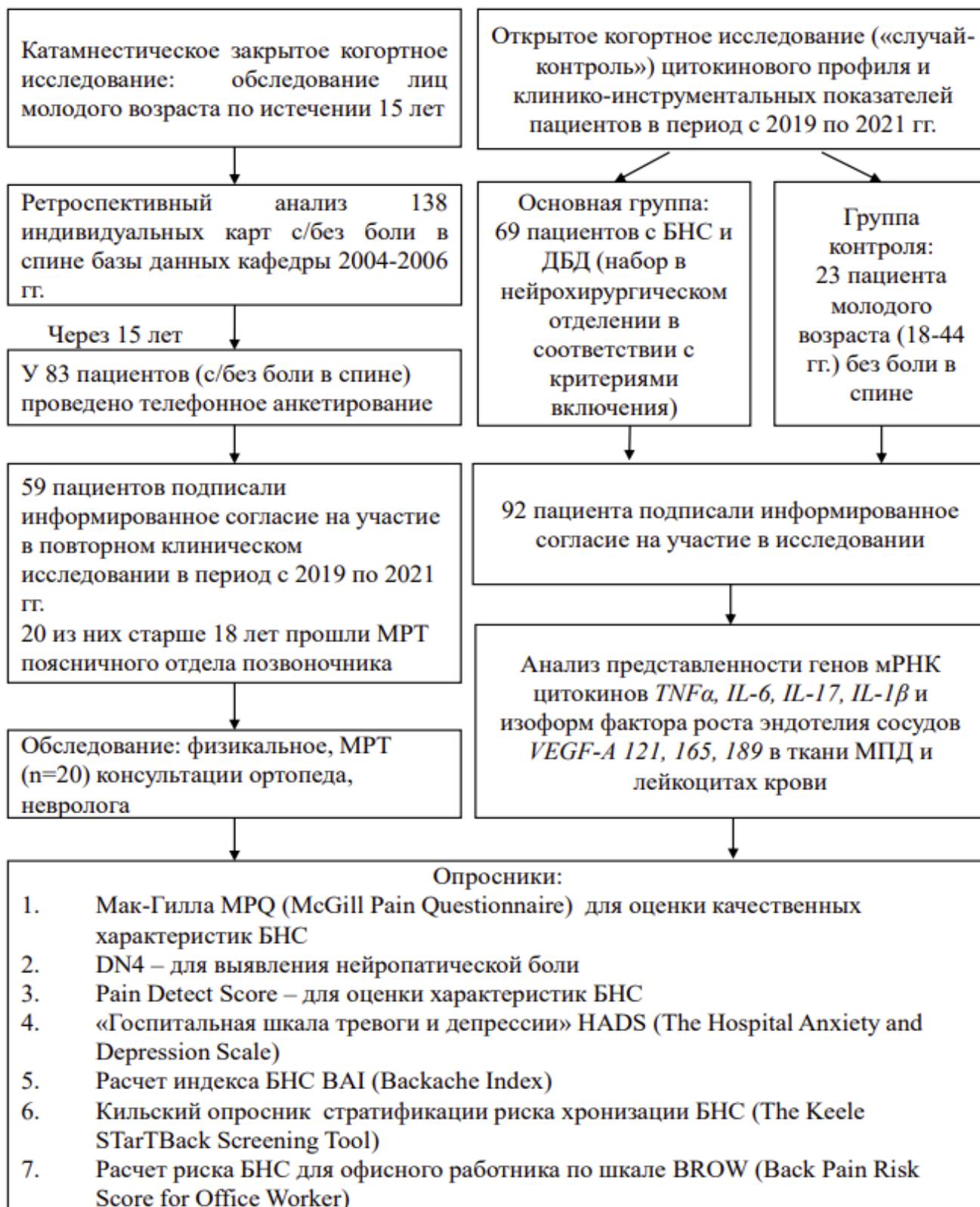
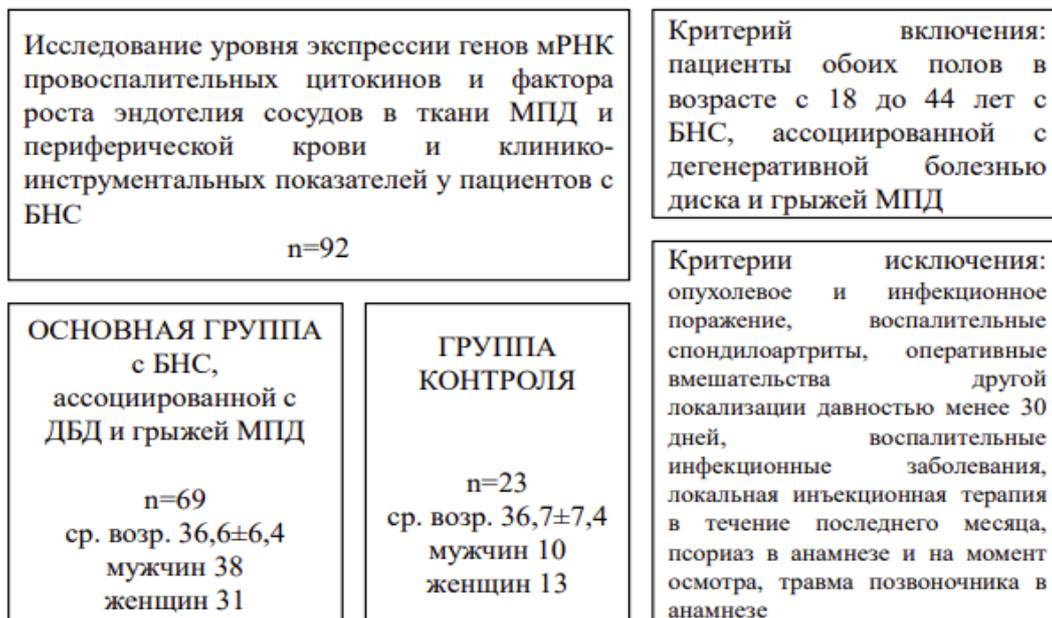


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Таблица 1** – Демографическая характеристика пациентов, включенных в катamnестическое исследование эволюции и исходов боли в спине через 15 лет (n=59)

Демографические показатели	Группы пациентов			Всего
	с болью в спине в 2004–2006 гг.		без боли в спине в 2004–2006 гг.	
	Лица старше 18 лет (I подгруппа)	Лица моложе 18 лет (II подгруппа)		
Число пациентов, n	17	24	18	59
Мужчины, n (%)	10 (58,8%)	11 (45,8%)	9 (50%)	30 (50,8%)
Средний возраст в 2004-2006 гг.	28,9±4,7	15,7±1,04	21,09±1,45	22,3±2,87
Средний возраст в 2020 г.	41,6±3,2	27±2,0	32±3,21	34,3±1,1

Исследование «случай–контроль» проводилось с участием 92 пациентов: 69 лиц основной группы (средний возраст 36,6±6,4 года, 38 мужчин и 31 женщина), у которых БНС ассоциирована с ДБД и грыжей МПД поясничного отдела позвоночника и планировалась микродискэктомия (рисунок 2). Они были последовательно отобраны среди госпитализированных пациентов в отделении нейрохирургии ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова. Группа контроля состояла из 23 здоровых пациентов, сопоставимых по полу и возрасту. Критерии включения и исключения отражены на рисунке 2. В ходе работы использовались клинические методы обследования больных, лабораторные методы – общеклинические и молекулярно-генетический [метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР)], инструментальные – МРТ поясничного отдела позвоночника. Применялись опросники для оценки характеристик боли, риска хронизации и признаков психо-эмоциональных нарушений. Оценивались социо-конституциональные показатели: пол, возраст, уровень образования, характер профессиональной деятельности, уровень повседневной физической активности, индекс массы тела, стаж и индекс курения (таблица 2). Все пациенты консультированы неврологом и ортопедом.



**Рисунок 2** – Исследование «случай– контроль»

Таблица 2 – Социо-конституциональная характеристика пациентов с ДБД

<i>Показатели</i>	<i>Абс./%/Ме (Q1 : Q3), M±SD</i>
Возраст	36,6±6,4 лет
Пол	38 муж., 31 жен.
ИМТ (средний)	26,5±5,1
Избыточная масса тела	40,2%
Ожирение 1-й степени	18,2%
Образование:	
– высшее	65,7%
– среднее и среднее специальное	34,3%
Тип профессиональной деятельности:	
– интеллектуальный	55,2%
– физический	25,37%
– сочетанные варианты	19,43%
Двигательная активность по ВОЗ:	
– низкая	19,4%
– нормальная	80,6%
Занятия спортом не менее 2-х раз в неделю (79,1% больных), года	10 [5; 18]
Стаж курения, лет (индекс курения)	11 [7,0; 15,0] 5,63 [3,0; 10,0]
Семейный анамнез БНС	65,7%

На амбулаторном этапе пациенты наблюдались чаще всего у одного специалиста, в основном участкового терапевта (34%) или невролога (37%), и в меньшем числе – у хирурга (7,5%), мануального терапевта (15,5%), ортопеда (6%).

Для оценки характеристики БНС учитывались продолжительность настоящего болевого эпизода в неделях, интенсивность боли по ВАШ более 40 мм, признаки воспалительной боли в спине, количество обострений за предыдущие 12 месяцев, болевой паттерн. Качественные характеристики БНС выявлялись с помощью опросника Мак-Гилла MPQ (McGill Pain Questionnaire).

При сборе анамнеза учитывались факторы риска и хронизации боли в спине – факторы, провоцирующие обострение с точки зрения самого пациента, семейный анамнез и наличие боли в спине в подростковом возрасте, занятия профессиональными видами спорта, риск боли в спине для офисного работника по шкале BROW, наличие сопутствующего болевого синдрома другой локализации (синдром раздраженной толстой кишки, синдром раздраженного мочевого пузыря, синдром беспокойных ног, мигрень, варикозная болезнь вен малого таза, рецидивирующая герпетическая генитальная инфекция). Для оценки психо-эмоциональных нарушений использовался опросник «Госпитальная шкала тревоги и депрессии» HADS, для выявления признаков нейропатического характера БНС – опросник DN4, для оценки степени риска формирования хронической БНС – STarTBACK, валидизированный в 2019 г. для пациентов с первым или повторным эпизодом БНС и учитывающий дополнительные симптомы ограничения повседневной активности за последние 2 недели.

Объективный осмотр включал: физикальные данные, в т.ч. конституциональные – индекс массы тела (ИМТ), состояние кожного покрова (стрии, келоидные рубцы, гиперрастяжимость кожи), выявление ортопедических нарушений и неврологического статуса (консультации невролога и ортопеда). Выраженность ограничений движений в поясничном отделе позвоночника из-за БНС определялась по индексу ВАИ: максимальное ограничение – 1 балл, тяжелая степень – 0,67–1, средняя – 0,34–0,66, легкая – 0,06–0,33.

Лабораторное исследование провоспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза (мРНК цитокинов *TNF $\alpha$* , *IL-6*, *IL-17*, *IL-1 $\beta$*  и изоформ фактора роста эндотелия сосудов *VEGF-A 121*, *165*, *189*) определялось у пациентов с ДБД в ткани МПД, полученных во время дискэктомии (микрочастицы МПД размером менее 1мм<sup>3</sup> сразу погружались в стабилизирующий раствор Intact RNA), и в лейкоцитах периферической крови, взятой у пациентов накануне операции, а также у лиц контрольной группы. Для выделения лимфоцитов из цельной крови использовали набор «Проба-Фиколл». Образцам ткани диска присваивался штрих-код, идентичный штрих-коду образцам крови пациента. Выделение мРНК производили набором «Проба-НК» с постановкой реакции обратной транскрипции и количественной ПЦР (наборы реагентов производства «ДНК-Технология», Россия). Реакцию амплификации проводили в детектирующем амплификаторе DTrime 4 («ДНК-Технология», Россия). Нормировочные гены представлены  $\beta$ 2-микроглобулином,  $\beta$ -глобулином, а их значения для мРНК каждого гена рассчитывали с помощью метода  $\Delta\Delta C_t$ . Уровень экспрессии мРНК генов выражали в условных единицах относительно нормировочных генов с относительно устойчивым уровнем экспрессии.

МРТ поясничного отдела позвоночника выполнялась всем участникам исследования в 3-х плоскостях и режимах T1-, T2-ВИ и STIR с 1,5 мм послойными срезами. Оценивались нарушения статики позвоночника, остеофиты, стадия дегенерации всех МПД с L1 по S1 по классификации Pfirrmann C.W., 2001 г. (1–5-я стадии дегенерации, 4-я и 5-я стадии рассматривались как тяжелые), эрозивный тип поражения замыкательных пластин тел прилежащих позвонков (ЭЗП), реактивные изменения тел позвонков – отек костного мозга (Modic-1) и жировая дегенерация костного мозга (Modic-2), состояние фасеточных суставов (артроз), компрессия корешка нерва, спондилолистез, стеноз позвоночного канала; производился расчет средней степени дегенерации всех дисков L1-S1 и средней стадии ДБД для диска на оперируемом уровне L4-L5, L5-S1. Состояние спинальной мышечной массы оценивалось с помощью мышечно-позвоночного индекса (МПИ). На уровне 3-го поясничного позвонка в аксиальном срезе определялась суммарная площадь поперечного сечения парных спинальных мышц ( $S_m$ , см<sup>2</sup>) – *musculus psoas major*, *musculus erector spinae*, *musculus quadratus lumborum*, площадь поперечного сечения L3 на уровне верхней опорной площадки ( $S_{vertebra}$ ,  $S_v$ , см<sup>2</sup>), МПИ рассчитывался по формуле: отношение суммы поперечных площадей спинальных мышц к площади поперечного сечения L3:  $МПИ = (S_m \text{ dextra} + \text{sinistra}) / S_v$ .

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ SPSS v.17, «Statistica for Windows» v. 10.0, StatSoft Inc. и с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel». Числовые параметры были проверены на соответствие нормальному закону распределения (критерий Колмогорова – Смирнова), в случае нормального распределения данных показатели представлены в виде  $M \pm SD$ , сравнение между группами осуществляли при равенстве дисперсий с помощью критерия ANOVA; попарное сравнение между группами – с помощью критерия Стьюдента. Показатели, не подчиняющиеся закону нормального распределения, оценивались с помощью критерия Круаскала – Уоллиса и Манна – Уитни. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных величин, для оценки которых использовался точный двусторонний критерий Фишера для малых выборок, критерий Хи-квадрат с поправкой максимального правдоподобия. Анализ количественных показателей в динамике оценивали с помощью парного критерия Стьюдента при нормальном распределении данных или парного непараметрического критерия Вилкоксона. Для качественных показателей, изменяющихся в динамике использовался критерий Мак-Нимара. Корреляционный анализ между показателями проводился с помощью параметрического критерия Пирсона или непараметрического критерия Спирмена при отсутствии нормального распределения. Риски возникновения нежелательных событий оценивались с помощью расчета отношения шансов и/или относительного риска с указанием 95%

доверительного интервала. Различие между группами полагали статистически значимым при  $p < 0,05$ . При множественном сравнении применяли поправку Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

**Катамнестическое исследование. Результаты катамнестического наблюдения лиц старше 18 лет (n=20, ср. возраст на момент исследования 41,6±3,2).** Оценка дебюта и исходов боли в спине у 20 лиц молодого возраста на протяжении 15 лет выявила 3 варианта: в группе контроля – *дебют боли в спине* в возрасте 27±3,02 лет (n=7, 35%), в основной группе с болью в спине в 2004–2006 гг. – *прогрессирование боли в спине* (n=9, 45%) и *частичный регресс* у 1 пациента. У 3 лиц контрольной группы боль в спине не развилась. В основной группе к достижению возраста 41,6±3,2 года у всех пациентов наблюдалась БНС и у 89,3% обследованных она носила хронический характер. У 50% пациентов БНС имела рецидивирующий характер. Стабильного течения БНС или полного регресса симптомов не отмечено ни у одного пациента.

В ходе анализа клинического течения среди лиц с рецидивирующей БНС выявлено 3 фенотипа течения БНС в соответствии со следующими критериями: продолжительность и интенсивность БНС, наличие «светлых промежутков» или наоборот, персистирующей ежедневной боли, ограничивающей физическую активность больных (подъем тяжестей более 5 кг, физическая работа по дому или на приусадебном участке, занятия профессиональными видами спорта), временная потеря трудоспособности во время обострений: 1) *хроническая рецидивирующая БНС без потери трудоспособности с частыми обострениями*, 2) *хроническая рецидивирующая БНС с потерей трудоспособности с редкими обострениями*, 3) *хроническая персистирующая БНС с обострениями и потерей трудоспособности*.

В клинической картине *персистирующего фенотипа БНС* была выявлена следующая тенденция: большие значения интенсивности БНС по ВАШ (среднее значение для подгруппы больных) по сравнению с *рецидивирующей БНС без потери трудоспособности* (68±11 и 51±15 мм соответственно). Ежедневная болевая симптоматика низкой интенсивности по ВАШ в утренние или ночные часы присутствовала у всех больных (100%). Медиана длительности БНС была больше по сравнению с рецидивирующей (18,13 [4,00; 28,00] против 10,67 [5,00; 15,00]). Частота обострений в год в этих подгруппах была сопоставима (около 1 раза в 2 месяца), однако обострения были продолжительнее, и медиана составляла 18,00 [15,75; 20,25] дней в подгруппе с персистирующим фенотипом против с 4,5 днями при рецидивирующем фенотипе. При персистирующем фенотипе БНС была двусторонней и сопровождалась иррадиацией в нижнюю конечность выше колена у 100% лиц, а во время обострений у 37% наблюдалась неврологическая симптоматика по нижней конечности при ее полном отсутствии при рецидивирующем фенотипе боли. В период обострения пациенты вынуждены были прерывать трудовую деятельность для прохождения амбулаторного или стационарного лечения. Тяжесть течения персистирующего фенотипа также усугублялась болью в ночные часы у 50% пациентов и утренней скованностью у 75% больных со средней длительностью 32±15 мин. У 62,5% больных в подгруппе персистирующего фенотипа механический ритм боли сочетался воспалительный ритм. В ходе ретроспективного анализа были выявлены следующие варианты клинического течения БНС на протяжении 15 лет (рисунки 3): острая БНС трансформировалась в рецидивирующую (n=16), а рецидивирующая – в персистирующую (n=8) либо регрессировала (у 1 пациента).

Ни у одного из пациентов с персистирующим фенотипом за 15 лет не происходило возврата к рецидивирующему течению, что говорит о неблагоприятном прогнозе и послужило основанием для поиска возможных необратимых структурно-анатомических нарушений.

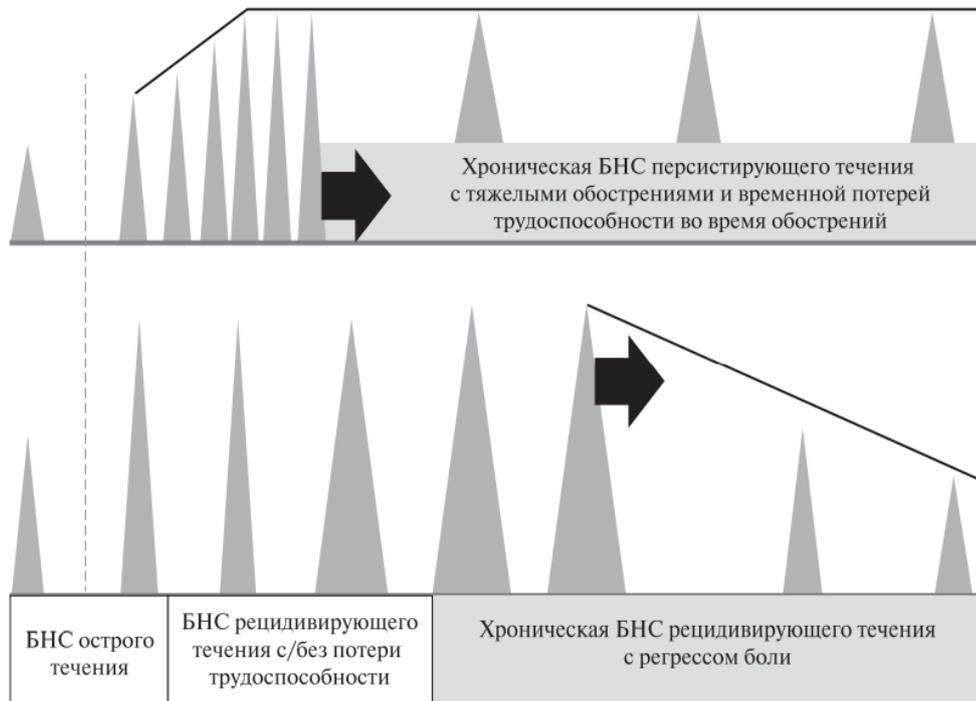


Рисунок 3 – Варианты клинического течения БНС у лиц молодого возраста

**Структурно-анатомические нарушения позвоночника по данным МРТ на момент обследования в 2020 г., ретроспективная оценка данных за 2004–2006 гг. и их изменений за 15-летний период.** В подгруппе пациентов старше 18 лет в 2004–2006 гг. был проведен анализ структурно-анатомических нарушений *по данным МРТ в 2020 г.* (по подгруппам «здоровые», «с дебютом БНС», «с прогрессией БНС») и отражены в таблице 3. Была выявлена статистическая тенденция (в связи с малочисленностью выборки различия не достигают статистической значимости). Средняя стадия ДБД на уровне грыжи/L4-L5, L5-S1 в подгруппах была выше у больных ( $3,89 \pm 1,5$  и  $4,25 \pm 1,5$  у пациентов с дебютом и с прогрессией соответственно против  $1,8 \pm 0,8$  у здоровых,  $p=0,036$ ). Самая частая локализация грыжи на уровне L5-S1 наблюдалась у 89% больных, на уровне L4-L5 – 11%. Средняя стадия ДБД на уровне L5-S1 была выше у больных ( $3,83 \pm 1,12$  и  $4,25 \pm 1,05$  у пациентов с дебютом и с прогрессией соответственно против  $2,67 \pm 1,0$  у здоровых,  $p=0,034$ ). Средняя степень дегенерации всех МПД L1–S1 была выше у больных ( $2,43 \pm 1,03$  и  $2,24 \pm 1,09$  – при дебюте и прогрессии БНС соответственно против  $1,93 \pm 0,8$  у здоровых,  $p=0,032$ ). Грыжи выявлены среди половины больных при их отсутствии среди здоровых ( $p<0,05$ ). Размер грыж больше у пациентов с прогрессией БНС ( $10,5 [6,0; 15,0]$  мм у пациентов с прогрессией БНС против  $7 [5,0; 7,8]$  мм у пациентов с дебютом БНС и отсутствием грыжи у здоровых). Более чем у половины больных с дебютом и прогрессией выявлены эрозии замыкательных пластин (ЭЗП) у больных, реактивные изменения тел позвонков/Modic-изменения, отличия среди пациентов с дебютом и с прогрессией БНС – 28 и 56% соответственно. Общее число ПДС, вовлеченных в дегенеративный процесс среди больных было в 2 раза выше, чем среди здоровых ( $2,43$  и  $2,13$  у пациентов с дебютом и с прогрессией соответственно против  $1,33$  у здоровых,  $p=0,0325$ ). Выявлена МР-невральная компрессия у всех лиц с БНС при отсутствии ее у здоровых лиц ( $p<0,01$ ), спондилолистез среди 4 больных при отсутствии его у здоровых. Эти данные могут свидетельствовать о связи клинической картины с более выраженным дегенеративным поражением позвоночника всего поясничного отдела. Нами проведен ретроспективный анализ МРТ участников исследования – здоровых и больных пациентов за 2004–2006 г. и сравнение их с данными 2020 г. (таблица 3).

**Таблица 3** – Сравнительная характеристика состояния поясничного отдела позвоночника у пациентов за 15-летний период наблюдения по результатам МРТ (n=19)

Показатели МРТ	Здоровые лица n=3		Дебют БНС n=7		p в динамике за 15 лет	Прогрессия БНС n=9		p в динамике за 15 лет
	2004 - 2006 г.	2020 г.	2004 - 2006 г.	2020 г.		2004 - 2006 г.	2020 г.	
Возраст, лет	23,0±2,2	39,33±2,2	29,0±5,2	43,0±5,2	–	26,3±3,4	40,3±3,4	
Нарушения статики позвоноч- ника, n	–	–	2	5	0,072	2	9	0,008**
Число пациентов с протру- зией/протрузиями, n	1	3*	3	6*	0,083	3	9*	0,014**
Число пациентов с грыжами, n	–	–	–	4*	0,045**	2	5*	0,083
Размер грыжи, (Me [Q25%; Q75%]) мм	–	–	–	7 [5,0; 7,8]	–	8,5 [5,0;12,0]	10,5 [6,0; 15,0] *	0,061
Максимальное количество грыж у 1 пациента	–	–	–	1*, n = 4	–	1	2*, n = 3	–
Стадия дегенерации МПД на уровне грыжи по Pfir./L4-L5, L5-S1 (M ± SD)	–	1,8±0,8	0	3,89±1,5*	0,047**	3,1±0,9	4,32±1,5*	0,026**
Степень дегенерации всех МПД на уровне L1–S1 (M ± SD)	–	1,93±0,8	0	2,43±1,03*	0,026**	0	2,24±1,09	0,042**
Стадия ДБД по Pfir. на уровне L5–S1 (M ± SD)	–	2,67±1,0	0	3,83±1,12	0,016**	1,25	4,25±1,05	0,031**
Эрозии замыкательных пла- стин, n	–	–	2	4	–	4	4	–
Modic, n, всего	0	0	0	2			5*	
1-го типа				0	0,157	0	3	0,0253**
2-го типа				2			2	
Деформация дурального мешка/компрессия корешка нерва, n	–	–	1	2	–	4	9*	0,025**
Спондилолистез, n	–	–	1	1	–	–	3*	0,083
Артроз ФС	–	есть	–	есть	–	–	есть	–
Количество пораженных ПДС у 1 пациента	1	2	1,2±0,4	2,8±1,2*	0,019**	3,0±0,6	4,2±0,8*	0,014**
Компрессия корешка нерва, n	0	0	1	2	–	4	9*	0,025**

*Примечание* \* – сравнение показателей между группами в 2020 г. по критерию Манн-Уитни и точного критерия Фишера, \*\* – сравнение показателей внутри группы в динамике за 15 лет (p < 0,05) по критерию Мак-Немара для качественных показателей и Вилкоксона – для количественных показателей. *Обозначения:* абс. – абсолютное число пациентов, ДБД – дегенеративная болезнь диска, ПДС – позвоночно-двигательные сегменты

**В динамике за 15 лет** наиболее выраженные изменения (как и предшествующие нарушения, таблица 3) произошли у 9 лиц с прогрессией ранее имевшейся БНС в виде усугубление стадии ДБД на уровне L5-S1, p=0,031, появление грыж МПД у всех лиц с дебютом, p=0,045, тенденция к увеличению числа лиц с грыжами при прогрессии БНС, p=0,083, и тенденция к увеличению размеров грыжи у пациентов с прогрессией БНС (10,5 [6,0; 15,0] мм против 8,5 [5,0; 12,0], p=0,061); появление 2-уровневого варианта локализации грыж при прогрессии БНС (против 1 грыжи у пациентов с дебютом); число ПДС с признаками дегенерации 4,2±0,8 при прогрессии против 2,8±1,2 при дебюте, p<0,05), тотальные протрузии всех 5 МПД L1-S1 (при прогрессии и дебюте БНС), формирование ЭЗП у половины больных при

отсутствии у здоровых,  $p < 0,05$ ) и реактивных изменений тел позвонков (Modic-1/2 у половины больных при отсутствии у здоровых,  $p < 0,05$ ), усугубилась степень невральной компрессии (в мм при визуализации,  $p = 0,025$  (у всех больных с прогрессией при отсутствии у здоровых,  $p < 0,05$ ), появление спондилолистеза,  $p = 0,083$  (при отсутствии у здоровых). Таким образом, по данным МРТ выявлены более выраженные предшествующие изменения и более выраженные на протяжении последующих 15 лет изменения поясничного отдела у лиц с клинической прогрессией и дебютом БНС, что может быть расценено как формирование ОА позвоночника.

Наиболее выраженные структурные изменения позвоночника претерпели лица с *персистирующим фенотипом БНС* ( $n=8$ : 5 из 9 с прогрессией БНС и 3 из 7 с дебютом БНС): прогрессирование стадии ДБД с 3 и 4 до 5 (терминальной) у половины больных, формирование 3 и 4 стадии ДБД остальных МПД L1-S1 у 87,5% больных (отсутствующие в 2004–2006 гг.); увеличение размера грыжи МПД у 87,5%; появление новых протрузий; развитие ЭЗП у всех пациентов и реактивных изменений (Modic) тел позвонков у 87,5%; появление или усугубление невральной компрессии корешка у 100%; развитие спондилолистеза у 50%. Выявленная динамика изменений при персистирующем фенотипе хронической БНС (прогрессирование дегенерации МПД на всех уровнях поясничного отдела, сочетания грыжи/грыж с реактивным спондилитом (Modic) и ЭЗП прилежащих тел позвонков, спондилолистеза, невральной компрессии) позволила проследить ассоциацию с клинической симптоматикой: с интенсивностью БНС и его постоянством, частотой и длительностью обострений, присоединением воспалительного ритма боли в спине к механическому, а во время обострений – ограничением объема движений из-за боли в пояснице, неврологических осложнениями и нейропатическим компонентом боли (Таблица 4). Данная клинικο-морфологическая ассоциация соответствует прогрессированию ОА позвоночника.

**Таблица 4** – Ассоциация структурных нарушений поясничного отдела позвоночника с клиническими проявлениями у лиц с персистирующим фенотипом хронической БНС по данным МРТ,  $n=8$  (3 – из группы дебюта БНС и 5 – из группы прогрессии БНС)

Структурно-анатомические нарушения по данным МРТ, $n=8$	Особенности клинических проявлений боли в спине
1. Грыжа/грыжи с признаками невральной компрессии ( $n=8$ ; 100%)	1. Высокая интенсивность боли по ВАШ ( $68 \pm 11$ мм)
2. ЭЗП на уровне грыжи ( $n=8$ ; 100%)	2. Ежедневные симптомы ( $n=6$ ; 75%)
3. Modic-изменения ( $n=7$ ; 87,5%)	3. Длительный стаж заболевания (18,13[4,00; 28,00] года)
4. Спондилолистез ( $n=4$ ; 50%)	4. Продолжительная длительность обострения (18 [15,75; 20,25] дней)
5. Более 4 ПДС с признаками ДБД 3-й и 4-й стадий по Pfir. ( $n=7$ ; 87,5%)	5. Боль в ночные часы ( $n=4$ ; 50%)
6. 5-я стадия ДБД на уровне грыжи L5-S1 ( $n=4$ ; 50%)	6. Утренняя скованность ( $n=6$ ; 75%)
	7. Боль воспалительного + механического ритма ( $n=6$ ; 75%)
	8. Неврологические нарушения ( $n=3$ ; 37,5%)
	9. Средняя степень функциональных нарушений по ВАИ ( $0,44 \pm 0,17$ ) во время обострения
	10. Фасеточный синдром (100%)
	11. Потребность в листке нетрудоспособности
<i>Примечание</i> – ЭЗП – эрозии замыкательных пластин; ПДС – позвоночно-двигательный сегмент; ДБД – дегенеративная болезнь диска по Pfir.; ВАШ – визуально-аналоговая шкала; ВАИ – Backache index	

Учитывая клинικο-анатомическую корреляцию при данных фенотипах и тотальную перестройку ПДС, персистирующий фенотип БНС у 47,1% больных можно говорить о неблагоприятном течении БНС и прогрессированию ОА. За 15 лет число лиц с развернутой стадией ОА позвоночника («спондилоартроза» по данным базы кафедры 2004–2006 гг.) увеличилось с 20% до 47,1% ( $p < 0,05$ ).

**Результаты катamnестического наблюдения школьников, лиц моложе 18 лет (n=39, ср. возраст на момент исследования 27±2,0 лет).** В результате проведенного телефонного интервью у 63 респондентов этой группы было выявлено, что 47% (n=17 из 37 пациентов основной группы) пациентов с жалобами на боль в спине в подростковом возрасте имели рецидивы на протяжении последующих 15 лет, а у 27% (n=7 из 26 пациентов группы контроля) пациентов из группы контроля зарегистрирован дебют боли в спине в возрасте 24±2,0 г. У большинства больных выявлено сочетание боли в спине в шейном и поясничном отделах (56 %). Острый вариант (длительность боли менее 12 недель) встречался в 68%, хронический – в 32% (p=0,042), в то время как у лиц старше 18 лет хронический вариант наблюдался в 89,3% (p=0,022). Трансформация клинических состояний у подростков за 15 лет выявила формирование ОА, ассоциированного с дегенерацией и грыжей диска, у 12% больных (при отсутствии в подростковом возрасте, p<0,05). Представленность миофасциальной дисфункции и гипермобильного синдрома снизилась составила 6 % и 6 % соответственно.

Таким образом, в структуре боли в спине у молодых лиц старше 18 лет в 2006 г. в 2020 г. преобладали дегенеративные варианты поражения позвоночника у 12% с дебютом БНС и 47,1% лиц с прогрессированием ОА позвоночника. У подростков представленность мышечно-связочной дисфункции имела тенденцию к уменьшению. Среди бывших школьников был диагностирован 1 случай анкилозирующего спондилита.

**Факторы риска и хронизации боли в спине, стратификация в группе катamnестического наблюдения.** При сравнении здоровых лиц контрольной группы, лиц с дебютом и прогрессией боли в спине были выявлены следующие факторы ее риска и хронизации. Риск возникновения боли в спине у курящих лиц был в 5,37 раз выше по сравнению с некурящими (95% ДИ 2,41–11,94), у лиц с избытком массы тела – в 2,68 раз выше (95% ДИ 1,17–6,98), при наличии болей в подростковом возрасте риск – в 2,01 раза выше (95% ДИ 1,12–4,79), при чрезмерных физических усилиях и длительном пребывании в положении сидя – в 1,38 раза (95% ДИ 1,06–5,23), у офисных работников – в 1,29 раз выше (95% ДИ 1,05–5,23), при низкой физической активности шансы появления боли в спине повышались в 1,5 раза (95% ДИ 1,03–2,42).

Шансы хронизации боли у курящих лиц были в 2,52 раз выше по сравнению с некурящими (95% ДИ 1,26–10,62), у лиц с избыточной массой тела – в 1,59 раз выше (95% ДИ 1,10–4,95), при наличии болей в подростковом возрасте шансы были в 4,22 раза выше (95% ДИ 1,58–7,34). Офисный режим работы и низкая физическая активность не увеличивала риск хронизации боли в спине (ОШ<1).

Изучение влияния вибрационных нагрузок на позвоночник при пребывании в личном или общественном транспорте молодых лиц показало, что суммарное среднее время пребывания в транспорте в течение недели у лиц с дебютом болевого синдрома было более, чем в 2 раза больше по сравнению со здоровыми лицами (6,33 часов против 14 часов в неделю, p=0,0335). Пребывание в транспорте более 14 часов в неделю – в 1,349 раз повышался риск хронизации БНС (95% ДИ 1,102-6,09).

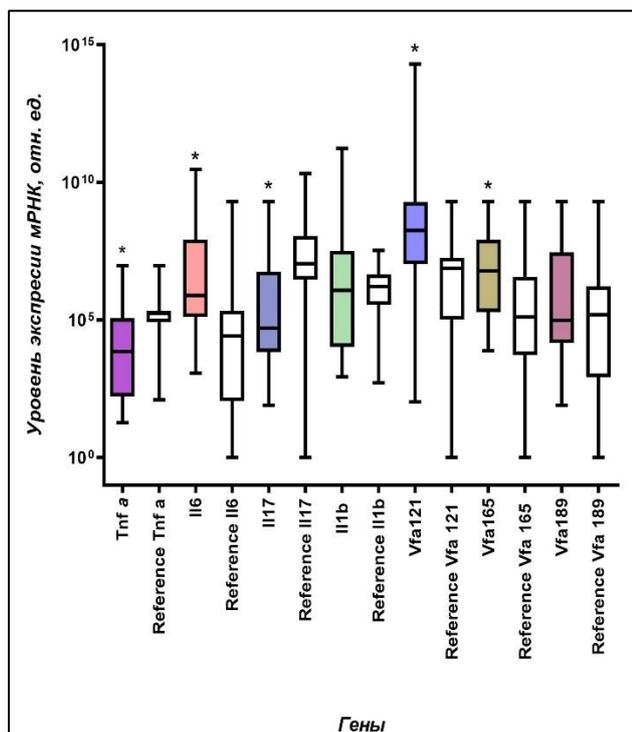
Число лиц с прогрессией боли имели прямую корреляцию с риском хронизации в соответствии с опросником STarTBACK (r=0,536; p=0,008), что говорит о прогностической значимости данного опросника и возможности применения его у молодых пациентов. Опросник STarTBACK стратификации риска продемонстрировал наличие более высокого риска хронизации БНС в группе с персистирующим вариантом хронической БНС: 1,75 баллов против 0,67 при рецидивирующем фенотипе (p<0,05), что позволяет использовать данный опросник для прогнозирования течения наиболее неблагоприятного фенотипа БНС в молодом возрасте.

**Изучение показателей цитокинового профиля и клинико-инструментальных данных у пациентов молодого возраста с БНС, ассоциированной с ДБД (исследование «случай–контроль»).** БНС у пациентов основной группы характеризовалась высокой интенсивностью (ср. значения  $68,4 \pm 21,4$  мм по ВАШ) и стойкостью болевого синдрома с медианой продолжительности обострения 42 дня [21:85] и сохранением низко интенсивной боли в межприступный период. У 81% больных имел место хронический вариант течения, у 8,7% – подострый, у 10,14% – острый. У 4,5% больных БНС сочеталась с другими локализациями боли. 58% и 24% больных испытывали тяжелые и среднетяжелые функциональные ограничения подвижности в пояснице по индексу ВАИ ( $0,72 \pm 0,26$  баллов). Степень функциональных ограничений по ВАИ положительно коррелировала с интенсивностью боли по ВАШ ( $r=0,56491$ ;  $p=0,00032$ ). Половина пациентов (47,8%) имели признаки нейропатической боли. Медиана времени до появления показаний к оперативному вмешательству составила 4[2:10] года при частоте обострений 2,3 раз в год (Me 2,3 [2:2,7]), что свидетельствует о появлении показаний к хирургическому вмешательству в достаточно ранние сроки (при максимальной продолжительности БНС у отдельных больных до 30 лет) и требует активного динамического наблюдения со стороны врача первичного звена и соблюдения профилактических и лечебных рекомендаций, особенно в первые годы заболевания. При этом наибольшие значения интенсивности боли наблюдались в раннем периоде заболевания (до 1 года) и в период от 11 до 15 лет от начала болезни. Анализ паттернов БНС (по совокупности продолжительности, интенсивности обострений и наличию боли в межприступном периоде) показал, что у 55,5% больных боль в спине с интенсивностью менее 40 мм по ВАШ персистировала в межприступном периоде, что демонстрирует тяжелое персистирующее течение БНС в данной когорте больных, несмотря на относительно короткий анамнез. Около половины больных (44,9%) испытывали боль во второй половине ночи, что говорит о присоединении воспалительного компонента к механическому ритму. Наличие ночной боли коррелировало с болью в утренние часы ( $r = +0,40979$ ;  $p=0,000067$ ). Воспалительный ритм БНС имел положительную корреляцию с количеством обострений на протяжении года ( $r=0,4252$ ;  $p=0,00001$ ).

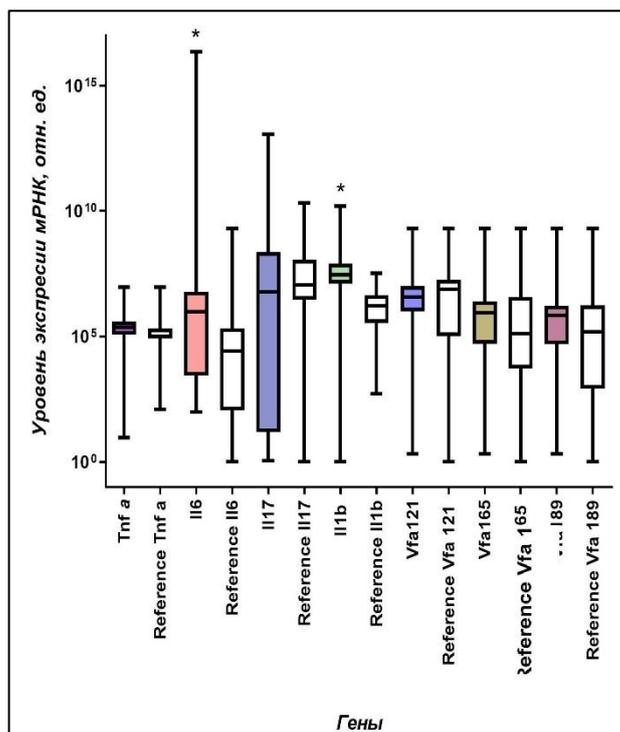
**Представленность генов мРНК провоспалительных цитокинов *IL-1 $\beta$* , *IL-6*, *IL-17*, *TNF $\alpha$*  и изоформ фактора роста эндотелия сосудов *VEGF- $\alpha$*  (*VEGF 121*, *VEGF 165* и *VEGF 189*) в ткани МПД больных.** Из всего перечня определяемых цитокинов статистически значимо высокая экспрессия была выявлена для генов мРНК *TNF $\alpha$* , *IL-17*, *VEGF121*, *VEGF165*  $p<0,01$  (Рисунок 4). Высокий уровень экспрессии в хрящевой ткани диска основной группы наблюдался для генов *TNF $\alpha$*  и для *IL-17* ( $p<0,01$ ). Высокая степень экспрессии гена мРНК маркера ангиогенеза в ткани МПД наблюдалась для 2 изоформ *VEGF- $\alpha$* , а именно для *VEGF121* и *VEGF 165* ( $p<0,01$ ).

Регрессионный анализ Пирсона выявил положительную корреляционную связь стадии ДБД по Pfir. с уровнем экспрессии провоспалительных цитокинов *TNF $\alpha$*  и *IL-1 $\beta$*  ( $r=0,301$  и  $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ) (Рисунки 6 и 7).

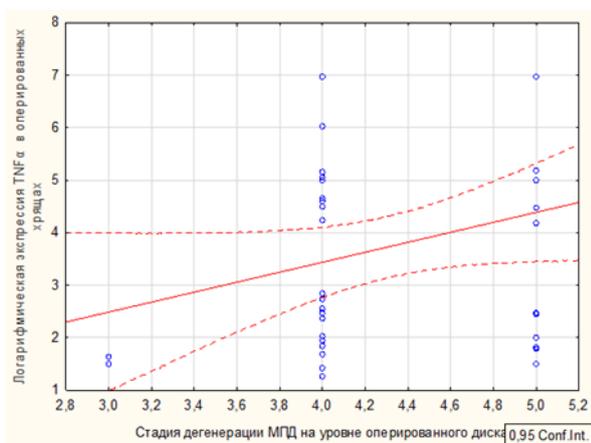
Статистически значимая обратная корреляционная связь была выявлена для стадии дегенерации МПД и экспрессии гена мРНК *VEGF121* ( $r = -0,85$ ;  $p<0,001$ ), что говорит об отсутствии процесса васкуляризации диска на 5-й стадии ДБД, т.е. при тяжелом необратимом повреждении наряду с сохраняющейся воспалительной активностью, учитывая полную дегидратацию пульпозного ядра на терминальной стадии ДБД и замещение диска плотной фиброзной тканью.



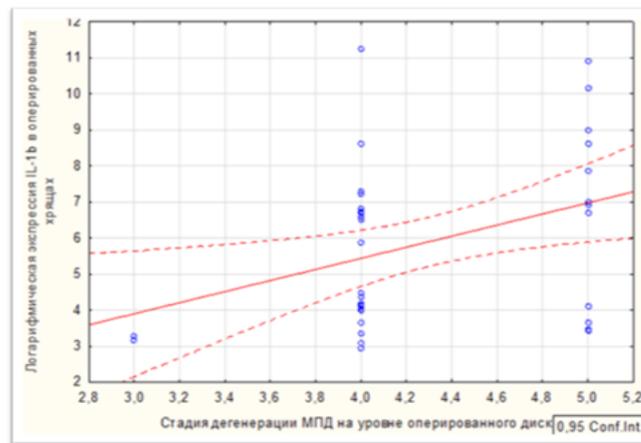
**Рисунок 4** – Уровень экспрессии генов мРНК цитокинов *в ткани МПД* пациентов основной и контрольной групп (\* –  $p < 0,01$ )



**Рисунок 5** – Уровень экспрессии генов мРНК цитокинов *в лейкоцитах крови* пациентов основной и контрольной групп (\* –  $p < 0,01$ )



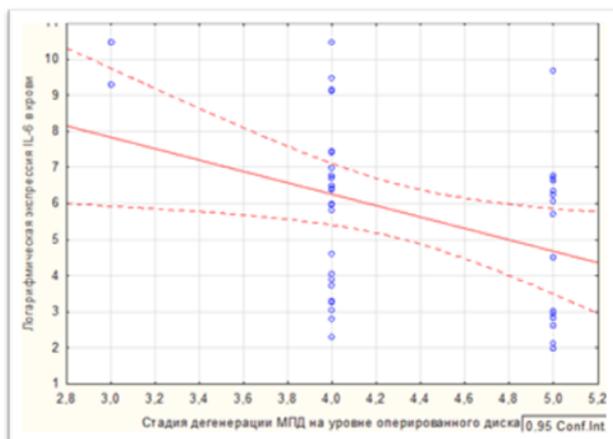
**Рисунок 6** – Корреляционная зависимость уровня экспрессии мРНК *TNFa в ткани МПД* со стадией ДБД по Pfir. у пациентов основной группы



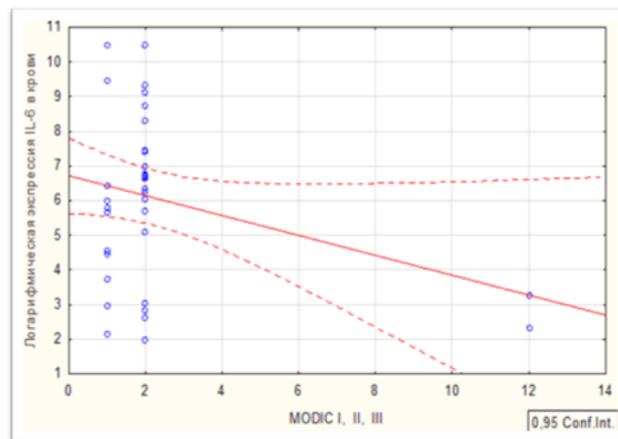
**Рисунок 7** – Корреляционная зависимость уровня экспрессии мРНК *IL-1b в ткани МПД* со стадией ДБД по Pfir. у пациентов основной группы

Анализ уровня экспрессии генов мРНК провоспалительных цитокинов и изоформ фактора роста эндотелия сосудов *VEGF-a в лейкоцитах периферической крови больных в сравнении с группой контроля выявило* статистически значимое повышение экспрессии генов *IL-1b, IL-6* ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 5), что может свидетельствовать о частичном влиянии локального процесса на системную реакцию при участии цитокинов *IL-1b, IL-6*. Регрессионный анализ показал обратную корреляционную зависимость уровня экспрессии гена *IL-6* в крови со стадией ДБД в клетках крови,  $r = -0,347$ ,  $p < 0,05$  (Рисунок 8). При высокой частоте реактивных изменений прилежащих тел позвонков (Modic-изменений) - 68,11 % в основной группе, выявлена статистически значимое снижение экспрессии *IL-6* в клетках крови при

переходе воспалительного отека костного мозга в жировую дегенерацию (Modic-1 в Modic-2,  $r = -0,31$ ,  $p < 0,05$ ) (Рисунок 9), что может отражать угасание воспаления в телах позвонков у пациентов с ДБД. Выявлена обратная корреляционная связь для всех 3 изоформ *VEGF* в лейкоцитах крови у пациентов с 3–5-й стадиями ДБД по Pfir. (для *VEGF 121*  $r = -0,44$ ; для *VEGF 165*  $r = -0,33$ ; для *VEGF 189*  $r = -0,45$ ,  $p < 0,05$ ).



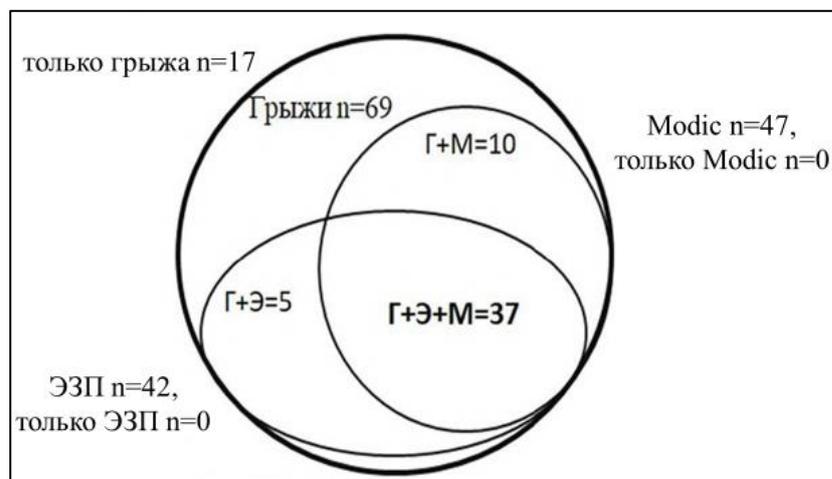
**Рисунок 8** – Корреляционная зависимость уровня экспрессии мРНК *IL-6* в лейкоцитах крови со стадией ДБД по Pfir. у пациентов с БНС



**Рисунок 9** – Корреляционная зависимость уровня экспрессии мРНК *IL-6* в лейкоцитах крови у пациентов с ДБД от стадии воспалительного отека (Modic-1) и жировой трансформации (Modic-2) костного мозга прилежащих тел позвонков

**Сравнительная оценка структурно-анатомических нарушений поясничного отдела позвоночника** показала, что у пациентов основной группы были грыжи МПД в 100% случаев, а в группе контроля грыжи – у 5 лиц (21,74%),  $p < 0,001$ , и носили бессимптомный характер. Количество протрузий значимо не отличалось ( $p > 0,05$ ). Наиболее частая локализация грыж в основной группе соответствовала уровням L5-S1 (84,1%) и L4-L5 (52,2%) и была сопоставима с контрольной группой ( $p < 0,05$ ), а также совпадала с локализацией ЭЗП (42% и 21,7%), т.е. локализация и распространенность ЭЗП совпадали с локализацией и распространенностью грыж ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,00001$ ). При этом многоуровневый (2- и 3-уровневый) вариант локализации грыж и ЭЗП встречался среди больных основной группы и отсутствовал в группе контроля. Анализ тяжести ДБД на оперируемом уровне (в группе контроля – L5-S1) выявил статистические отличия стадии ДБД основной группы по сравнению с группой контроля ( $4,26 \pm 1,24$  и  $2,3 \pm 0,95$  соответственно,  $p < 0,001$ ). Средняя степень дегенерации всех МПД L1-S1 и среднее число пораженных ПДС в группах статистически значимо были выше среди больных по сравнению со здоровыми ( $2,63 \pm 1,03$  против  $1,58 \pm 0,5$  и  $2,30 \pm 0,8$  против  $1,87 \pm 0,45$  соответственно,  $p < 0,0001$ ), свидетельствуя о вовлечении всех дисков поясничного отдела в процесс дегенерации наряду с пораженным сегментом. ЭЗП имели положительную корреляционную связь с наличием грыжи ( $r = 0,45$ ,  $p = 0,043$ ) и реактивными изменениями тел позвонков (Modic) ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,035$ ). Modic-изменения наблюдались у 68,11% ( $n = 47$ ) больных основной группы (распределение воспалительного отека (Modic-1) и жировой трансформации (Modic-2) тел позвонков было равномерным – 44,7% и 55,3% соответственно) и у 4% ( $n = 1$ ) здоровых. Наличие реактивных изменений в телах позвонков (Modic-1 и -2) коррелировало с ночной и утренней болью в спине ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,0445$  и  $r = 0,43$ ,  $p = 0,0362$ , соответственно) и воспалительным ритмом боли ( $r = 0,32$ ,  $p = 0,028$ ). В основной группе у половины больных ( $n = 37$ ; 53,62%) имелось тройное сочетание

«Грыжа+ЭЗП+Modic» (Г+Э+М) (рисунок 10). Изменения типа Modic не выявлялись у пациентов изолированно, всегда сочетаясь с грыжей и/или ЭЗП, что свидетельствует об их вторичном характере по отношению к грыже или ЭЗП.



**Рисунок 10** – Варианты сочетаний грыжи с ЭЗП и Modic-изменениями в основной группе. Диаграмма Венна, n = 69. Г – грыжи, Э – ЭЗП, М – Modic-изменения 1/2 типа

**Клинико-инструментальные и иммунологические ассоциации.** У пациентов с *тройным вариантом поражения ПДС (Г+Э+М)* отмечался более длительный анамнез боли в спине в годах ( $7,2 \pm 2,3$  года) ( $p < 0,05$ ), воспалительный характер боли в сочетании с механическим и персистирующее течение БНС ( $p < 0,05$ ) (по сравнению с двойным и монопоражением [Г, Г+Э, Г+М]). В данной группе выявлен статистически более высокий уровень экспрессии гена мРНК *IL-17* в лейкоцитах крови по сравнению с лицами с наличием только грыжи без ЭЗП и без Modic ( $p < 0,05$ ); а также выявлена тенденция к повышению экспрессии в ткани МПД *IL-6* ( $p = 0,0918$ ), *VEGF 165* ( $p = 0,067$ ), *VEGF 189* ( $p = 0,0918$ ) по сравнению с пациентами без реактивного спондилита типа Modic (Г, Г+Э). Данный вариант поражения, сопровождающийся выраженной клинической симптоматикой, соответствует «персистирующему» фенотипу у лиц группы катамнеза и демонстрирует формирование развернутого ОА позвоночника у лиц в молодом возрасте с прогрессирующим течением с сопутствующим иммунным воспалением в ткани МПД и реактивным остеоитом.

В комплексном анализе других структур ПДС основной группы по сравнению с группой контроля статистически значимые нарушения были выявлены по наличию остеофитов тел позвонков ( $p < 0,01$ ), артроза фасеточных суставов, спондилолистеза ( $p < 0,05$ ). Это свидетельствует о тотальном ремоделировании анатомо-функциональной единицы позвоночника с дегенерацией диска как центрального компонента ПДС, сопровождающейся вовлечением всех компонентов ПДС.

**Оценка массы спинальных мышц у лиц с ДБД.** Масса спинальных мышц оценивалась по значениям мышечно-позвоночного индекса (МПИ). Среднее значение МПИ у больных составило  $4,18 \pm 0,89$  и у здоровых –  $4,55 \pm 0,79$ , что не имело статистических отличий в группах ( $p > 0,05$ ). Площадь поперечного сечения на уровне L3 не имела гендерных различий (S muscles dextra+sinistra,  $\text{cm}^2$  составила у мужчин 77,2 и 88,1  $\text{cm}^2$  с БНС и здоровых, у женщин – 54,9 и 55,8  $\text{cm}^2$  с БНС и здоровых,  $p > 0,05$ ). МПИ был статистически выше при хроническом течении БНС по сравнению с острым и подострым ( $r = 0,306$ ;  $p < 0,05$ ), что соответствует процессу увеличения массы спинальных мышц при хронизации БНС. Это может свидетельствовать о компенсаторных возможностях мышечной ткани спины в молодом возрасте и гипертрофии параспинальных мышц.

**Перспективы дальнейшей разработки темы.** Перспективными направлениями по данной теме являются дальнейшее изучение генетического и семейного анамнеза в группе пациентов с ранним ОА и контроле, оценка зависимости боли в спине с коморбидностью, массой тела, родами в анамнезе, характеристиками работы/нагрузок, видами спорта; оценка эффектов патогенетической терапии ОА позвоночника в молодом возрасте на клинические исходы БНС (симптом-модифицирующих средств замедленного действия и биологической терапии), структурное прогрессирующее повреждение позвоночника и дегенерацию диска; изучение морфометрии и жировой дегенерации спинальных мышц в возрастном аспекте, влияние эрготерапии на клинико-инструментальные показатели.

## ВЫВОДЫ

1. При катамнестическом наблюдении терапевтом в течение 15 лет московской когорты подростков и лиц молодого возраста с выявленным ранее болевым синдромом в спине в 45,5% случаев боль в спине рецидивировала. У здоровых лиц, ранее составивших контрольную группу, в процессе многолетнего наблюдения выявлен дебют боли в спине в 31% случаев. У 90% пациентов основной группы к достижению 41,6±3,2 года регистрировался хронический вариант течения болевого синдрома.

2. У 47,1% обследованных с БНС описан прогностически неблагоприятный «персистирующий» фенотип боли в спине, характеризующийся тяжелыми обострениями (ВАШ – 68±11 мм, длительность болевого эпизода – 18±5,5 дней), высокой степенью функциональных ограничений по индексу ВАИ ( $p<0,05$ ), выраженными структурно-анатомическими нарушениями в позвоночнике по данным МРТ ( $p<0,05$ ). Особенностью данного фенотипа у лиц молодого возраста явилось присутствие постоянного низко интенсивного болевого синдрома и воспалительного ритма боли.

3. В группу риска по раннему развитию и прогрессированию остеоартрита позвоночника входят лица курящие (ОШ=2,52; 95% ДИ 1,26–10,62), с избыточным весом (ОШ=1,59; 95% ДИ 1,10–4,95), с болевым анамнезом в подростковом возрасте (ОШ=4,22; 95% ДИ 1,58–7,34), пребывающие в транспорте более 14 часов в неделю (ОШ=1,35; 95% ДИ 1,102–6,09); испытывающие чрезмерные физические усилия и длительное пребывание в положении сидя (ОШ=1,38; 95% ДИ 1,06–5,23). Здоровые лица ( $n=26$ , 44,8%) были преимущественно женского пола (76,9%), некурящие (80,7%), без ожирения (96,2%), с нормальным уровнем физической активности ( $p<0,05$ ). Пациенты с прогрессирующим течением боли в спине имели прямую корреляцию с риском хронизации в соответствии с опросником STarTBACK ( $r=0,536$ ,  $p<0,01$ ).

4. При интраоперационном анализе межпозвонковых дисков у лиц молодого возраста с ДБД выявлено статистически значимое повышение уровня экспрессии генов цитокинов и изоформ фактора роста эндотелия сосудов (*TNF $\alpha$* , *IL-17*, *VEGF 121*, *VEGF 165*) ( $p<0,01$ ). Уровни экспрессии цитокинов коррелировали с тяжестью дегенерации МПД по Pfirrmann для *TNF $\alpha$*  ( $r=0,301$ ,  $p<0,05$ ) и *IL-1 $\beta$*  ( $r=0,37$ ,  $p<0,05$ ). Уровень экспрессии маркера ангиогенеза в хряще *VEGF 121* имел обратную корреляцию со стадией ДБД ( $r = -0,85$ ,  $p<0,001$ ), что свидетельствует об угасании васкуляризации диска на 5-й стадии ДБД наряду с сохраняющимся иммунным воспалением в ткани МПД.

5. У пациентов с ДБД в лейкоцитах периферической крови выявлено статистически значимое повышение уровня экспрессии генов цитокинов *IL-1 $\beta$* , *IL-6* ( $p<0,01$ ), в отличие от профиля цитокинов в интраоперационном материале МПД. Уровень экспрессии *IL-6* снижался по мере прогрессирования стадии ДБД по Pfirrmann ( $r = -0,347$ ,  $p<0,05$ ), а также при трансформации воспалительного отека тел позвонков в жировую дегенерацию (Modic-1 в Modic-2,  $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ), что обосновывает своевременное назначение противовоспалительной терапии на ранней и развернутой стадиях ДБД.

6. В когорте лиц молодого возраста с БНС, ассоциированной с ДБД, выявлена ассоциация тяжести клинической симптоматики со структурными изменениями суставного аппарата позвоночника: тяжелой дегенерацией МПД по Pfirrmann ( $Me=4,47\pm 0,53$ ), многоуровневой локализацией грыж МПД (2 и более), эрозивным поражением замыкательных пластин (60,9%), реактивной трансформацией костного мозга тел позвонков (Modic-изменениями у 68,1%) ( $p<0,001$ ). У 53,6% больных с ДБД грыжа диска сочеталась с эрозивным поражением суставов позвоночника и реактивными изменениями тел позвонков; в данной когорте наблюдался более высокий уровень экспрессии гена *IL-17* в периферической крови ( $p<0,05$ ) и тенденция к повышению уровня экспрессии генов *IL-6* ( $p=0,0918$ ), *VEGF 165* ( $p=0,067$ ), *VEGF 189* ( $p=0,0918$ ) в ткани МПД.

7. У пациентов молодого возраста с БНС значения площади спинальных мышц статистически не отличались по сравнению с группой контроля (МПИ=4,18 и 4,55 соответственно,  $p>0,05$ ). При хроническом течении БНС выявлено увеличение спинальной мышечной массы ( $r=0,306$ ,  $p<0,05$ ), что может свидетельствовать о развитии компенсаторной гипертрофии мышц на фоне рецидивирующего течения болевого синдрома в спине.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачу первичного звена терапевтического профиля (терапевт, врач общей практики, семейный врач) при клиническом обследовании пациента молодого возраста (18–44 года) с БНС для корректной маршрутизации пациента необходимо дифференцировать механический и воспалительный ритмы боли (по критериям ASAS 2009 г.) и оценивать риск хронизации БНС с помощью опросника STarTBACK.

2. Для своевременной диагностики остеоартрита позвоночника у молодых пациентов с постоянной низко интенсивной болью в сочетании с тяжелыми обострениями болевых эпизодов в пояснице и присоединением воспалительного ритма боли к механическому (ночная/утренняя боль, утренняя скованность менее 30 мин) в программу обследования необходимо включать МРТ поясничного. Рассмотреть вопрос о противовоспалительной терапии, в том числе симптом-модифицирующими средствами замедленного действия.

3. Ведение пациентов молодого возраста с персистирующей БНС и тотальным поражением позвоночно-двигательного сегмента по данным МРТ (4-5-я стадии ДБД, эрозии замыкательных пластин, реактивный отек/жировая дегенерация тел позвонков (Modic-1/2), остеофиты тел позвонков, артроз фасеточных суставов, протрузия/грыжа диска с/без невральная компрессии) должно осуществляться врачом-терапевтом вне обострения заболевания с реализацией подходов, разработанных для пациентов с остеоартритом. Данная категория больных должна состоять на учете у врача-терапевта, а в период обострения – у ревматолога и/или невролога.

4. В перечень мероприятий по профилактике хронизации БНС и остеоартрита позвоночника у лиц молодого возраста (особенно при указаниях на боль в спине в подростковом возрасте) необходимо включать программы по снижению веса, отказа от курения, устранению чрезмерных физических усилий с подъемом тяжестей и занятий профессиональными видами спорта, для офисных работников – введение перерывов на рабочем месте, а в период обострения – минимизацию перемещений в общественном и личном транспорте (менее 14 часов в неделю).

### СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

*Статьи, опубликованные в отечественных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:*

1. Новикова, А. В. Номенклатура дорсопатий в свете Международной классификации болезней 11-го пересмотра / А.В. Новикова, Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак, Н.В. Галимова //

Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2021. – №3(43). – С. 21–31 (*по специальности*).

2. Новикова, А. В. Клеточно-молекулярные аспекты дегенеративной болезни диска и потенциальные стратегии биологической терапии / Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак // Клиницист. – 2020. – № 1–2(14). – С. 42–54.

3. Новикова, А.В. Боль в спине у молодых: клиничко-инструментальная характеристика с учетом отдаленных наблюдений / Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак, А.В. Новикова // Лечебное дело. – 2021. – №3. – С. 81–93 (*по специальности*).

4. Новикова, А. В. Дегенеративная болезнь диска у молодых: цитокиновый профиль и факторы ангиогенеза / А.В. Новикова, Н.Г. Правдюк, В. С. Саклакова, Е. А. Лоломадзе, В. М. Фениксов, Д.А. Николаев и др. // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2021. – №6. – С. 81–89.

#### *Другие статьи и материалы конференции*

5. Новикова, А. В. Поражение осевого скелета в практике ревматолога / Н.А. Шостак, Н. Г. Правдюк, А.В. Новикова // Нервные болезни. – 2021. – № 3. – С. 38–42.

6. Новикова, А.В. Спондилоартроз (спондилоостеоартрит) как причина боли в спине: возможности терапии / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова, Д.В. Абельдяев // Opinion Leader. – 2019. – № 3(21). – С. 40–44.

7. Новикова, А.В. Клиничко-инструментальная оценка состояния жировой и спинальной мышечной массы у пациентов с болью в спине в различных возрастных группах / А.В. Новикова, Н.Г. Правдюк, Ю.С. Жулина // Российский журнал гериатрической медицины. – 2021. – №2(6). – С. 248.

8. Новикова, А.В. Боль в спине у молодых: фокус на спондилоартрит (клиническое наблюдение) / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.В. Новикова, Е.И. Шмидт, Д.В. Абельдяев // Поликлиника. – 2020. – №2. – С. 22–28.

9. Новикова, А.В. Дегенеративное поражение позвоночника, ассоциированное с болью в спине – клиничко-генетические сопоставления / Н.Г. Правдюк, Н.А. Шостак, Н.М. Швырева, А. В. Аксенова, А.В. Новикова, Е.Ю. Захарова // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018: сборник тезисов. – 2018. – С. 177–178.

10. Novikova, A. THU 0494. Back pain, spine osteoarthritis and ‘candidate genes’ polymorphism / N. Pravdyuk, N. Shvyreva, N. Shostak, A. Novikova, E. Zakharova. – Текст : электронный // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2020. – P. 483. – URL: [https://ard.bmj.com/content/79/Suppl\\_1/483.3.abstract](https://ard.bmj.com/content/79/Suppl_1/483.3.abstract).

11. Novikova, A. MRI-assessment of fat and spinal muscle mass in young patients with back pain and degenerative disc disease : Poster Number C-14916 / A. Novikova, N. Pravdyuk, A. Muradyants, N. Shostak, E. Pershina, S. Cherepanov, J. Zhulina, M. Muradyants. – Текст : электронный // Scientific Exhibit on Congress «ESC 2021». – 2021. – URL: <https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2021/C-14916>.

12. Novikova, A. Fat And Spinal Muscle Mass In Patients With Low Back Pain And Degenerative Disc Disease In Different Age Groups / N. Pravdyuk, A. Novikova, A. Muradyants, N. Shostak, A. Aksyonova, E. Pershina, J. Zhulina, M. Muradyants. – DOI 10.14283/jfa.2021.35. – Текст : электронный // The Journal of Frailty & Aging. – 2021. – № 10 (1) – P. 94–95.