

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

МАСЛОВА ІРИНА ГЕННАДІЇВНА

УДК 616.8-009.7:[617.546]-07-08-039.73-036.8

**ПЕРСОНАЛІЗОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З БОЛЕМ В СПИНІ
З УРАХУВАННЯМ КЛІНІКО - ГЕНЕТИЧНИХ КОРЕЛЯЦІЙ**

14.01.15 - нервові хвороби



Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика на базі відділення реабілітації медико – санітарної частини АТ «Мотор Січ» м. Запоріжжя

Науковий консультант:

доктор медичних наук професор **Слободін Тетяна Миколаївна**,
Національна медична академія післядипломної освіти імені
П. Л. Шупика, професор кафедри неврології №1

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук **Юрик Ольга Єфремівна**,
ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»,
лабораторія нейроортопедії і проблем болю, завідувач лабораторії;

доктор медичних наук професор **Міщенко Тамара Сергіївна**,
Заслужений діяч науки та техніки України,
ДУ «ХНУ ім. В. Н. Каразіна», завідувач кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології
ДУ "Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України",
головний науковий співробітник

Захист відбудеться «24» вересня 2020 року о 13:00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.01 у Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України за адресою: 04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « » _____ 2020 року

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Г. В. Горєва

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Біль в спині – один з найпоширеніших розладів. Він є другою за частотою причиною звернення за медичною допомогою (Fourney et al., 2011). Близько половини людей протягом життя переносять епізоди неспецифічного болю в спині (Aartun et al., 2014; Kaplan et al., 2013). У кожного десятого хворого біль стає хронічним (Robin, 2018). Біль у спині призводить до зменшення фізичної активності, появи психологічних розладів (Qaseem et al., 2015), соціальної дезадаптації, ізоляції, зловживання аналгетичними засобами, неминучого зниження якості життя (MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep, 2009; Robin et al., 2018). Також з ним асоційовані великі економічні втрати суспільства і пацієнтів, зумовлені частими госпіталізаціями та тривалою чи тимчасовою втратою працездатності (Christopher et al., 2015).

Неспецифічний біль в спині спричинений ураженням суглобів, дисків, зв'язок, м'язів хребта, що виникають внаслідок дегенеративно-дистрофічних змін в ньому, і може протікати без корінцевої компресії, або нею ускладнюватися (Юрик О. Є., 2000; MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep, 2009).

Незважаючи на різні патофізіологічні механізми, що можуть зумовлювати гострий неспецифічний біль в спині, та їх комбінацію, основою його лікування залишаються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ), ефект яких на практиці є варіабельним – від повної неефективності до появи небажаних побічних ефектів. Досягнення медичної науки та впровадження великої кількості нових лікарських засобів (ЛЗ) не знижують актуальність проблеми ефективної та безпечної фармакотерапії (Міщенко Т.С., 2014). Тільки в США щорічно реєструють понад 2 млн небажаних лікарських реакцій, 100 000 людей помирають через них, зростають економічні збитки (Бочков Н.П., 2002; Evans, 2003). І поки ми не відшукали більш безпечної та не менш ефективної альтернативи, пошук способів оптимізації лікування НПЗЗ є проблемою світової значущості.

Технології персоналізованої медицини можуть підвищити ефективність та безпеку фармакотерапії, завдяки індивідуальному підходу до вибору ЛЗ та режиму їх дозування з урахуванням чинників, що впливають на фармакологічну відповідь у кожного конкретного пацієнта. Індивідуальні особливості пацієнта - емоційний стан, коморбідні захворювання, особливо ті, що можуть підтримувати запальний процес, - ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, депресія, аутоімунний тиреоїдит, - можуть впливати на характеристики та перебіг больового синдрому. Але результати проведених систематичних оглядів щодо впливу цих станів на перебіг болю в спині є неоднозначними і нерідко взаємовиключають один одного (Heuch et al., 2014; Jimenez-Garcia et al., 2018). Тому подальше вивчення причин, які впливають на характеристики та перебіг болю в спині, залишається актуальним.

Роль біохімічних показників, прозапальних та протизапальних цитокінів, активно досліджується та обговорюється в літературі, але однозначних висновків щодо їх впливу на ефективність лікування НПЗЗ ще не зроблено (Wang et al., 2016; Moen et al., 2016; Schistad et al., 2014).

Поліморфізм генів, які відповідають за синтез ключових ферментів, що залучені у фармакодинаміку та фармакокінетику НПЗЗ, є причиною 50% атипових фармакологічних відповідей пацієнта на лікарську терапію (Evans, 2003, Бочков Н. П., 2002), змінюючи ефективність ЛЗ та профіль токсичності (Thorn, 2005). Але, незважаючи на велику кількість хворих з гострим болем у спині, масове використання НПЗЗ для лікування, а також визнаний вплив генетичних чинників на фармакологічну відповідь, інформації про значущість зв'язків поліморфізму гена CYP2C9 та їх практичному значенні у доступній нам літературі недостатньо.

Таким чином, урахування клініко-неврологічних, соціально-демографічних, імунологічних, генетичних чинників надасть змогу обрати оптимальний ЛЗ і режим його дозування для кожного пацієнта, а це, в свою чергу, підвищить ефективність і безпечність лікування хворих із болем у спині.

Зв'язок роботи з програмами, планами, тезами. Дисертація виконана згідно плану науково-дослідної роботи кафедри неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика «Персоналізоване лікування хворих з болем в спині з урахуванням клініко - генетичних кореляцій» (державний реєстраційний номер 0116U002697).

Мета дослідження. Оптимізація лікування пацієнтів з болем в спині в період загострення з використанням персоніфікованого підходу до вибору лікарських засобів, базуючись на клініко-неврологічних критеріях, соціально-демографічних, імунологічних та генетичних особливостях хворих.

Завдання дослідження:

1. Провести співставлення соціально-демографічних особливостей пацієнтів із характеристиками болю в спині та його перебігом.
2. Провести співставлення клініко - неврологічних особливостей пацієнтів із характеристиками болю в спині та його перебігом.
3. Визначити вплив психоемоційних особливостей пацієнтів на характеристики болю в спині та його перебіг.
4. Визначити зв'язок рівня ураження при дорсалгіях із показниками якості життя за шкалою SF-36.
5. Оцінити вплив рівнів прозапальних (IL-1, IL-6) та протизапальних (IL-10) цитокінів крові пацієнтів на характеристики болю в спині та його перебіг.
6. Вивчити поліморфізм генів CYP2C9 та визначити його вплив на ефективність фармакотерапії НПЗЗ у досліджуваних з неспецифічним болем в спині.

Об'єкт дослідження: біль в спині.

Предмет дослідження: клінічні прояви, характеристики та особливості перебігу больового синдрому, соціально -демографічні показники, коморбідна

патологія, психоемоційна сфера, імунологічний статус та генетичний поліморфізм CYP2C9.

Методи дослідження: загально-клінічний, клініко-неврологічний, нейропсихологічний, включаючи використання шкал та опитувальників для оцінки виразності порушень, лабораторний (загально-клінічні, біохімічні, імунологічні аналізи, фармакогенетичні (ПЛР)), нейровізуалізаційний (магнітно-резонансна томографія, рентгенографія, спіральна комп'ютерна томографія); методи медико-статистичного аналізу стандартизованих карт обстеження хворих та результатів досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. В дисертаційній роботі на підставі використання клініко - неврологічного, нейропсихологічного, імунологічного, генетичного методів було проведено аналіз патогенезу та сучасних підходів до лікування больових синдромів в спині.

Проведено аналіз факторів, що впливають на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині різної локалізації та вплив цих факторів на перебіг захворювання та його хронізацію.

Вперше проаналізовано взаємозв'язок рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів плазми крові з інтенсивністю та тривалістю больового синдрому при дорсалгіях в динаміці лікування нестероїдними протизапальними засобами та виявлено вплив рівнів цитокінів крові в перші дні захворювання на прогноз ефективності лікування.

Вперше вивчений та проаналізований генетичний поліморфізм генів, які забезпечують біотрансформацію НПЗЗ та зумовлюють фармакологічну відповідь на них в популяції хворих південно-східного регіону України з гострим болем в спині.

На основі отриманих результатів була обґрунтована можливість персоналізованого підходу до лікування болю в спині та попередження хронізації больового синдрому.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати можуть бути використаними в клінічній практиці з метою оптимізації діагностики та лікування пацієнтів з гострим болем в спині.

В результаті проведеного дослідження отримані результати, які дають можливість рекомендувати проведення генетичного дослідження CYP2C9 для індивідуалізованого вибору найбільш ефективного та безпечного НПЗЗ при болю в спині та запобігання розвитку побічних явищ терапії у хворих, які мають підвищений ризик розвитку побічних ефектів, а саме - у пацієнтів, які для лікування коморбідної патології приймають лікарські засоби, що метаболізуються тими самими ферментними системами, або мають в анамнезі шлунково-кишкові кровотечі.

Показано необхідність враховувати індивідуальні соціально - демографічні, психоемоційні, імунологічні фактори та наявні коморбідні соматичні захворювання для вибору найбільш ефективного та безпечного лікування болю в спині та попередження хронізації процесу.

В клінічну практику впроваджено новий об'єктивний науково - обґрунтований підхід до вибору тактики лікування хворого з гострим болем в спині, що дозволяє вчасно, до хронізації больового синдрому, вибрати оптимальний метод лікування конкретного пацієнта.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в лікувально – діагностичний процес: відділення неврології та реабілітації Медико-санітарної частини АТ «Мотор Січ» м. Запоріжжя, відділення неврології №1, відділення неврології №3 КНП "Міська лікарня №6" Запорізької міської ради м. Запоріжжя, неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні №9 м. Київ, а також використовуються в науково-педагогічному процесі на кафедрі неврології №1 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійним науковим дослідженням автора. Автором особисто проведено аналіз сучасної літератури з проблеми діагностики та лікування гострого болю в спині та проведений патентний пошук, що дозволило визначити напрямок дослідження. Разом із науковим керівником - доктором медичних наук професором Т. М. Слободін, було сформульовано мету, завдання дослідження та методологічні підходи до їх реалізації. Здобувачем самостійно було розроблено стандартизовану карту обстеження хворого з гострим болем в спині, проведено клініко-неврологічні та нейропсихологічні обстеження, в тому числі з використанням шкал та опитувальників, були призначені аналізи крові на генетичний поліморфізм CYP2C9, рівні прозапальних та протизапальних цитокінів крові та, за потребою, додаткові дослідження - методи нейровізуалізації. Була створена база даних, виконано медико-статистичний аналіз даних, зроблено узагальнення результатів, сформульовані висновки.

Усі розділи дисертації написані та оформлені здобувачем особисто. Провідною була роль дисертанта у підготовці результатів дослідження до публікації та впровадженні результатів роботи у практику.

Апробація матеріалів дисертації. Основні положення дисертації були представлені та обговорені на науково – практичній конференції з міжнародною участю « Сучасні аспекти фармакотерапії захворювань нервової системи» (м. Харків, 14.03.-15.03.2018 р.); II Міжнародній конференції «Досягнення неврології» (м. Київ, 03.04-05.04.2018 р.), науково - практичній конференції «Нейро-симпозіум», (м. Одеса, 11-13.09.2018 р.), науково - практичній конференції «Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я» (м. Запоріжжя, 03.10-04.10 .2018 р.).

Публікації. За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць (4 з яких - одноосібні), серед них: 4 наукові статті у провідних фахових виданнях, рекомендованих ДАК МОН України, що цитуються в міжнародних

науково - метричних базах даних (1 - одноосібна), 1 стаття у наукових фахових виданнях іноземних держав, 1 огляд літератури, 3 тези доповідей у матеріалах вітчизняних науково - практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Основний текст дисертації викладено на 136 сторінках друкованого тексту, який включає вступ, огляд літератури, розділ з описанням матеріалів та методів дослідження, розділ з результатами власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, 2 додатки. Робота ілюстрована 18 таблицями та 24 малюнками, наведені 4 клінічні випадки. Список використаної літератури містить 106 джерел, з яких 14 кирилицею, 92 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. У дисертаційній роботі аналізуються результати комплексних клініко-лабораторних досліджень, проведених у 138 хворих із гострим болем в спині різної локалізації, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні реабілітації МСЧ АТ «Мотор-Січ» м. Запоріжжя у 2016 – 2017 роках.

Критеріями включення до дослідження були наявність гострого болю в спині або загострення хронічного болю в спині, інформована згода пацієнта, вік 18-60 років. Діагноз базувався на клінічних даних з урахуванням результатів нейровізуалізаційних методів обстеження – рентгенографії, комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії відділів хребта.

Критеріями виключення були специфічна природа болю в спині – онкопатологія, інфекційні та травматичні ураження хребта, віддзеркалений вісцеральний біль, хвороба Бехтерева, псоріатичний спонділоартрит, подагра, клінічно-значущі стенози хребтового каналу, ознаки гострого корінцевого синдрому, що мали покази до оперативного втручання, наявність важкої соматичної патології, яка, на думку дослідника, могла вплинути на результати дослідження.

У всіх пацієнтів було діагностовано гострий неспецифічний біль в спині. У 7 пацієнтів діагностовано корінцевий синдром шийного рівня, з них 3 чоловіка та 4 жінки, та у 21 пацієнта корінцевий синдром поперекового рівня – у 14 чоловіків та 7 жінок. Середній вік досліджуваних в основній та групі порівняння склав 47 ± 12 років, що пов'язано із специфікою відбору пацієнтів - працівники підприємства АТ «Мотор-Січ» працездатного віку. Серед пацієнтів було 82 жінки (59,4%) віком від 25 до 60 років та 56 чоловіків (40,6%) у віці від 18 до 58 років із болем в спині різної локалізації. Середній вік чоловіків склав $38 \pm 15,24$ роки, жінок - $42,5 \pm 18,6$ років. Переважно фізичною працею займалися 63% (87 осіб), переважно розумовою - 51% (34 особи).

Всі пацієнти були поділені на групи – основну та групу порівняння. Основну групу склали пацієнти, що мали гострий біль в спині різної локалізації - чоловіків – 34 (49,3%), жінок – 35 (50,7%). В групу порівняння ввійшли пацієнти із загостренням хронічного больового синдрому — чоловіків – 21 (30,4%) та жінок – 48 (69,6%). Відмінність між групами за розподілом статі є статистично значущою ($p=0,037$, критерій хі-квадрат) і в подальшому враховується при статистичних дослідженнях шляхом корекції на фактор статі.

Найбільш часто зонами больового ураження у досліджуваних пацієнтів виступали шийний (74,2% в основній групі, 71,7% у групі порівняння) та поперековий (62,4% в основній групі, 69,6% у групі порівняння) відділи хребта. Відмінності між основною та групою порівняння за рівнем ураження практично відсутні і не є статистично значущими. Виняток становить цервікокраніалгія, яка в основній групі зустрічалась майже вдвічі частіше, ніж у групі порівняння (46,2% проти 26,1%, $p=0,036$). Оскільки відмінності між основною і групою порівняння у розподілі пацієнтів за рівнями ураження є незначними, наведені результати виправдовують об'єднання даних цих груп з метою вивчення залежності показників інтенсивності болю в спині та якості життя пацієнтів від рівня ураження.

Всі пацієнти отримували лікування – кеторолак 30мг (1 мл) внутрішньом'язово перші 2 дні, потім мелоксикам 15 мг або целекоксиб 200 мг/добу перорально – 8 днів. З метою дослідження динаміки процесу пацієнтів після первинного огляду повторно обстежували через 10, 30 та 90 днів.

Пацієнтам проводилося імунологічне тестування рівнів прозапальних (IL-1, IL-6) та протизапальних (IL-10) цитокінів в динаміці на 1-ий та 10-ий дні лікування, а також 90-ий день спостереження. Серед групи досліджуваних, яким проводилося імунологічне тестування, переважали жінки (70%), в той час як чоловіки склали 30%.

Стан маркерів CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(Leu369Leu) було визначено для 93 пацієнтів.

Клініко-неврологічне дослідження включало збір скарг та анамнезу, вивчення способу життя, виявлення шкідливостей, загальносоматичний та неврологічний огляд. Оцінка больового синдрому здійснювалася за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ, 100 мм) (Huskisson, 1989), опитувальника DN-4 (Douleur Neuropathique – 4) (Bouhassira D, et al., 2005).

Оцінка психоемоційного стану хворих проводилася за допомогою шкали депресії Бека - Beck Depression Inventory (BDI) (Beck A.T. et al., 1961), шкали тривоги Бека - Beck Anxiety Inventory (BAI) (Beck A.T. et al., 1988). Вплив болю в спині на якість життя пацієнтів оцінювався за допомогою опитувальника SF-36 - The Short Form-36 (Ware J., Sherbourne C., 1992), що дозволяє оцінити фізичний (PH – Physical Health) та психологічний компоненти здоров'я (MH - Mental Health — MH).

Ми використовували лабораторні методи дослідження для визначення імунологічних маркерів запалення - рівнів прозапальних (інтерлейкін -1β , IL - 1β , інтерлейкін -6, IL - 6) та протизапальних цитокінів (інтерлейкін -10, IL -6) крові за методом імуноферментного аналізу в клінічній лабораторії ДУ

«Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України», м. Київ. Показники виражали в умовних одиницях (у. о.).

Генетичний поліморфізм CYP2C9 визначали за допомогою полімерно-ланцюгової реакції (ПЛР) ДНК лейкоцитів цільної венозної крові пацієнтів наборами «SNP-експрес» в лабораторії Епігенетики інституту геронтології НАМН України імені Д. Ф. Чеботарьова, м. Київ.

Комп'ютерна томографія (КТ) та рентгенографія окремих відділів хребта проводилася на базі МСЧ АТ «Мотор-Січ». Магнітно - резонансна томографія (МРТ) окремих відділів хребта проводилася як рутинний метод в різних клініках, використовувались МРТ апарати з напруженістю магнітного поля 1.5 Тесла. Обстеження проводилось в режимах T1 weighted image (T1WI), T2 weighted image (T2WI), Fluid- attenuated inversion recovery (FLAIR).

Статистичні методи. Серед досліджуваних у дисертаційній роботі клінічних та особистісних характеристик пацієнтів зустрічались статистичні ознаки усіх трьох видів: номінальні (категорійні), порядкові та відносні. В якості показників центру та масштабу вибірок використовували середнє арифметичне та стандартне відхилення у нотації $m \pm sd$. Розподіл відносних ознак порівнювали із нормальним розподілом шляхом інспекції квантиль - квантильних нормальних графіків. Внаслідок несиметричності розподілів відносних ознак відхилення від нормального розподілу були істотними, тому для порівняння груп за такими ознаками (як відносними, так і порядковими) використовували непараметричний критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Для порівняння спостережень у динаміці використовувався парний критерій Уїлкоксона. Зв'язок між двома номінальними ознаками досліджували шляхом розрахунку відношень шансів OR (odds ratio) та встановлення статистичної значущості критерієм хі-квадрат (χ^2) із корекцією на неперервність Йетса. Порівняння фактичного розподілу генотипів пацієнтів за окремими клінічно значимими генетичними маркерами із теоретичним розподілом, виведеним із закону Харді - Вайнберга для даної частоти алелей, здійснювали також за допомогою критерія хі-квадрат (χ^2) із корекцією на неперервність Йетса.

Кореляцію між числовими ознаками вивчали, використовуючи непараметричний кореляційний коефіцієнт Спірмена (ρ). Рівень статистичної значимості приймали $\alpha = 0,05$. Статистично значущими вважали результати при $p \leq \alpha$. Статистична обробка матеріалу виконувалась у програмному середовищі для статистичного аналізу R 3.4.3, що є програмним забезпеченням із відкритим кодом та поширюється за вільною ліцензією GNU General Public License v2. Для побудови графіків користувались додатковою програмною бібліотекою ggplot2.

Результати досліджень та їх обговорення.

Нами проведено аналіз ряду чинників, від яких може залежати інтенсивність болю та його перебіг у досліджуваній когорті пацієнтів з болем в спині різної локалізації. Ми спостерігали гірші результати лікування у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), в яких середня позитивна динаміка становила $2,95 \pm 2,62$ бали, тоді як у групі пацієнтів з нормальним артеріальним тиском середня динаміка досягала $3,81 \pm 2,45$ балів за шкалою ВАШ ($p=0,0053$). Частково ця відмінність зумовлена дещо нижчим початковим рівнем болю у групі пацієнтів з АГ, однак вже на десятий день лікування середня інтенсивність болю у пацієнтів з АГ перевищує рівень цього показника у групі без АГ, причому в подальшому (30-та та 90-та доба) ця відмінність лише закріплюється.

Наявність депресії виявилась статистично значущим фактором хронізації болю в спині - пацієнти із вищими рівнями депресії на початку лікування на 90-й день повідомляють про залишковий біль вищої інтенсивності ($p=0,22$, $p=0,010$).

Підвищений індекс маси тіла та ожиріння не впливали на інтенсивність болю при зверненні, але достовірно зменшували ефективність лікування, адже коефіцієнт кореляції між ІМТ та зменшенням інтенсивності болю за шкалою ВАШ становить $\rho = -0,17$, $p=0,04$ та має від'ємний знак.

Ряд факторів - вік пацієнта, умови праці, наявність стресів на роботі чи

вдома, куріння, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, аутоімунного тиреоїдиту з порушенням чи без порушення функції щитоподібної залози - поодиноці не виявили достовірного впливу на інтенсивність болю у день звертання за допомогою та на ефективність його лікування НПЗЗ, але показали цей вплив в їх комбінаціях (див. табл. 1), які ми вивчали за допомогою методу створення змішаних моделей логістичної регресії з кумулятивним зв'язком. Статистичну значущість впливу попарних комбінацій факторів обчислювали за допомогою критерія співвідношення правдоподібності при порівнянні моделі, що містить комбінацію факторів, з моделлю без такої комбінації.

Таблиця 1. Вплив комбінації факторів на ефективність лікування гострого болю в спині нестероїдними протизапальними засобами станом на 10-ий день лікування.

	Вік>50	Стать	ІМТ>30	Стрес на роботі	Стрес вдома	Фізична праця	Паління	Сімейний стан	АГ	ЦД	АІТ
Вік>50		p=0,080	p=0,031	p=0,094	p=0,011	p=0,14	p=0,13	p=0,029	p=0,015	p=0,12	p=0,10
Стать			p=0,24	p=0,58	p=0,47	p=0,32	p=0,43	p=0,019	p=0,26	p=0,17	p=0,33
ІМТ>30				p=0,22	p=0,092	p=0,10	p=0,086	p=0,074	p=0,35	p=0,46	p=0,38
Стрес на роботі					p=0,11	p=0,32	p=0,81	p=0,20	p=0,39	p=0,67	p=0,59
Стрес вдома						p=0,52	p=0,73	p=0,19	p=0,24	p=0,64	p=0,75
Фізична праця							p=0,85	p=0,22	p=0,38	p=0,49	p=0,76
Паління								p=0,26	p=0,33	p=0,46	p=0,76
Сімейний стан									p=0,076	p=0,11	p=0,22
АГ										p=0,28	p=0,32
ЦД											p=0,54
АІТ											

Серед вивчених комбінацій чинників наступні проявили статистично значущий вплив на темпи десятиденної динаміки больових відчуттів за шкалою ВАШ наступні поєднання чинників:

- Середня динаміка балів покращення за шкалою ВАШ у пацієнтів старше

- 50 років та ожирінням (ІМТ >30) була $2,75 \pm 2,17$ ($p=0,031$), тоді як молодших 50 років з нормальною масою тіла – $4,33 \pm 1,99$ балів ($p=0,031$);
- Середня динаміка пацієнтів старших 50 років, які мають постійний стрес вдома, становила $2,13 \pm 2,95$ балів покращення за шкалою ВАШ, тоді як молодших 50 років без стресу вдома середня динаміка була майже вдвічі краща і становила $3,92 \pm 1,51$ балів за ВАШ ($p=0,011$);
 - Середня динаміка пацієнтів старших 50 років, які перебувають у шлюбі, становила $2,73 \pm 2,80$ балів покращення за шкалою ВАШ, тоді як молодших 50 років та неодружених (незаміжніх) – $4,60 \pm 2,08$ балів ($p=0,029$);
 - Середня динаміка пацієнтів старших 50 років з АГ становила $2,46 \pm 2,63$ балів покращення за шкалою ВАШ, тоді як молодших 50 без АГ – $4,05 \pm 2,39$ балів ($p=0,015$);
 - Середня динаміка заміжніх жінок становила $2,75 \pm 2,77$ балів покращення за шкалою ВАШ, тоді як неодружених чоловіків – $4,23 \pm 2,83$ балів ($p=0,019$).

Найбільш часто зонами больового ураження у досліджуваних пацієнтів виступали шийний та поперековий відділи хребта.

У пацієнтів з цервікобрахіалгією та люмбоішіалгією були вищі початкові рівні болю за шкалою DN4 - середня відмінність $0,9$ балів ($p=0,0065$) та $0,75$ балів, ($p=0,015$) відповідно, у порівнянні із пацієнтами, що не мали корінцевого синдрому. Також пацієнти із цервікобрахіалгією мали достовірно гірші результати лікування на 10 день лікування НПЗЗ у порівнянні із пацієнтами з цервікалгією – середня відмінність $1,3$ бали за ВАШ ($p=0,0095$) та $0,64$ бали за шкалою DN4 ($p=0,04$), що свідчить про залучення невропатичних механізмів, які менш чутливі до протизапальних засобів.

Найвище середнє значення інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою спостерігалось у групі пацієнтів з люмбоішіалгією та становило $6,93 \pm 1,74$ бали. Відмінність цієї групи від інших за показником ВАШ є статистично значущою ($p=0,044$). Дещо меншою середньою інтенсивністю

боллю характеризувалась група пацієнтів з люмбалгією ($6,79 \pm 1,78$) ($p=0,046$), тоді як інші рівні ураження характеризувались однаковими середніми показниками інтенсивності боллю. Достовірно вищі рівні боллю були в цих пацієнтів і згідно вісі ВР шкали SF-36 - люмбоішіалгії ($36,2 \pm 17,8$ балів, $p=0,017$) та люмбалгії ($37,4 \pm 18,3$ балів, $p=0,011$), порівняно з больовими синдромами інших регіонів.

Результати аналізу впливу гострого боллю в спині різної локалізації на рівень якості життя пацієнтів показали, що при люмбалгіях і люмбоішіалгіях найбільш страждає рівень фізичного функціонування - вісь PF за опитувальником SF-36 ($p=0,04$; $p=0,0016$ відповідно) та рольового функціонування, обумовленого фізичним станом – вісь RP шкали SF-36 - (для люмбалгії $45,6 \pm 35,7$ бали, $p=0,014$), що, найбільш ймовірно, пов'язано з переважним навантаженням відповідних анатомічних структур при фізичній активності. При цьому, ці хворі демонструють кращі показники загального стану здоров'я - вісь GH шкали SF-36 - середнє у групі становить $55,6 \pm 18,4$ бали.

При торакалгії, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом зазнає найбільшого зниження при порівнянні з іншими больовими синдромами. Так, середній рівень компонента RE при торакалгії становив $61,0 \pm 36,8$ бал, при цервікокраніалгії – $61,8 \pm 38,7$ бал, при цервікалгії – $63,4 \pm 37,1$ бали – саме ці три симптоми погіршували значення RE найбільше. Групи пацієнтів з торакалгією та цервікалгією відрізнялись за цим показником від інших груп статистично значущо ($p=0,018$ та $p=0,016$ відповідно).

Біль в області голови призводила до нижчих показників життєвої активності – вісь VT за опитувальником SF-36, ніж у інших групах пацієнтів з болем в спині. Так, середній рівень життєвої активності у пацієнтів з цервікокраніалгією становив $44,3 \pm 18,2$ бали (відмінність від інших груп статистично значуща з $p=0,00026$), у пацієнтів з торакалгією - $48,3 \pm 18,1$ балів ($p=0,032$) та у пацієнтів з цервікалгією - $48,8 \pm 18,5$ балів ($p=0,0030$). Інші групи

мали кращі середні показники за даною віссю опитувальника.

Соціальне функціонування найбільше погіршується при цервікокраніалгії (середній рівень за віссю SF шкали SF-36 становить $59,5 \pm 24,9$ балів, відмінність від інших груп статистично значуща, $p=0,040$), тоді як симптом люмбоішіалгії впливає на соціальні функції найменшою мірою.

Ми виявили, що чим ближче знаходиться локус болю до голови, тим гірше був рівень ментального здоров'я (вісь МН шкали SF-36) у пацієнтів. При цьому в нашому дослідженні відмінність пацієнтів з цервікокраніалгією та цервікалгією за рівнем ментального здоров'я від хворих інших груп має високу статистичну значущість ($p=0,000039$ та $p=0,00031$ відповідно).

Крім того, цервікокраніалгія достовірно супроводжувалась розвитком депресивних та тривожних розладів за шкалами депресії та тривоги Бека, в порівнянні з іншими регіонами локалізації болю ($p=0,0027$).

Окремим предметом нашого дослідження є вплив тривалості больового синдрому (гострий чи загострення хронічного) на його характеристики. Значна відмінність була зафіксована щодо вісі «PF – фізичне функціонування» ($p=0,0035$), де пацієнти із загостренням хронічного больового синдрому демонстрували гірші показники (середній бал $63,8 \pm 21,3$) порівняно зі скаргами на гострий біль без попереднього больового фону (середній бал $74,4 \pm 19,7$).

Отже, попри те, що інтенсивність гострого болю та пов'язані з ним ментальні порушення (депресія та тривожність) не залежить від наявності чи відсутності попереднього хронічного болю, пацієнти із загостренням хронічного болю при зверненні за медичною допомогою характеризуються помітно зниженим рівнем фізичного функціонування, а також погіршеною життєвою активністю та станом загального ментального здоров'я.

За допомогою аналізу даних імунологічних досліджень був виявлений прямий зв'язок між динамікою болю та рівнями прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 (IL-1 β) ($p = 0,020$) - зростання рівня больових відчуттів за

шкалою ВАШ супроводжувалось зростанням рівня інтерлейкіну-1 в крові, і навпаки.

Достовірний прямий зв'язок спостерігався між динамікою болю та співвідношенням прозапальних та протизапальних цитокінів крові (IL-6/IL-10) ($p = 0,00035$), а саме - зменшенню болю відповідало відносне зростання концентрації протизапальних цитокінів крові і, навпаки, зростанню больових відчуттів відповідало збільшення коефіцієнту IL-6/IL-10. Це підтверджує значення співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів в процесах розрешення запалення та зменшення болю.

Ми виявили достовірну кореляцію довгострокових показників болю із рівнем цитокінів в крові в перші дні лікування ($p = 0,044$) - підвищена відносна кількість прозапальних цитокінів та збільшення їх концентрації протягом перших 10 днів лікування свідчила про продовження запального процесу та в перспективі супроводжувалася кращою відповіддю на лікування нестероїдними протизапальними засобами. Відносно низький рівень прозапальних цитокінів та повільна швидкість зниження їх концентрації в перші дні лікування, вірогідно, вказує на переважання незапальних, невропатичних, механізмів формування болю та супроводжувалося гіршою відповіддю на НПЗЗ та хронізацією болю в перспективі.

Вивчення генетичного поліморфізму CYP2C9 у пацієнтів виявило, що для маркера CYP2C9(Arg144Cys) генотип Arg/Arg зустрічався у 79,6 % випадків, генотип з патологічним алелем Arg/Cys – у 20,4 % випадків, жодного представника мутантного генотипу Cys/Cys не зафіксовано. За формулою Харді – Вайнберга виведено очікуване співвідношення генотипів 80,6% : 18,4% : 1,0%. Відхилення від закону Харді – Вайнберга було в межах випадкового рівня, $p = 0,56$ (критерій χ^2 -квадрат). Це свідчить, що генотипна відмінність хворих із болем у спині за маркером CYP2C9(Arg144Cys) від звичайної популяції малоймовірна.

Для іншого аналізованого нами маркера CYP2C9(Leu369Leu) генотип Le/Le зустрічався у 87,1 % випадку, генотип з мутантним алелем Le/Leu – у 12,9 % випадків, жодного випадку патологічного генотипу Leu/Leu не було. За формулою Харді – Вайнберга виведено очікуване співвідношення генотипів, яке становить 87,5%: 12,1% : 0,4%. Відхилення від закону Харді – Вайнберга було в межах випадкового рівня, $p = 0,81$ (критерій хі-квадрат). Це також свідчить, що генотипної відмінності хворих із болем у спині за маркером CYP2C9(Leu369Leu) від звичайної популяції немає.

Гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys) та гетерозиготи за CYP2C9(Leu369Leu), які приймали цефекоксиб, демонстрували кращі темпи зниження болю за ВАШ, порівняно з гомозиготами на 10-ий день лікування ($p=0,044$; $p=0,043$ відповідно), Залежність динаміки зменшення болю від генотипу у пацієнтів, що приймали мелоксикам, виявилась схожою – гетерозиготи Arg/Cys Le/Leu мали кращу динаміку зменшення інтенсивності болю на 10-ий день лікування, однак ця відмінність не досягла рівня статистичної значущості.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації здійснено теоретичне узагальнення даних щодо факторів, які впливають на характеристики больового синдрому в гострому періоді дорсалгій та їх перебіг на фоні лікування. Наведено новий погляд щодо пошуку індивідуалізованого підходу до лікування больового синдрому в спині та вибору найбільш ефективного та безпечного НПЗЗ, базуючись на результатах комплексного клініко- неврологічного, нейропсихологічного, імунологічного та генетичного обстежень.
2. Виявлено фактори, які статистично – значуще впливають на інтенсивність больового синдрому - жіноча стать ($p=0,037$), рівень ураження – найбільша

інтенсивність болю при люмбоішіалгіях ($p=0,004$), сидяча робота ($p=0,036$), супутня артеріальна гіпертензія ($p=0,043$), а також на ризик хронізації болю при дорсалгіях - артеріальна гіпертензія ($p=0,0053$), депресія ($p=0,01$), підвищений індекс маси тіла та ожиріння ($p=0,04$).

3. Виявлено статистично- значущий зв'язок локалізації болю з якістю життя пацієнта за різними доменами опитувальника SF-36. Інтенсивність болю достовірно вища при люмбоішіалгіях та люмбалгіях ($p=0,044$; $p=0,043$ відповідно). До найбільшого погіршення фізичного функціонування призводять люмбоішіалгії та люмбалгії ($p=0,04$; $p=0,0016$ відповідно). Найнижчі показники життєвої активності виявлені у пацієнтів з цервікокраніалгією та цервікалгією ($p=0,00026$; $p=0,003$ відповідно). Найнижчі показники соціального функціонування були у пацієнтів із цервікокраніалгією ($p=0,04$). Рівень ментального здоров'я найбільш знижувався також у пацієнтів із цервікокраніалгією та цервікалгією ($p=0,000039$; $p=0,00031$ відповідно). Рольове функціонування, що обумовлене емоційним станом, зазнає найбільшого зниження при цервікалгії ($p=0,016$).

4. Виявлений достовірний зв'язок між динамікою больового синдрому та рівнями прозапальних та протизапальних цитокінів. Зменшення больового синдрому за шкалою ВАШ на 10-ий день лікування корелювало із підвищеним рівнем інтерлейкіну- 1β ($p=0,02$), а також зі зменшеним індексом співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів крові IL-6/IL-10 ($p=0,00035$). Вперше було виявлено достовірну кореляцію довгострокових показників болю із динамікою рівнів цитокінів в крові в перші дні лікування - ($p=0,044$).

5. Виявлено взаємозв'язок між генотипами CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(Leu369Leu) та кращою відповіддю на лікування целекоксибом зі статистично - значущою достовірністю на 10-день лікування ($p = 0,044$; $p = 0,043$ відповідно), що свідчить про більшу ефективність препарату у пацієнтів,

що мають патерн швидкої дії через повільну метаболізацію НПЗЗ, але одночасно – більший ризик побічних ефектів НПЗЗ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. застосовувати для вибору тактики лікування хворого з гострим болем в спині новий об'єктивний науково -обґрунтований підхід, що враховує індивідуальні соціально-демографічні, психоемоційні характеристики пацієнта та наявні коморбідні соматичні захворювання та небезпечні медикаментозні комбінації, та дозволяє вчасно, до хронізації больового синдрому, вибрати оптимальний метод лікування конкретного пацієнта та запобігти небажаних явищ та фармакорезистентності;
2. рекомендувати імунологічні дослідження крові з метою визначення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів крові та їх співвідношення для прогнозування ефектів лікування НПЗЗ та можливості хронізації процесу;
3. рекомендувати проведення генетичного дослідження CYP2C9 для запобігання розвитку побічних явищ терапії в окремих випадках, коли у зв'язку з наявністю коморбідної патології та прийомом комбінацій лікарських засобів є небезпека уповільнення метаболізму препаратів за рахунок задіяності одних й тих самих ферментних систем.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маслова І.Г. Індивідуальні особливості пацієнтів з неспецифічним болем в спині, що впливають на динаміку больового синдрому при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами. / Маслова І.Г., Михайловська Н.О., Девіняк О.Т., Слободін Т.М. // Український вісник психоневрології. – 2020. – Т.28, №1 (102). – с. 21-25. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір*

клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).

2. Маслова І.Г. Поліморфізм СYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами. / Маслова І.Г., Михайловська Н.О., Слободін Т.М. // Львівський клінічний вісник. – 2020.- 1 (29). – с.34-38. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
3. Слободин Т.Н. Патогенез и современный комплексный подходы в лечении болевых синдромов в неврологии / Слободин Т.Н., Маслова И.Г. // Міжнародний неврологічний журнал. - 2018. - №6(100). - с. 61-67. *(Дисертантом проведено інформаційний пошук та огляд літератури, аналіз матеріалу, взято участь в написанні).*
4. Маслова И.Г. Влияние индивидуальных особенностей пациента с болью в спине на назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. / Маслова И.Г., Слободин Т.Н., Девиняк О.Т., Мосейко В.В., Зайченко А.В. // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2018. – Т.8, №3. – с.407-415. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
5. Маслова І.Г. Вплив емоційних порушень на хронізацію болю в спині. / Маслова І.Г. // «Збірник наукових праць співробітників Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика». - 2019. - №7. - с.67-76. *((Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
6. Маслова І.Г. Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині від різної локалізації. / Маслова І.Г. // Прикарпатський вісник НТШ «Пульс» - 2019. - №5(57). - с.35-43. *((Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
7. Маслова І.Г. Динаміка прозапальних та протизапальних цитокінів плазми крові при лікуванні болю в спині нестероїдними протизапальними засобами як біома-

- ркер вираженості болю та запального процесу. / Маслова І.Г., Михайловська Н.О., Слободін Т.М., Лісяний М.І. // «ScienceRise: Medical Science». – 2019. - №6 (33). – с. 37-41. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
8. Маслова І.Г. Персоналізоване лікування хворих із болем у спині з урахуванням клініко- генетичних кореляцій. // Журнал неврології імені Б.М. Маньковського – 2018. - том 6, №1. – тези додаток 1. - с. 27-28.
9. Маслова І.Г. Вибір НПЗЗ для лікування болю в спині на основі результатів фармакогенетичного тесування./ За матеріалами Четвертого Національного конгресу «Інсульт та судинно –мозкові захворювання» (м. Київ, 1 - 2 листопада 2018 року): тези - с. 30-31.
10. Маслова І.Г. Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині різної локалізації./ За матеріалами науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування та реабілітації м'язово-скелетних порушень» (м. Київ, 23-24 травня 2019 року): тези - с. 34-35.

АНОТАЦІЯ

Маслова І. Г. Персоналізоване лікування хворих з болем в спині з урахуванням клініко - генетичних кореляцій. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 - нервові хвороби. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2019.

У дисертації наведені теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми удосконалення діагностики та підвищення ефективності і безпеки лікування пацієнтів з гострим неспецифічним болем в спині.

В основу роботи покладено клініко - неврологічне, нейропсихологічне, імунологічне та генетичне дослідження 138 пацієнтів з гострим неспецифічним болем в спині різної локалізації, які отримували 10-денний курс лікування нестероїдними протизапальними засобами.

Були виявлені фактори, які впливають на характеристики больового синдрому в гострому періоді дорсалгій і їх перебіг на тлі лікування НПЗЗ, а також на ризики хронізації болю.

Продемонстровано вплив локалізації болю в спині та його характеристики на різні аспекти якості життя пацієнтів, згідно опитувальника SF-36, а саме – більший рівень страждання фізичного здоров'я при люмбалгіях і люмбоішіалгіях і більший рівень страждання ментального здоров'я при більш краніальній локалізації болю - цервікалгіях, цервікокраніалгіях.

Виявлено зв'язок між динамікою больового синдрому і рівнем прозапальних (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6) і протизапальних (інтерлейкін - 10) цитокінів, а також кореляції між довгостроковими показниками болю та динамікою рівня цитокінів в перші дні лікування.

Встановлено частоту патологічних мутацій гена CYP2C9 в популяції південно-східного регіону України, які мають патерн швидкої дії через повільний метаболізм НПЗЗ. Продемонстровано більш сильний знеболюючий ефект дії целекоксибу у пацієнтів, які є гетерозиготами за алелями CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Phe369Leu), а значить, і більший потенціал провокування побічних ефектів, особливо при наявності у пацієнтів попередньої патології шлунково-кишкового тракту, наприклад, шлунково - кишкових кровотеч в анамнезі, або супутньому прийомі інших препаратів, які метаболізуються тими ж ферментними системами.

Створено новий персоніфікований підхід до діагностики та лікування гострого болю в спині у пацієнтів, який забезпечує краще прогнозування, більш ефективно і безпечно лікування і знижує ризики хронізації больового синдрому.

Ключові слова: біль в спині, нестероїдні протизапальні засоби, тривога, депресія, інтерлейкін -1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-10, поліморфізм CYP2C9.

АННОТАЦІЯ

Маслова И. Г. Персонализированное лечение больных с болью в спине с учетом клиничко - генетических корреляций. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.15 - нервные болезни. - Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины. - Киев, 2019.

В диссертации даны теоретическое обобщение и новое решение актуальной проблемы усовершенствования диагностики и повышения эффективности и безопасности лечения пациентов с острой неспецифической болью в спине.

В основе работы лежит клиничко - неврологическое, нейропсихологическое, иммунологическое и генетическое исследование 138 пациентов в острой неспецифической болью в спине различной локализации, которые принимали 10-дневный курс лечения нестероидными противовоспалительными средствами.

Были выявлены факторы, которые влияют на характеристики болевого синдрома в остром периоде дорсалгий и их течение на фоне лечения НПВС, а также на риски хронизации боли.

Продемонстрировано влияние локализации боли в спине и ее характеристики на разные аспекты качества жизни пациентов, согласно опросника SF-36, а именно – большее страдание уровня физического здоровья при люмбалгиях и люмбоишиалгиях и большее страдание уровня ментального здоровья при более краниальной локализации боли – цервиккалгиях, цервикокраниалгиях.

Выявлена связь между динамикой болевого синдрома и уровнем провоспалительных (интерлейкин-1, интерлейкин-6) и противовоспалительных (интерлейкин – 10) цитокинов, а также корреляция между долгосрочными показателями боли и динамикой уровня цитокинов в первые дни лечения.

Установлена частота встречаемости патологических мутаций гена CYP2C9 в популяции юго-восточного региона Украины, которые имеют паттерн быстрого действия из-за медленного метаболизма НПЗЗ. Продемонстрирован более сильный обезболивающий эффект действия целекоксиба у пациентов, которые являются гетерозиготами по аллелям CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(He369Leu), а следовательно, больший потенциал провоцирования побочных эффектов, особенно при наличии у пациентов предшествующей патологии желудочно-кишечного тракта, например, желудочно-кишечных кровотечений в анамнезе, или сопутствующем приеме других препаратов, которые метаболизируются теми же ферментными системами.

Создан новый персонифицированный подход к диагностике и лечению острой боли в спине у пациентов, который обеспечивает лучшее прогнозирование, более эффективное и безопасное лечение и снижает риски хронизации болевого синдрома.

Ключевые слова: боль в спине, нестероидные противовоспалительные средства, тревога, депрессия, интерлейкин -1, интерлейкин -6, интерлейкин-10, полиморфизм CYP2C9.

SUMMARY

Personalized treatment of patients with back pain taking into account clinical and genetic correlations - The manuscript.

Thesis for the Degree of the candidate of Medical Sciences, speciality 14.01.15 - nervous diseases. - P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine. - Kyiv, 2019.

Back pain is one of the most common disorders that affects people of any age, gender, and social status. It is associated with decreased physical activity, the emergence of psychological disorders (Qaseem A, et al., 2015), social maladaptation, isolation, analgesic abuse, the inevitable decline in quality of life (MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep.2009; M. Ashikur Rahman Robin, et al., 2018), large economic losses due to frequent hospitalizations and long-term or temporary disability (Christopher JLM, et al., 2015).

Despite the various pathophysiological mechanisms that can cause acute non-specific back pain, and their combination, the basis of its treatment are nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the effect of which in practice is variable - from complete ineffectiveness to the appearance of adverse effects. Search for a safer and as well effective alternative is a problem of global significance.

The thesis presents a theoretical synthesis of the current knowledge regarding how different factors influence on characteristics of acute back pain and on variability in the effect of NSAIDs, and offers a new decision of an actual problem – the optimization of diagnostics and enhancement of treatment efficiency and safety for patients with acute non-specific back pain. The use of more personalized approach in acute back pain diagnostics and therapy promises to accelerate treatment optimization for individual patients.

The thesis is based on the clinical, neurological, psychological, immunological and genetic studies of 138 patients with acute non-specific dorsalgia of different localizations, that have been treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs for 10 days and then observed for 90 days. We use VAS (Visual Analog Scale) and DN-4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) to estimate the pain syndrome, BAI (Beck Anxiety Inventory) and BDI (Beck Depression Inventory) to estimate the psycho-emotional state, SF-36 (The Short Form-36) to estimate patients' quality of life. We used enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to determine immunological markers of inflammation - levels of pro-inflammatory (interleukin -1 β , IL -1 β , interleukin -6, IL-6) and anti-inflammatory cytokines (interleukin -10, IL-6) and

polymerase chain reaction (PCR) of whole venous blood leukocyte DNA to determine the CYP2C9 genetic polymorphism.

Factors that influence the characteristics of the pain syndrome in acute dorsalgia during the course of NSAID treatment, as well as the risks of pain chronization were identified.

The influence of pain localization and pain characteristics on various aspects of patient's quality of life, according to the SF-36 was demonstrated– the level of physical health decreased more in cases of lumbalgia and lumbosciatica, and the level of mental health decreased more the more cranial pain localization was - cervicalgia, cervicocranialgia.

The correlation between the pain dynamics and the level of pro-inflammatory (interleukin-1, interleukin-6) and anti-inflammatory (interleukin - 10) cytokines was demonstrated, as well as the correlation between long-term prognosis of dorsalgia and the dynamics of blood cytokine levels during the first 10 days of NSAID treatment.

The frequency of mutations to impaired CYP2C9 metabolism in the population of the south-eastern region of Ukraine was established - these people have a fast-acting pattern due to the slow metabolism of NSAIDs.

The superior analgesic effect of celecoxib in patients who carried heterozygous CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile369Leu) alleles was demonstrated. Therefore, in these cases celecoxib had greater potential to provoke adverse effects, especially in patients with pre-existing gastric pathology, e.g. the history of gastric bleeding, or in cases of concomitant use of other medicines that are metabolized by the same enzyme systems.

A new personalized approach to the acute dorsalgia diagnostics and treatment was developed, which provided better prognosis, more effective and safer treatment of patients and reduced the risk of pain chronization.

Key words: dorsalgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anxiety, depression interleukin -1, interleukin-6, interleukin-10, CYP2C9 polymorphism.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

КТ - комп'ютерна томографія

ЛЗ – лікарський засіб

МРТ - магнітно - резонансна томографія

НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

у. о. – умовна одиниця

BAI - Beck Anxiety Inventory - шкали тривоги Бека

BDI - Beck Depression Inventory – шкала депресії Бека

DN-4 - Douleur Neuropathique en 4 Questions – опитувальник для визначення невропатичного компоненту болю – 4

DNA - deoxyribonucleic acid – дезоксирибонуклеїнова кислота

ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay – імуноферментний аналіз (ІФА)

FLAIR – Fluid - attenuated inversion recovery -режим інверсії – відновлення з редукцією сигналу від вільної рідини

IL – interleukin - інтерлейкін

MH - Mental Health - психологічне здоров'я

NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory drug – нестероїдний протизапальний засіб (НПЗЗ)

PH – Physical Health - фізичне здоров'я

PCR - polymerase chain reaction – полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР)

SF-36 - The Short Form-36 – короткий неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя, що складається із 36 питань

T1WI - T1 weighted image – T1- зважене зображення

T2WI - T2 weighted image – T2 – зважене зображення

VAS - Visual Analog Scale - візуальна аналогова шкала (ВАШ)