

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Маслова Ірина Геннадіївна

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

ДИСЕРТАЦІЯ

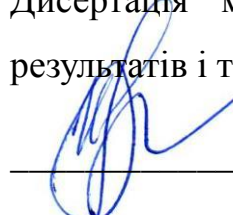
**Персоналізоване лікування хворих з болем в спині з урахуванням клініко -
генетичних кореляцій**

14.01.15 - нервові хвороби

22 - охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело



І. Г. Маслова

Науковий керівник: Слободін Тетяна Миколаївна, доктор медичних наук,
професор кафедри неврології №1 Національної медичної академії
післядипломної освіти імені П. Л. Шупика



Київ – 2020

АНОТАЦІЯ

Маслова І. Г. Персоналізоване лікування хворих з болем в спині з урахуванням клініко - генетичних кореляцій. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

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, 2020.

Дисертація присвячена вивченню факторів, що впливають на характеристики та перебіг гострого неспецифічного болю в спині різної локалізації та ефективність його лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), а також розробці нового персоніфікованого лікувально – діагностичного підходу до пацієнтів з гострим неспецифічним болем в спині, що враховує їх клініко-неврологічні, соціально-демографічні, імунологічні та генетичні особливості і підвищує ефективність та безпеку лікування.

У дисертаційній роботі проаналізовано результати комплексних клініко-лабораторних досліджень, проведених у 138 хворих із гострим неспецифічним болем в спині різної локалізації, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні реабілітації МСЧ АТ «Мотор-Січ» м. Запоріжжя у 2016 – 2017 роках. Пацієнти були поділені на дві групи. Основну групу склали пацієнти, що мали гострий біль в спині: чоловіків – 34 (49,3%), жінок – 35 (50,7%). В групу порівняння ввійшли пацієнти із загостренням хронічного болю в спині: чоловіків – 21 (30,4%) та жінок – 48 (69,6%). Середній вік чоловіків склав $38 \pm 15,24$ роки, жінок - $42,5 \pm 18,6$ років. Найбільш часто зонами больового ураження у досліджуваних пацієнтів виступали шийний та поперековий відділи хребта. Пацієнтам проводилося клініко-неврологічне дослідження, оцінювання за ВАШ, опитувальником DN-4, шкалою депресії Бека, шкалою тривоги Бека, опитувальником SF-36, а також визначалися рівні прозапальних (IL-1 β , IL-6) та протизапальних цитокінів (IL-10) крові методом імуноферментного аналізу,

стан маркерів CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(He369Leu) за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) ДНК лейкоцитів цільної венозної крові. 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. Отримані дані підлягали статистичному аналізу.

При аналізі даних первинного огляду виявилось, що пацієнти жіночої статі ($p=0,037$), пацієнти, що мали сидячу роботу ($p=0,036$), супутню артеріальну гіпертензію ($p=0,043$) мали больовий синдром вищої інтенсивності згідно ВАШ. Ми спостерігали гірші результати лікування НПЗЗ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) ($p=0,0053$), депресією ($p=0,22$, $p=0,010$), підвищеним індексом маси тіла та ожирінням ($p=0,04$). 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 - не виявили достовірного впливу на інтенсивність болю у день звертання за допомогою та на ефективність його лікування НПЗЗ поодинці, але показали свій негативний вплив на ефективність лікування НПЗЗ у наступних комбінаціях: вік старше 50 років та ожиріння (ІМТ >30) ($p=0,031$); вік старше 50 років та постійний стрес вдома ($p=0,011$); вік старше 50 років та перебування у шлюбі ($p=0,029$); вік старше 50 років з артеріальною гіпертензією (АГ) ($p=0,015$); жіноча стать та перебування у шлюбі ($p=0,019$).

Найвище середнє значення інтенсивності болю спостерігалось у групі пацієнтів з люмбоішіалгією та становило $6,93 \pm 1,74$ бали за ВАШ ($p=0,044$) та $36,2 \pm 17,8$ балів за вісю ВР шкали SF-36 ($p=0,017$), а також з люмбалгією $6,79 \pm 1,78$ за ВАШ ($p=0,046$) та $37,4 \pm 18,3$ балів за вісю ВР шкали SF-36 ($p=0,011$), порівняно з больовими синдромами інших регіонів.

Пацієнти з цервікобрахіалгією та люмбоішіалгією були вищі початкові рі-

вні болю за шкалою DN4 - середня відмінність 0,9 балів ($p=0,0065$) та 0,75 балів, ($p=0,015$) відповідно. 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.

Результати аналізу впливу гострого болю в спині різної локалізації на рівень якості життя пацієнтів за опитувальником SF-36 показали, що рівень фізичного функціонування найбільш страждав при люмбалгіях ($p=0,04$) і люмбоішіалгіях ($p=0,0016$), що, найбільш ймовірно, пов'язано з переважним навантаженням відповідних анатомічних структур при фізичній активності. При цьому ці хворі демонстрували кращі показники загального стану здоров'я та соціального функціонування. Рівень ментального здоров'я страждав найбільше при цервікокраніалгіях ($p=0,000039$) та цервікалгіях ($p=0,00031$) і був тим гірше, чим ближче локус болю знаходився до голови. Крім того, цервікокраніалгія достовірно супроводжувалась розвитком депресивних та тривожних розладів в порівнянні з іншими регіонами локалізації болю ($p=0,0027$).

За результатами нашого дослідження інтенсивність болю в спині та пов'язані з ним ментальні порушення (депресія та тривожність) не залежить від наявності чи відсутності попереднього хронічного болю, але пацієнти із загостренням хронічного болю при зверненні за медичною допомогою характеризуються помітно більшим стражданням фізичного функціонування (середній бал $63,8 \pm 21,3$) за опитувальником SF-36, ніж гострий біль (середній бал $74,4 \pm 19,7$) ($p=0,0035$).

Аналіз зв'язків динаміки больового синдрому на тлі прийому НПЗЗ протягом 10 днів із рівнями прозапальних та протизапальних цитокінів показав, що інтенсивність болю за ВАШ корелювала із рівнями прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 ($IL-1\beta$) ($p = 0,020$) та зі співвідношенням прозапальних та

протизапальних цитокінів крові ІЛ-6/ІЛ-10 ($p = 0,00035$) - зростання рівнів больових відчуттів за шкалою ВАШ супроводжувалось зростанням рівня інтерлейкіну-1 в крові та збільшенням коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10, і навпаки, зменшенню інтенсивності болю відповідало зменшення рівнів ІЛ-1 β та коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10. Це підтверджує значення рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів, а також їх співвідношення в розвитку процесів запалення та болю.

Вперше було виявлено достовірну кореляцію довгострокових показників болю із рівнем цитокінів в крові в перші дні лікування. Динаміка больових відчуттів між 10-им та 90-им днями помірно залежала від значення коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 ($\rho = -0,467$; $p = 0,044$) на 10-ий день лікування та з його динамікою протягом перших 10 днів лікування ($\rho = -0,452$; $p = 0,052$). Вище значення коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 на 10 день лікування та його підвищення протягом перших 10 днів лікування, ймовірно, свідчили про продовження запального процесу та в перспективі супроводжувалася зменшенням болю за ВАШ. Зворотня картина, вірогідно, вказує на переважання незапальних, невропатичних механізмів формування болю та супроводжувалася гіршою відповіддю на НПЗЗ та хронізацією болю в перспективі.

Вперше проаналізований генетичний поліморфізм генів, які забезпечують біотрансформацію НПЗЗ та зумовлюють фармакологічну відповідь на них в популяції мешканців південно-східного регіону України. Вивчення генетичного поліморфізму CYP2C9 у пацієнтів з неспецифічним болем в спині виявило, що для маркера CYP2C9(Arg144Cys) частота генотипу Arg/Arg склала 79,6 %, Arg/Cys – 20,4 %, Cys/Cys – 0 %. Для іншого аналізованого нами маркера CYP2C9(Phe369Leu) частота генотипів склала Phe/Phe - 87,1 % Phe/Leu – у 12,9 % Leu/Leu – 0%. Відхилення від закону Харді – Вайнберга в обох випадках було в межах випадкового рівня, $p = 0,56$ та $p = 0,81$ відповідно (критерій хі-квадрат), що свідчить про відсутність генотипової відмінності досліджуваних за маркерами CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(Phe369Leu) від звичайної популяції.

Гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys) та гетерозиготи за CYP2C9(Pe369Leu), які приймали целекоксиб, 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 та Pe/Leu мали кращу динаміку зменшення інтенсивності болю на 10-ий день лікування, однак ця відмінність не досягла рівня статистичної значущості ($p=0,79$; $p=0,76$ відповідно). Ці дані свідчать про більшу ефективність НПЗЗ у пацієнтів, що мають патерн швидкої дії через повільну метаболізацію НПЗЗ, але одночасно – про наявність більшого ризику виникнення побічних ефектів НПЗЗ, 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, і через це потребують індивідуального підбору лікарського засобу та доз.

На основі отриманих результатів були створені наступні 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.

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

SUMMARY

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

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

The dissertation is devoted to the study of factors influencing the characteristics and course of acute nonspecific back pain of different localization and the effectiveness of its treatment with nonsteroidal anti - inflammatory drugs (NSAIDs), as well as the development of a new personalized treatment - diagnostic approach to patients with acute nonspecific pain. and increases the effectiveness and safety of treatment.

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 personalized approach in acute back pain diagnostics and therapy, considering individual clinical, neurological,

socio-demographic, immunological and genetic features, promises to accelerate treatment optimization for individual patients.

The thesis is based on complex clinical and laboratory studies of 138 patients with acute non-specific dorsalgia of different localization, who were hospitalized in the rehabilitation department of medical unit of SP "Motor Sich" in Zaporozhye in 2016 - 2017. Patients were divided into two groups. The main group consisted of patients with acute back pain: men - 34 (49.3%) and women - 35 (50.7%). The comparison group included patients with exacerbation of chronic back pain: men - 21 (30.4%) and women - 48 (69.6%). The average age of men was 38 ± 15.24 years, women - 42.5 ± 18.6 years. The most common areas of pain in the studied patients were the cervical and lumbar spine. Patients underwent clinical and neurological examination, evaluation by VAS (Visual Analog Scale) and DN-4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions), BAI (Beck Anxiety Inventory) and BDI (Beck Depression Inventory), SF-36 (The Short Form-36), and levels of pro-inflammatory (IL-1 β , IL-6) and anti-inflammatory cytokines were determined in blood by ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), the state of the markers CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) by PCR (polymerase chain reaction) of whole venous blood leukocytes. All patients received treatment with ketorolac 30 mg (1 ml) intramuscularly for the first 2 days, followed by meloxicam 15 mg or celecoxib 200 mg / day orally for 8 days. In order to study the dynamics of the process, patients were re-examined after the initial examination after 10, 30 and 90 days. The obtained data were subject to statistical analysis.

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 initial data analysis found that female patients ($p = 0.037$), patients who had a sedentary job ($p = 0.036$), concomitant arterial hypertension ($p = 0.043$), had a pain of higher intensity according to VAS. We observed worse results of NSAID treatment in patients with arterial hypertension ($p = 0.0053$), depression ($p = 0.22$, $p =$

0.010), elevated body mass index and obesity ($p = 0.04$). A number of factors, such as the patient's age, working conditions, stress at work or at home, smoking, coronary heart disease, diabetes, autoimmune thyroiditis with or without thyroid dysfunction, did not show a significant influence on initial pain intensity and the effectiveness of its NSAID treatment alone, but these factors showed their negative impact on the effectiveness of NSAID treatment in the following combinations: age over 50 years and obesity ($BMI > 30$) ($p = 0,031$); age over 50 years and constant stress at home ($p = 0.011$); age over 50 years and marriage ($p = 0.029$); age over 50 years with arterial hypertension ($p = 0.015$); female gender and marriage ($p = 0.019$).

The highest pain intensity was observed in the group of patients with lumbosciatica and was 6.93 ± 1.74 points by VAS ($p = 0.044$) and 36.2 ± 17.8 points by the BP axis of the SF-36 ($p = 0.017$), and in patients with lumbalgia 6.79 ± 1.78 by VAS ($p = 0.046$) and 37.4 ± 18.3 points by the BP axis of the SF-36 ($p = 0.011$), compared with other pain regions.

Patients with cervicobrachialgia and lumbosciatica had higher baseline pain levels by DN4, with a mean difference of 0.9 points ($p = 0.0065$) and 0.75 points ($p = 0.015$), respectively. Patients with cervicobrachialgia had significantly worse NSAID treatment results on day 10 compared with patients with cervicalgia - a mean difference of 1.3 points by VAS ($p = 0, 0095$) and 0.64 points by DN4 ($p = 0, 04$), which indicates the involvement of neuropathic mechanisms that supposed to be less sensitive to anti-inflammatory drugs.

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 ($p = 0.04$) and lumbosciatica ($p = 0.0016$), which is most likely associated with the predominant load of the corresponding anatomical structures during physical activity. At the same time, these patients showed better indicators of general health and social functioning.

The level of mental health suffered the most in patients with cervicocranialgia ($p = 0.000039$) and cervicalgia ($p = 0.00031$) and decreased more the more cranial pain localization was. In addition, cervicocranialgia was significantly accompanied by the development of depressive and anxiety disorders in comparison with other regions of pain ($p = 0.0027$).

In our study, the intensity of back pain and related mental disorders (depression and anxiety) didn't depend on the presence or absence of previous chronic pain, but patients with exacerbation of chronic pain were characterized by greater physical impairment (average score 63.8 ± 21.3) according to the initial SF-36 questioning than patients with acute back pain (mean score 74.4 ± 19.7) ($p = 0.0035$).

The correlation between the pain dynamics during NSAID treatment for 10 days and the level of pro-inflammatory (interleukin-1, interleukin-6) and anti-inflammatory (interleukin - 10) cytokines was demonstrated. The intensity of pain by VAS correlated with levels of proinflammatory cytokine interleukin-1 ($IL-1\beta$) ($p = 0.020$) and the ratio of proinflammatory and anti-inflammatory blood cytokines $IL-6 / IL-10$ ($p = 0.00035$) - an increase in pain levels by VAS corresponded to an increase in interleukin-1 levels and the $IL-6 / IL-10$ ratio in the blood, and vice versa, a decrease in pain intensity by VAS corresponded to a decrease in $IL-1\beta$ levels and the $IL-6 / IL-10$ ratio. This confirms the role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as their relationship in the development of inflammation and pain.

For the first time, the correlation between long-term prognosis of dorsalgia and the dynamics of blood cytokine levels during the first 10 days of NSAID treatment was found. The dynamics of pain level by VAS between the 10th and 90th days was moderately dependent on the value of the $IL-6 / IL-10$ ratio on the 10th day of treatment ($\rho = -0.467$; $p = 0.044$) and its dynamics during the first 10 days of treatment ($\rho = -0.452$; $p = 0.052$). Higher values of the $IL-6 / IL-10$ ratio on the 10th day of treatment and its increase during the first 10 days of treatment probably indicated the inflammatory process continuation and subsequently were accompanied

by pain level decrease. The reverse picture probably indicated the predominance of non-inflammatory, neuropathic mechanisms of pain formation and was accompanied by a worse response to NSAID treatment and pain chronization.

For the first time, the genetic CYP2C9 polymorphism and frequency of its mutations in the population of people in the south-eastern region of Ukraine was established. This gene provides the biotransformation of NSAIDs and determine the pharmacological response to them.

In our study the frequency of CYP2C9 (Arg144Cys) genotypes were - Arg / Arg - 79.6%, Arg / Cys - 20.4%, Cys / Cys - 0%. For another marker CYP2C9 (Ile369Leu), the frequency of genotypes were: Ile / Ile - 87.1%, Ile / Leu - 12.9%, Leu / Leu - 0%. Deviations of Hardy-Weinberg law in both cases were within the random level, $p = 0.56$ and $p = 0.81$, respectively (chi-square criterion), that indicated the absence of genotypic difference of the markers CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) from the general population.

The superior analgesic effect of celecoxib in patients who carried heterozygous CYP2C9 (Arg144Cys), CYP2C9 (Ile369Leu) alleles was demonstrated. CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) heterozygotes receiving celecoxib showed better rates of pain reduction by VAS compared to homozygotes on day 10 of treatment ($p = 0.044$; $p = 0.043$, respectively). CYP2C9 (Arg144Cys) and CYP2C9 (Ile369Leu) heterozygotes receiving meloxicam showed similar results – they had better dynamics of pain reduction according to VAS on the 10th day of NSAID treatment, but this difference was not statistically significant ($p=0,79$; $p=0,76$, respectively). These data gave us the opportunity to suggest that NSAIDs were more effective in patients with a fast-acting pattern due to slow NSAID metabolism, but at the same time, they 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. Therefore, these patients require individual medicine and dosage selection.

As a result of the research we make some practical recommendations:

1. To use new objective scientifically based approach to the choice of the treatment strategy of a patient with acute dorsalgia, considering the individual socio-demographic, psycho-emotional, immunological and genetic characteristics of the patient, existing comorbid somatic diseases and dangerous drug combinations. This approach allows to choose the optimal method of treatment for a patient and prevent side effects of NSAID, drug resistance and chronization of pain syndrome.
2. To recommend immunological blood tests to determine the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory blood cytokines and their ratio to predict the effects of NSAID treatment and the possibility of chronicity of the process.
3. To recommend a genetic study of CYP2C9 to prevent the development of side effects in some cases, when due to the presence of comorbid pathology and the use of drug combinations there is a risk of slowing the NSAID metabolism due to the involvement of the same enzyme systems.

Keywords

Back pain, dorsalgia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anxiety, depression, interleukin -1, interleukin-6, interleukin-10, CYP2C9 polymorphism.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Маслова ІГ, Михайловська НО, Девіняк ОТ, Слободін ТМ. Індивідуальні особливості пацієнтів з неспецифічним болем в спині, що впливають на динаміку больового синдрому при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами. Укр. вісн. психоневрол. 2020; 28(1):21-25. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
2. Маслова ІГ, Михайловська НО, Слободін ТМ. Поліморфізм СYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами. Львівський клінічний вісник. 2020;1(29):34-38. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
3. Слободин ТН, Маслова ИГ. Патогенез и современный комплексный подходы в лечении болевых синдромов в неврологии. Міжнар неврол журн. 2018;6(100):61-67. *(Дисертантом проведено інформаційний пошук та огляд літератури, аналіз матеріалу, взято участь в написанні).*
4. Маслова ИГ, Слободин ТН, Девиняк ОТ, Мосейко ВВ, Зайченко АВ. Влияние индивидуальных особенностей пациента с болью в спине на назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа. 2018;8(3):407-415. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
5. Маслова ІГ. Вплив емоційних порушень на хронізацію болю в спині. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;(7):67-76.
6. Маслова І.Г. Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині від різної локалізації. Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2019;5(57):35-43.
7. Маслова ІГ, Михайловська НО, Слободін ТМ, Лісяний МІ. Динаміка прозапальних та протизапальних цитокінів плазми крові при лікуванні болю в

спині нестероїдними протизапальними засобами як біомаркер вираженості болю та запального процесу. *ScienceRise: Medical Science*. 2019;6 (33):37-41. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*

Представлення матеріалів дисертації на конференціях

1. Маслова ІГ. Персоналізоване лікування хворих із болем у спині з урахуванням клініко-генетичних кореляцій. Журнал неврології імені Б.М. Маньковського. 2018;6(1):27-28. – тези дод. 1
2. Маслова ІГ. Вибір НПЗЗ для лікування болю в спині на основі результатів фармакогенетичного тестування. В: Матеріали 4-го Національного конгресу «Інсульт та судинно – мозкові захворювання»; 2018 Лист 1-2; Київ; 2018. с. 30-31.
3. Маслова ІГ. Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині різної локалізації. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні питання лікування та реабілітації м'язово-скелетних порушень»; 2019 Трав 23-24; Київ. Київ; 2019. с. 34-35.
4. Науково-практична конференція з міжнародною участю “Сучасні аспекти фармакотерапії захворювань нервової системи” /м. Харків, 14 – 15 березня 2018 року//Маслова І.Г.
5. Науково-практична конференція «Нейросімпозиум» / м.Одеса, 11-13 вересня 2018 року//Маслова І.Г.
6. Науково-практична конференція “Разом задля покращення неврологічного та психічного здоров'я” / м. Запоріжжя. 3 – 4 жовтня 2018 року//Маслова І.Г.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА.....	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП	19
Розділ 1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ З БОЛЕМ В СПИНІ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ.....	28
1.1. Роль соціально-демографічних факторів.....	28
1.2. Роль коморбідної патології.....	29
1.3. Вплив психоемоційних факторів.....	31
1.4. Вплив імунологічних факторів.....	33
1.5. Вплив генетичних факторів.....	36
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	41
2.1. Загальна характеристика хворих.....	41
2.2. Методи дослідження пацієнтів.....	45
2.2.1. Методи клініко-неврологічного дослідження	45
2.2.2. Методи оцінки больового синдрому.....	46
2.2.3. Методи дослідження психоемоційного стану.....	47
2.2.4. Методи оцінки рівню якості життя.....	48
2.2.5. Імунологічні методи дослідження.....	49
2.2.6. Генетичні методи дослідження.....	50
2.2.7. Нейровізуалізаційні методи дослідження	51
2.2.8. Методи статистичної обробки	51

РОЗДІЛ 3. ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ В СПИНІ ТА ФАКТОРИ, ЩО НА НЬОГО ВПЛИВАЮТЬ	53
3.1. Характеристика больового синдрому в залежності від соціально-демографічних факторів та коморбідної патології	53
3.2 . Взаємозв'язок болю в спині та психоемоційного стану пацієнтів.....	58
3.3. Вплив болю в спині на якість життя.....	65
3.4. Зв'язок імунологічного статусу з характеристиками больового синдрому та відповіддю на протизапальну терапію.....	82
3.5. Вплив генетичного поліморфізму генів на тактику лікування та індивідуалізований підхід до пацієнтів з болем в спині.....	90
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	100
ВИСНОВКИ.....	107
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	109
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	110
ДОДАТКИ	123
Додаток А	123
Додаток Б	125
Додаток В	126

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АГ – артеріальна гіпертензія

БЗЗ – біологічний зворотній зв'язок

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІМТ – індекс маси тіла

ІФА – імуноферментний аналіз

ІХС - ішемічна хвороба серця

КТ - комп'ютерна томографія

ЛЗ – лікарський засіб

ЛФК – лікувальна фізкультура

МРТ - магнітно - резонансна томографія

МСЧ АТ «Мотор Січ» - медико – санітарна частина акціонерного товариства «Мотор Січ»

МХД - міжхребцевий диск

НПЗЗ – нестероїдний протизапальний засіб

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

у. о. – умовна одиниця

ЦД - цукровий діабет

ЦОГ-1,2 — циклооксигеназа -1,2

ШКТ – шлунково – кишковий тракт

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 редуцією сигналу від вільної рідини

IL – interleukin - інтерлейкін

IASP - International Association for Study of Pain – Міжнародна асоціація по вивченню болю

MH - Mental Health - психологічне здоров'я

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

ODI - Oswestry Disability Index - індекс інвалідизації Освестрі

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)

ρ - коефіцієнта кореляції Спірмена

p — рівень значущості

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми

Біль в спині – один з найпоширеніших розладів. Він є другою за частотою причиною звернення за медичною допомогою [1]. Близько половини людей працездатного віку протягом життя переносять епізоди неспецифічного болю в спині [2; 3]. У кожного десятого хворого біль стає хронічним [4]. Біль у спині призводить до зменшення фізичної активності, появи психологічних розладів [7], соціальної дезадаптації, ізоляції, зловживання анальгетичними засобами, неминучого зниження якості життя [4; 25]. Також з ним асоційовані великі економічні втрати суспільства і пацієнтів, зумовлені частими госпіталізаціями та тривалою чи тимчасовою втратою працездатності [8].

Про актуальність вивчення болю та його лікування говорить створення багаточислених професійних товариств, серед яких Міжнародна асоціація по вивченню болю International Association for Study of Pain (IASP), видаються спеціалізовані наукові журнали, проводять освітні програми, активно ведеться пошук нових протибольових препаратів. Значний інтерес до цієї проблеми призводить до появи нових відкриттів та досягнень в різних аспектах болю.

Біль в спині є симптомом, а не нозологічною формою, тому при його класифікації використовуються анатомопографічні терміни, які не відображають сутність патологічного процесу, а тільки область, де локалізується біль (цервікалія, торакалія, люмбалгія).

Неспецифічний біль не пов'язаний з запальними, системними, онкологічними та метаболічними розладами та є найбільш поширеною причиною болю в спині. Він 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 [5; 25]. Тобто біль в спині може бути доброякісним скелетно-м'язовим

неспецифічним болем (серед причин якого виділяють м'язово-тонічний, міофасціальний, спонділоартропатичний синдроми), а може бути наслідком компресійної радикулопатії. Причиною компресійної радикулопатії може бути неспецифічне запалення, спричинене реактивними змінами в тканинах, що оточують міжхребцеві диски, в яке залучаються оболонки корінця, що призведе до їх ущільнення та корінцевої компресії без наявності патології дисків, а може виникати на тлі типової протрузії чи кили диска. Протрузія та грижа диску формується під впливом механічних навантажень. Фіброзне кільце диску випинається, в ньому виникають тріщини, а згодом – розрив з випадінням пульпозного ядра, механічним стисненням корінця та приєднанням аутоімунних реакцій до неспецифічних запальних. В зв'язку з нестабільністю хребтового сегменту виникають реактивні зміни у суміжних тілах хребців та суглобах – спонділоартроз, який замикає вадове коло больового синдрому [5].

Визначення патофізіологічних механізмів виникнення болю в спині на основі клініко - параклінічних методів обстеження хворого – головний крок до призначення найбільш ефективною та безпечною терапією та прогнозування перебігу захворювання.

З точки зору нейрофізіології сприйняття болю - дуже складний процес, в якому приймають участь безліч мозкових систем, включаючи сенсорні, вегетативні, моторні, емоційні та когнитивні функції. Відповідна реакція на біль є результатом складної інтегративної діяльності багатьох рівнів нервової системи.

Незважаючи на різні патофізіологічні механізми, що можуть зумовлювати гострий неспецифічний біль в спині, та їх комбінацію, основою його лікування залишаються нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Вони мають протизапальний, анальгезуючий та жарознижуючий ефекти. На практиці ефект протизапальних засобів є варіабельним – від повної неефективності або недостатнього рівня знеболення до появи небажаних побічних реакцій. Досягнення медичної науки та впровадження великої кількості нових

лікарських засобів не знижують актуальність проблеми ефективною та безпечною фармакотерапією. Про актуальність проблеми фармакотерапії свідчать і такі статистичні дані: тільки в США щорічно реєструють понад 2 млн небажаних лікарських реакцій, 100 000 людей помирають через них, зростають економічні збитки [9-13]. І поки ми не відшукали більш безпечною та не менш ефективною альтернативи, пошук способів оптимізації лікування НПЗЗ є проблемою світової значущості [6].

Одним із способів підвищення ефективності та безпеки фармакотерапії є впровадження в клінічну практику технологій так званої персоналізованої медицини. В основу цих технологій покладено індивідуальний підхід до вибору лікарських засобів та режиму їх дозування з урахуванням чинників, що впливають на фармакологічну відповідь у кожного конкретного пацієнта.

На ступінь больового синдрому, його перебіг та ризик його хронізації можуть впливати індивідуальні особливості пацієнта, його емоційний стан, які часто не враховуються при лікуванні та оцінці прогнозу у хворих з неспецифічним болем в спині. Безсумнівний інтерес щодо впливу на ефективність лікування НПЗЗ становлять коморбідні захворювання пацієнта, особливо ті, що можуть впливати на перебіг запального процесу. Зокрема, ожиріння, цукровий діабет, гіпертонічна хвороба, депресія, аутоімунний тиреоїдит є прозапальними станами і, підтримуючи запалення, потенційно можуть впливати на ефективність лікування НПЗЗ. Але результати проведених систематичних оглядів щодо впливу цих станів на перебіг болю в спині є неоднозначними і нерідко взаємовиключають один одного [11-13; 40-55]. Саме тому подальше вивчення причин, які впливають на ступінь сприйняття болю в спині та його перебіг, є актуальним, а їх визначення призведе до покращення прогнозування, вибору оптимальної тактики лікування та попередження можливої хронізації болю в спині.

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 [58-71]. Потенційно ці біомаркери могли б об'єктивізувати наявність болю, його інтенсивність, диференціювати вертеброгенні причини болю від психогенних та вторинних, сприяти вибору лікування та контролю його ефективності, тому їх вивчення у пацієнтів з гострим болем в спині є актуальним.

Різні варіанти фізіологічної відповіді на НПЗЗ можуть бути зумовлені і генетичними факторами. Поліморфізм генів, що відповідають за синтез ключових ферментів, залучених у фармакодинаміку та фармакокінетику НПЗЗ, може стати причиною варіабельності відповідей пацієнтів на лікарську терапію, змінюючи ефективність та профіль токсичності препаратів [14-15]. Такі «генетичні особливості» можуть визначати до 50 % всіх атипичних фармакологічних відповідей [9-10]. Але, незважаючи на велику кількість хворих, яких турбує гострий біль у спині, масове використання НПЗЗ для лікування, а також визнану важливість генетичних чинників у формуванні різних варіантів фізіологічної відповіді на лікарські засоби, інформації про значущість зв'язків поліморфізму гена CYP2C9 та їх практичному значенні у доступній нам літературі недостатньо. Завдяки майбутнім дослідженням клінічна фармакогенетика може надати можливість індивідуалізації вибору лікарського засобу та режиму його дозування на підставі вивчення генотипу конкретного пацієнта.

Таким чином, клінічне ведення пацієнтів з болем в спині залишається актуальною проблемою, що вимагає оптимізації діагностичного та лікувального процесу. Урахування клініко-неврологічних, соціально-демографічних, імунологічних, генетичних чинників в підборі персоналізованого лікування НПЗЗ підвищить ефективність і безпеку лікування хворих із болем у спині.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.
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

Оптимізувати лікування пацієнтів з болем в спині в період загострення з використанням персоніфікованого підходу до вибору лікувальних 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 β , 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

Пацієнти обстежувались за схемою, яка включала:

1. Опитування - початок та тривалість болю, його характеристики, локалізацію та ірадіацію, провокуючі фактори, попереднє лікування, його ефективність, супутні соматичні захворювання, прийом медикаментів, спосіб життя, наявні шкідливості;

2. Клініко-неврологічні та нейропсихологічні обстеження

- Соматичний огляд;

- Неврологічний та вертеброневрологічний огляд;

- Ступінь інтенсивності болю визначався за допомогою шкал та опитувальників для оцінки болю - ВАШ (Візуальна аналогова шкала оцінки болю [16], Опитувальник DN4 (Douleur Neuropathique en 4 Questions) – для оцінки невропатичного компонента болю [17];

- Оцінка психоемоційного стану хворих за допомогою шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [18], шкали тривоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI) [19];

- анкета оцінки якості життя за допомогою шкали - Short Form – 36 (SF-36) [20].

3. Лабораторні дослідження: імунологічні - визначення прозапальних (IL-1 β , IL-6) та протизапальних (IL-10) факторів методом імуноферментного аналізу (ІФА), фармакогенетичні із використанням полімеразно - ланцюгової реакції (ПЛР),

4. Нейровізуалізаційні методи (МРТ, КТ, рентгенографія хребта)

5. Методи статистичного аналізу.

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 населення південно-східного регіону України.

На основі отриманих результатів була обґрунтована можливість більш ефективного та безпечного персоніфікованого лікувально – діагностичного підходу до пацієнтів з гострим неспецифічним болем в спині, що дозволяє покращити результати терапії НПЗЗ, попередити розвиток побічних реакцій та хронізацію больового синдрому.

Практичне значення одержаних результатів

В результаті проведеного дослідження одержані результати, які дають можливість:

1. 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.

2. Показано необхідність враховувати індивідуальні соціально - демографічні, психоемоційні фактори, імунологічні фактори та наявні коморбідні соматичні захворювання для вибору найбільш ефективного та безпечного лікування болю в спині та попередження хронізації процесу.
3. 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 у практичну роботу відділення неврології та реабілітації МСЧ АТ «Мотор Січ», відділень неврології №1 та №3 6-ої міської лікарні м. Запоріжжя, неврологічного відділення Київської міської клінічної лікарні № 9 та кафедри 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 – КТ, МРТ, рентгенографія відділів хребта, консультації суміжних спеціалістів, тощо. 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 II Міжнародній конференції «Досягнення неврології» (м. Київ, 03.04-05.04.2018 р.), науково - практичній конференції «Нейросімпозиум», (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 13 наукових праць (1 з яких - одноосібна), 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, 6 тез доповідей у матеріалах вітчизняних науково - практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Основний текст дисертації викладено на 123 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. Робота ілюстрована 18 таблицями та 24 малюнками, наведено 4 клінічні випадки. Список використаної літератури містить 106 джерел, з яких 14 кирилицею, 92 латиницею.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ХВОРИХ З БОЛЕМ В СПИНІ РІЗНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ

1.1. Вплив соціально - демографічних факторів

Згідно епідеміологічних даних, біль в спині частіше уражує населення працездатного віку від 20 до 50 років, переважно у зв'язку з підвищеними навантаженнями на спину та травмами, при цьому найбільш виражений біль спостерігається у віці 50 - 64 років [21]. Молодий вік є фактором ризику для виникнення болю в грудному відділі хребта [22], що можна пояснити носінням важких рюкзаків або сумок до навчальних закладів та тривалим вимушеним положенням у просторі (за партою, за комп'ютером), травмами, генетично - обумовленими станами (дисплазія сполученої тканини, кіфосколиози та інше) [23]. Частота виникнення болю в спині у підлітків зростає з віком до 18 років, після чого частота болю в спині дорівнює цим показникам у дорослих [24]. Дебют болю в спині у віці 65 років та більше завжди потребує подальшого широкого діагностичного пошуку.

Літературні дані свідчать, що від болю в спині страждають 24% чоловіків та 32% жінок [25]. Тобто жінки страждають від болю в спині частіше у порівнянні з чоловіками [26-29], але чоловіча стать є фактором ризику для виникнення радикулопатій [26; 30].

За даними опитування American Time Use Survey біля 10 років дорослого життя (від 20 до 65 років) людина проводить на роботі, тому важливим є встановлення впливу умов та характеру праці на виникнення болю в спині.

Цікаве дослідження з метааналізом було проведено для льотного екіпажу, що показало вплив високих сил гравітації на виникнення болю в шиї, у той час, як дія загальних льотних годин не виявила впливу на виникнення болю в шиї [31].

Дія загальної вібрації на тіло людини була асоційована з болем в нижній частині спини, показуючи, що професійна група водіїв важкого транспорту — вантажівок, навантажувачів, мають вдвічі більший ризик появи болю у попереку в порівнянні з водіями легкових автомобілів [32-34]. В той же час загальна вібрація не впливала на появу патологічних змін при нейровізуалізаціях хребта в одному систематичному огляді [35].

Дослідженнями доведено, що монотонна робота, підвищені вимоги та стреси на роботі є факторами ризику для розвитку цервікалгій [36], вимушена поза на роботі є прогностично поганим фактором для одужання від цервікалгії та асоційованої цервікобрахіалгії з килою диску [37]. Низька задовільненість роботою, низький рівень підтримки на роботі є факторами ризику для виникнення болю в нижній частині спини [38], у той час як високий рівень напруги на роботі та її монотонність не довели такого зв'язку [39].

Важкий фізичний труд, всупереч розповсюдженій думці, однозначно не довів асоціації з виникненням болю у спині, і результати різних систематичних оглядів з цього приводу взаємовиключають один одного. Доведено, що важка фізична праця є фактором ризику гриж дисків, радикулопатій - ішіалгій [26; 34].

Шкідливі звички, наприклад, паління з будь-яким анамнезом паління є доведеним фактором ризику для болю в нижній частині спини [40] та виникненні радикулярних синдромів [41].

1.2. Вплив коморбідної патології

Пацієнти, що мають хронічні захворювання, такі як: бронхіальна астма, ожиріння, головний біль і цукровий діабет, частіше повідомляють про біль у

спині.

Ожиріння та підвищений індекс маси тіла у підлітків і дорослих асоціюються із болем у нижній частині спини та радикулярними синдромами, а також із більш тривалим періодом одужання, підвищеними рецидивами болю протягом 12 місяців з хронізацією болю [42].

Цукровий діабет є фактором ризику для підвищення інтенсивності болю в ший та нижній частині спини, розвитку радикулопатії з невропатичним болем, схильним до рецидиву та хронізації [43-44]. Всупереч цим даним, масштабне дослідження, що включало більше, ніж 1000 пацієнтів віком від 65 років, показало, що біль у літніх пацієнтів був асоційований із депресивними симптомами та кількістю наявних коморбідних захворювань більше, ніж із самим цукровим діабетом [45]. У цьому ж дослідженні було показано відсутність зв'язку між цукровим діабетом та інтенсивністю болю, а також результатами його лікування.

Цікаві висновки були зроблені щодо артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія (АГ) є доведеним фактором ризику для розвитку радикулопатій та невропатичного болю [44]. Нормалізація артеріального тиску у пацієнтів з АГ та неспецифічним болем у спині не призводили до зменшення інтенсивності болю в спині та ніяк не впливали на процес лікування [46]. І навпаки, результати досліджень для болю в спині відповідають теорії «анальгезуючої дії» гіпертонії – підвищення артеріального тиску передбачає зменшення больової чутливості [47-50]. Цей феномен пояснюють можливою модифікованою реактивністю барорефлексу в людей, які страждають на АГ. Однак, інші дослідження показали, що нормотензивні особи з родичами першої лінії спорідненості, що страждають на АГ, демонстрували меншу чутливість до ішемії та експериментального болю у порівнянні з особами без сімейного анамнезу гіпертонії, а гіпалгезія у нормотензивних пацієнтів може бути раннім предиктором артеріальної гіпертензії [49-50]. Дослідження епідеміологічного характеру засвідчили, що у людей із гіпертонічною хворобою інтенсивність

скелетно - м'язового болю знижується на 60% у порівнянні із «нормотензивними» пацієнтами [47-48].

Згідно дослідження, одним із найчастіших коморбідних захворювань у людей з хронічним болем у спині є ішемічна хвороба серця, яка зустрічається в 58,1% випадків хронічних дорсалгій [83]. Тому вивчення впливу цієї коморбідності є дуже актуальним.

Дисбаланс гормонів щитоподібної залози впливає на багато фізіологічних систем, які можуть викликати біль, порушення опорно - рухового апарату, когнітивні та емоційні порушення, запалення, пошкодження центральних та периферичних нервових волокон. В дослідженні пацієнтів з розладами функції щитоподібної залози про хронічний біль в спині повідомили близько 63,1% (163/258) жінок і 44,2% (23/52) чоловіків [84]. В іншому пілотному дослідженні жінки, які страждають хронічним болем в спині принаймні протягом 6 місяців попросили повідомити, чи була в анамнезі патологія щитоподібної залози: 38 з 200 жінок (19%) повідомили про ту чи іншу патологію щитоподібної залози (Центр болю, Salvatore Maugeri Clinic, Павія, Італія). Цікаво, що чіткої кореляції між наявністю болю та рівня гормонів щитоподібної залози не було, і біль спостерігався при всіх гормональних станах - еутиреоїдному, гіпо- та гіпертиреоїдному [84]. Наявність таких даних свідчать про значну залежність між болем та функцією щитоподібної залози та спонукали нас до більш детального аналізу.

1.3.Вплив психоемоційних факторів

Роль емоційного стану, наявність тривоги та депресії при виникненні болю в спині різної локалізації була доведена у багатьох дослідженнях [51-52]. З іншого боку, біль може бути фактором оголення тривоги та депресії.

Всупереч розповсюдженій думці, саме психологічні чинники, а не важкі фізичні навантаження, є більш впливовими факторами ризику виникнення болю в спині [36-38].

У великому дослідженні з участю близько 4000 жінок показано, що жінки, які відчувають великі або надмірні стресові навантаження, в 1,8 разів частіше мали непостійний біль у спині та в 1,6 разів частіше повідомляли про постійний біль у спині у порівнянні з жінками, що відчували невеликий вплив стресу [36].

Стреси на роботі, підвищені вимоги на роботі є факторами ризику для цервікалгій [36; 38]; низький рівень ментального здоров'я є фактором ризику для торакалгій [35]; депресія [54], низька задоволеність роботою, низький рівень підтримки на роботі [36] — фактори ризику для люмбалгій.

Біль викликає негативні емоції, хронічний біль викликає депресію, а депресія, у свою чергу, посилює біль і сприяє його хронізації.

За даними літератури, люди, що мають хронічний біль, мають втричі більшу схильність до розвитку психічних симптомів — розладів настрою та тривоги. Пацієнти з депресією мають в три рази більший середній ризик розвитку хронічного болю. Деякі дослідження припускають, що якщо лікарі будуть тестувати усіх пацієнтів із болем на наявність депресії, то у них буде можливість виявити 60% наявної депресії, що не була діагностована раніше [54].

Не тільки ментальні розлади, але й переднастрій, очікування пацієнта, його мотивація, можуть впливати на біль в спині та на процес його лікування. Дослідження показали, що пацієнти з гострим або підгострим болем, що мали негативний переднастрій на рахунок їх одужання були вдвічі більш схильними до трансформації в хронічний біль та вдвічі частіше втрачали працездатність, аніж ті, хто мав позитивні очікування [55]. Поганим прогностичним фактором для одужання є високий початковий рівень болю та його катастрофізація [56].

Біль уповільнює одужання від депресії, а депресія сприяє поганій курабельності болю. Наприклад, через депресію багато пацієнтів припиняють реабілітаційні програми. Депресія та біль взаємопотенціюють один одного, призводять до змін функцій мозку та поведінки хворого. Депресія неминучо веде до ізоляції, яка, в свою чергу, ускладнює депресію. Крім того, біль

викликає страх рухів, а дефіцит рухів створює умови для продовження болю. Тому для розриву цього замкнутого патологічного кола лікування депресії та болю мають відбуватися одночасно.

1.4. Вплив імунологічних факторів.

Відомо, що різні потенційні тригери болю в спині провокують однакову клінічну маніфестацію, тому клінічний огляд є важливим, але не завжди діагностичним. Морфологічні зміни хребта за даними нейровізуалізаційних методів не завжди корелюють з наявністю та вираженістю больового синдрому. Саме тому пошук точної причини болю в спині є складним завданням навіть для спеціаліста в цій області. Через це зусилля науковців спрямовані на пошуки біомаркерів - спеціальних біологічних характеристик, що можуть бути використані для встановлення наявності хвороби на початкових стадіях, диференціювання вертеброгенних причин дорсалгії від психогенних та вторинних, вибору найбільш специфічного лікування та контролю його ефективності [57].

Неадекватні біомеханічні навантаження, механічна травматизація, генетична схильність, інфекції, паління, дефіцитне харчування, вік [57-63] — все це сприяє зневодненню дисків - втраті сигналу від води на T2 - зважених режимах МРТ, які позначаються як “чорні диски”, разом із деяким ступенем запалення та випинанням або екструзією пульпозного ядра, а також запаленню фасеткових суглобів, ураженню хребців та інше. Але, незалежно від ініціюючого фактору, дегенерація міжхребцевого диску опосередкована аномальною продукцією прозапальних цитокінів, що виробляються клітинами диску — пульпозного ядра та фіброзного кільця, а також макрофагами, Т-клітинами, нейтрофілами [64-66]. Прозапальні цитокіни, що секретуються при дегенераціях міжхребцевих дисків, включають TNF, IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-17, IL-8, IL-2, IL-4, IL-10 та цілий ряд хемокінів. Вони запускають повторні цикли запальної стимуляції та дегенерації (див. мал.1.1).



Малюнок 1.1. Патогенез дегенеративних змін хребта [57]

Активація інфільтрації диску імунними клітинами, разом із компресією нерву, неоваскуляризацією, вrostанням нервових волокон у диск, сенситизацією нервових закінчень та модуляцією активності больових каналів міжхребцевого ганглію - все це вносить свій вклад в формування болю через механізми, що викликані або опосередковані запаленням. І якщо запалення є основним механізмом формування болю в спині, то визначення прозапальних цитокінів в крові може служити молекулярним біомаркером патологічного процесу, що асоційований із дегенерацією диску, грижою диску та болем в спині.

Цитокіни – це загальна назва, що включає лімфокіни (цитокіни, що виробляються лімфоцитами), монокіни (цитокіни, що виробляються моноцитами), хемокіни (цитокіни із хемотактичною активністю) та інтерлейкіни (цитокіни, що виробляються лейкоцитами та діють на інші лейкоцити). Цитокіни можуть впливати на клітини, що їх секретують (аутокринна дія), на сусідні клітини (паракринна дія), або на клітини, що знаходяться на відстані (ендокринна дія). Цитокіни бувають прозапальні та протизапальні, та регулятори клітинного і гуморального імунітету, що мають власні ефекторні функції (протівірусні, цитотоксичні). Одні й ті самі цитокіни

можуть вироблятися різними клітинними популяціями, а один цитокін може впливати на декілька різних типів клітин (плейотропія), а схожі функції можуть бути стимульовані різними цитокинами. Вони часто виробляються каскадом — один цитокін стимулює цільові клітини виробляти додаткові цитокини. Цитокини можуть діяти синергійно або антагоністично.

Цитокини продукуються багатьма клітинними популяціями, але головним виробником є Т-хелпери та макрофаги. Також цитокини можуть вироблятися в периферичних нервах протягом фізіологічних та патологічних процесів макрофагами, тучними клітинами, ендотеліоцитами та шванівськими клітинами. Збираючись навколо пошкодження периферичного нерву, макрофаги та шванівські клітини секретують цитокини та специфічні фактори росту, що необхідні для регенерації нерву. Локальна іригация запаленням спинального вузла не тільки стимулює секрецію прозапальних цитокінів, але й зменшує кількість протизапальних [58]. Цитокини також можуть бути синтезовані та виділені з пульпозного ядра диску, хребетного стовпа [59], спинального ганглія [57]. Більш того, цитокини можуть бути транспортовані ретроградно з периферії через аксональні та неаксональні механізми до спинального ганглію та заднього рогу, де вони можуть справляти глибинний ефект на нейрональну активність і саме тому робити свій внесок в етіологію різних патологічних больових станів [60-61].

Є докази залучення певних цитокінів або хемокінів не тільки в процес ініціації, але також підтримання патологічного болю, активуючи ноцицептивні сенсорні нейрони. Деякі запальні цитокини також залучені в індуковану центральну сенситизацію, що індукована травмою або запаленням нерву, та пов'язані з розвитком контралатеральної гіпералгезії / алодинії [61].

Зростаюча кількість літератури припускає можливість визначення цих запальних медіаторів в крові пацієнтів з дорсалгіями.

Дані численних досліджень показують кореляцію інтенсивності болю в спині, дисфункції хребта та пов'язаної з цим непрацездатності з рівнем цитокінів TNF- α , IL-6, IL-1 β в плазмі крові [57-59; 67]. Ці маркери були ідентифіковані як можливі регулятори різних аспектів гострого та хронічного болю в спині. TNF- α , IL-1 β та IL-6 є прозапальними цитокінами, які приймають участь у механізмах дегенерації диску, а також є встановленими медіаторами ноцицепції [60; 68-69]. IL-6 забезпечує гострофазову відповідь на травматизацію тканини шляхом ініціації диференціації моноцитів до макрофагів та активації дозрівання лімфоцитів [70]. TNF- α є цитокіном, що може стимулювати запальні відповіді, набряк нерву та нейропатичний біль, а також запускати клітинний апоптоз через цитотоксичний ефект [60].

Навпроти, протизапальні маркери, такі як IL-4 та IL-10, що продукуються активованими макрофагами та моноцитами та пригнічують синтез прозапальних цитокінів, мають зворотню кореляцію з інтенсивністю болю. Цей факт має означати наявність анальгетичного ефекту протизапальних цитокінів, що також може корелювати з більш сприятливим прогнозом та кращою відповіддю на лікування [58-60].

Потенційні діагностичні значення цитокінів плазми крові не обмежуються кількісними характеристиками болю. Деякі дослідження показують кореляцію рівня цитокінів з наявністю структурних уражень, таких як радикулопатії та грижі дисків [61-65]. Також є спостереження, що профіль сироваткових цитокінів у пацієнтів із різними дорсалгіями потенційно можуть використовуватися для прогнозування хронізації процесу та вибору найкращої тактики лікування [58-59; 65-71]. Наприклад, Schistad et al. знайшли, що рівні IL-6 корелюють із гіршою відповіддю на лікування у пацієнтів з радикулопатіями, виходячи із оцінювання за шкалами VAS та ODI [71]. IL-4 та IL-10 можуть корелювати з більш сприятливим прогнозом та кращою відповіддю на лікування [58-59].

1.5. Вплив генетичних факторів

В останні часи з'являється все більше досліджень, метою яких є відходження від емпіричного підходу до призначення НПЗЗ та пошук об'єктивних критеріїв вибору. Суттєві коливання чутливості пацієнтів до різних НПЗЗ призвели до такого поняття як «відповідальники» та «невідповідальники» на лікування НПЗЗ. Приблизно 50% пацієнтів не відповідають на прийом першого НПЗЗ, 25% - на прийом другого і 10% на третій НПЗЗ [85-86].

Стало відомим, що генетичні фактори можуть формувати різні варіанти фізіологічної відповіді на лікування НПЗЗ. Поліморфізм генів призводить до синтезу ферментів із зміненою активністю, що може впливати на фармакокінетику або фармакодинаміку препарата, змінюючи їх ефективність та профіль токсичності. Такі “генетичні особливості” можуть визначати до 50% всіх атипових фармакологічних відповідей — від повної неефективності лікарських засобів до появи небажаних реакцій [9-10].

Генетичні поліморфізми були описані для всіх етапів фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів - абсорбції в ШКТ, метаболізму різними печінковими ферментами, елімінації мембранними транспортерами, а також змінення фармакологічної активності взаємодії із фармакологічними мішенями.

Дослідження останніх років показують найбільш значущі зв'язки поліморфізму гена CYP2C9, що кодує основний фермент біотрансформації НПЗЗ в печінці [87-88].

Цитохром P450C9 приймає участь в метаболізмі багатьох лікарських засобів: не тільки НПЗЗ, а й варфарину, бета - блокаторів, діуретика торасемід, блокаторів кальцієвих каналів та блокаторів рецепторів ангіотензину, статинів (ловастатин і флувастатин), числених пероральних цукрознижувальних, психотропних препаратів. У деяких людей активність ферменту може відрізнятися від такої в загальній популяції, що пов'язано з поліморфізмом гену CYP2C9. Існують мутантні алелі CYP2C9*2 і CYP2C9*3, при яких активність ферменту

знижена, що призводить до значного уповільнення метаболізму вказаних препаратів, підвищення ризику побічних ефектів, передозуванню ліками.

При виявленні алеля CYP2C9*1, що є нормою, метаболізм вказаних препаратів не порушений, вони мають достатню ефективність, а частота побічних явищ – на загально популяційному рівні. Алель CYP2C9*2 (Arg144Cys) характеризується заміною тиміну на цитозин в положенні 430 (430C>T), що призводить до заміни амінокислоти аргініну на цистеїн в положенні 144. Алель CYP2C9*3 (Phe359Leu) відрізняється заміною цитозину на аденін в положенні 1075 (1075A>C), що призводить до заміни амінокислоти ізолейцину на лейцин в положенні 359. Наявність таких мутантних алелів підвищує ризик небажаних явищ, таких як шлунково - кишкових кровотеч, що потребує корекції доз в бік їх зменшення.

Пацієнти с двома мутантними алелями гену CYP2C9 мають назву «слабкі метаболайзери», що зумовлює високі рівні концентрації препарату в плазмі при призначенні стандартних доз. Наприклад, у відношенні до целекоксибу US Food and Drug Administration (FDA) рекомендує починати лікування з половинної від мінімальної дози тим пацієнта, генотип яких не встановлений, або вони є носіями двох мутантних алелей CYP2C9*3/*3, або тим, хто раніше мав побічні ефекти при використанні препаратів, що метаболізуються цими ж ферментами (наприклад, варфарину, фенітоїну) [89; 90] (див. табл.1.1)

Таблиця 1.1

Вплив генетичного поліморфізму CYP2C9 на фармакокінетику НПЗЗ [75-76]

Лікарський засіб	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Целекоксиб	Не впливає	Значно знижує кліренс (на 32% для гетерозигот та 76% для гомозигот)
Диклофенак	Не впливає	незначно знижує кліренс (на 5-15%)

Продовження таблиці 1.1

Лікарський засіб	CYP2C9*2	CYP2C9*3
Ібупрофен	незначно знижує кліренс (на 4-16%) CYP2C8*2, *4 знижує кліренс	Значно знижує кліренс (на 35% для гетерозигот та 83% для гомозигот) та для CYP2C8*3
Флурбіпрофен	Не впливає	Значно знижує кліренс (на 50%)
Лорноксикам	Немає даних	Значно знижує кліренс (на 40%)
Піроксикам	Значно знижує кліренс (на 65%)	Значно знижує кліренс (на 65%)
Теноксикам	Значно знижує кліренс (на 30%)	Значно знижує кліренс (на 45%)
Напроксен	Немає даних	Не впливає

Етнічні розбіжності в розподілі алелей CYP2C9*2 та CYP2C9*3 в різних популяціях все більше займають увагу дослідників в останні часи. Наприклад, в японському та ізраїльському населенні на основі ДНК - тестування 147 японських та 388 ізраїльських донорів (100 євреїв ашкеназі, 99 йеменських євреїв, 100 мароканських євреїв і 89 лівійських євреїв) показано, що CYP2C9*2 [Arg144Cys (416 C> T), екзон 3] генотип був відсутній у японців (1/0) (OR 0,02), а його частота була значною у лівійських євреїв (0,677 / 0,303) (OR 2,13, 95% ДІ 1,07–4,24) у порівнянні з євреями ашкеназі (0,83 / 0,17), йеменськими євреями (0,899 / 0,101) та мароканськими євреями (0,81 / 0,19). Частота генотипу CYP2C9*3 [Phe359Leu (1061 A> C), екзону 7] була значно нижче у японців (0,986 / 0,014) (OR 0,08) та вище – у лівійських євреїв (0,652 / 0,348) (OR 3,03, 95% ДІ 1,5–6,1) і мароканських євреїв (0,77 / 0,23) (OR 1,69, 95% ДІ 0,62–3,48) у порівнянні з євреями ашкеназі (0,85 / 0,15) та йеменськими євреями (0,849 / 0,151). Таким чином, варіанти CYP2C9*2

(Arg144Cys) та CYP2C9*3 (Le359Leu) були рідкими в японській популяції та показали різні частоти в чотирьох розглянутих єврейських етнічних групах [91]. Щодо розповсюдженості патологічних генів CYP2C9 в українській популяції наразі даних немає.

Суперечливі дані щодо впливу вищенаведених факторів на характеристики гострого болю в спині та його перебіг на фоні лікування НПЗЗ стали предметом нашої зацікавленості та спонукали нас на проведення власного дослідження працівників підприємства АТ «Мотор-Січ» м. Запоріжжя, для яких біль в спині є однією з найчастіших причин звернення за медичною допомогою та тимчасової непрацездатності, що неминуче призводить до економічних втрат підприємства.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих

Для клінічного дослідження проведено відбір 138 хворих із гострим неспецифічним болем у 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 больовий синдром в спині специфічної запальної природи, пухлинного, травматичного походження, ревматологічні захворювання, зокрема, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, псоріатичний спонділоартрит, хвороба Бехтерева, подагра, клінічно-значущі стенози хребтового каналу, ознаки гострого корінцевого синдрому, що мали покази до оперативного втручання, виразкова хвороба органів шлунково – кишкового тракту (ШКТ) в стадії загострення, віддзеркалений вісцеральний біль, інша клінічно значуща соматична патологія, що, 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 - 24,6% (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.

Найчастіше 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%, $p=0,036$) (див. табл.2.1 – 2.2, мал.2.1).

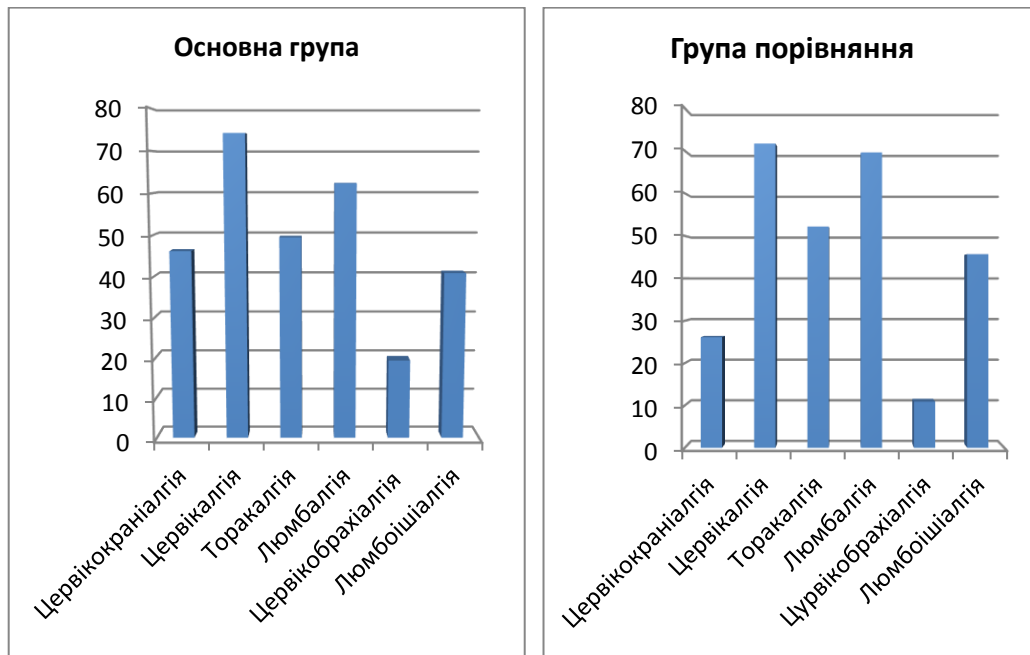
Таблиця 2.1

Характеристика груп обстежених (n=138)

Показники		Основна група, осіб	Група порівняння, осіб
Стать	Жіноча	35	48
	Чоловіча	34	21
Вага, кг		$76 \pm 21,82$	$80 \pm 18,24$
Вік, роки		$48 \pm 5,24$	$50 \pm 3,47$
ІМТ		25 ± 6	26 ± 8
Локалізація больового синдрому	Цервікалгія	51	49
	Цервікокраніалгія	32	18
	Цервікобрахіалгія	13	7

Продовження табл. 2.1

Показники	Основна група, осіб	Група порівняння, осіб
Торакалгія	34	36
Люмбалгія	43	48
Люмбоішіалгія	28	31



Малюнок 2.1. Розподіл пацієнтів основної групи та групи порівняння за рівнями ураження, %

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнтів основної та групи порівняння за рівнями ураження, %*

Рівень ураження	Основна група	Група порівняння	Статистична значущість, p
цервікалгія	74,2	71,7	0,92
цервікокраніалгія	46,2	26,1	0,036
цервікобрахіалгія	19,4	10,9	0,31
торакалгія	49,5	52,2	0,90
люмбалгія	62,4	69,6	0,52
люмбоішіалгія	40,9	45,7	0,72

*У зв'язку з тим, що у більшості пацієнтів спостерігали полізональне ураження, кожен пацієнт може входити одночасно у декілька категорій за рівнем

ураження. Тому наведені відсотки разом складають більше ніж 100%.

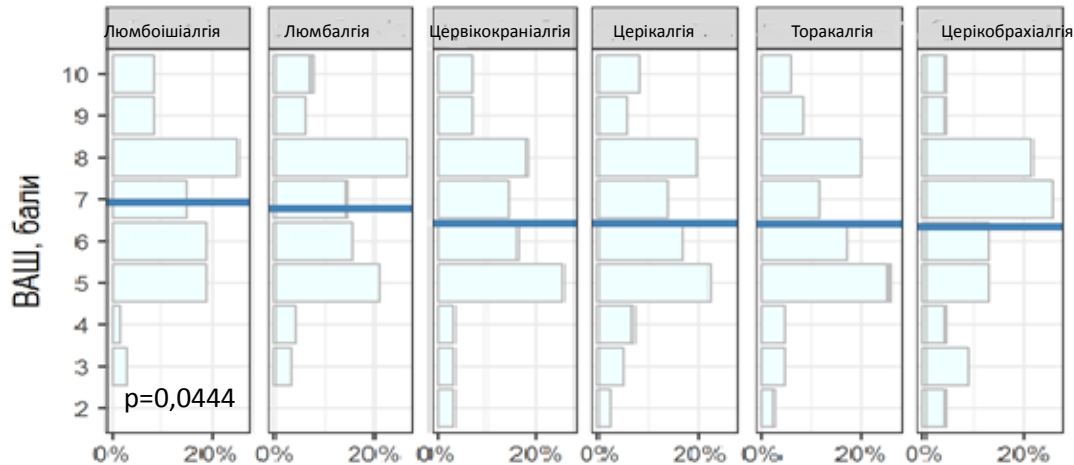
Оскільки відмінності між основною і групою порівняння у розподілі пацієнтів за рівнями ураження є незначними, наведені результати виправдовують об'єднання даних цих груп з метою вивчення залежності показників інтенсивності болю в спині та якості життя пацієнтів від рівнів ураження (див. табл.2.3)

Таблиця 2.3

Середня інтенсивність больового синдрому у пацієнтів з болем в спині різної локалізації основної групи та групи порівняння за шкалою ВАШ

Локалізація больового синдрому	Оцінка рівню болю за шкалою ВАШ у пацієнтів основної групи, бали	Оцінка рівню болю за шкалою ВАШ у пацієнтів групи порівняння, бали	Статистична значущість, p
Цервікалгія	6,43±1,95	6,86±1,80	p=0,23
Цервікокраніалгія	6,44±1,97	6,62±1,89	p=0,63
Цервікобрахіалгія	6,35±2,01	6,59±1,90	p=0,73
Торакалгія	6,41±1,94	6,68±1,90	p=0,48
Люмбалгія	6,79±1,78	6,10±2,09	p=0,059
Люмбоішіалгія	6,93±1,74	6,26±2,00	p=0,044

Найвище середнє значення інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою спостерігалось у групі пацієнтів з люмбоішіалгією та становило 6,93±1,74 бали. Відмінність цієї групи від інших за показником ВАШ є статистично значущою (p=0,044). Дещо меншою середньою інтенсивністю болю характеризувалась група пацієнтів з люмбалгією (6,79±1,78), тоді як інші рівні ураження характеризувались однаковими середніми показниками інтенсивності болю (див. мал.2.2).



Малюнок 2.2. Розподіл пацієнтів за інтенсивністю болю (візуальна аналогова шкала) при різних рівнях больового 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 β , IL-6) та протизапальних (IL-10) цитокінів в динаміці на 1-ий та 10-ий дні лікування, а також на 30-ий та 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(He369Leu) було визначено для 93 пацієнтів.

2.2. Методи дослідження пацієнтів

2.2.1. Методи дослідження клініко-неврологічного стану пацієнтів

Клініко-неврологічне обстеження пацієнтів з болем в спині включало:

- вивчення скарг – характер болю, його локалізація, його зміни протягом доби, зв'язок із фізичним навантаженням, положенням тіла, ходом та інші, методи знеболення;

- анамнезу - тривалість, наявність періодів ремісії, можливі етіологічні та провокуючі фактори;
- вивчення способу життя, сімейний стан, освіта, інтелектуальна чи фізична робота, наявність стресів на роботі чи вдома, виявлення шкідливостей - паління, зловживання алкоголем;
- наявність соматичної патології – артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, аутоімунний тиреоїдит з порушенням або без порушення функції щитоподібної залози, ожиріння, цукровий діабет;
- неврологічний та вертебрологічний огляд включав стандартні методи – огляд спини, тазу, кінцівок, суглобів; обстеження активних та пасивних рухів; функціональні проби (Ласега, Нері); пальпація остистих відростків, паравертебральних м'язів, крижово - клубових зчленувань, больових точок Вале, неврологічний огляд (функція черепно-мозкових нервів, м'язовий тонус та сила в кінцівках, глибокі рефлекси, чутливість, координація);
- загальний аналіз крові та сечі, визначення рівня глюкози в крові, біохімічний аналіз крові;
- додаткові методи дослідження та консультації суміжних спеціалістів за необхідністю.

2.2.2. Методи оцінки больового синдрому

У вертебрології велике значення має вивчення такого суб'єктивного симптому, як біль. При визначенні критеріїв позитивного результату лікування болю в спині більшість спеціалістів сходяться на думці, що його визначає саме полегшення болю [92]. Більш того, більшість пацієнтів очікують від проведеної терапії саме значного або повного позбавлення від болю [93].

Вимірювання тяжкості (інтенсивності, сили) болю відрізняється від вимірювання впливу болю на самопочуття в цілому. Якщо тяжкість болю залежить від того, наскільки людина страждає, то вплив болю - більш комплексне поняття, що відображає змінене болем психічний стан і вплив болю на якість життя людини в цілому [94; 95].

Найбільш проста, зручна і широко використовувана в повсякденній практиці шкала, що дозволяє оцінити тяжкість болю, - візуальна аналогова шкала болю (ВАШ, Visual analog scale - VAS). ВАШ являє собою відрізок прямої довжиною 10 см. Пацієнту пропонується зробити на ньому відмітку, що відповідає інтенсивності випробовуваної їм болю. Початкова точка відрізка позначає відсутність болю - 0, нестерпному болю відповідає кінець відрізка - 10. Відстань між лівим кінцем відрізка і зробленої відміткою вимірюється в мм [16].

Для виявлення невропатичного компонента в структурі больового синдрому ми використовували опитувальник для діагностики невропатичного болю Douleur Neuropathique - 4 (DN4), що складається з 4 частин (10 питань), 2 з яких (7 питань) стосуються суб'єктивних відчуттів пацієнта, та двох частин (3 питання) - тестів, що проводить лікар за допомогою голки та пензлика. При відповіді «так» на 4 або більше питань, діагноз «невропатичний біль» є вірогідним у 86% випадків [17; 101].

2.2.3. Методи дослідження психоемоційного стану пацієнтів

Оцінка психоемоційного стану хворих проводилася за допомогою шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory, BDI) [18; 96-98] – найпоширеніша скринінгова шкала для самооцінки наявності та ступеня тяжкості депресії, проста у використанні. Шкала складається із 21 пункта, в кожному з яких можна вибрати найбільш відповідні для себе ствердження із представлених чотирьох варіантів, які оцінюються балами від 0 до 3.

Результати тесту інтерпретуються наступним чином:

0 – 9 балів – варіації, які вважаються за нормою;

10 – 15 балів – легка депресія;

16 – 19 балів – помірна депресія;

20 – 29 балів – виражена депресія;

29 – 63 балів – важка депресія.

Рівень тривоги ми оцінювали за допомогою шкали тривоги Бека (Beck Anxiety Inventory, BAI) [19; 97] – опитувальника, що складається із 21 категорії симптомів та скарг, складених аналогічно BDI.

Результати тесту інтерпретуються наступним чином:

- 0 – 7 балів – мінімальна тривога,;
- 8 – 15 балів – легка тривога;
- 16 – 25 балів – помірна тривога;
- 25 – 63 балів – важка тривога.

2.2.4. Методи оцінки рівню якості життя пацієнтів

Для оцінки ступеня порушення життєдіяльності, обумовленого патологією хребта, в світі найбільш широко застосовується анкета якості життя Освестрі Oswestry Disability Index (ODI) [94]. Але, враховуючи мету та задачі даної роботи, а саме - вивчення впливу різних факторів на біль та якість життя пацієнтів, найбільш відповідною до наших потреб, за нашою думкою, став опитувальник The Short Form-36 (SF-36).

SF-36 відрізняється специфічністю, точністю, чутливістю питань [20]. Існує багатий досвід застосування її в великих групах пацієнтів. SF-36 має також переваги в «нормальності» розподілу (середнє, стандартне відхилення) на дуже великих і різноманітних серіях. Оцінка якості життя за допомогою опитувальника SF -36 дозволяє проводити оцінку якості життя при будь-яких захворюваннях [98].

Структура опитувальника у вигляді 8 шкал (більш висока оцінка позначає більш високий рівень):

- фізичне функціонування (Physical Functioning — PF);
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role - Physical Functioning — RP);
- інтенсивність болю (Bodily Pain — BP);
- загальний стан здоров'я (General Health — GH);
- життєва активність (Vitality — VT);

- соціальне функціонування (Social Functioning — SF);
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional — RE);
- психічне здоров'я (Mental Health — MH).

Шкали групуються в два показники: PH («фізичний компонент здоров'я») та MH («психологічний компонент здоров'я»):

1. фізичний компонент здоров'я (Physical health — PH) складається:

- фізичне функціонування (PF);
- рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (RP);
- інтенсивність болю (BP);
- загальний стан здоров'я (GH).

2. Психологічний компонент здоров'я (Mental Health — MH) складається з:

- психічного здоров'я (MH);
- рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (RE);
- соціальне функціонування (SF);
- життєва активність (VT).

2.2.5. Імунологічні методи дослідження

Імунологічний аналіз крові

Ми визначали рівень прозапальних - інтерлейкін -1β (IL - 1β), інтерлейкін -6 (IL - 6) та протизапальних цитокінів - інтерлейкін -10 (IL - 6) крові методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів фірми «Вектор Бест» в клінічній лабораторії ДУ «Інституту нейрохірургії імені академіка А.П. Ромоданова НАМН України». Показники виражали в умовних одиницях (у. о.).

Метод визначення концентрації інтерлейкінів у сироватці крові складається з 3 стадій твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно- і поліклональних антитіл до інтерлейкінів.

На першій стадії аналізу досліджувані та контрольні зразки інкубували в лунках з іммобілізованими моноклональними антитілами. Інтерлейкін, який міститься у зразках, зв'язується з іммобілізованими антитілами.

На другій стадії зв'язаний інтерлейкін при інкубації взаємодіє з кон'югатом №1 (поліклональні антитіла до інтерлейкінів людини з біотином).

Зв'язаний кон'югат №1 на третій стадії взаємодіє при інкубації з кон'югатом №2 (стрептавідин з пероксидазою хрому).

Кількість зв'язаного кон'югату №2 визначали кольоровою реакцією, використовуючи субстрат пероксидази хрому – перекис водню і хромогену – тетраметилбензидину. Інтенсивність жовтого забарвлення пропорційна концентрації інтерлейкіну, який міститься у зразках. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі каліброваного графіку розраховується концентрація інтерлейкінів у зразках, які досліджуються.

Діапазон рівня ІЛ-1 β у сироватці крові, який визначали за допомогою наборів реагентів фірми “Вектор Бест”, становив 0 - 11 пг/мл, середнє значення – 1,6 пг/мл; діапазон рівня ІЛ-6 у сироватці крові становив 0 - 10 пг/мл, середнє значення – 2,0 пг/мл; діапазон рівня ІЛ-10 у сироватці крові становив 0 – 31 пг/мл, середнє значення – 5,0 пг/мл.

2.2.6. Генетичні методи дослідження

Генетичний аналіз ДНК із використанням цільної венозної крові за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) за допомогою наборів «SNP-експрес» в лабораторії Епігенетики інституту геронтології НАМНУ імені Д. Ф. Чеботарьова, м. Київ.

Система «SNP-експрес» являє собою комплект реагентів для виявлення мутацій (поліморфізмів) в геномі людини. Аналізу підлягають геномна ДНК людини, що виділена з лейкоцитів цільної венозної крові за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров». За зразком виділеної ДНК паралельно проводиться дві реакції ампліфікації – з двома парами алель-специфічних праймерів.

Результати аналізу дозволяють надати три типи заключень:

гомозигота за алелю 1; гетерозигота; гомозигота за алелю 2.

Алель 1 – алель, що вказана до позиції заміни,

Алель 2 – алель, що вказана після позиції заміни.

2.2.7. Нейровізуалізаційні методи дослідження

Ми оцінювали наявність дегенеративно-дистрофічних змін хребта та наявність протрузій, гриж дисків та стенозів каналу хребта за допомогою таких методів як:

- комп'ютерна томографія (КТ) або рентгенографія окремих відділів хребта, що проводилися на базі МСЧ АТ «Мотор-Січ»;

- магнітно - резонансна томографія (МРТ) окремих відділів хребта проводилась 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).

2.2.8. Методи статистичної обробки

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.

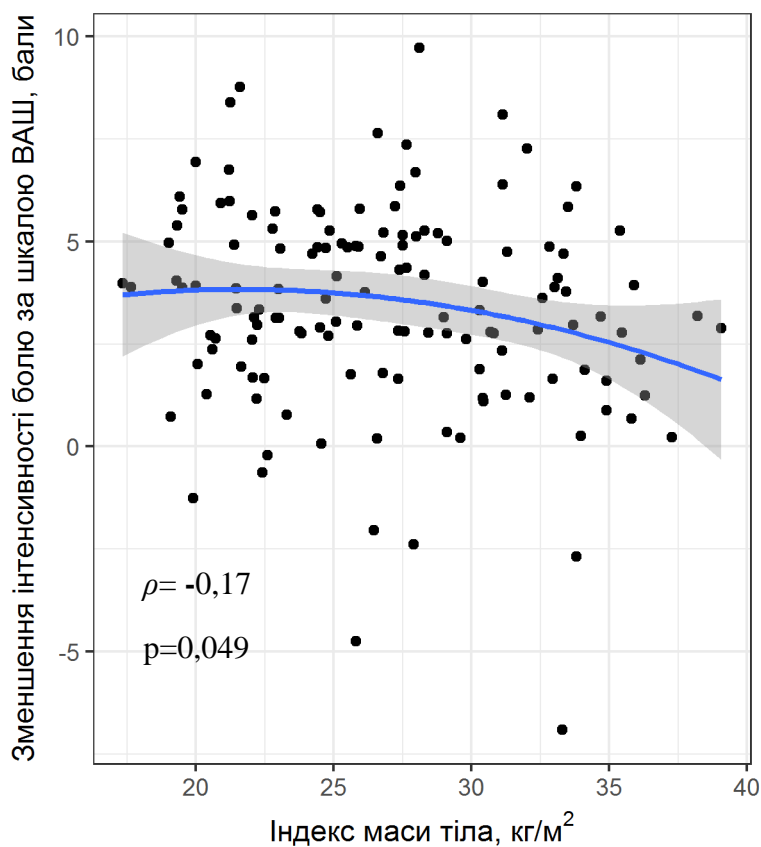
Зв'язок між двома номінальними ознаками досліджували шляхом розрахунку відношень шансів OR (odds ratio) та встановлення статистичної значущості критерієм χ^2 із корекцією на неперервність Йетса. Порівняння фактичного розподілу генотипів пацієнтів за окремими клінічно значимими генетичними маркерами із теоретичним розподілом, виведеним із закону Харді - Вайнберга для даної частоти алелей, здійснювали також за допомогою критерія 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 $p = < 0,05$. Всі обчислення виконували 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. Для побудови графіків користувались додатковою програмною бібліотекою ggplot2.

РОЗДІЛ 3

ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ БОЛЮ В СПИНІ ТА ФАКТОРИ, ЩО НА НЬОГО ВПЛИВАЮТЬ

3.1. Характеристика больового синдрому в залежності від соціально-демографічних факторів та коморбідної патології

Нами проведено аналіз ряду чинників, від яких може залежати інтенсивність болю, у досліджуваній когорті пацієнтів нашого підприємства з гострим болем в спині різної локалізації. Встановлено, що вік, вага та індекс маси тіла (ІМТ) пацієнта не корелює з інтенсивністю болю, відміченою за візуальною аналоговою шкалою. Відповідні цим факторам непараметричні коефіцієнти кореляції Спірмена становлять $\rho = -0,06$ (вік, $p = 0,47$), $\rho = 0,04$ (вага, $p = 0,66$) та $\rho = -0,02$ (ІМТ, $p = 0,80$). Підвищений індекс маси тіла та наявність ожиріння зменшують ефективність лікування, адже коефіцієнт кореляції між ІМТ та зменшенням інтенсивності болю за шкалою ВАШ становить $\rho = -0,17$, $p = 0,049$ та має від'ємний знак (див. мал.3.1)



Малюнок 3.1. Кореляція між підвищеним індексом маси тіла та ефективністю лікування

Зв'язок між умовами праці (важка фізична праця, сидяча робота) та локалізацією болю в спині досліджували шляхом розрахунку відношень шансів OR та встановлення статистичної значимості критерієм хі-квадрат із корекцією на безперервність Йетса. Встановлено, що наявність важкої фізичної праці асоціюється із переважним, однак не значущим статистично, ураженням нижніх відділів хребта, що супроводжується люмбалгією (OR=1,31; $p=0,58$) та/або люмбоішіалгією (OR=1,40; $p=0,44$) (див. табл.3.1). Сидяча робота значно підвищувала ризик торакалгії порівняно із іншими варіантами локалізації болю (OR=2,04; $p=0,086$), втім, цей результат також не досяг статистичної значущості.

Таблиця 3.1

Зв'язок між локалізацією болю в спині та факторами важкої фізичної праці чи сидячої роботи

Локалізація болю	Наявність важкої фізичної праці	Наявність сидячої роботи
Цервікокраніалгія	OR=0,70; p=0,40	OR=1,26; p=0,67
Цервікалгія	OR=0,55; p=0,22	OR=1,15; p=0,89
Торакалгія	OR=0,58; p=0,18	OR=2,04; p=0,086
Цервікобрахіалгія	OR=0,88; p=0,98	OR=0,78; p=0,78
Люмбалгія	OR=1,31; p=0,58	OR=0,89; p=0,91
Люмбоішіалгія	OR=1,40; p=0,44	OR=0,64; p=0,32

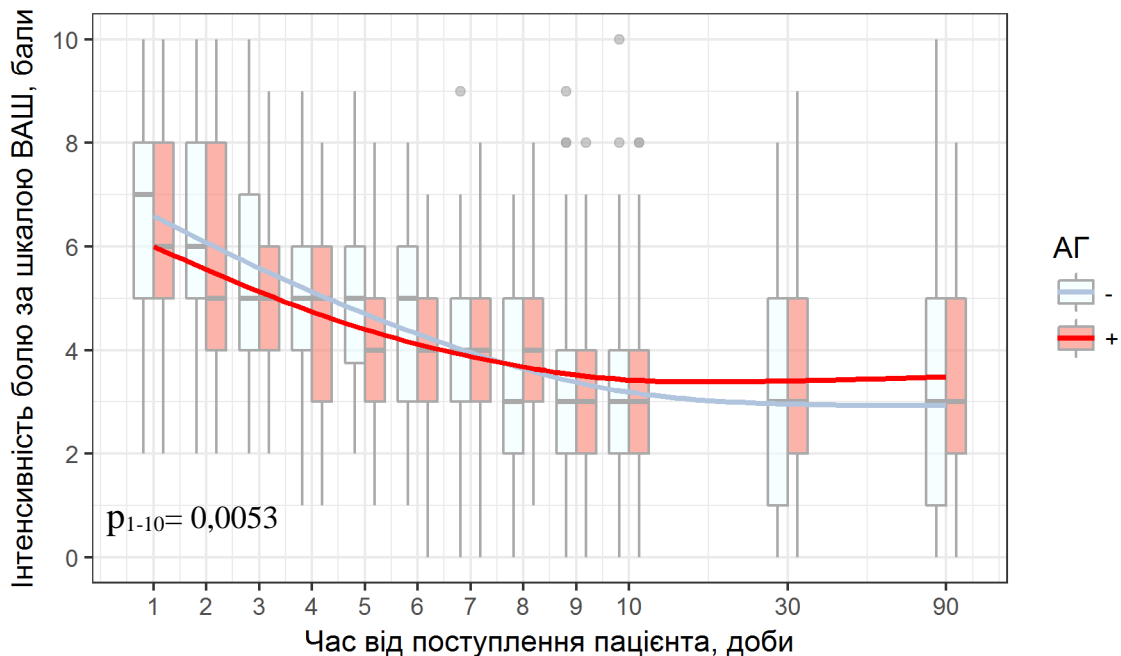
Наявність стресів на роботі ($p=0,83$) чи вдома ($p=0,48$), куріння ($p=0,42$), наявність артеріальної гіпертензії ($p=0,063$), ішемічної хвороби серця ($p=0,24$), серцевого діабету ($p=0,23$), аутоімунного тиреоїдиту з ($p=0,71$) чи без порушення функції щитоподібної залози ($p=0,38$) не впливали на інтенсивність болю у день звертання за допомогою.

Наявність у пацієнтів ряду несприятливих факторів не впливала на ефективність фармакотерапії болю, зокрема жодних відмінностей не знайдено для груп пацієнтів із стресами на роботі ($p=0,68$) чи стресами вдома ($p=0,93$), для групи курців ($p=0,84$), пацієнтів з цукровим діабетом ($p=0,22$), аутоімунним тиреоїдитом з порушенням функції щитоподібної залози ($p=0,11$) або без гормональних порушень ($p=0,42$).

Дещо гіршою динаміка зменшення болю в результаті лікування виявилась у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), що супроводжувалися серцевою недостатністю 0 – I стадій, де середнє зменшення інтенсивності болю за шкалою ВАШ становило $2,17 \pm 4,36$ бали проти $3,53 \pm 2,45$ у групі пацієнтів без ІХС. Оскільки у досліджуваній нами когорті пацієнтів лише 6 осіб мали ІХС, знайдена відмінність не досягає статистичної значущості ($p=0,098$).

Серед пацієнтів, що мали супутню артеріальну гіпертензію (АГ) I-II

стадій, 1-2 ступеня, ми спостерігали гірші результати лікування гострого болю в спині нестероїдними протизапальними засобами. При наявності супутньої артеріальної гіпертензії середні значення зниження інтенсивності болю становили $2,95 \pm 2,62$ бали за шкалою ВАШ, 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 (див. мал.3.2).



Малюнок 3.2. Динаміка інтенсивності болю в спині за шкалою ВАШ у пацієнтів з нормальним та підвищеним артеріальним тиском з першого дня госпіталізації до стаціонару.

Також ми вивчали вплив комбінацій несприятливих факторів на інтенсивність болю у день звертання та на ефективність його лікування НПЗЗ за допомогою методу створення змішаних моделей логістичної регресії з кумулятивним зв'язком (див. табл.3.2). 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 3.2

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

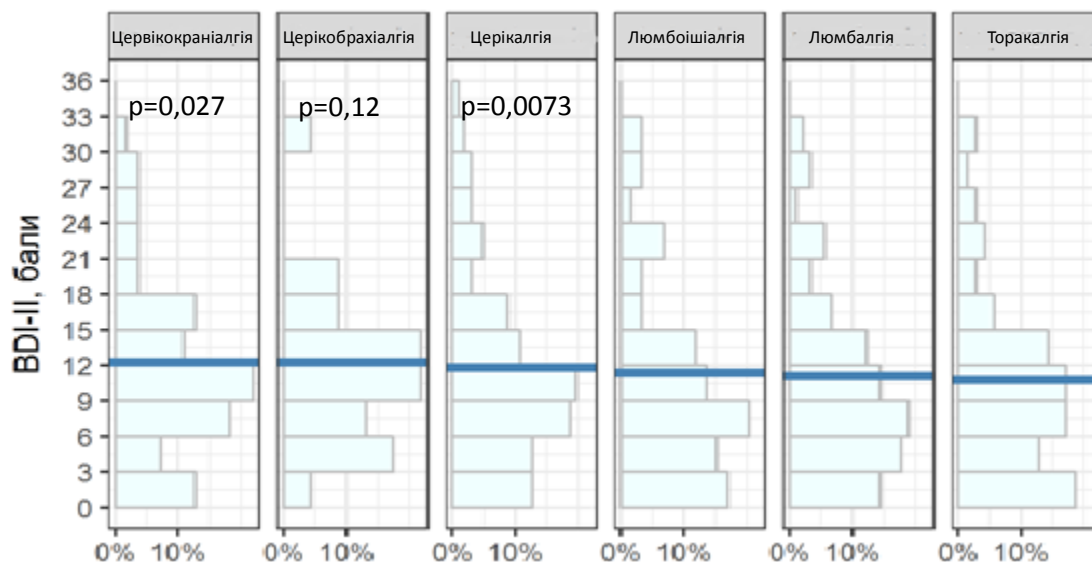
	Вік >50	Стать	ІМТ>30	Стрес на роботі	Стрес вдома	Фізична праця	Паління	Сімейний стан	АГ	ЦД	АІТ
Вік>50		p=0,080	p=0,031	p=0,094	p=0,011	p=0,14	p=0,13	p=0,029	p=0,015	p=0,12	p=0,10
Стать			p=0,24	p=0,58	p=0,47	p=0,32	p=0,43	p=0,019	p=0,26	p=0,17	p=0,33
ІМТ>30				p=0,22	p=0,092	p=0,10	p=0,086	p=0,074	p=0,35	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 виявилися такі, що не впливали на ефективність лікування НПЗЗ поодинці, але проявили такий вплив у їх комбінації. Так, 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 ($p=0,031$). Гіршу динаміку показали і пацієнти старше 50 років, які мають постійний стрес вдома – їх середня динаміка покращення за ВАШ становила $2,13 \pm 2,95$ балів, тоді як у пацієнтів 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 (незаміжних) – $4,60 \pm 2,08$ 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 ($p=0,019$).

3.2 . Взаємозв'язок болю в спині та психоемоційного стану пацієнтів

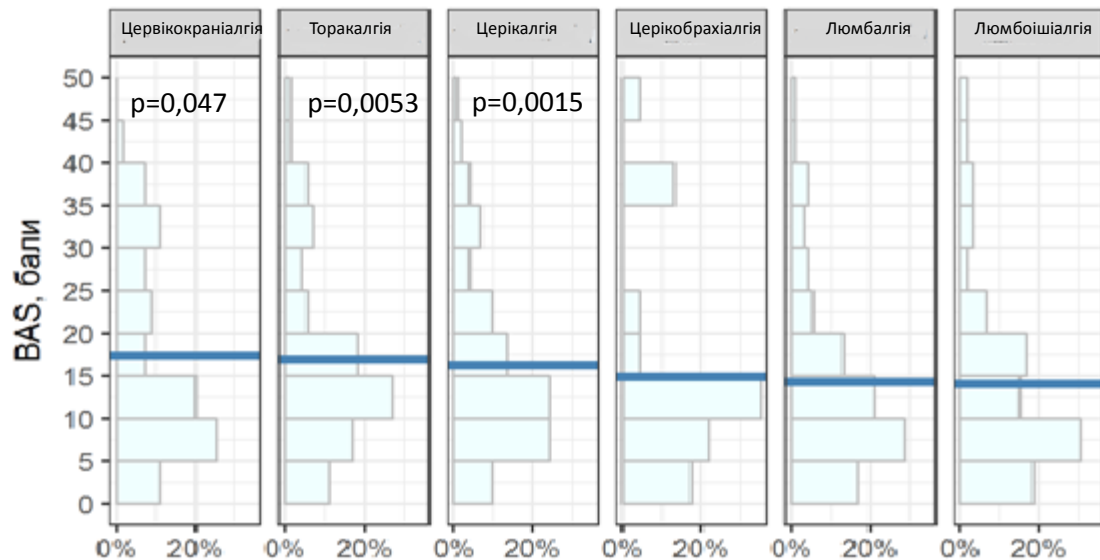
В нашому дослідженні у пацієнтів з цервікокраніалгією та цервікобрахіалгією спостерігали вищі рівні депресії за шкалою BDI, порівняно із іншими рівнями ураження ($12,3 \pm 7,6$ та $12,3 \pm 6,7$ балів відповідно). При цьому відмінність групи пацієнтів з цервікобрахіалгією від груп з іншим рівнем ураження не досягає статистичної значущості через відносно низьку кількість пацієнтів з даним симптомом. Дещо нижчими були середні показники рівня депресії у групі з цервікалгією ($11,8 \pm 7,81$ бали), однак через найбільшу чисельність саме ця група характеризується найменшими значеннями р-величини (див. мал.3.3).



Малюнок 3.3. Розподіл пацієнтів за ступенем депресії (шкала BDI) при різних рівнях больового ураження.

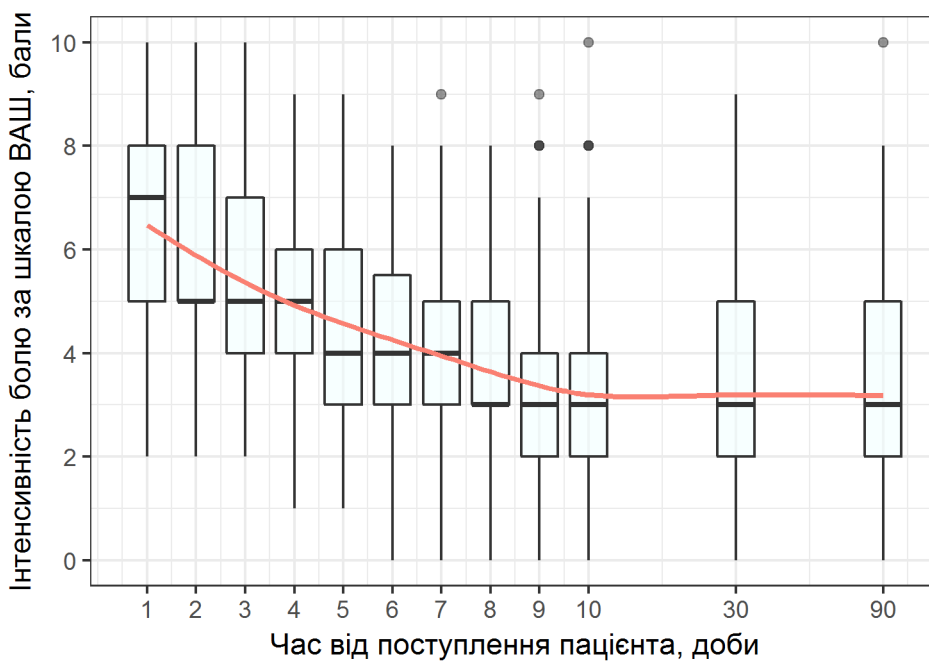
Найвищі середні рівні тривожності за шкалою BAS виявились характерними для симптомів цервікокраніалгії ($17,4 \pm 11,50$ балів) та торакалгії ($16,9 \pm 10,8$ балів). Дещо нижчими, однак також статистично значущо

відмінними були середні показники рівня депресії у групі з цервікалгією (16,3±10,4 балів) (див. мал.3.4). Слід відзначити, що, згідно з отриманими даними, симптом цервікокраніалгії частіше супроводжується розвитком депресії та тривожності у порівнянні із іншими регіонами локалізації болю.

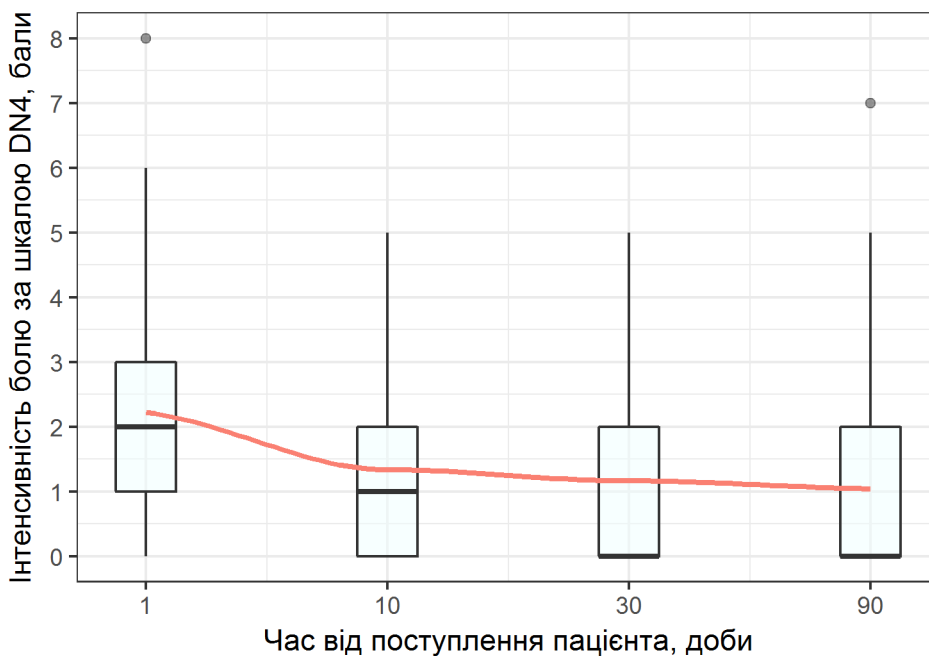


Малюнок 3.4. Розподіл пацієнтів за ступенем тривожності (шкала BAS) при різних рівнях больового ураження.

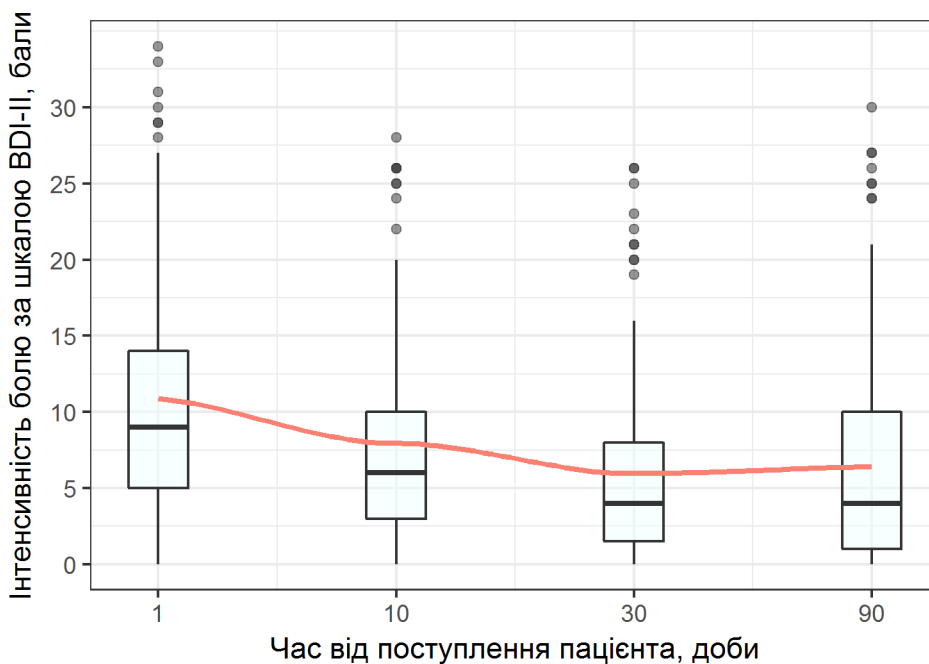
Протягом лікування зниження також зазнали додаткові індикатори стану пацієнтів, виміряні за шкалами DN4 (з 2,22±1,45 до 1,34±1,24 балів, $p < 1 \times 10^{-10}$), BDI (з 10,88±7,46 до 7,94±6,58 балів, $p < 1 \times 10^{-10}$) та BAS (з 14,71±10,00 до 9,81±8,80, $p < 1 \times 10^{-10}$). Слід зазначити, що за візуальною шкалою оцінки болю середній показник досягав мінімальних значень на десятий день лікування і залишався практично на такому ж рівні через 30 та 90 днів спостереження (див. мал.3.5). В той же час, інтенсивність болю за шкалою DN4 продовжувала повільно знижуватися, що помітно по нижчих середніх значеннях цього показника на 30-ту (1,17±1,46 балів) та 90-ту (1,04±1,48 балів) доби спостереження (див. мал.3.6, 3.7, 3.8). Рівні депресії та тривожності знижувались до тридцятої доби, надалі залишаючись практично без змін.



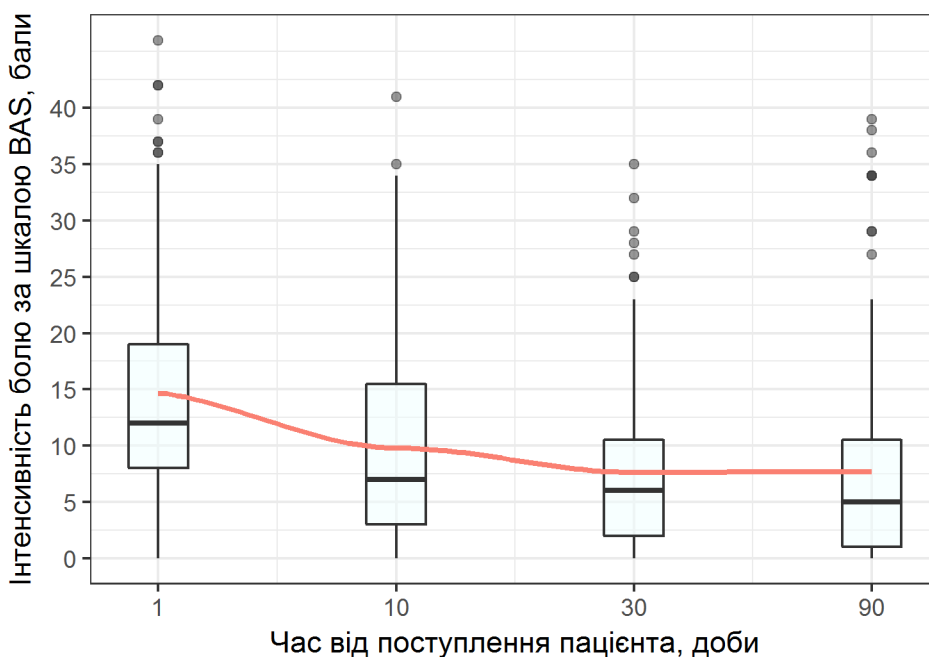
Малюнок 3.5. Динаміка інтенсивності болю за шкалою ВАШ за 90 днів спостереження



Малюнок 3.6. Динаміка інтенсивності болю за шкалою DN4 за 90 днів спостереження.



Малюнок 3.7. Динаміка інтенсивності болю за шкалою BDI за 90 днів спостереження



Малюнок 3.8. Динаміка інтенсивності болю за шкалою BAS за 10 днів лікування та 30, 90 днів спостереження

Можливий вплив важкої фізичної праці чи сидячої роботи з вимушеним положенням на рівні тривоги та депресії у пацієнтів з болем в спині вивчали

шляхом порівняння середніх у групах та статистичного тестування критерієм Уїлкоксона-Манна-Уїтні. За отриманими результатами можна відзначити деяку тенденцію до менших рівнів депресії та тривожності у пацієнтів, зайнятих важкою фізичною роботою та, навпаки, дещо вищі рівні депресії та тривожності у пацієнтів із сидячою роботою (див. табл.3.2). Відмінності виявились недостатніми для досягнення статистичної значущості.

Таблиця 3. 2

Зв'язок між локалізацією болю в спині та факторами важкої фізичної праці чи сидячої роботи

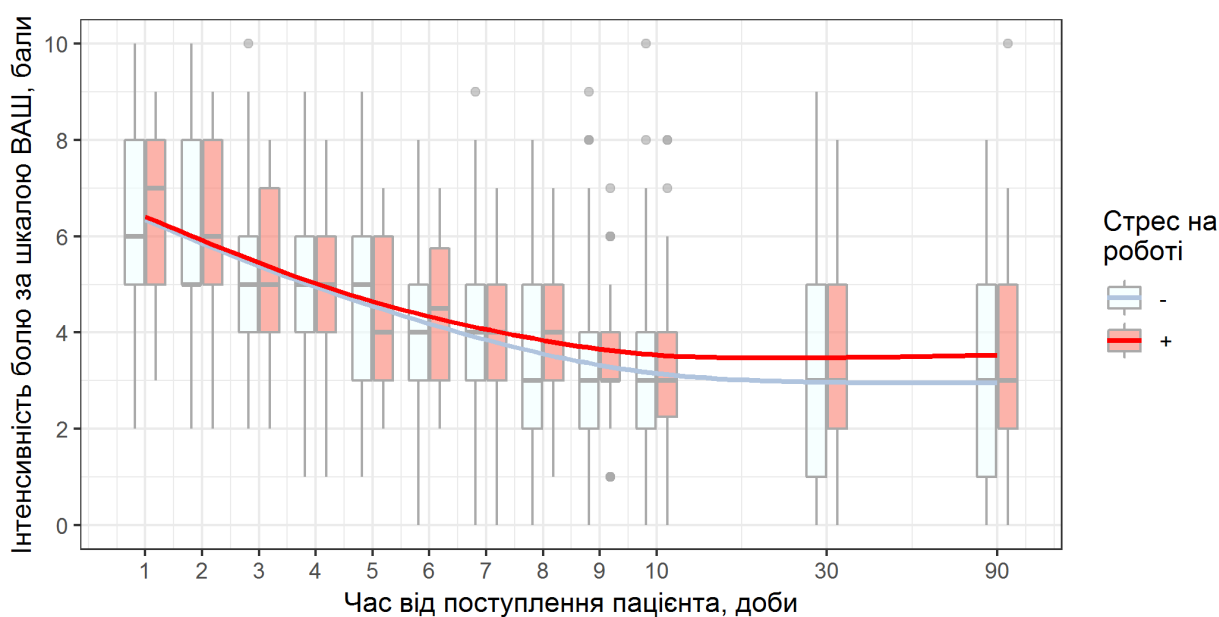
Фактор	Дія фактора	Депресія (шкала BDI)		Тривожність (шкала BAS)	
		M±SD	p	M±SD	p
Важка фізична робота	Присутня (n=88)	10,5±7,8	0,20	14,5±10,8	0,25
	Відсутня (n=51)	11,5±6,7		15,1±8,6	
Сидяча робота з вимушеним положенням	Присутня (n=97)	11,5±7,4	0,11	15,3±10,3	0,26
	Відсутня (n=42)	9,5±7,4		13,2±9,1	

Для дослідження негативного впливу стресів на роботі на рівень болю в спині за шкалою ВАШ на 1-ий, 10-ий, 30-ий та 90-ий дні від початку лікування використовували непараметричний критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні. Результати свідчать, що інтенсивність болю при наявності стресів на роботі справді дещо вища на 10-ий (на 0,3 бали), 30-ий (на 0,6 балів) та 90-ий (на 0,5 балів) дні, однак ця відмінність в середньому не перевищує одного балу за шкалою ВАШ та не досягає статистичної значущості (див. табл. 3.3, мал. 3.9)

Таблиця 3.3

Зв'язок наявності стресів на роботі з інтенсивністю болю в спині та його динамікою за шкалою ВАШ

Стрес на роботі	Інтенсивність болю за шкалою ВАШ, M±SD			
	1-ий день	10-ий день	30-ий день	90-ий день
Наявний (n=46)	6,6±1,8	3,3±1,7	3,7±1,9	3,5±2,1
Відсутній (n=93)	6,5±2,0	3,0±1,9	3,1±2,3	3,0±2,2
Статистична значущість відмінності	p=0,83	p=0,17	p=0,10	p=0,14



Малюнок 3.9. Вплив фактора стресу на роботі на динаміку больових відчуттів під час лікування у пацієнтів з болем в спині.

Зв'язок між факторами стресу на роботі чи вдома та ризиком хронічного больового синдрому досліджували шляхом розрахунку відношень шансів OR та встановлення статистичної значущості критерієм хі-квадрат із корекцією на неперервність Йетса. Так, наявність стресу на роботі слабо підвищувала ризик хронічного больового синдрому з OR=1,70 та p=0,22. Часті стреси вдома також сприяли розвитку хронічного больового синдрому, однак і в цьому разі ефект

був слабким та недостовірним (OR=1,55; p=0,35).

На 90-ий день від початку лікування 19 пацієнтів (13,7%) все ще скаржились на високий рівень болю (6 балів та вище за ВАШ). Нами проведено аналіз ряду факторів, які могли б виявитись причиною недостатньо успішного лікування. Зокрема, вивчались кореляції ступенів тривожності, депресії та індексу маси тіла (за Спірменом), виміряних у перший день лікування, з досягнутим показником болю на 90-ий день, а також порівнювались результати лікування у групах, сформованих за наявністю таких факторів, як стресів на роботі та вдома, артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету чи аутоімунного тиреоїдиту (критерій Уїлкоксона-Манна-Уїтні). Виявилось, що усі з перерахованих факторів (крім наявності цукрового діабету) призводять до дещо вищих показників болю за шкалою ВАШ на 90-ий день. Однак ефект кожного з цих факторів поодиноці – слабкий. Отримані результати дозволяють узагальнити: низька успішність лікування болю в спині не може бути пов'язаною з дією лише одного фактора. Лише кореляція інтенсивності болю на 90-ий день із рівнем депресії спочатку лікування, виявилась статистично значущою ($\rho=0,22$, $p=0,010$). Додатній знак даного коефіцієнта кореляції свідчить про те, що пацієнти із вищими рівнями депресії спочатку лікування на 90-ий день повідомляють про залишковий біль вищої інтенсивності (див. табл.3.4).

Таблиця 3.4

Зв'язок можливих негативних факторів із інтенсивністю болю в спині, виміряного на 90-й день після початку лікування

Фактор	Показники впливу (коефіцієнт кореляції або інтенсивність болю за шкалою ВАШ у групах, $M \pm SD$)	Статистична значущість впливу
Тривожність (шкала BAS)	$\rho=0,15$	$p=0,11$
Депресія (шкала BDI)	$\rho=0,22$	$p=0,010$

Продовження таблиці 3.4

Фактор	Показники впливу (коефіцієнт кореляції або інтенсивність болю за шкалою ВАШ у групах, M \pm SD)	Статистична значущість впливу
Індекс маси тіла	$\rho=0,15$	$p=0,086$
Стрес на роботі	Наявний (n=46): 3,5 \pm 2,1; Відсутній (n=93): 3,0 \pm 2,2	$p=0,14$
Стрес вдома	Наявний (n=40): 3,6 \pm 2,2; Відсутній (n=99): 3,0 \pm 2,1	$p=0,13$
Артеріальна гіпертензія	Наявна (n=55): 3,5 \pm 2,1; Відсутня (n=84): 3,0 \pm 2,2	$p=0,14$
Ішемічна хвороба серця	Наявна (n=6): 4,7 \pm 2,4; Відсутня (n=133): 3,1 \pm 2,1	$p=0,10$
Цукровий діабет	Наявна (n=7): 2,6 \pm 2,4; Відсутня (n=132): 3,2 \pm 2,2	$p=0,47$

3.3. Вплив болю в спині різної локалізації на якість життя пацієнтів

На момент звертання до закладу охорони здоров'я більшість показників інтенсивності болю та якості життя у пацієнтів основної групи практично не відрізнялись від групи порівняння. Невеликі відмінності спостерігалась за шкалою DN4 та BAS, згідно з якими пацієнти групи порівняння характеризувались дещо меншими рівнями болю за ВАШ та тривожності (див. табл.3.5). Втім, ці відмінності не були статистично значущими ($p=0,14$ та $p=0,10$ відповідно). Також у пацієнтів групи порівняння відмічали дещо кращий стан фізичного функціонування PF ($p=0,055$) та загального здоров'я GH ($p=0,12$).

Таблиця 3.5

Загальні характеристики болю в спині та якості життя у пацієнтів основної групи та групи порівняння (m \pm sd) у день надходження до закладу охорони здоров'я.

Показники інтенсивності болю та якості життя	Основна група	Група порівняння	Статистична значущість відмінності між групами p
Показники			
ВАШ	6,60±1,97	6,43±1,81	0,58
DN4	2,38±1,48	1,91±1,35	0,14
BDI	10,8±6,73	11,0±8,83	0,42
BAS	15,6±10,40	12,9±8,97	0,10
Показники якості життя за опитувальником SF-36			
PF	68,7±20,4	74,6±21,3	0,055
RP	51,9±36,0	49,5±38,9	0,73
BP	40,3±18,8	40,7±22,8	0,86
GH	52,7±17,6	57,8±18,2	0,12
VT	51,4±18,1	52,5±22,3	0,87
SF	64,7±23,3	65,5±22,4	0,96
RE	69,2±35,5	64,5±38,1	0,49
MH	61,9±18,3	62,8±21,1	0,72

Для вивчення залежності характеристик больового синдрому, психоемоційного стану пацієнтів та якості їх життя від локалізації болю в спині ми порівнювали результати оцінки за шкалами та опитувальниками ВАШ, DN4, BDI, BAS, SF-36 у пацієнтів з цервікалгією, цервікокраніалгією, цервікобрахіалгією, торакалгією, люмбалгією, люмбоішіалгією з відповідними оцінками у пацієнтів в дорсалгіями іншої локалізації (див. табл.3.6)

Таблиця 3.6

Порівняння результатів оцінки больового синдрому за шкалами ВАШ, DN4, психоемоційного стану за шкалами BDI, BAS, якості життя за опитувальником SF-36 у пацієнтів з певною локалізацією болю в спині з пацієнтами, що мають біль в спині іншої локалізації

Шкали та опитувальники	Оцінка у пацієнтів з болем в спині вказаної локалізації	Оцінка у пацієнтів з іншою локалізацією болю в спині	Статистична значущість, p
Цервікокраніалгія			
ВАШ	6,44±1,97	6,62±1,89	0,63
DN4	2,11±1,31	2,30±1,53	0,67
BDI	12,30±7,55	9,98±7,30	0,027
BAS	17,4±11,50	12,9±8,51	0,047
PF	71,0±19,7	70,4±21,6	0,97
RP	49,1±37,6	52,4±36,5	0,61
BP	39,0±16,0	41,4±22,5	0,89
GH	49,6±17,3	57,6±17,7	0,0086
VT	44,3±18,2	56,7±18,9	0,00026
SF	59,5±24,9	68,5±20,9	0,040
RE	61,8±38,7	71,4±34,4	0,14
MH	54,3±17,9	67,4±18,3	0,000039
Цервікалгія			
ВАШ	6,43±1,95	6,86±1,80	0,23
DN4	2,26±1,41	2,11±1,58	0,41
BDI	11,8±7,81	8,30±5,73	0,0073
BAS	16,3±10,4	10,4±7,17	0,0015
PF	71,1±20,2	69,5±22,7	0,87

Продовження таблиці 3.6

Шкали та опитувальники	Оцінка у пацієнтів з болем в спині вказаної локалізації	Оцінка у пацієнтів з іншою локалізацією болю в спині	Статистична значущість, p
RP	47,5±37,0	60,8±35,1	0,060
BP	40,6±20,0	39,9±20,7	0,80
GH	52,9±18,1	58,6±16,9	0,10
VT	48,8±18,5	60,0±20,2	0,0030
SF	62,5±22,5	71,6±23,1	0,035
RE	63,4±37,1	79,3±31,8	0,016
MH	58,8±19,5	71,7±14,7	0,00031
Торакалгія			
ВАШ	6,41±1,94	6,68±1,90	0,48
DN4	2,36±1,43	2,09±1,46	0,18
BDI	10,8±7,70	10,9±7,26	0,96
BAS	16,9±10,8	12,4 ±8,65	0,0053
PF	68,5±21,3	72,8±20,2	0,21
RP	47,1±38,0	55,1±35,5	0,23
BP	40,4±20,1	40,4±20,3	0,79
GH	52,4±19,6	56,4±15,9	0,17
VT	48,3±18,1	55,3±20,4	0,032
SF	63,2±24,0	66,7±21,8	0,40
RE	61,0±36,8	74,4±34,8	0,018
MH	59,5±19,7	65,0±18,3	0,087
Люмбалгія			
ВАШ	6,79±1,78	6,10±2,09	0,059
DN4	2,30±1,52	2,08±1,30	0,64
BDI	11,1±7,45	10,4±7,53	0,64

Продовження таблиці 3.6

Шкали та опитувальники	Оцінка у пацієнтів з болем в спині вказаної локалізації	Оцінка у пацієнтів з іншою локалізацією болю в спині	Статистична значущість, p
BAS	14,4±10,1	15,3±9,9	0,46
PF	66,5±21,7	78,3±16,7	0,0016
RP	45,6±35,7	61,2±37,2	0,014
BP	37,4±18,3	46,1±22,3	0,011
GH	55,6±18,4	52,3±16,9	0,20
VT	51,6±19,9	52,0±19,0	0,83
SF	63,1±23,1	68,4±22,4	0,21
RE	67,0±36,2	68,7±36,9	0,75
MH	63,9±20,2	59,2±16,9	0,070
Цервікобрахіалгія			
ВАШ	6,35±2,01	6,59±1,90	0,73
DN4	2,96±1,43	2,08±1,42	0,0046
BDI	12,3±6,7	10,6±7,6	0,12
BAS	15,0±12,2	14,7 ±9,55	0,74
PF	67,0±22,4	71,4±20,5	0,34
RP	38,0±38,3	53,7±36,2	0,068
BP	40,2±25,4	40,5±19,1	0,53
GH	51,4±17,8	55,0±18,0	0,46
VT	50,4±18,8	52,0±19,7	0,67
SF	62,0±23,1	65,5±22,9	0,40
RE	69,6±38,8	67,2±36,0	0,64
MH	61,0±21,5	62,4±18,8	0,93

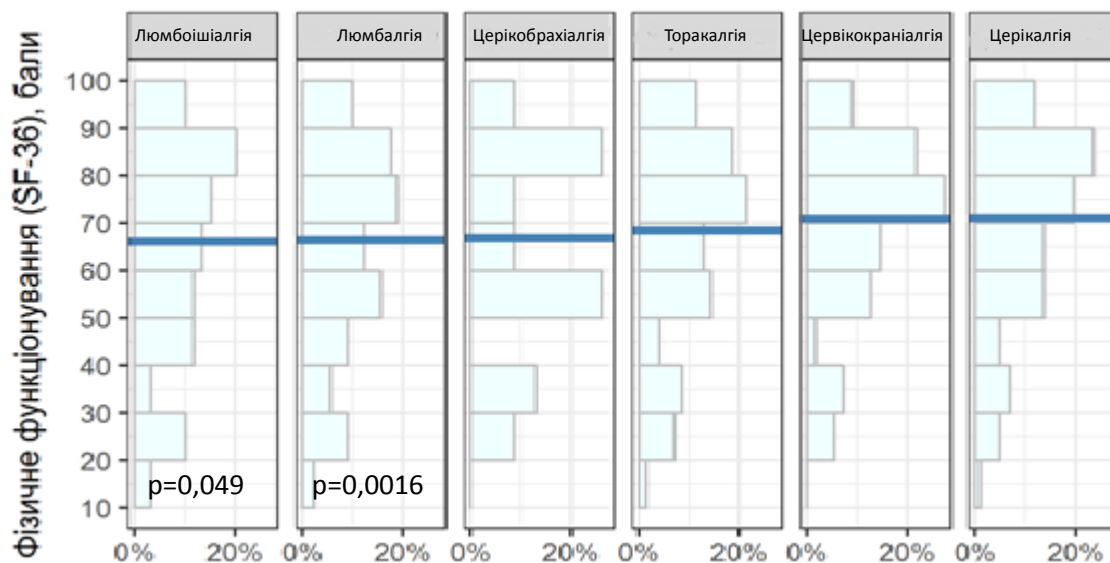
Продовження таблиці 3.6

Шкали та опитувальники	Оцінка у пацієнтів з болем в спині вказаної локалізації	Оцінка у пацієнтів з іншою локалізацією болю в спині	Статистична значущість, p
Люмбоішіалгія			
ВАШ	6,93±1,74	6,26±2,00	0,044
DN4	2,56±1,58	1,98±1,30	0,027
BDI	11,4±7,96	10,5±7,09	0,82
BAS	14,1±10,2	15,1±9,87	0,43
PF	66,2±22,5	73,9±18,9	0,049
RP	47,5±35,9	53,8±37,5	0,30
BP	36,2±17,8	43,6±21,3	0,017
GH	54,3±17,7	54,5±18,2	0,79
VT	55,2±19,5	49,2±19,3	0,13
SF	65,5±23,8	64,5±22,4	0,8
RE	68,4±35,2	67,1±37,3	0,91
MH	65,4±21,4	59,9±17,1	0,037

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 болю характеризувалась група пацієнтів з люмбалгією ($6,79 \pm 1,78$), тоді як інші рівні ураження характеризувались однаковими середніми показниками інтенсивності болю (див. табл.3.6).

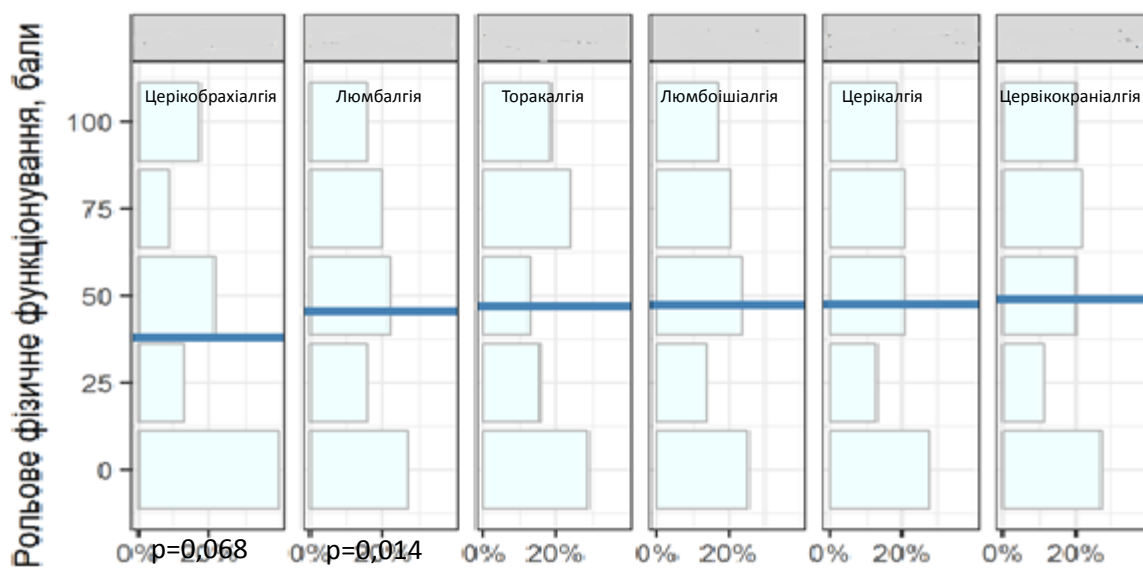
Фізичне функціонування (вісь PF шкали SF-36) найбільш страждає при симптомах люмбоішіалгії (середня кількість балів у групі становить $66,2 \pm 22,5$) та люмбалгії ($66,5 \pm 21,7$ балів), що, найбільш ймовірно, пов'язано з переважним

навантаженням відповідних анатомічних структур при фізичній активності (див. табл. 3.6, мал. 3.10).



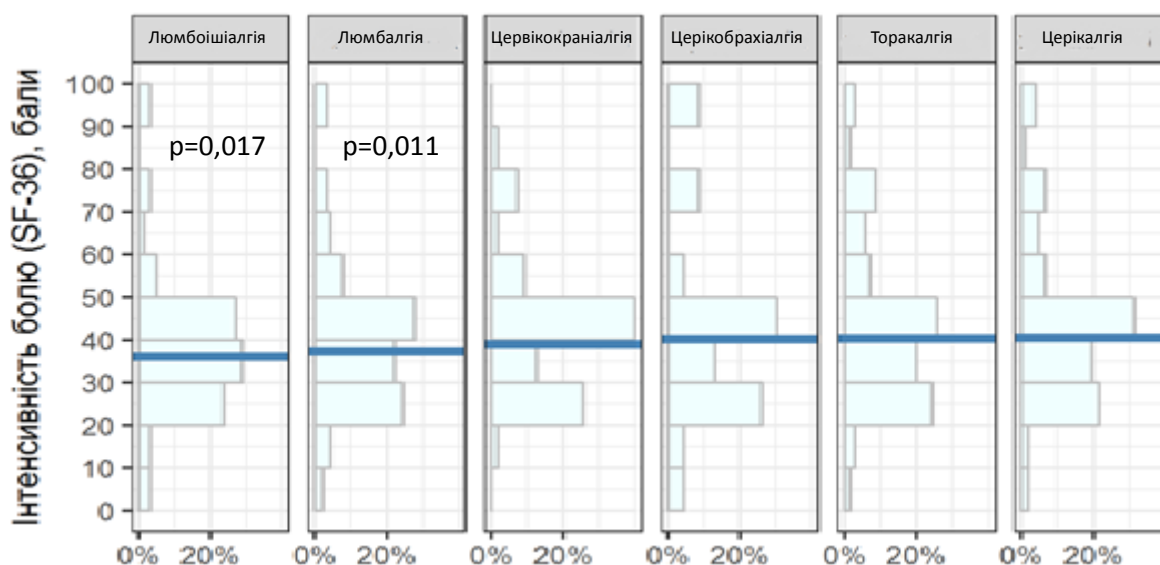
Малюнок 3.10. Розподіл пацієнтів за ступенем фізичного функціонування (вісь PF шкали SF-36) при болю в спині різної локалізації.

Показники рольового функціонування, обумовленого фізичним станом (вісь RP шкали SF-36) були найнижчими у групах з цервікобрахіалгією ($38,0 \pm 38,3$ бали, $p=0,068$) та люмбалгією ($45,6 \pm 35,7$ бали, $p=0,014$) (див. мал.3.11).



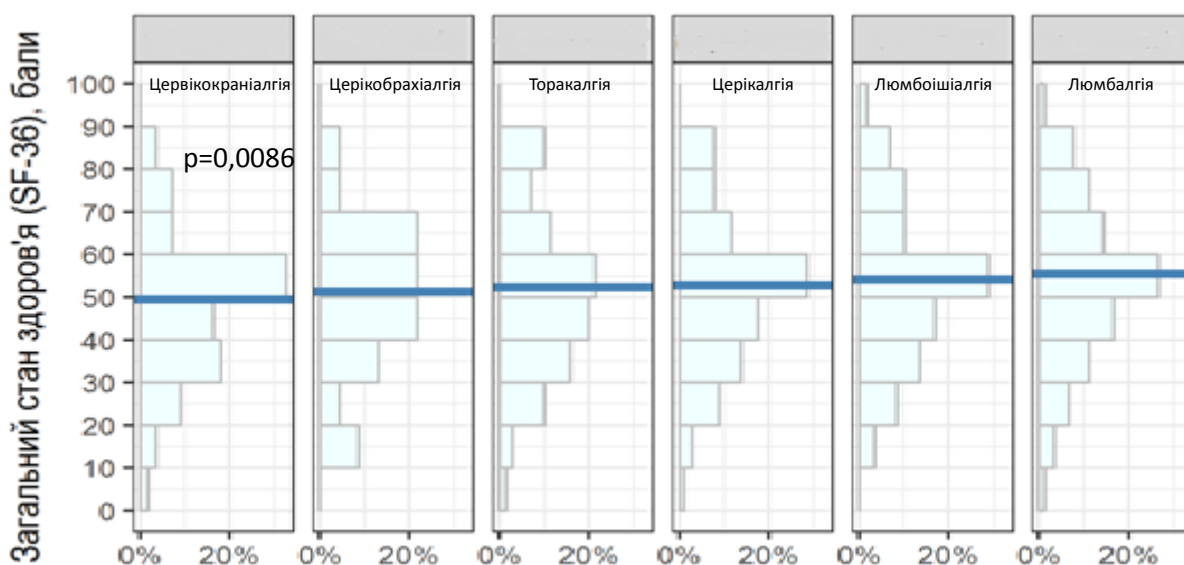
Малюнок 3.11. Розподіл пацієнтів за ступенем рольового функціонування, обумовленого фізичним станом (вісь RP шкали SF-36) при болю в спині різної локалізації.

Найвищі рівні болю згідно вісі ВР шкали SF-36 повідомляли пацієнти з симптомами люмбоішіалгії ($36,2 \pm 17,8$ балів, $p=0,017$) та люмбалгії ($37,4 \pm 18,3$ балів, $p=0,011$) (див. мал.3.12).



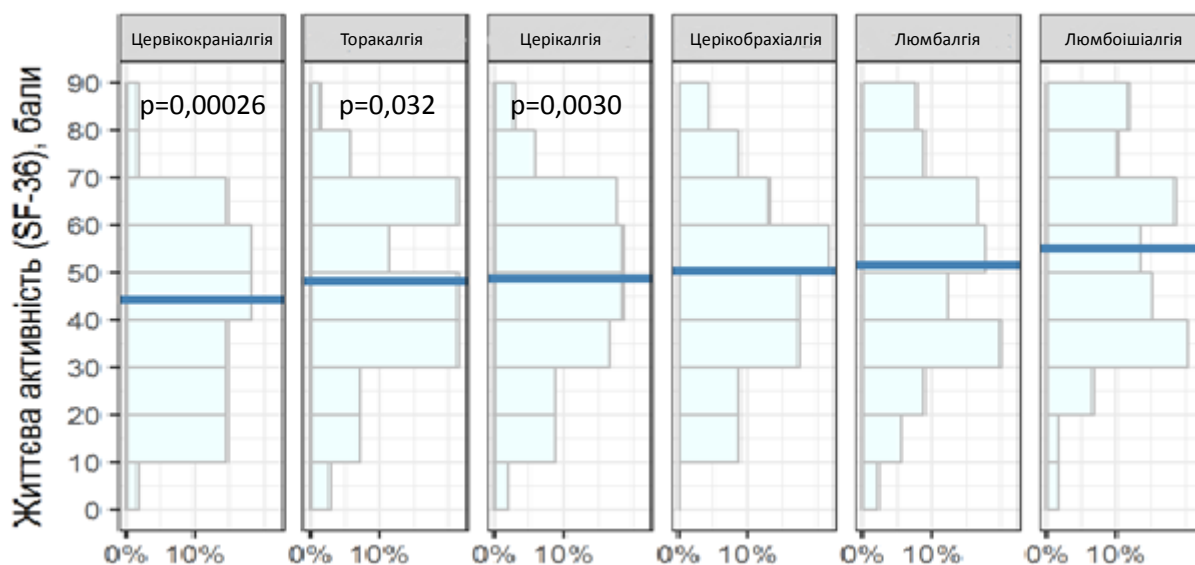
Малюнок 3.12. Розподіл пацієнтів за інтенсивністю болю (вісь ВР шкали SF-36, вищі значення свідчать про меншу інтенсивність болю) при болю в спині різної локалізації.

Кращі показники загального стану здоров'я (вісь GH шкали SF-36) були більш притаманні пацієнтам з люмбалгією (середнє значення у групі становить $55,6 \pm 18,4$ бали), тоді як погіршення загального стану здоров'я проявляє себе більшою мірою у випадку цервікокраніалгії ($49,6 \pm 17,3$ бали, $p=0,0086$) (див. мал.3.13).



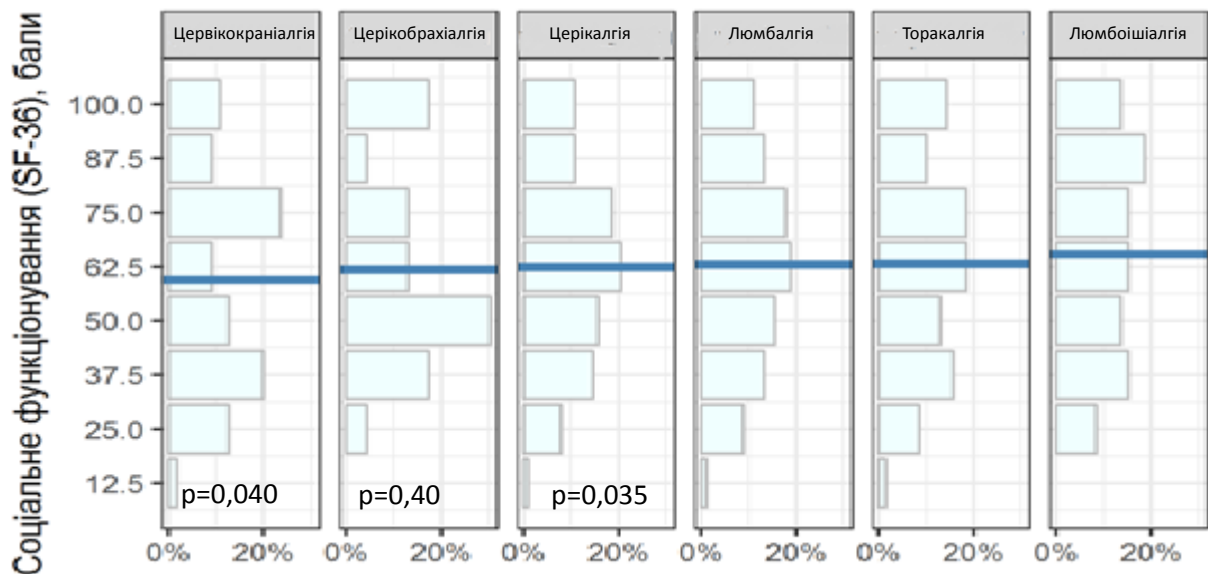
Малюнок 3.13. Розподіл пацієнтів загальним станом здоров'я (вісь GH шкали SF-36) при болю в спині різної локалізації.

Біль в області голови призводить до нижчих показників життєвої активності (VT за шкалою 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 (див. мал.3.14).



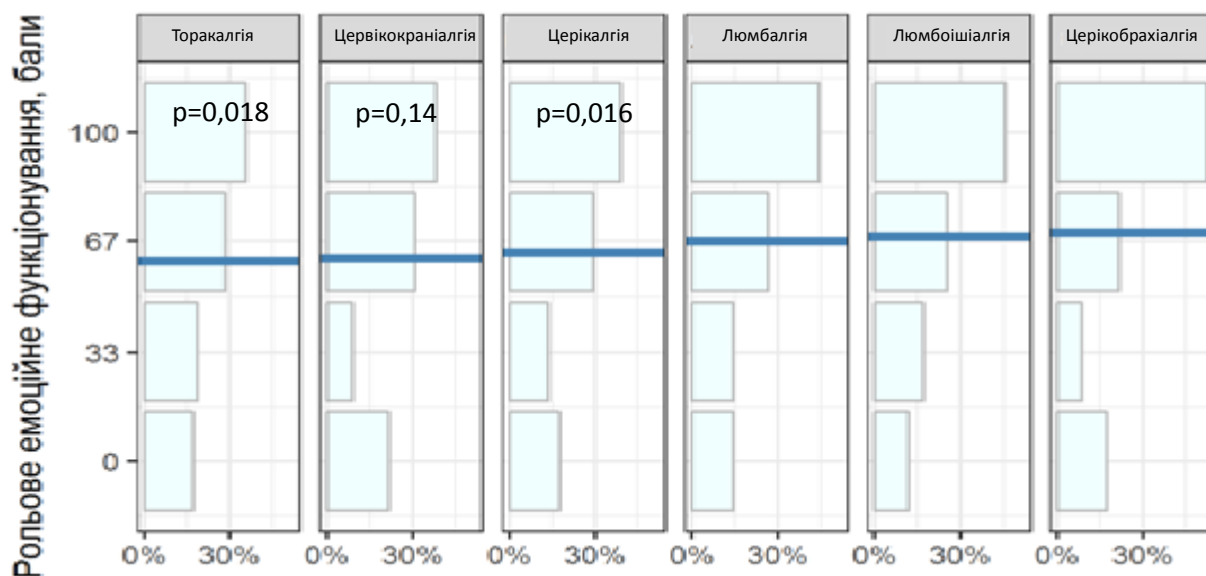
Малюнок 3.14. Розподіл пацієнтів за життєвою активністю (вісь VT шкали SF-36) при болю в спині різної локалізації.

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 (див. мал.3.15).



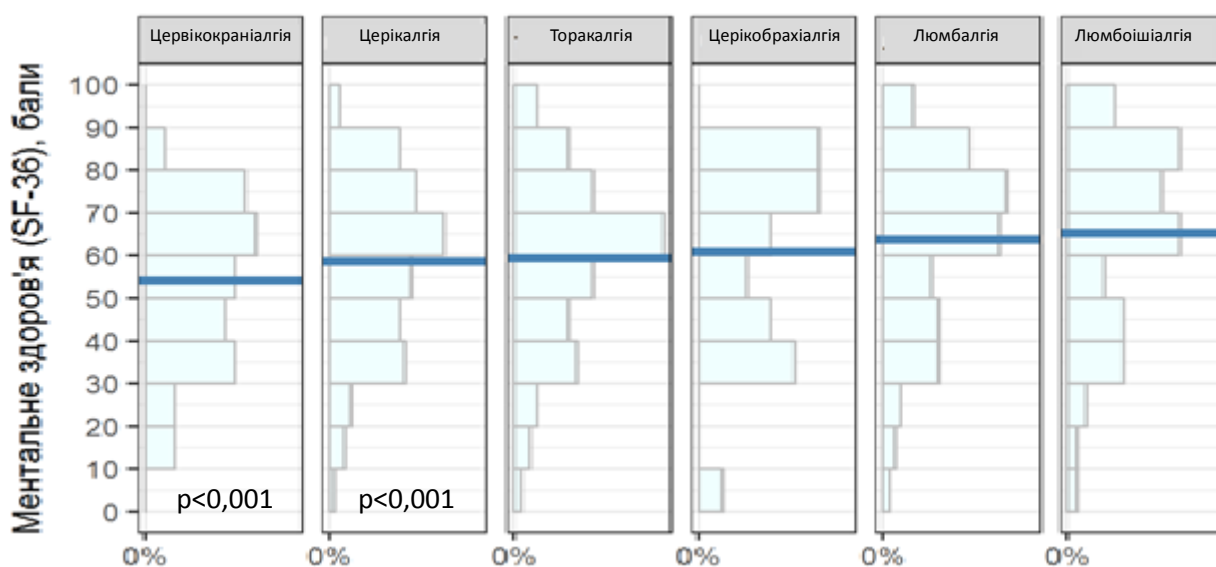
Малюнок 3.15. Розподіл пацієнтів за соціальним функціонуванням (вісь SF шкали SF-36) при болю в спині різної локалізації.

При торакалгії, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (вісь RE шкали SF-36) зазнає найбільшого зниження при порівнянні з іншими больовими симптомами. 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 значимо ($p=0,018$ та $p=0,016$ відповідно) (див. мал.3.16).



Малюнок 3.16. Розподіл пацієнтів за рольовим функціонуванням, обумовленим емоційним станом (вісь RE шкали SF-36) при болю в спині різної локалізації.

Досить характерним є той факт, що чим ближче знаходиться локус болю до головного мозку, тим більше погіршується у пацієнтів рівень ментального здоров'я (вісь МН шкали SF-36). При цьому 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) (див. мал.3.17).



Малюнок 3.17. Розподіл пацієнтів за ступенем ментального здоров'я (вісь МН шкали SF-36) при болю в спині різної локалізації.

Ми вивчали вплив невропатичних механізмів болю на характеристики та перебіг болю в спині на тлі лікування НПЗЗ, а також його хронізацію, для чого порівнювали між собою характеристики та перебіг дорсалгій з ірадіацією в кінцівки та без неї.

Наявність ірадіації болю в кінцівку при цервікобрахіалгіях не впливала на початкову інтенсивність болю за шкалою ВАШ, однак ефективність лікування на 10-ий день при цьому синдромі була нижчою в середньому на 1,31 бали ВАШ, ніж у групи пацієнтів з цервікалгіями. На 30-ий та 90-ий дні спостереження значущих відмінностей за шкалою ВАШ між цими групами вже не було. За шкалою DN4 пацієнти з цервікобрахіалгією характеризувались підвищеним рівнем болю порівняно з пацієнтами з цервікалгією (середня відмінність 0,9 балів, $p=0,0065$). Ця відмінність ще зберігала значущість на 10-ий день лікування, однак втрачала її при порівнянні результатів 30-го та 90-го днів спостереження за даними групами (див. табл.3.7)

Таблиця 3.7

Оцінка больового синдрому за шкалами ВАШ та DN4 у пацієнтів із цервікалгіями та цервікобрахіалгіями в день звертання, 10-ий день лікування, 30-ий, 90-ий дні спостереження.

День оцінки	ВАШ (цервікалгія, n=79), m±SD	ВАШ (цервікобрахіалгія, n=23), m±SD	DN 4 (цервікалгія, n=79), m±SD	DN 4 (цервікобрахіалгія, n=23), m±SD
1-ий день	6,46±1,95	6,35±2,01 (p=0,97)	2,06±1,34	2,96±1,43 (p=0,0065)
10-ий день	2,95±1,82	4,26±2,20 (p=0,0095)	1,23±1,14	1,87±1,39 (p=0,040)
30-ий день	3,29±2,19	3,17±1,83 (p=0,92)	1,06±1,37	1,30±1,74 (p=0,67)
90-ий день	3,04±2,02	3,48±2,29 (p=0,40)	1,05±1,40	1,43±1,93 (p=0,60)

Люмбоішіалгія була пов'язана з дещо вищими середніми рівнями болю - на 0,41 бали за ВАШ, порівняно з випадками люмбалгії, однак ця відмінність не досягла статистичної значущості. Відмінність в інтенсивності болю залишалась стійкою як на 10-ий день лікування, так і на 30-ий день спостереження, і навіть мала тенденцію до збільшення на 90-ий день спостереження - середній бал за ВАШ 2,87 у групі пацієнтів з люмбалгією та 3,42 у групі пацієнтів з люмбоішіалгією ($p=0,21$). За шкалою болю DN4 пацієнти з люмбоішіалгією мали вищі показники на початку лікування - відмінність між групами досягла 0,75 балів, ($p=0,015$), на 10-ий день лікування відмінність зменшилась до 0,40 балів і втратила статистичну значущість ($p=0,21$), зросла на 30-ий день до 0,76 ($p=0,027$) та знову зменшилась до 0,34 балів на 90-ий день спостереження (див. табл. 3.8).

Таблиця 3.8.

Оцінка больового синдрому за шкалами ВАШ та DN4
у пацієнтів із люмбалгіями та люмбоішіалгіями в день звертання,
10-ий день лікування, 30-ий, 90-ий дні спостереження.

День оцінки	ВАШ (люмбалгія, $n=31$), $m\pm SD$	ВАШ (люмбоішіалгія, $n=59$), $m\pm SD$	DN 4 (люмбалгія, $n=31$), $m\pm SD$	DN 4 (люмбоішіалгія, $n=59$), $m\pm SD$
1-ий день	6,52±1,84	6,93±1,74 ($p=0,29$)	1,81±1,30	2,56±1,58 ($p=0,015$)
10-ий день	2,87±1,52	3,25±1,97 ($p=0,36$)	1,06±1,03	1,46±1,33 ($p=0,21$)
30-ий день	3,26±2,18	3,56±2,32 ($p=0,64$)	0,77±1,31	1,53±1,59 ($p=0,027$)
90-ий день	2,87±2,16	3,42±2,14 ($p=0,21$)	0,90±1,78	1,24±1,54 ($p=0,12$)

Таким чином, 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 досто-

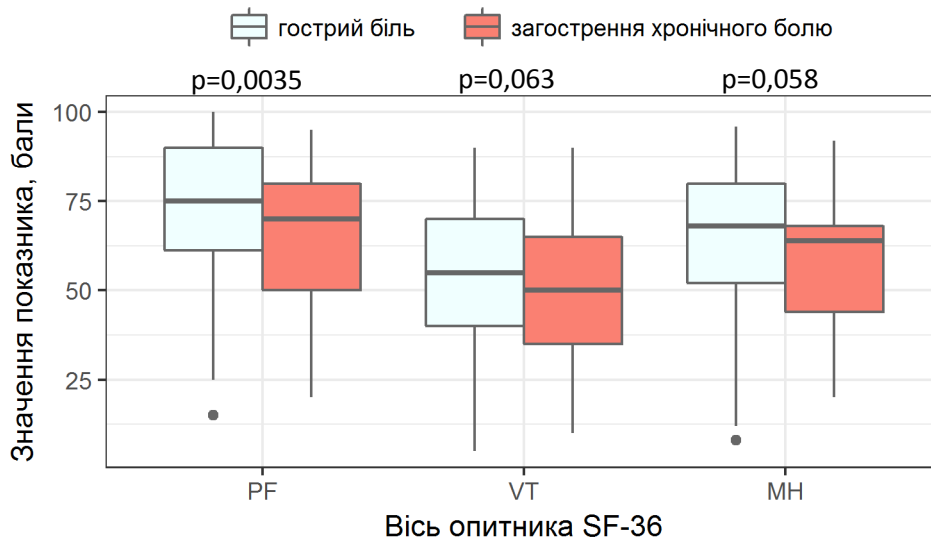
вірно гірші результати лікування на 10-ий день лікування НПЗЗ – середня відмінність 1,3 бали за ВАШ ($p=0,0095$) та 0,64 бали за шкалою DN4 ($p=0,04$), що свідчить про залучення невропатичних механізмів, які менш чутливі до проти-запальних засобів.

Окремим предметом нашого дослідження є вплив тривалості больового синдрому (гострий чи загострення хронічного) на його характеристики.

Отримані нами дані свідчать, що між групами пацієнтів з гострим болем та загостренням хронічного болю на момент звертання за медичною допомогою відсутня відмінність за такими шкалами, як ВАШ ($p=0,81$), DN4 ($p=0,33$), BDI ($p=0,19$), BAS ($p=0,14$), та вісями опитувальника SF-36 «RP - рольове функціонування, обумовлене фізичним станом» ($p=0,90$), «BP – інтенсивність болю» ($p=0,79$), «GH – загальне здоров'я» ($p=0,19$), «SF – соціальне функціонування» ($p=0,35$) та «RE – рольове функціонування, обумовлене емоційним станом» ($p=0,52$). 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 $74,4\pm 19,7$). Деяку тенденцію щодо відмінності демонстрували показники «VT – життєва активність» - середній бал на фоні хронічного болю становив $47,6\pm 18,6$ балів у порівнянні з середнім балом $54,1\pm 19,7$ для групи з решти пацієнтів ($p=0,063$) та «MH – ментальне здоров'я», де середній бал на фоні хронічного болю становив $58,4\pm 18,8$ балів у порівнянні з середнім балом $64,3\pm 19,2$ для групи з решти пацієнтів ($p=0,058$).

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 дещо погіршеною життєвою активністю та станом загального ментального здоров'я (див.

мал.3.18).



Малюнок 3.18. Відмінності за показниками якості життя між пацієнтами з гострим болем та загостренням хронічного болю

Висновки:

1. Виявлено фактори, які статистично – значущо 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 ($p=0,04$).
2. Деякі чинники слабо впливали на ефективність лікування НПЗЗ поодинці, але достовірно його погіршували у таких комбінаціях: вік старше 50 років та ожиріння (ІМТ >30) ($p=0,031$), вік старше 50 років і постійний стрес вдома ($p=0,011$), вік старше 50 років і перебування у шлюбі ($p=0,029$), вік старше 50 років і АГ ($p=0,015$), жіноча стать і перебування в шлюбі ($p=0,019$).
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).
4. 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 ($p=0,016$).
 5. Цервікокраніалгія достовірно супроводжувалась розвитком депресивних та тривожних розладів за шкалами депресії та тривоги Бека в порівнянні з іншими регіонами локалізації болю.
 6. Пацієнти з цервікобрахіалгією та люмбоішіалгією мають вищі початкові показники болю за шкалою DN4 - середня відмінність 0,9 балів ($p=0,0065$) та 0,75 балів відповідно ($p=0,015$). Залучення невропатичних компонентів болю сприяла гіршим результатам 10-денного курсу лікування НПЗЗ у пацієнтів з цервікобрахіалгіями, а саме - вищим показникам інтенсивності болю у порівнянні із пацієнтами з цервікалгіями - середня відмінність 1,3 бали за ВАШ ($p=0,0095$) та 0,64 бали за шкалою DN4 ($p=0,04$).
 7. Усі пацієнти із загостренням хронічного болю характеризувались достовірно нижчим рівнем фізичного функціонування в порівнянні з хворими, які вперше відчували біль у спині.
 8. При лікуванні хворих з болем в спині потрібно враховувати поєднання емоційних факторів та наявність коморбідної соматичної патології для успішного лікування та при наданні прогнозу щодо днів перебування на лікарняному.

Клінічний випадок 1

Пацієнтка Т., 58 років.

Діагноз: Хронічна вертеброгенна білатеральна цервікалгія, торакалгія. Загострення. Виражений больовий синдром. Протрузії дисків С2-С6. Сколіоз грудного відділу хребта 1 ст.

Скарги: біль, скутість в шиї, між лопатками, порушення сну у вигляді частих пробуджень серед ночі.

Анамнез: Вперше біль в шиї виник рік тому. Пройшов самостійно через декілька днів. Друге загострення 3 місяці тому, ні з чим не пов'язує.

Стреси на роботі та вдома заперечує. На робочому місці вимушене положення тіла. Маса тіла в нормі.

Об'єктивний статус:

Адекватна, контактна. Рівень тривоги за шкалою Бека 17 балів (тривога середньої вираженості), рівень депресії за шкалою Бека 8 балів (відсутність депресії).

Рівень болю за ВАШ - 7 балів, за шкалою DN4 - 5 балів.

При огляді виявлено С-подібний сколіоз грудного відділу хребта 1 ступеню.

М'язово-тонічний синдром.

Додаткові обстеження:

КТ шийного відділу хребта - ознаки циркулярної симетричної протрузії С2-С6 3 мм.

Рентгенографія грудного відділу хребта в прямій проекції: Сколіоз грудного відділу хребта 1 ст.

Генетичне обстеження - СУР2С9 1|1.

Лікування: мелоксикам, прегабалін, масаж спини, лікувальна фізкультура (ЛФК) для зміцнення м'язів спини.

Таким чином, незважаючи на відсутність скарг на тривогу у пацієнтки, ми вивили ознаки тривожного розладу зі скарг (порушення сну) та за шкалою тривоги Бека. Крім того, наявність ознак невропатичного болю за шкалою DN4,

спонукало нас, разом із стандартною схемою лікування НПЗЗ, призначити прегабалін в якості протитривожного засобу, що також впливає на невропатичний компонент болю.

Динаміка – за 10 днів лікування стан з позитивною динамікою у вигляді зменшення больового синдрому до 2 балів за ВАШ, за шкалою DN-4 0 балів, покращення сну. За шкалою тривоги Бека 1 бал. Побічних ефектів лікування не спостерігалось.

Були надані рекомендації щодо регулярних занять ЛФК, профілактика тривоги (йога, медитація, біологічний зворотній зв'язок (БЗЗ)).

3.4. Зв'язок імунологічного статусу з характеристиками больового синдрому та відповіддю на протизапальну терапію

Проведено аналіз даних імунологічного дослідження 20 пацієнтів (див. табл.3.9).

Таблиця 3.9

Отримані дані оцінки інтенсивності болю в різних відділах спини за шкалою ВАШ та визначення рівнів прозапальних (IL-1 β , IL-6) та протизапальних (IL-10) цитокінів в динаміці на 1-ий та 10-ий дні лікування, а також 90-ий день спостереження

№ пацієнта	Стать	Гострий біль в спині	Загострення хронічного болю в Цервікалія	Люмбошіалгія	Цервико тораколумбалгія	Оцінка за ВАШ 1-ий день	Оцінка за ВАШ 10-ий день	Оцінка за ВАШ 90-ий день	Рівень IL-1 β 1-ий день	Рівень IL-10 1-ий день	Рівень IL-6 1-ий день	Рівень IL-1 β , 10-ий день	Рівень IL-10 10-ий день	Рівень IL-6 10-ий день
1	ж		так		так	7	1	3	2,4	1,4	2,2	0,9	1,5	1,5
2	м		так		так	5	1	2	1,5	1,9	10,7	1,2	1,3	2,3
3	м		так		так	5	8	5	1,8	4,1	13,6	2,7	2,9	17,2
4	ж		так	так		10	2	0	3,4	0,8	3,4	1,5	1,3	0,9

Продовження табл.3.9

№ пацієнта	Стать	Гострий біль в	Загострення хронічного	Цервікалія	Люмбошіалгія	Цервіко-тораклоумбалгія	Оцінка за ВАШ, бали	Оцінка за ВАШ, бали	Оцінка за ВАШ, бали 90 -ий день	Рівень ІЛ-1β, пг/мл	Рівень ІЛ-10, пг/мл	Рівень ІЛ-6, пг/мл 1-ий день	Рівень ІЛ-1β, пг/мл	Рівень ІЛ-10, пг/мл	Рівень ІЛ-6, пг/мл 10-ий день
5	ж		так			так	8	7	6	1,5	3,2	2,9	0,9	3,4	2,4
6	ж		так	так			4	3	2	2,2	2	0,6	1,1	2,7	0,4
7	ж		так	так			3	8	5	1,6	0,9	0,4	2,1	0,2	1,5
8	м		так			так	5	6	6	1,9	1,6	0,2	2,4	1,4	0,4
9	ж		так			так	6	8	5	1,3	2,4	0,3	2,9	1,4	0,5
10	ж		так	так			7	4	6	1,8	0,9	0,6	1,1	1,1	0,3
11	ж		так	так			8	4	8	3,2	0,4	0,9	1,5	2,4	0,4
12	м		так			так	8	7	6	4,1	2,2	0,8	0,9	2,9	0,5
13	м		так			так	10	0	8	2	0,9	0,7	1,1	2,9	0,5
14	ж	так				так	3	1	2	2,2	1,1	1,8	1,3	3,7	0,3
15	м	так		так			6	0	3	0,9	0,8	0,5	0,8	0,9	0,4
16	ж	так		так			5	7	5	1,5	1,2	0,6	1,7	0,8	0,6
17	ж		так	так			4	3	2	4,9	0,9	0,9	4,2	1,6	0,4
18	ж		так			так	6	3	3	3,1	0,7	0,9	3	0,9	0,2
19	ж		так			так	10	3	5	0,9	1,6	1,3			
20	ж		так			так	8	7	4	4,8	0,4	0,7	0,8	1,1	0,9

На 10-ий день лікування нестероїдними протизапальними засобами 5 пацієнтів відчули зростання інтенсивності больового синдрому, що відобразилося зростанням кількості балів за ВАШ. 15 пацієнтів відчули полегшення болю і відмітили нижчий бал за ВАШ (див. табл.3.10).

Таблиця 3.10

Показники оцінювання інтенсивності болю за ВАШ та рівнів протизапальних та протизапальних цитокінів плазми крові у пацієнтів з дорсалгіями у 1 та 10 дні лікування.

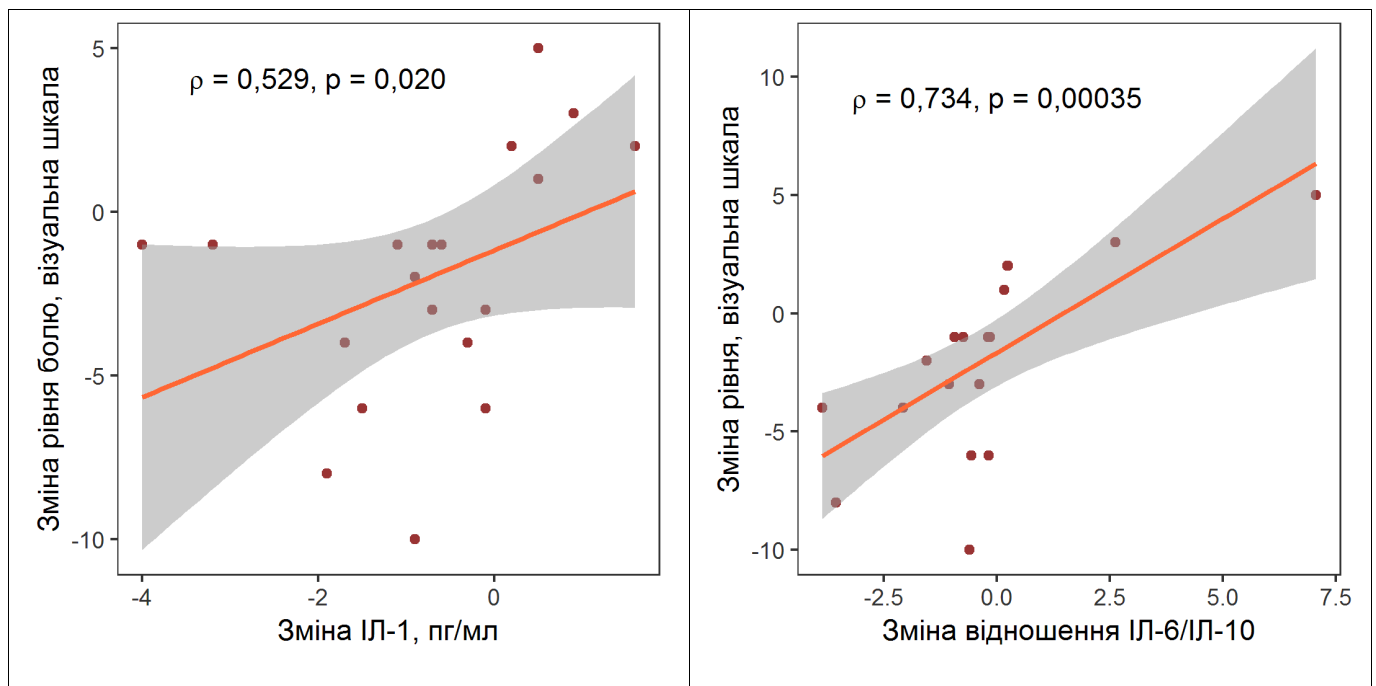
№ пацієнта	Зміна балів за шкалою ВАШ (- - зниження, + - посилення інтенсивності)	Зміна рівню ІЛ-1 β (зниження -, підвищення +)	Коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 в 1-ий день	Коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 на 10-ий день	Зміна коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 за 10 днів (- - зниження коефіцієнту; + - підвищення коефіцієнту)
1	-6	-1,5	1,57	1	-0,57
2	-4	-0,3	6,63	1,76	-4,87
3	3	0,9	3,31	5,93	2,62
4	-8	-1,9	4,25	0,69	-3,56
5	-1	-0,6	0,9	0,7	-0,2
6	-1	-1,1	0,3	0,15	-0,15
7	5	0,5	0,44	7,5	7,06
8	1	0,5	0,13	0,29	0,16
9	2	1,6	0,13	0,36	0,23
10	-3	-0,7	0,67	0,27	-0,4
11	-4	-1,7	2,25	0,17	-2,08
12	-1	-3,2	0,36	0,17	-0,19
13	-10	-0,9	0,78	0,17	-0,61
14	-2	-0,9	1,64	0,08	-1,56
15	-6	-0,1	0,63	0,44	-0,19
16	2	0,2	0,5	0,75	0,25
17	-1	-0,7	1	0,25	-0,75
18	-3	-0,1	1,29	0,22	-1,07

Продовження таблиці 3.10

№ пацієнта	Зміна балів за шкалою ВАШ (- - зниження, + - посилення інтенсивності)	Зміна рівню ІЛ-1 β (зниження -, підвищення +)	Коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 в 1-ий день	Коефіцієнт ІЛ-6/ІЛ-10 на 10-ий день	Зміна коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 за 10 днів (- - зниження коефіцієнту; + - підвищення коефіцієнту)
19	-7				
20	-1	-4	1,75	0,82	-0,93

Зниження інтенсивності болю протягом перших десяти днів супроводжувалось зниженням рівня ІЛ-1 β у плазмі крові, про що свідчить додатній та помірний за силою непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена $\rho = 0,529$, $p = 0,020$.

Більш сильна залежність спостерігалась для відношення рівнів ІЛ-6/ІЛ-10, для якої коефіцієнт кореляції Спірмена досяг значення $\rho = 0,734$, $p = 0,00035$ (див. мал. 3.19).

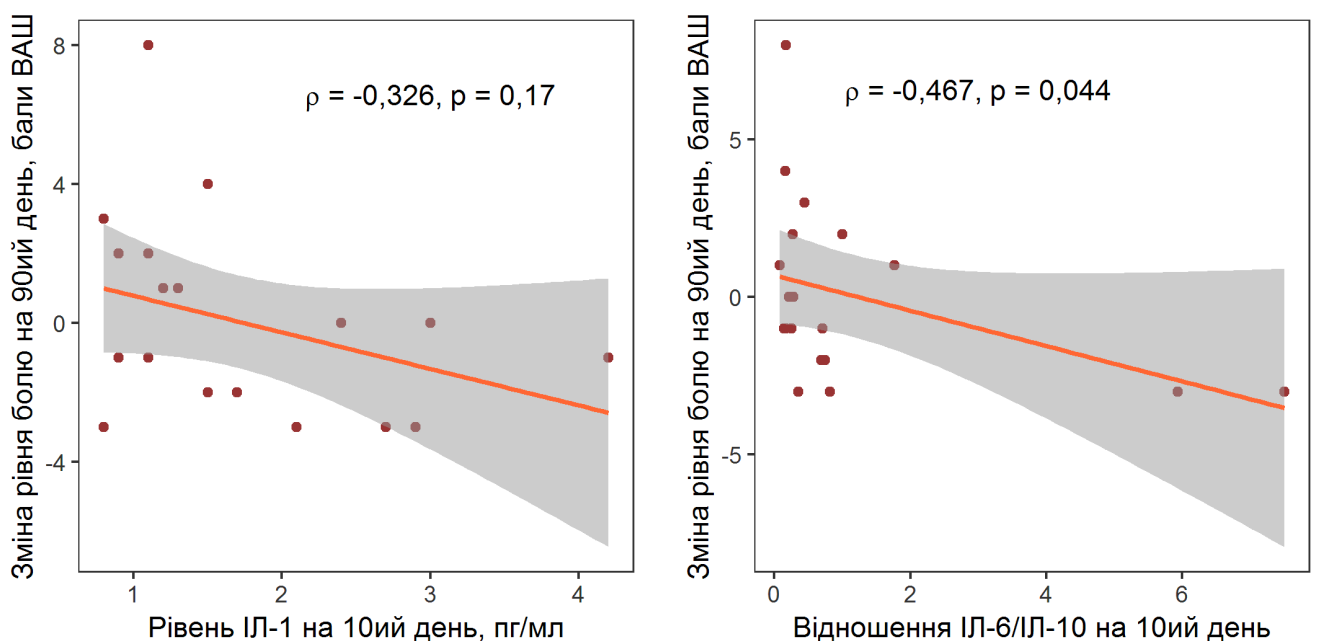


Малюнок 3.19. Кореляції зміни інтенсивності болю за шкалою ВАШ та рівнів

інтерлейкіну-1 (IL-1 β), коефіцієнту IL-6/IL-10.

Таким чином, зменшення відношення IL-6/IL-10 призводило до вираженого зменшення болю у пацієнтів із болем в спині.

Аналізуючи подальшу динаміку больових відчуттів (різниця інтенсивності рівнів болю за ВАШ між 90-им та 10-им днями), ми бачимо, що вона помірно залежала від рівня IL-1 β на 10-ий день лікування ($\rho = -0,326$, $p = 0,17$). Зокрема, у пацієнтів з низьким рівнем IL-1 β інтенсивність болю змінювалась у широкому діапазоні, тоді як у пацієнтів із вмістом IL-1 β вище 2 пг/мл інтенсивність болю продовжувала знижуватись майже у всіх випадках. Подібний, і при цьому сильніший зв'язок спостерігали між подальшою динамікою інтенсивності болю в спині та відношенням IL-6/IL-10 на 10-ий день лікування. У цьому випадку кореляція становила $\rho = -0,467$, та досягала статистичної значущості з $p = 0,044$ (див. мал.3.20). Від'ємний знак кореляційного коефіцієнта свідчить про подальше зниження інтенсивності болі у пацієнтів, які станом на 10-ий день не досягли належного балансу між IL-6/IL-10.

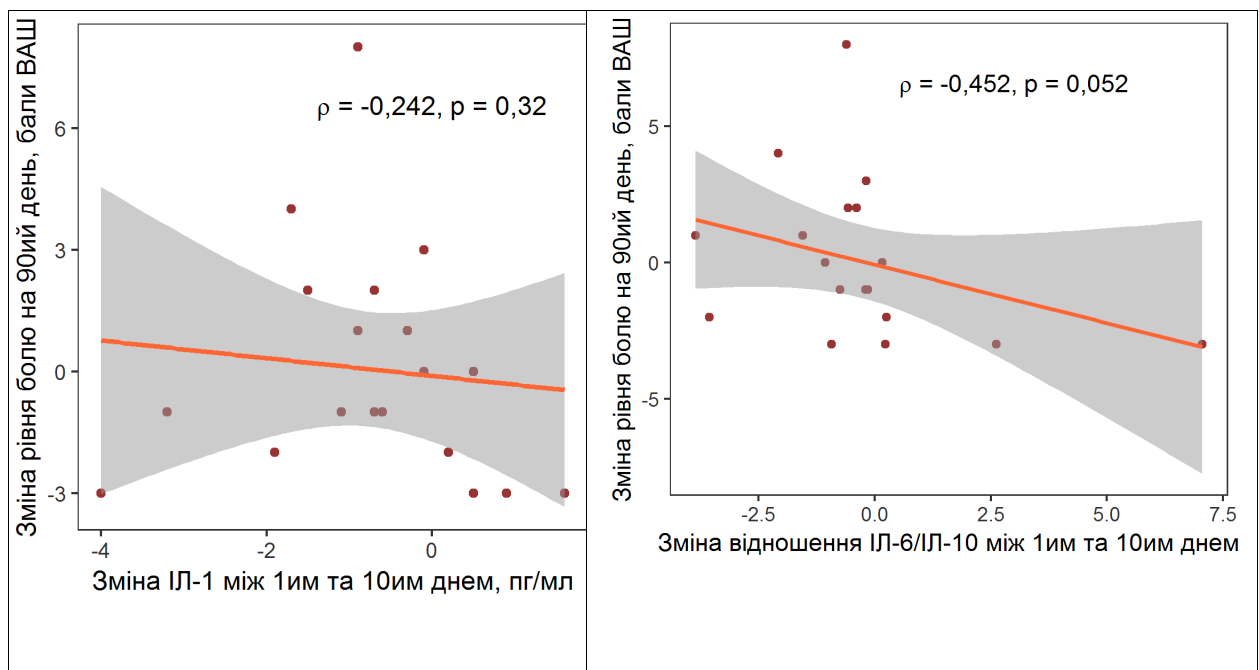


Малюнок 3.20. Кореляції між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ на 90-ий

день та рівнями інтерлейкіну-1 (ІЛ- 1 β), коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 на 10-ий день.

Зменшення болю за ВАШ на проміжку від 10-го до 90-го днів було слабо і незначимо пов'язане із динамікою ІЛ- 1 β протягом перших десяти днів ($\rho = -0,242, p = 0,32$).

Зв'язок помірної сили спостерігався при порівнянні зміни відношення ІЛ-6/ІЛ-10 за 10 днів лікування із довготривалим ефектом зменшення болю (на проміжку з 10-го до 90-го днів). Відповідний кореляційний коефіцієнт Спірмена становив $\rho = -0,452$ із пограничною статистичною значущістю $p = 0,052$. Від'ємний знак кореляції означає, що пацієнти, які зазнали збільшення показника ІЛ-6/ІЛ-10 на початку лікування, досягали покращення свого стану у пізніший термін, зокрема у проміжку між 10-им та 90-им днями спостереження після початку лікування (див. мал.3.21).



Малюнок 3.21. Кореляції між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ на 90-ий день та швидкістю зміни рівнів інтерлейкіну-1 (ІЛ -1 β), коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 за перші 10 днів лікування

Висновки:

1. Виявлено недостовірний прямий зв'язок між динамікою болю та рівнями прозапального цитокіну інтерлейкіну-1 - зростання рівню больових відчуттів за шкалою ВАШ супроводжувалось зростанням рівню інтерлейкіну-1 (IL-1 β) в крові, і навпаки.

2. Виявлено достовірний прямий зв'язок між динамікою болю та співвідношенням прозапальних та протизапальних цитокінів крові (IL-6/IL-10). Зменшенню болю відповідало відносне зростання концентрації протизапальних цитокінів крові. І, навпаки, зростання больових відчуттів відповідало збільшенню коефіцієнту IL-6/IL-10. Це підтверджує значення співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів в процесах розрішення запалення та зменшення болю.

3. Вперше було виявлено достовірну кореляцію довгострокових показників болю із рівнем цитокінів в крові в перші дні лікування. 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.

Клінічний випадок 2.

Пацієнтка М., 35 років

Діагноз: Хронічна вертеброгенна цервікалгія. Загострення. Виражений больовий синдром. М'язово-тонічний синдром. Помірне порушення стато-кінетичної функції хребта. Протрузії дисків С3-С5. Скарги: біль, скутість в шиї, що посилюється при рухах, після робочого дня, обмеження повсякденної активності.

Анамнез: Вперше біль виник 5 років тому. Пов'язує з вимушеним положенням на робочому місці – працює за комп'ютером близько 6-8 годин на добу. Періодичні загострення 2-3 рази на рік, пов'язані з психоемоційними та фізичними (носіння важких предметів) навантаженнями, переохолодженнями. Приймала спазмалгон, темпалгін епізодично. Останнє загострення 3 дні тому, пов'язане з переохолодженням.

Об'єктивний статус:

Астенізована.

Рівень болю за ВАШ - 7 балів, за шкалою DN4 - 2 бала.

Біль при пальпації паравертебральних зон та м'язів в шийному відділі. М'язово-тонічний синдром. Обмеження обсягу рухів в шиї.

Розладів чутливості, рухової сфери не виявлено.

Додаткові обстеження:

КТ шийного відділу хребта - ознаки циркулярної симетричної протрузії С2-С6 до 3 мм.

Імунологічне дослідження – ІЛ-1 β 1,8 пг/мл; ІЛ-10 0,9 пг/мл; ІЛ-6 0,6 пг/мл;

ІЛ-6/ІЛ-10 0,67.

Лікування: НПЗЗ, вітаміни групи В, масаж спини та ЛФК для зміцнення м'язів спини.

Імунологічне дослідження на 10-ий день лікування – ІЛ-1 β 1,1 пг/мл; ІЛ-10 1,1 пг/мл; ІЛ-6 0,3 пг/мл; ІЛ-6/ІЛ-10 0,27.

Динаміка. На 10-ий день лікування стан з покращенням у вигляді зменшення больового синдрому до 4 балів за ВАШ, зменшення скутості м'язів комірцевої зони.

Динаміка за імунологічним дослідженням – за 10 днів лікування відбулось зниження рівню прозапальних цитокінів IL-1 β на 0,7 пг/мл, IL-6 на 0,3 пг/мл, та підвищення рівню протизапального IL-10 на 0,2 пг/мл. При цьому коефіцієнт IL-6/IL-10 знизився на 0,4.

Дані, отримані в даному випадку не суперечать даним нашого дослідження та літературним щодо впливу прозапальних та протизапальних цитокінів на больовий синдром.

Пацієнту були надані рекомендації щодо регулярних занять ЛФК, гігієни праці та відпочинку.

3.5. Вплив генетичного поліморфізму генів на тактику лікування та індивідуалізований підхід до пацієнтів з болем у спині.

Для з'ясування частоти патологічних генотипів CYP2C9 ми провели генетичний аналіз поліморфізмів гена. Стан маркерів CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(He369Leu) було визначено для 93 пацієнтів. З'ясувалося, що для маркера CYP2C9(Arg144Cys) генотип Arg/Arg зустрічався у 79,6 % випадків, мутантний генотип 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. У результаті порівняння інтенсивності болю за візуальною аналоговою шкалою у хворих із генотипами Arg/Arg (середнє значення $6,62 \pm 2,06$ бала) і Arg/Cys (середнє значення $6,53 \pm 1,65$ бала) помітних відмінностей не зафіксовано ($p = 0,74$).

Для іншого аналізованого нами маркера CYP2C9(Ile369Leu) генотип Ile/Ile зустрічався у 87,1 % випадку, мутантний генотип Ile/Leu – у 12,9 % випадків, жодного випадку мутантного 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(Ile369Leu) від звичайної популяції немає.

На другому етапі дослідження проведено аналіз відповіді больового синдрому на лікування НПЗЗ залежно від поліморфізму гена CYP2C9 (див. табл.3.11 - 3.12).

Таблиця 3.11

Зменшення інтенсивності болю за шкалою ВАШ через 10 днів після початку лікування у пацієнтів з різними генотипами маркерів CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(Ile369Leu), бали, $m \pm SD$

Генотип	Зменшення рівнів болю за шкалою ВАШ при генотипі 1 1	Зменшення рівнів болю за шкалою ВАШ при генотипі 1 2	Статистична значущість, p
CYP2C9(Arg144Cys)	3,69±2,64	3,37±1,54	$p_{1 1-k}=0,28$ $p_{1 2-k}=0,96$
CYP2C9(Ile369Leu)	3,58±2,45	3,92±2,54	$p_{1 1-k}=0,40$ $p_{1 2-k}=0,58$

Таблиця 3.12

Зменшення інтенсивності болю за шкалою ВАШ через 90 днів після початку лікування у пацієнтів з різними генотипами маркерів CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(Ile369Leu), бали, $m \pm SD$

Маркери генотипів	Зменшення рівнів болю за шкалою ВАШ при генотипі 1 1	Зменшення рівнів болю за шкалою ВАШ при генотипі 1 2	Статистична значущість, p
CYP2C9(Arg144Cys)	3,43±2,78	3,00±1,76	p _{1 1-к} =1 p _{1 2-к} =0,32
CYP2C9(He369Leu)	3,23±2,57	4,08±2,87	p _{1 1-к} =0,56 p _{1 2-к} =0,38

Інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою у хворих із генотипами He/He (середнє значення $6,54 \pm 1,99$ бала) та He/Leu (середнє значення $7,00 \pm 1,91$), істотно не відрізняється ($p = 0,55$). Генотип за маркером CYP2C9(Arg144Cys) також не виявляв впливу на інтенсивність болю, визначену за візуальною аналоговою шкалою ($p = 0,74$). Гетерозиготи з мутантною алеллю за маркером CYP2C9(Arg144Cys), які вживали мелоксикам, демонстрували кращі темпи зменшення болю порівняно з гомозиготами без мутантних алелей як на 10-й, так і на 90-й день спостереження, однак відмінність не була статистично значущою (див. табл.3.13-3.14). Мутантні гетерозиготи за CYP2C9(He369Leu), які вживали мелоксикам, демонстрували кращу динаміку на 10-й день і на 90-й день, яка також не досягла статистичної значущості через невелику кількість пацієнтів, що одночасно отримували мелоксикам та були гетерозиготними за цією алеллю (див. табл. 3.13-3.14).

Залежність динаміки послаблення болю від генотипу у пацієнтів, що вживали целекоксиб, була подібною, але виявила достовірні відмінності. Так, мутантні гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys), які вживали целекоксиб, мали достовірно кращу динаміку як на 10-й день лікування, так і на 90-й день спостереження ($p = 0,044$; $p = 0,048$ відповідно), мутантні гетерозиготи за CYP2C9(He369Leu) демонстрували кращу динаміку

лише на 10-й день, що також досягала рівня статистичної значущості ($p = 0,043$) (див. табл. 3.13-3.14).

Таблиця 3.13

Динаміка інтенсивності болю за шкалою ВАШ у пацієнтів з генотипами CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(Leu369Leu) у відповідь на лікування НПЗЗ

Назва препарату	Зниження болю за шкалою ВАШ у групах CYP2C9(Arg144Cys) 1 2 vs 1 1, $\beta \pm SE$	Зниження болю за шкалою ВАШ у групах CYP2C9(Leu369Leu) 1 2 vs 1 1, $\beta \pm SE$
Мелоксикам, 10 днів	$\beta = 0,41 \pm 1,55, p = 0,79$	$\beta = 0,48 \pm 1,60, p = 0,76$
Мелоксикам, 90 днів	$\beta = 1,60 \pm 1,54, p = 0,30$	$\beta = 2,37 \pm 1,59, p = 0,14$
Целекоксиб, 10 днів	$\beta = 0,48 \pm 1,54, p = 0,044$	$\beta = 1,55 \pm 0,39, p = 0,043$
Целекоксиб, 90 днів	$\beta = 1,57 \pm 0,25, p = 0,048$	$\beta = 2,40 \pm 1,59, p = 0,13$

Таблиця 3.14

Динаміка інтенсивності болю за шкалою ВАШ у пацієнтів – мутантних гетерозигот за генотипами CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(He369Leu) у відповідь на лікування НПЗЗ

	CYP2C9(Arg144Cys)=1 2, m±SD	CYP2C9(He369Leu)=1 2, m±SD
Зниження болю за шкалою ВАШ, 10 днів	Мелоксикам (n=4) 3,2±1,4 Целекоксиб (n=15) 4,0±1,2 p = 0,044	Мелоксикам (n=7) 3,4±2,1 Целекоксиб (n=12) 4,3±1,9 p = 0,043
Зниження болю за шкалою ВАШ, 90 днів	Мелоксикам (n=4) 2,5±1,2 Целекоксиб (n=15) 4,8±1,7 p = 0,048	Мелоксикам (n=7) 4,8±2,5 Целекоксиб (n=12) 3,6±1,2 p = 0,13

Висновки:

1. Ми виявили взаємозв'язок між мутантними генотипами CYP2C9(Arg144Cys), CYP2C9(He369Leu) та кращою відповіддю на лікування НПЗЗ, а саме 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.
2. У кожного п'ятого хворого з гострим болем у спині в популяції південно-східного регіону України є генотипи з мутантними алелями CYP2C9(Arg144Cys) та CYP2C9(He369Leu), а це означає наявність підвищеного ризику виникнення побічних ефектів лікування нестероїдними протизапальними засобами

3. З особливою обережністю слід поєднувати препарати, які метаболізуються CYP2C9 при невідомому генотипі пацієнта.
4. У випадках наявності коморбідної патології є доцільним проведення генетичного визначення CYP2C9 з метою запобігання появи небажаних реакцій та небезпечної взаємодії препаратів, що можуть метаболізуватися одними ферментними системами та призводити до виникнення побічних ефектів.

Клінічний випадок 3

Пацієнт М., 29 років

Діагноз: Гостра вертеброгенна люмбалгія. Виражений больовий синдром. М'язово-тонічний синдром. Помірне порушення стато-кінетичної функції хребта. Протрузії дисків L3-L5.

Скарги: біль, скутість в попереку, що посилюється при рухах, після робочого дня, обмеження повсякденної активності.

Анамнез: Вперше біль виник день тому. Пов'язує з підняттям важких предметів на робочому місці. Використовував зігріваючу мазь самостійно – без вираженого ефекту.

Об'єктивний статус:

Адекватний.

Рівень болю за ВАШ - 7 балів, за шкалою DN4 - 0 балів.

Біль при пальпації паравертебральних м'язів в поперековому відділі.

М'язово-тонічний синдром. Обмеження обсягу рухів в попереку.

Розладів чутливості, рухової сфери не виявлено. Симптом Ласега негативний.

Додаткові обстеження: загально-клінічні аналізи крові, сечі – у межах норми.

Лікування: НПЗЗ, вітаміни групи В, масаж спини та ЛФК для зменшення напруги м'язів спини.

Динаміка. На 4-ий день лікування пацієнт відмітив позитивну динаміку у вигляді значного зменшення болю до 2 балів за ВАШ, але відмітив неприємні відчуття в епігастрії та нудоту.

Було виконано генетичне дослідження CYP2C9 - генотип Pe/Leu.

Дані, отримані в даному випадку не суперечать даним літератури щодо впливу генетичних факторів на фармакокінетику препаратів, а саме: патологічний маркер CYP2C9 (Pe/Leu) у пацієнта сприяв швидкій відповіді на лікування НПЗЗ та розвитку побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, що пов'язано із повільною метаболізацією препарату та досягненням ним великих концентрацій в плазмі крові.

Клінічний випадок 4

Пацієнтка З., 57 років

Діагноз: Гостра вертеброгенна люмбоішіалгія. Виражений больовий синдром. М'язово-тонічний синдром. Помірне порушення стато-кінетичної функції хребта. Грижа диску L5-S1 (5,3 мм).

Скарги: біль, скутість в попереку, тягнучий біль по задній поверхні правого стегна, що посилюється при рухах, в сидячому положенні, обмеження повсякденної активності.

З анамнезу життя стало відомим, що пацієнтка приймає вортіоксетин у зв'язку з раніше виставленим діагнозом – тривожно-депресивний розлад.

Об'єктивний статус:

Адекватна.

Рівень болю за ВАШ - 7 балів, за шкалою DN4 - 3 бали.

Рівень депресії за BDI – 12 балів, рівень тривоги за BAS – 18 балів. Біль при пальпації паравертебральних зон та м'язів в поперековому відділі. М'язово-тонічний синдром. Обмеження обсягу рухів в попереку. Розладів чутливості, рухової сфери не виявлено. Симптом Ласега позитивний під кутом 30 градусів праворуч.

Додаткові обстеження: загально-клінічні аналізи крові, сечі – у межах норми.

Лікування: мелоксикам, вітаміни групи В, масаж спини та ЛФК для розслаблення м'язів спини.

Динаміка. На 3-ий день лікування у пацієнтки розвилася шлунково-кишкова кровотеча.

Нажаль, дана пацієнтка попередньо не була обстежена на генетичний поліморфізм CYP2C9, але, препарати, що були призначені в комбінації, а саме, вортіоксетин та мелоксикам, метаболізуються одним ферментом, що кодується CYP2C9, і їх поєднане призначення є потенційно небезпечним. Підвищене навантаження на цю ферментну систему в описаному випадку могло призвести до уповільненого метаболізму кожного з цих препаратів, підвищенню їх концентрації в плазмі крові та виникненню побічних ефектів.

Результати розділу відображено в наукових публікаціях автора:

1. Маслова ІГ, Михайловська НО, Девіняк ОТ, Слободін ТМ. Індивідуальні особливості пацієнтів з неспецифічним болем в спині, що впливають на динаміку больового синдрому при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами. Укр. вісн. психоневрол. 2020; 28(1):21-25. *(Дисертантом особисто проведений літерату-*

рний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).

2. Маслова ІГ, Михайловська НО, Слободін ТМ. Поліморфізм СУР2С9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами. Львівський клінічний вісник. 2020;1 (29):34-38. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
3. Слободин ТН, Маслова ІГ. Патогенез и современный комплексный подходы в лечении болевых синдромов в неврологии. Міжнародний неврологічний журнал. 2018;6(100):61-67. *(Дисертантом проведено інформаційний пошук та огляд літератури, аналіз матеріалу, взято участь в написанні).*
4. Маслова ІГ, Слободин ТН, Девиняк ОТ, Мосейко ВВ, Зайченко АВ. Влияние индивидуальных особенностей пациента с болью в спине на назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2018;8(3):407-415. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
5. Маслова ІГ. Вплив емоційних порушень на хронізацію болю в спині. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;(7):67-76.
6. Маслова І.Г. Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині від різної локалізації. Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2019;5(57):35-43.
7. Маслова ІГ, Михайловська НО, Слободін ТМ, Лісяний МІ. Динаміка прозапальних та протизапальних цитокінів плазми крові при лікуванні болю в спині нестероїдними протизапальними засобами як біомаркер вираженості болю та запального процесу.

ScienceRise: Medical Science. 2019;6 (33):37-41. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

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 $r= -0,17$, $p=0,04$ 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 -поодинці 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, 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.

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 болю характеризувалась група пацієнтів з люмбалгією ($6,79 \pm 1,78$) ($p=0,046$), тоді як інші рівні ураження характеризувались однаковими середніми показниками інтенсивності болю. Достовірно вищі рівні болю 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 болю 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 люмбошіалгії впливає на соціальні функції найменшою мірою.

Ми виявили, що чим ближче знаходиться локус болю до голови, тим гірше був рівень ментального здоров'я (вісь MH 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 «RF – 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 ($p=0,063$) та станом загального ментального здоров'я ($p=0,058$).

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 відносно 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 розрішення 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 мало ймовірна.

Для іншого аналізованого нами маркера CYP2C9(He369Leu) генотип He/He зустрічався у 87,1 % випадку, генотип з мутантним алелем He/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(He369Leu) від звичайної популяції немає.

Гетерозиготи за CYP2C9(Arg144Cys) та гетерозиготи за CYP2C9(He369Leu), які приймали целекоксиб, 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 та He/Leu мали кращу динаміку зменшення інтенсивності болю на 10-ий день лікування, однак ця відмінність не досягла рівня статистичної значущості ($p=0,79$, $p=0,76$ відповідно).

ВИСНОВКИ

1. У дисертації здійснено теоретичне узагальнення даних щодо чинників, 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-1 β ($p=0,02$), а також зі зменшеним індексом співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів крові ІЛ-6/ІЛ-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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Fourney DR, Andersson G, Arnold PM, Dettori J, Cahana A, Fehlings MG et al. Chronic Low Back Pain: A Heterogeneous Condition with Challenges for an Evidence-Based Approach. *Spine*. 2011;(36):S1-S9.
2. Aartun E, Hartvigsen J, Wedderkopp N. Spinal pain in adolescents: prevalence, incidence, and course: a school-based two-year prospective cohort study in 1300 Danes aged 11–13. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;(15):187.
3. Kaplan W, Wirtz V, Mantel A, Stolk P, Duthey B, Laing R. WHO Priority Medicines for Europe and the World. Update 2013 report. Geneva (Jul. 9, 2013). Available from: https://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/MasterDocJune28_FINAL_Web.pdf?ua=1
4. Robin MA. Quality of life of low back pain patients following self back care intervention. *International Journal of Community Medicine and Public Health*. 2018 Nov;5(11):4707.
5. Юрик ОС. Неврологічні прояви остеохондрозу хребта (патогенез, клініка та лікування) [автореферат]. Київ: Здоров'я. 2001. 32 с.
6. Мищенко ТС. Проблема боли в современной неврологии: от понимания механизмов к рациональному выбору терапии. *Здоров'я України*. 2014 Бер;1(28):7.
7. Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forciea MA. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-30.

8. Christopher JG, Borsook D. The Promise of Effective Pain Treatment Outcomes: Rallying Academic Centers to Lead the Charge. *Pain Med.* 2015;16(8):1457–66.
9. Бочков НП. Клиническая генетика: учеб. для вузов. 2-е изд., перераб. и доп. М: Гэотар-мед; 2002. 447 с.
10. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics — Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *N Engl J Med.* 2003;348(12):538-49.
11. Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Do abnormal serum lipid levels increase the risk of chronic low back pain? The Nord-Trøndelag Health Study. *PloS one.* 2014;9(9):e108227.
12. Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Is there a U-shaped relationship between physical activity in leisure time and risk of chronic low back pain? A follow-up in the HUNT Study. *BMC public health.* 2016;16(1):306.
13. Børnaa KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromsø Study. *Circulation.* 1991;83(12):1305–14.
14. Thörn M, Finnström N, Lundgren S, Rane A, Lööf L. Cytochromes P450 and MDR1 mRNA expression along the human gastrointestinal tract. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(1):54-60.
15. Thorn CF, Klein TE, Altman RB. Pharmacogenomics and bioinformatics: PharmGKB. *Pharmacogenomics.* 2010;11(4):501-5.
16. Bijur PE, Silver W. Reliability of the Visual Analog Scale for Measurement of Acute Pain. *Acad Emerg Med.* 2008;8(12):1153-7.
17. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnosis questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36.

18. Beck A, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clin psychol rev.* 1988;(1):77-100.
19. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clinical Psychol.* 1988;56(6):893-89.
20. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care.* 1992;(30):473-83.
21. Serranheira F, Cotrim T, Rodrigues V, Nunes C, Sousa-Uva A. Nurses' working tasks and MSDs back symptoms: results from a national survey. *Work.* 2012;41(1):2449-51.
22. Briggs AM, Smith AJ, Straker LM, Bragge P. Thoracic spine pain in the general population: prevalence, incidence and associated factors in children, adolescents, and adults. A systematic review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2009;(10):77.
23. Хитров НА. Возрастные аспекты дорсопатий. *PMЖ. Медицинское обозрение.* 2015;(17):994
24. MacDonald J, Stuart E, Rodenberg R. Musculoskeletal Low Back Pain in School-aged Children: A Review. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3):280-7.
25. Prevalence and most common causes of disability among adults – United States. *MMWR Morb.Mortal.Wkly Rep.* 2009;58(16):421-6.
26. Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, Côté P, Cassidy JD, Haldeman S et al. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine.* 2008 Feb 15;33(4):S83–S92.
27. McLean SM, May S, Klaber-Moffett J, Sharp DM, Gardiner

- E. Risk factors for the onset of non-specific neck pain: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(7):565-72.
28. Cote P, van der Velde G, Cassidy JD, Carroll LJ, Hogg-Johnson S, Holm LW et al. The burden and determinants of neck pain in workers: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine*. 2008;33(4):60–74.
29. Paksaichol A, Janwantanakul P, Purepong N, Pensri P, van der Beek AJ. Office workers' risk factors for the development of non-specific neck pain: a systematic review of prospective cohort studies. *Occup Environ Med*. 2012;69(9):610–8.
30. Scherer M, Hansen H, Gensichen J, Mergenthal K, Riedel-Heller S, Weyerer S et al. Association between multimorbidity patterns and chronic pain in elderly primary care patients: a cross-sectional observational study. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):68.
31. Shiri R, Frilander H, Sainio M, Karvala K, Sovellius R, Vehmas T et al. Cervical and lumbar pain and radiological degeneration among fighter pilots: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2015;72(2):145–50.
32. Bovenzi M, Hulshof CT. An updated review of epidemiologic studies on the relationship between exposure to whole-body vibration and low back pain (1986-1997). *Int Arch Occup Environ Health*. 1999;72(6):351-65.
33. Burstrom L, Nilsson T, Wahlstrom J. Whole-body vibration and the risk of low back pain and sciatica: a systematic review and meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2015;88(4):403–18.
34. Lotters F, Burdorf A, Kuiper J, Miedema H. Model for the work-relatedness of low-back pain. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(6):431–40.
35. Bible JE, Choemprayong S, O'Neill KR, Devin CJ, Spengler

- DM. Whole-body vibration: is there a causal relationship to specific imaging findings of the spine? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2012;37(21):1348–55.
36. Lang J, Ochsmann E, Kraus T, Lang JW. Psychosocial work stressors as antecedents of musculoskeletal problems: a systematic review and meta-analysis of stability-adjusted longitudinal studies. *Soc Sci Med*. 2012; 75(7):1163–74.
37. Wong JJ, Cote P, Quesnele JJ, Stern PJ, Mior SA. The course and prognostic factors of symptomatic cervical disc herniation with radiculopathy: a systematic review of the literature. *Spine J*. 2014;14(8):1781–9.
38. Hoogendoorn WE, van Poppel MN, Bongers PM, Koes BW, Bouter LM. Systematic review of psychosocial factors at work and private life as risk factors for back pain. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(16):2114–25.
39. Green BN, Johnson CD, Haldeman S, Griffith E, Clay MB, Kane EJ et al. A scoping review of biopsychosocial risk factors and co-morbidities for common spinal disorders. *PLoS One*. 2018 Jun 1;13(6):e0197987.
40. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(1):7–35.
41. Jacob T. Low back pain incident episodes: a community-based study. *Spine J*. 2006;6(3):306-310.
42. Koyanagi A, Stickley A, Garin N, Miret M, Ayuso-Mateos JL, Leonardi M et al. The association between obesity and back pain in nine countries: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2015;(15):123.
43. Jimenez-Garcia R, Del Barrio JL, Hernandez-Barrera V, de Miguel-Díez J, Jimenez-Trujillo I, Martinez-Huedo MA et al. Is

- there an association between diabetes and neck pain and lower back pain? Results of a population-based study. *J Pain Res.* 2018;(11):1005-15.
44. Cook CE, Taylor J, Wright A, Milosavljevic S, Goode A, Whitford M. Risk factors for first time incidence sciatica: a systematic review. *Physiother Res Int.* 2014;19(2):65–78.
 45. Karjalainen M, Saltevo J, Tiihonen M, Haanpaa M, Kautiainen H, Mantyselka P. Frequent pain in older people with and without diabetes - Finnish community based study. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):73.
 46. Mattila R, Malmivaara A. The effects of lifestyle intervention for hypertension on low back pain: a randomized controlled trial. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007; 32(26):2943.
 47. Hagen K, Stovner LJ, Vatten L, Holmen J, Zwart JA, Bovim G. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(4):463-6.
 48. Bruehl S, Chung OY, Jirjis JN, Biridepalli S. Prevalence of clinical hypertension in patients with chronic pain compared to nonpain general medical patients. *Clin J Pain.* 2005;21(2):147-53.
 49. al'Absi M, Buchanan T, Lovallo WR. Pain perception and cardiovascular responses in men with positive parental history for hypertension. *Psychophysiology.* 1996;33(6):655-61.
 50. Heuch I, Heuch I, Hagen K, Zwart JA. Does high blood pressure reduce the risk of chronic low back pain? The Nord-Trøndelag Health Study. *Eur J Pain.* 2014;18(4):590-8.
 51. de Heer EW, Gerrits MM, Beekman AT, Dekker J, van Marwijk HW, de Waal MW et al. The association of depression and anxiety with pain: a study from NESDA. *PLoS One.* 2014;9(10):e106907.

52. Pinheiro MB, Ferreira ML, Refshauge K, Ordonana JR, Machado GC, Prado LR et al. Symptoms of Depression and Risk of New Episodes of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67(11):1591–1603.
53. Matsudaira K, Konishi H, Miyoshi K, Isomura T, Inuzuka K. Potential risk factors of persistent low back pain developing from mild low back pain in urban Japanese workers. *PLoS One*. 2014;9(4):e93924.
54. Pinheiro MB, Ferreira ML, Refshauge K, Ordonana JR, Machado GC, Prado LR et al. Symptoms of Depression and Risk of Low Back Pain: A Prospective Co-Twin Study. *Clin J Pain*. 2017;33(9):777-785.
55. Hallegraeff JM, Krijnen WP, van der Schans CP, de Greef MH. Expectations about recovery from acute non-specific low back pain predict absence from usual work due to chronic low back pain: a systematic review. *J Physiother*. 2012;58(3):165–172.
56. Walton DM, Macdermid JC, Giorgianni AA, Mascarenhas JC, West SC, Zammit CA. Risk factors for persistent problems following acute whiplash injury: update of a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2013;43(2):31-43.
57. Licciardone JC, Kearns CM, Hodge LM, Bergamini MV. Associations of cytokine concentrations with key osteopathic lesions and clinical outcomes in patients with nonspecific chronic low back pain: results from the OSTEOPATHIC Trial. *J Am Osteopath Assoc*. 2012;(112):596–605.
58. Uçeyler N, Rogausch JP, Toyka KV, Sommer C. Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*. 2007;(69):42–49.
59. Wang K, Bao JP, Yang S, Hong X, Liu L, Xie X et al. A

- cohort study comparing the serum levels of pro- or anti-inflammatory cytokines in patients with lumbar radicular pain and healthy subjects. *Eur Spine J.* 2016;(25):1428–1434.
60. Zu B, Pan H, Zhang XJ, Yin ZS. Serum levels of the inflammatory cytokines in patients with lumbar radicular pain due to disc herniation. *Asian Spine J.* 2016;(10):843–849.
 61. Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Santos-Jesus R, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Med J.* 2010;(128):259–262.
 62. Cheng L, Fan W, Liu B, Wang X, Nie L. Th17 lymphocyte levels are higher in patients with ruptured than non-ruptured lumbar discs and are correlated with pain intensity. *Injury.* 2013;(44):1805–1810.
 63. Xue H, Yao Y, Wang X, Zhang F, Jiang X, Liu J et al. Interleukin-21 is associated with the pathogenesis of lumbar disc herniation. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2015;(14):509–18.
 64. Ye S, Ju B, Wang H, Lee KB. Bone morphogenetic protein-2 provokes interleukin-18-induced human intervertebral disc degeneration. *Bone Joint Res.* 2016;(5):412–418.
 65. Deng X, Zhao F, Kang B, Zhang X. Elevated interleukin-6 expression levels are associated with intervertebral disc degeneration. *Exp Ther Med.* 2016; (11):1425–1432.
 66. Moen A, Lind AL, Thulin M, Kamali-Moghaddam M, Røe C, Gjerstad J et al. Inflammatory Serum Protein Profiling of Patients with Lumbar Radicular Pain One Year after Disc Herniation. *Int J Inflam.* 2016;(2016):3874964.
 67. de Queiroz BZ, Pereira DS, Lopez RA, Felicio DC, Silva JP,

- de Britto Rosa NM et al. Association between the plasma levels of mediators of inflammation with pain and disability in the elderly with acute low back pain: data from the Back Complaints in the Elders (BACE)—Brazil study. *Spine*. 2016;(4):197–203.
68. Gadiant RA, Otten UH. Interleukin-6 (IL-6)— a molecule with both beneficial and destructive potentials. *Prog Neurobiol*. 1997;(52):379-390.
69. Cunha FQ, Poole S, Lorenzetti BB, Ferreira SH. The pivotal role of tumour necrosis factor alpha in the development of inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*. 1992;(107):660–664.
70. Shamji MF, Setton LA, Jarvis W, So S, Chen J, Jing L et al. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis Rheum*. 2010;(62):1974–1982.
71. Schistad EI, Espeland A, Pedersen LM, Sandvik L, Gjerstad J, Røe C. Association between baseline IL-6 and 1-year recovery in lumbar radicular pain. *Eur J Pain*. 2014;18(10):1394-1401.
72. Figueiras A, Estany-Gestal A, Aguirre C, Ruiz B, Vidal X, Carvajal A et al. CYP2C9 variants as a risk modifier of NSAID-related gastrointestinal bleeding: a case-control study. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(2):66-73.
73. Kim SY, Byeon JY, Kim YH, Kim DH, Lim HJ, Lee CM et al. Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite. *Arch Pharm Res*. 2017;40(3):382-390.
74. Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;254(3):628-631.

75. Rollason V, Samer CF, Daali Y, Desmeules JA. Prediction by Pharmacogenetics of Safety and Efficacy of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Review. *Curr Drug Metab.* 2014;(15):326-343.
76. Agúndez JAG, García-Martín E, Martínez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2009;5(6):607-620.
77. Wyatt JE, Pettit WL, Harirforoosh S. Pharmacogenetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacogenomics J.* 2012;(12):462–467.
78. Леонова МВ, Алимова ЭЭ. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский совет.* 2018;(21):204-209.
79. Lattig F, Grob D, Kleinstueck FS, Porchet F, Jeszensky D, Bartanusz V et al. Ratings of global outcome at the first post-operative assessment after spinal surgery: how often do the surgeon and patient agree? *Eur Spine J.* 2009;(18):386—394.
80. Haefeli M, Elfering A, Aebi M, Freeman BJ, Fritzell P, Guimaraes Consciencia J et al. What comprises a good outcome in spinal surgery? A preliminary survey among spine surgeons of the SSE and European spine patients. *Eur Spine J.* 2008;(17):104—116.
81. Бывальцев ВА, Белых ЕГ. Использование шкал и анкет в вертебрологии. *Журн неврологии и психиатрии.* 2011;9(2):51-56.
82. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain – a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol.* 2006;(2):95-106.

83. Starfield B. Threads and yarns: weaving the tapestry of comorbidity. *Ann Fam Med*. 2006 Mar-Apr;4(2):101-103.
84. Aloisi AM, Vodo S, Buonocore M. Pain and thyroid hormones. *Neurol Sci*. 2013;34(9):1501–1508.
85. Day RO, Brooks PM. Variations in response to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;23(6):655–658.
86. Sosters C, Gargallo C, Arroyo M, Lanas A. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):121–132.
87. Кукес ВГ. Клиническая фармакология. Москва: Гэотар-мед; 2006. 944 с.
88. Шварц ГЯ. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации. Москва: Литтерра; 2008. 576 с.
89. Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010 Dec 5;278(2):165-188.
90. Bae JW, Choi CI, Jang CG, Lee SY. Effects of CYP2C9*1/*13 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of meloxicam. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Apr;71(4):550-555.
91. Nakai K, Habano W, Nakai K, Fukushima N, Suwabe A, Moriya S et al. Ethnic differences in CYP2C9*2 (Arg144Cys) and CYP2C9*3 (Ile359Leu) genotypes in Japanese and Israeli populations. *Life Sci*. 2015;19(78):107–111.

92. Mannion AF, Porchet F, Kleinstück FS, Lattig, F, Jeszenszky D, Bartanusz V et al. The Quality of Spine Surgery From the Patient's Perspective. *Eur Spine J.* 2009;18(3):367-373.
93. Smith DD, McCahill LE. Predicting life expectancy and symptom relief following surgery for advanced malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2008 Dec;15(12):3335-3341.
94. Fairbank JC, Davies JB. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy.* 1980;(66):271—273.
95. Hashimoto H, Komagata ML, Nakai O, Morishita M, Tokuhashi Y, Sano S et al. Discriminative validity and responsiveness of the Oswestry Disability Index among Japanese outpatients with lumbar conditions. *Eur Spine J.* 2006;(15):1645—1650.
96. Захаров ВВ, Вознесенская ТГ. Нервно-психические нарушения: диагностические тесты. Москва: МЕДпресс-информ; 2013. 320 с.
97. Левин ОС. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. 3-е изд. Москва: МЕДпресс-информ; 2012. 256 с.
98. Davidson M, Keating JL. A comparison of five low back disability questionnaires: reliability and responsiveness. *Phys Ther.* 2002;(82):24.
99. Ильина АЕ, Станислав МЛ, Денисов ЛН, Насонов ЕЛ. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(3):20–25.
100. Кузнецова ЛВ, Бабаджан ВД, Харченко НВ. Імунологія. Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля»; 2013. 560 с.
101. Чистик Т. Эффективная фармакотерапия болевого синдрома при диабетической полинейропатии: фокус на прегабалин. *Міжнародний неврологічний журнал.* 2018;7(101):65-67.

102. American Chiropractic Association. Back Pain Facts & Statistics. Retrived from: <https://www.acatoday.org/Patients/What-is-Chiropractic/Back-Pain-Facts-and-Statistics>
103. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016, Oct 7;(388):1545–1602.
104. Gonge H, Jensen LD, Bonde JP. Do psychosocial strain and physical exertion predict onset of low-back pain among nursing aides? *Scand J Work Environ Health*. 2001 Dec;27(6):388-394.
105. Hogg-Johnson S, van der Velde G, Carroll LJ, Holm LW, Cassidy JD, Guzman J, et al. The burden and determinants of neck pain in the general population: results of the Bone and Joint Decade 2000–2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008;33(4):39–51.
106. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, Lehmann ML, Brockmoller J. Relevance of DP glucuronosyl-transferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacol Ther*. 2014;141(1):92-116.

ДОДАТКИ

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Маслова ІГ, Михайловська НО, Девіняк ОТ, Слободін ТМ. Індивідуальні особливості пацієнтів з неспецифічним болем в спині, що впливають на динаміку больового синдрому при лікуванні нестероїдними протизапальними засобами. Укр. вісн. психоневрол. 2020; 28(1):21-5. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
2. Маслова ІГ, Михайловська НО, Слободін ТМ. Поліморфізм СYP2C9 у хворих із гострим болем у спині та його вплив на ефективність лікування нестероїдними протизапальними засобами. Львівський клінічний вісник. 2020;1 (29):34-8. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
3. Слободин ТН, Маслова ИГ. Патогенез и современный комплексный подходы в лечении болевых синдромов в неврологии. Міжнар неврол журн. 2018;6(100):61-7. *(Дисертантом проведено інформаційний пошук та огляд літератури, аналіз матеріалу, взято участь в написанні).*
4. Маслова ИГ, Слободин ТН, Девиняк ОТ, Мосейко ВВ, Зайченко АВ. Влияние индивидуальных особенностей пациента с болью в спине на назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. Неврология и Нейрохирургия. Восточная Европа. 2018;8(3):407-15. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*
5. Маслова ІГ. Вплив емоційних порушень на хронізацію болю в спині. Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. 2019;(7):67-76.
6. Маслова І.Г. Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині від різної локалізації. Прикарпатський вісник НТШ «Пульс». 2019;5(57):35-43.

7. Маслова ІГ, Михайловська НО, Слободін ТМ, Лісяний МІ. Динаміка прозапальних та протизапальних цитокінів плазми крові при лікуванні болю в спині нестероїдними протизапальними засобами як біомаркер вираженості болю та запального процесу. ScienceRise: Medical Science. 2019;6 (33):37-41. *(Дисертантом особисто проведений літературний пошук, збір клінічного матеріалу, узагальнення та описання результатів дослідження).*

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Науково-практична конференція «Нейросімпозиум», Одеса, 11-13 вересня 2018 року;
2. II Міжнародна конференція "Досягнення неврології". м. Київ, 03.04-05.04. 2018 року

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар

КНП «Міська лікарня № 6»ЗМР

І.Г.Віцина

« _____ » _____ 2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування пропозиції про впровадження «Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині різної локалізації»
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища, ім'я по батькові авторів: МСЧ АТ «Мотор- Січ», 69000, м. Запоріжжя, вул. Брюлова, 6. Маслова Ірина Геннадіївна.
3. Джерело інформації: Маслова І.Г. Фактори впливу на інтенсивність больового синдрому та функціонування хворих з болем в спині різної локалізації. / Маслова І.Г.// Прикарпатський вісник НТШ «Пульс» №5(57), 2019. С. 35-43.
4. Впроваджено в: МСЧ АТ «Мотор- Січ», 6900, м. Запоріжжя/
5. Термін впровадження: вересень 2019 р. – листопад 2019р.
6. Загальна кількість спостережень: 139 осіб.
7. Ефективність впровадження: За результатами впровадження показано, що запропоновані сучасні підходи дозволять вчасно оцінити роль впливу різних факторів на інтенсивність болю в спині та запобігти погіршенню функціонування за різними показниками життя.

Показники	За даними.	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Оптимізація діагностики емоційних порушень у пацієнтів з болем в спині	60%	40%

8. Зауваження і пропозиції.

Відповідальний за впровадження:
зав. неврологічним відділенням №1 та
неврологічним відділенням №3 КНП
«Міська лікарня №6»ЗМР

« 07 » 11 _____ 2019 р.

 Л.В. Кузьменко
 О.В.Бут

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар МСЧ АТ «Мотор – Січ»

Л.І.Завгородня

2019 р.

«



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції про впровадження «Вплив емоційних порушень на хронізації болю в спині»
2. Установа, що розробила, її поштова адреса, прізвища, ім'я по батькові авторів: МСЧ АТ «Мотор- Січ», 69000, м. Запоріжжя, вул. Брюлова ,6. Маслоva Ірина Геннадіївна.
3. Джерело інформації: Маслоva І.Г. Вплив емоційних порушень на хронізації болю в спині. / Маслоva І.Г.// Збірник наукових праць співробітників ім. П.Л.Шупіка №7- 2019- с. 67-76.
4. Впроваджено в: МСЧ АТ «Мотор- Січ», 69000, м. Запоріжжя.
5. Термін впровадження: вересень 2019 р. –листопад 2019р.
6. Загальна кількість спостережень: 139 осіб.
7. Ефективність впровадження: За результатами впровадження показано, що запропоновані сучасні підходи до оцінки впливу емоційних порушень на хронізації болю в спині дозволять підвищити ефективність діагностичного процесу за рахунок більш детального підходу до обстеження хворих з гострим болем в спині.

Показники	За даними	
	Авторів, які пропонують впровадження	Організації, що впровадили
Оптимізація діагностики емоційних порушень у пацієнтів з болем в спині	60%	40%

8. Зауваження і пропозиції.

Відповідальний за впровадження:
зав. неврологічним відділенням та

зав. відділенням реабілітації МСЧ АТ
«Мотор – Січ»

« 05 » 11 2019 р.



І.Г. Маслова

І.В.Мельникова

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

НМАПО ім. П.Л. Шупіка

член-кор. НАМН України

професор Ю.П.Вдовиченко



2019 р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчально – методичний процес кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П.Л.Шупіка результатів досягнення «Фактори впливу на інтенсивність болювого синдрому та функціонування хворих з болем в спині різної локалізації».

(Автор: Маслова І.Г.)

№	Найменування заняття	Найменування циклу	Заняття	Дата проведення
1.	Практичне заняття «Клінічний розбір хворих з нейродистрофічними синдромами при вертеброгенних ураженнях нервової системи»	«Інтернатура з неврології» 02.09.2019-28.02.2020	П75	20.11.2019 9.00-10.30

Начальник навчального відділу

НМАПО ім. П.Л. Шупіка,

к. мед. наук, доцент

О.М.Вернер

Завідувач кафедри неврологія №1

НМАПО ім. П.Л. Шупіка,

д. мед. наук, професор

Ю.І. Головченко

Куратор циклу

З

к. мед. наук, асистент кафедри

неврології №1

Т.О.Чеборака

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

НМАПО ім. П.Л. Шупіка

член-кор. НАМН України

професор Ю.П.Вдовиченко



2019 р.

ВПРОВАДЖЕННЯ

в навчально – методичний процес кафедри неврології № 1 НМАПО ім. П.Л.Шупіка результатів досягнення «Вплив емоційних порушень на хронізації болю в спині».

(Автор: Маслова І.Г.)

№	Найменування заняття	Найменування циклу	Заняття	Дата проведення
1.	Семінарське заняття «Методи дослідження больових синдромів при ураженні нервової системи»	«Інтернатура з неврології» 02.09.2019-28.02.2020	П25 друга пара	17.09.2019 9.00-10.35

Начальник навчального відділу
НМАПО ім. П.Л. Шупіка,
к. мед. наук, доцент

О.М.Вернер

Завідувач кафедри неврологія №1
НМАПО ім. П.Л. Шупіка,
д. мед. наук, професор

Ю.І. Головченко

Куратор циклу

З

к. мед. наук, асистент кафедри
неврології №1

Т.О.Чеборака