

## ВОЗМОЖНОСТЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ОСТРОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СЫВОРОТОЧНЫХ АУТОАНТИТЕЛ

Карпов С.М.<sup>1</sup>, Симхес Ю.В.<sup>2</sup>, Батурич В.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ставрополь, e-mail: karpov25@rambler.ru

<sup>2</sup>ГБУЗ СК «Городская клиническая больница № 3», Ставрополь, e-mail: yurawa@yandex.ru

Проведено комплексное клинико-неврологическое и иммунологическое исследование трудоспособных пациентов с острой неспецифической болью в нижней части спины и оценка эффективности проведенного стандартного лечения. Первую группу сравнения составили 27 больных с острой болью в нижней части спины продолжительностью боли менее 14 дней, во вторую группу включены 24 пациента с острой болью в нижней части спины сроком более двух недель. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и нейровизуализационным данным. В первый день лечения изучались в сыворотке крови уровни аутоантител к белкам S-100 и миозину, в последний день лечения оценивался исход заболевания по шкале The Low-Back Outcome Scale (LBOS). На первом этапе статистической обработки проводился ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса, затем с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни проведено попарное сравнение различных исходов заболевания с учетом длительности обострения болевого синдрома. Данные обрабатывались при помощи программного обеспечения «SPSS 26.0». Результаты изучения уровня аутоантител к белкам S-100 и миозину показали статистически значимую связь высоких значений данных показателей с неудовлетворительным исходом острой боли в нижней части спины независимо от ее продолжительности. Полученные данные полезно учитывать при прогнозировании острой боли в нижней части спины, что потенциально позволит скоординировать лечебно-профилактические мероприятия.

Ключевые слова: неспецифическая боль в спине, аутоантитела, белок S-100, миозин.

## THE POSSIBILITY OF PREDICTION OF ACUTE NON-SPECIFIC LOW BACK PAIN USING SERUM AUTOANTIBODIES

Karpov S.M.<sup>1</sup>, Simhes Yu.V.<sup>2</sup>, Baturin V.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: karpov25@rambler.ru;

<sup>2</sup>State Budgetary Institution of Health Care City Clinical Hospital №3, Stavropol, e-mail: yurawa@yandex.ru

A comprehensive clinical, neurological and immunological study of able-bodied patients with acute nonspecific low back pain was conducted and the effectiveness of the standard treatment was evaluated. The first comparison group consisted of 27 patients with acute low back pain with a duration of pain less than 14 days, the second group included 24 patients with acute low back pain for a period of more than two weeks. Both groups were comparable by age, gender, and neuroimaging data. On the first day of treatment, serum levels of autoantibodies to S-100 and myosin proteins were studied, and on the last day of treatment, the outcome of the disease was assessed according to The Low-Back Outcome Scale (LBOS). At the first stage of statistical processing, the Kruskal - Wallis rank analysis was performed, then, using the non-parametric Mann-Whitney criterion, a pairwise comparison of various outcomes of the disease was carried out taking into account the duration of the exacerbation of the pain syndrome. Data was processed using the SPSS 26.0 software. The results of a study of the level of autoantibodies to S-100 and myosin proteins showed a statistically significant relationship between the high values of these indicators and the unsatisfactory outcome of acute low back pain regardless of its duration. The obtained data is useful to take into account when predicting acute low back pain, which will potentially coordinate the treatment and preventive measures.

Keywords: non-specific back pain, autoantibodies, S-100 protein, myosin.

Боль в нижней части спины (БНЧС) особенно часто встречается среди людей молодого и трудоспособного возраста, обуславливая этим значительную социально-экономическую проблему [1]. Наиболее распространенной формой боли в нижней части

спины является неспецифическая боль в пояснице, при которой не удается определить патологическую причину боли [2]. Считается, что у 85% острая боль в спине является доброкачественной неспецифической, и пациенты в основном не нуждаются в дополнительных инструментальных обследованиях. В качестве генераторов боли могут быть задействованы различные структуры позвоночника, включая связки, фасеточные суставы, паравертебральную мускулатуру, межпозвонковые диски и спинномозговые корешки [4]. Исход болевого синдрома значительно различается между отдельными пациентами [5; 6] и остается трудным для точного прогнозирования, несмотря на значительное количество опубликованных исследований [7]. К основным прогностическим факторам, влияющим на течение БНЧС, относят: социально-демографические, такие как уровень образования, возраст и пол пациента; физические факторы, такие как интенсивность боли и продолжительность нетрудоспособности; психологические факторы, такие как наличие депрессии, тревоги и страха, связанного с передвижением, и профессиональные факторы [8-11]. Некоторые авторы считают БНЧС нейроиммунным расстройством с вовлечением глиальных клеток и различных цитокинов [12; 13]. Несмотря на многочисленные нейровизуализирующие исследования поясничного отдела позвоночника, на сегодняшний день не выявлено специфических периферических биомаркеров, которые позволили бы оценить прогрессирование болевого синдрома [14]. Было бы клинически и экономически выгодно, чтобы пациенты с болью в нижней части спины с высоким риском плохого прогноза были выявлены на ранней стадии заболевания для оптимизации лечебного процесса и уменьшения вероятности хронизации боли.

Цель - изучить содержание в сыворотке крови уровней аутоантител к белкам S-100 и миозину у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом в нижней части спины и оценить влияние данных маркеров на исход заболевания.

#### **Материал и методы исследования**

В рамках первой группы сравнения обследованы 27 пациентов (мужчин 13, женщин 14) с острой неспецифической болью в нижней части спины с продолжительностью болевого синдрома не более 14 дней. Во вторую группу были включены 24 пациента (12 мужчин и 12 женщин), у которых болевой синдром сохранялся более двух недель, но не превышал шестинедельный период, что соответствовало критериям острой боли. Средний возраст указанных пациентов составил  $45,64 \pm 10,73$  года. Лица с психическими нарушениями, аутоиммунными заболеваниями или имеющие указания на поражение нервной системы в анамнезе исключались из исследования. Болевой синдром носил выраженный характер ( $8,28 \pm 1,05$  балла по визуальной аналоговой шкале) и не купировался на амбулаторном этапе,

что обусловило обращение пациентов за помощью в неврологический стационар. Обе группы были сопоставимы по возрасту, полу и нейровизуализационным данным.

После госпитализации осуществляли забор венозной крови с последующим определением содержания в плазме крови IgG аутоантител к белку S-100 и белку миозину. Пробы сыворотки крови отбирали натощак между 7 и 9 часами утра, до завтрака, при исключении курения и употребления алкоголя не менее чем за 48 часов. Изучение уровней аутоантител проводилось с помощью тест-системы, разработанной в ООО НПО «Иммунотэкс». Исследование проводилось в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополя. Использовался метод иммуноферментного количественного определения IgG антител в сыворотке (разработанный в лаборатории аллергодиагностики НИИВС им. И.И. Мечникова, РАМН). Методика основана на иммунологической реакции между антителами в сыворотке пациентов и антигенами S-100 (Calcium Binding Protein A1, производитель Cloud-Clone Corp. США) и МНС (NOQ7.5.4D) тяжелая цепь миозина, иммобилизованными на поверхности лунок пластикового планшета, с дальнейшей детекцией образовавшегося иммунного комплекса с помощью пероксидазного конъюгата к иммуноглобулину IgG человека. Ферментативную активность определяли по изменению окраски хромогенной смеси. Нормальные показатели уровня IgG антител к белку S-100 и миозину рассматривались в пределах до 10 мкг/мл. Исследование проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Лазурит» (Dynex Technologies, США). Кроме того, проводилась оценка функционального исхода лечения пациентов с болью в пояснице по данным шкалы The Low-Back Outcome Scale (LBOS). Перед выпиской из стационара определялись исходы болезни: «отличный», «хороший», «удовлетворительный» или «неудовлетворительный», которые выражались в виде баллов на основании ответов на 13 вопросов об интенсивности боли, трудоспособности, возможности активной физической и повседневной деятельности. Таким образом, шкала LBOS представляет исходы болезни с достаточно широким охватом многих аспектов повседневной жизнедеятельности пациента. Данные подвергались статистической обработке при помощи программного обеспечения «IBM SPSS 26.0». Анализ протекал в два последовательных этапа. Предварительно классическим критерием Колмогорова-Смирнова определена принадлежность анализируемой выборки закону распределения. На первом этапе статистической обработки проводился ранговый дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса, целью которого было выяснение наличия связи между уровнем изучаемых сывороточных показателей с исходом заболевания. Затем с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни проводилось попарное сравнение различных исходов заболевания с учетом длительности обострения болевого синдрома. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования и их обсуждение

Данные иммунологического обследования продемонстрировали вовлеченность изучаемых сывороточных аутоантител к белку S-100 (антитела к S-100) и фибриллярному белку миозину (антитела к миозину) в патогенетические процессы острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины. Так, среди 22 (81,5%) пациентов первой группы и 19 (79,2%) второй группы в крови отмечалось содержание изучаемых аутоантител, превышающее референсные значения. Средние значения сывороточных аутоантител, по группам, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Средние значения уровней сывороточных аутоантител среди пациентов с неспецифической болью в нижней части спины с учетом длительности обострения (n=51)

Сывороточные аутоантитела	1 группа (n=27), длительность боли менее 14 дней	2 группа (n=24), длительность боли более 14 дней	
	M±m	M±m	p*
АТ к миозину, мкг/мл	12,82±2.01	26,86±7.62	<b>0,038</b>
АТ к белку S100, мкг/мл	13,17±2,15	20,98±3.57	<b>0,047</b>

Примечание: \*p<0,05.

По данным таблицы 1 видно, что средние уровни аутоантител превышали нормальные значения (N<10 мкг/мл) в обеих группах пациентов с острой болью в нижней части спины. Установлено статистически значимое нарастание антител к S-100 и антител к миозину у пациентов второй группы при сохранении боли более двух недель. При этом зависимости изучаемых лабораторных показателей с возрастом и полом пациентов не выявлено.

В этой связи можно предположить, что в ответ на острую выраженную боль происходит активация иммунной системы в лице данных маркеров, но если в дебюте боли данный процесс, вероятно, носит адаптивный характер, то при длительной боли (более 14 дней) не исключено участие аутоантител в патофизиологических механизмах.

Оценка исхода заболевания и проведенного стандартного лечения в условиях неврологического стационара выявила, что только у 10 (37%) больных 1-й группы и 2 (8,3%) больных из 2-й группы был отмечен полный регресс болевого синдрома, и пациенты вернулись к привычной повседневной активности, значимых различий при этом не было (p=0.189). Количество пациентов с «хорошим» функциональным исходом заболевания в 1-й

группе статистически значимо преобладало над таковыми во 2-й группе ( $p=0.001$ ). Кроме того, во 2-й группе было статистически значимо больше больных с неудовлетворительным исходом от проведенной терапии ( $p=0.044$ ). Соответственно, полученные данные позволяют предполагать, что длительное течение болевого синдрома негативно отражается на исходе заболевания и эффективности лечебных мероприятий.

Результаты проведенного дисперсионного анализа связи изучаемых аутоантител с исходом заболевания представлены в таблице 2. Из данных видно, что сывороточные маркеры имеют статистически значимую связь с исходом болевого синдрома в обеих группах независимо от продолжительности боли ( $p=0.021$ ;  $p=0.026$ ).

Таблица 2

Влияние уровня сывороточных аутоантител на исход заболевания пациентов с острой болью в нижней части спины в зависимости от длительности боли по данным рангового дисперсионного анализа Краскела – Уоллиса (Н-критерий)

Н-критерий	1 группа (n=27)			2 группа (n=24)		
	$\chi^2$	df	p*	$\chi^2$	df	p*
АТ к S-100	8,6	3	<b>0,035</b>	9,7	3	<b>0,021</b>
АТ к миозину	16,2	3	<b>0,001</b>	9,2	3	<b>0,026</b>

Примечание: \* $p<0,05$ .

Проведенный выше анализ обобщенно указывает на наличие некоторой взаимосвязи, но при этом не уточняет на какой исход заболевания может влиять измененный уровень того или иного сывороточного маркера. В этой связи с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни проведено попарное сравнение различных исходов заболевания с учетом продолжительности болевого синдрома. Выбор маркеров по группам для анализа был осуществлен с учетом результатов предыдущего этапа анализа. По результатам расчетов, отраженных в таблицах 3 и 4, видно, что в большинстве своем при нарастании средних значений (М) сывороточных маркеров ухудшается исход заболевания. Однако статистически значимые различия установлены среди пациентов с неудовлетворительным и удовлетворительным исходом заболевания в группе с обострением боли менее 14 дней. Во 2-й группе значимые различия уровня аутоантител обнаруживались только у лиц с неудовлетворительным исходом заболевания. Убедительных доказательств того, что нормальное содержание аутоантител в сыворотке крови является предиктором благополучного исхода острого неспецифического болевого синдрома, не выявлено. Тем не менее можно утверждать, что высокие уровни сывороточных аутоантител в соответствии с

длительностью болевого синдрома имеют статистически значимую связь с неблагоприятным («неудовлетворительным, удовлетворительным») исходом заболевания пациентов с БНЧС.

Таблица 3

Исходы заболевания обследуемых больных с учетом уровней аутоантител в группе с длительностью острой боли в нижней части спины менее 14 дней (n=27)

Аутоантитела	Вариант исхода заболевания	N	M±m	P1	P2	P3	P4
АТ к S-100	1 Отличный	10	7,4±2,4	-			
	2 Хороший	6	10,3±3,4	0.824	-		
	3 Удовлетворительный	6	11,8±2,5	0.389	0.486	-	
	4 Неудовлетворительный	5	25,5±1,9*	<b>0.01</b>	<b>0.013</b>	<b>0.035</b>	-
АТ к миозину	1 Отличный	10	7,6±2,9	-			
	2 Хороший	6	5,3±1,5	0.739	-		
	3 Удовлетворительный	6	18,9±4,7*	0.052	<b>0.001</b>	-	
	4 Неудовлетворительный	5	19,5±4,5*	<b>0.05</b>	<b>0.001</b>	0.67	-

Примечание: \*p<0,05.

Таблица 4

Исходы заболевания обследуемых больных с учетом уровней аутоантител в группе с длительностью острой боли в нижней части спины более 14 дней (n=24)

Аутоантитела	Вариант исхода заболевания	N	M±m	P1	P2	P3	P4
АТ к S-100	1 Отличный	8	6,1±1,9	-			
	2 Хороший	18	17,2±6,7	0.655	-		
	3 Удовлетворительный	18	16,7±5,9	0.718	0.741	-	
	4 Неудовлетворительный	10	30,4±5,2*	<b>0.023</b>	0.368	<b>0.004</b>	-
АТ к миозину	1 Отличный	8	4,5±3,2	-			
	2 Хороший	18	17,7±8,9	0.297	-		
	3 Удовлетворительный	18	31,3±27,2	0.199	0.881	-	
	4 Неудовлетворительный	10	41,9±15,8*	<b>0.039</b>	<b>0.011</b>	0.147	-

Примечание: \*p<0,05.

Отсутствие изменений в уровнях антител к S-100 и антител к миозину в сыворотке крови больных с выраженной острой болью в нижней части спины среди 5 (18,5%) больных первой группы и 5 (20,8%) пациентов второй группы оказалось неожиданным. По всей

видимости, интерпретация наших результатов ограничена небольшим объемом выборки. Можно только предполагать, что у данной категории больных локальные изменения в элементарных молекулярных механизмах, ассоциированных с острой болью в нижней части спины, не достигают такой степени, чтобы трансформироваться в обнаруживаемые сывороточные биомаркеры.

Прогнозирование течения болевого синдрома весьма противоречиво и не всегда настолько оптимистично, как это описывается в большинстве источников. Крайне трудно найти безусловные прогностические факторы, которые способны точно предсказать исходы заболевания. Многие предикторы спорны либо относятся лишь к определенной категории пациентов, патологии или хирургическим методам. В этой связи существует значительный интерес к тому, способна ли идентификация прогностических подгрупп пациентов с острой болью в нижней части спины расширить понимание болевого синдрома и оптимизировать лечебные мероприятия. Помимо выявления новых прогностических маркеров, требуются дальнейшие их исследования для понимания причинно-следственной связи с медикаментозным лечением. При планировании будущих клинических испытаний может быть полезно рассмотреть вопрос о том, будет ли прогнозирование боли в спине иметь ориентацию на цели лечения (преодоление нового обострения или попытка вовсе изменить траекторию боли). Так, к примеру, выявление людей с эпизодической болью в спине позволило бы проводить вторичную профилактику.

### **Выводы**

1. Несмотря на общепринятый доброкачественный характер течения острого неспецифического болевого синдрома в нижней части спины, только у трети исследуемых больных, по нашим данным, был отмечен полный регресс боли после проведенного стационарного лечения.
2. Продолжительность острой неспецифической боли в нижней части спины более двух недель увеличивает долю лиц с остаточными и повторными болевыми феноменами.
3. Острый болевой синдром сопровождается изменениями в иммунной системе, которые носят преимущественно адаптивный характер.
4. Высокие содержания аутоантител к S-100 и фибриллярному белку миозину статистически значимо связаны с неблагоприятным исходом заболевания у пациентов с острым неспецифическим болевым синдромом, что позволяет использовать их как прогностические маркеры.

## Список литературы

1. Бородулина И.В., Супонева Н.А., Бадалов Н.Г. Неспецифическая боль в спине: клинико-патогенетические особенности и возможности терапии // РМЖ. 2016. № 25. С. 1699–1704.
2. Maher C., Underwood M., Buchbinder R. Non-specific low back pain. *Lancet*. 2017. V. 389. P.736–747.
3. Ахметов Б.Х., Максимов Ю.Н., Хайбуллина Д.Х., Губеев Б.Э. Боли в нижней части спины: нюансы диагностики // Практическая медицина. 2014. № 2 (78). С. 17-20.
4. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low back pain. *The New England journal of medicine*.2001. V. 344. no. 5. P. 363–370. DOI: 10.1056/NEJM200102013440508.
5. Ramasamy A., Martin M.L., Blum S.I., Liedgens H., Argoff C., Freynhagen R., Wallace M., McCarrier K.P., Bushnell D.M., Hatley N.V., Patrick D.L. Assessment of Patient-Reported Outcome Instruments to Assess Chronic Low Back Pain. *Pain Med*. 2017. vol. 18. no. 6. P. 1098-1110. DOI: 10.1093/pm/pnw357.
6. Glattacker M., Heyduck K., Jakob T. Yellow flags as predictors of rehabilitation outcome in chronic low back pain. *Rehabil Psychol*. 2018. V. 63. no. 3. P. 408-417. DOI: 10.1037/rep0000200.
7. Taylor J.B., Goode A.P., George S.Z., Cook C.E. Incidence and risk factors for first-time incident low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*. 2014. vol. 14. no. 10. P. 2299-319. DOI: 10.1016/j.spinee.2014.01.026.
8. Campbell P., Foster N.E., Thomas E., Dunn K.M. Prognostic indicators of low back pain in primary care: five-year prospective study. *J. Pain*. 2013. V. 14. no. 8. P. 873–883.
9. Dunn K.M., Jordan K.P., Croft P.R. Contributions of prognostic factors for poor outcome in primary care low back pain patients. *Eur. J. Pain*. 2011. V. 15. No. 3. P. 313–319.
10. Foster N.E., Thomas E., Bishop A., Dunn K.M., Main C.J. Distinctiveness of psychological obstacles to recovery in low back pain patients in primary care. *Pain*. 2010. V. 148. no. 3. P. 398–406.
11. Chen Y., Campbell P., Strauss V.Y., Foster N.E., Jordan K.P., Dunn K.M. Trajectories and predictors of the long-term course of low back pain: cohort study with 5-year follow-up. *Pain*. 2018. vol. 159. no. 2. P. 252-260. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001097.
12. Luchting B., Rachinger-Adam B., Heyn J., Hinske L.C., Kreth S., Azad S.C. Anti-inflammatory T-cell shift in neuropathic pain. *J. Neuroinflammation*. 2015. V. 12. P. 12. DOI: 10.1186/s12974-014-0225-0.

13. Mika J., Zychowska M., Popiolek-Barczyk K., Rojewska E., Przewlocka B. Importance of glial activation in neuropathic pain. *Eur. J. Pharmacol.* 2013. V. 716. no. 1–3. P. 106–119. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.01.072.
14. Chou D., Samartzis D., Bellabarba C., Patel A., Luk K.D., Kisser J.M., Skelly A.C. Degenerative magnetic resonance imaging changes in patients with chronic low back pain: a systematic review. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011. V. 36. no. 21. P. 43–53. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31822ef700.