

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Рожков Дмитрий Олегович

**Лечение пациенток с миофасциальным синдромом и другими триггерами
хронической неспецифической боли в нижней части спины**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Зиновьева Ольга Евгеньевна

Москва – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Актуальность проблемы	13
1.2 Причины болей в нижней части спины	14
1.3 Миофасциальный синдром и суставные триггеры поясничной боли	18
1.4 Психологические и социальные факторы хронической поясничной боли.....	22
1.5 Лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине	23
1.6 Состояние скелетных мышц при боли в спине	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	32
2.1 Общая характеристика пациенток	32
2.2 Методы обследования	34
2.2.1 Клинический неврологический осмотр	34
2.2.2 Нейроортопедический осмотр	35
2.2.3 Шкалы и опросники	38
2.2.4 Ультразвуковое исследование мышц	38
2.2.5 Лабораторные исследования	40
2.2.6 Морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, выявление тяжелых цепей миозина, ДСН-электрофорез белков, определение уровня фосфорилирования титина, денситометрия белков биоптатов мышцы, выпрямляющей позвоночник	41
2.3 Дизайн оценки эффективности лечения	44
2.4 Статистическая обработка результатов	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1 Результаты обследования пациенток с целью исключения дискогенной радикулопатии и специфической причины боли в нижней части спины	50
3.2 Клинические характеристики пациенток	51

3.3 Результаты лечения	55
3.4 Результаты ультразвукового исследования мышцы, выпрямляющей позвоночник	60
3.5 Результаты морфологического исследования мышцы, выпрямляющей позвоночник	61
3.6 Клиническое наблюдение	66
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	82
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	84
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	85
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	86
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Визуально-аналоговая шкала оценки боли	107
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник Освестри	109
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Госпитальная шкала тревоги и депрессии	112

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Боли в спине представляют пятую по частоте причину обращения пациентов за консультацией к врачам общей практики [158]. Ведение пациентов с болью в нижней части спины (БНЧС), поясничной болью или люмбагией, представляет актуальную проблему современной медицины [72, 73, 97]. Именно БНЧС, как и хроническая боль в целом расценивается в настоящее время как наиболее частая причина временной инвалидности в экономически развитых странах [30, 73]. Люмбагия считается хронической, если ее продолжительность превышает 12 недель [30]. Она расценивается как неспецифическая, если не обнаруживаются признаки поражения чувствительных и двигательных нервных корешков, поясничного стеноза, а также специфических причин боли: травмы позвоночника и спинного мозга, опухоли (первичные и вторичные), инфекционное поражение, спондилоартрит или другие заболевания [25, 29]. Нередко выявление анатомического источника боли в пояснице вызывает затруднения у практикующих врачей. К частым болевым триггерам люмбагии относят межпозвоночный диск, фасеточные суставы (ФС), крестцово-подвздошные сочленения (КПС), миофасциальный болевой синдром (МФБС) [30, 171]. Хронизация люмбагии определяется также психологическими и социальными факторами, включающими эмоциональные расстройства, неправильное представление пациента о боли, неудовлетворенность работой, трудности в личной жизни, поиск материальной компенсации (рентное отношение к болезни) [142].

В качестве терапии хронической люмбагии рекомендуются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), миорелаксанты, лечебная гимнастика (кинезиотерапия), коррекция рабочего места и двигательной активности (при необходимости), образовательные и психологические методики, мануальная терапия [19, 30, 53].

В настоящее время недостаточно объективных данных о распространенности различных триггеров при хронической неспецифической БНЧС, патогенетических механизмах развития и поддержания МФБС, эффективности терапии при МФБС и других триггерах боли, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Степень ее разработанности

В отечественной и зарубежной литературе представлено большое количество статей, посвященных вопросам диагностики и лечения хронической неспецифической боли в спине. В то же время отмечаются объективные трудности и противоречия при выделении болевых триггеров, что может быть причиной недостаточной эффективности обезболивающей терапии.

Дискуссионными представляются вопросы участия мышц спины в формировании и поддержании болевого синдрома. Представлены противоречивые результаты немногочисленных исследований, посвященных структурным изменениям мышечной ткани у пациентов с неспецифической болью в спине. Особое внимание уделяется комплексной терапии болевого синдрома, сочетающей медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

Цель и задачи исследования

Целью данного исследования является совершенствование диагностики хронической неспецифической БНЧС и оценка эффективности комплексной терапии у пациенток с миофасциальным синдромом и другими триггерами хронической поясничной боли.

1. Выяснить частоту миофасциального синдрома и других триггеров поясничной боли у пациенток с хронической неспецифической болью в нижней части спины;

2. Оценить информативность ультразвукового исследования мышцы, разгибающей позвоночник, для выявления мышечных триггерных точек при

миофасциальном болевом синдроме и других триггерах хронической поясничной боли;

3. Изучить морфологические и иммуногистохимические характеристики триггерных зон у пациенток с миофасциальным болевым синдромом по данным биопсии мышцы, разгибающей позвоночник;

4. Оценить эффективность комплексной терапии у пациенток с миофасциальным болевым синдромом и другими триггерами хронической поясничной боли;

5. Выявить предикторы низкой эффективности комплексной терапии у пациенток с хронической неспецифической болью в нижней части спины.

Научная новизна

Проведено изучение распространенности основных триггеров у пациенток с хронической неспецифической болью в нижней части спины. Показано, что, если исключить случаи дискогенной поясничной боли, миофасциальный болевой синдром отмечается как ведущая причина боли почти у каждой пятой пациентки (16,5% случаев), а в комбинации с поражением поясничных фасеточных суставов и крестцово-подвздошного сочленения участвует в формировании хронического поясничного болевого синдрома еще у одной трети пациенток (35,5% случаев).

Изучена информативность ультразвукового исследования мышцы, разгибающей позвоночник, в отношении выявления мышечных триггерных точек при хронической неспецифической боли в спине. Показано, что при ультразвуковом исследовании мышечные триггерные точки обнаруживаются у всех пациенток с миофасциальной причиной хронической боли и только у небольшой части пациенток с хронической поясничной болью, вызванной поражением фасеточных поясничных суставов или крестцово-подвздошного сочленения.

Проведена биопсия мышцы, разгибающей позвоночник, у пациенток с хронической болью в спине, вызванной миофасциальным синдромом. Показано,

что в биоптате мышцы, разгибающий позвоночник, обнаруживаются изменения в виде трансформации миозинового фенотипа в сторону увеличения доли мышечных волокон II типа (быстрых) [29]. При морфологическом исследовании биоптатов указанной мышцы отсутствовали признаки деструкции мышцы, а именно не выявлено признаков некроза, разрастания соединительной и жировой ткани, воспалительной инфильтрации [31]. Выявлена повышенная протеолитическая деградация гигантских саркомерных белков титина и небулина, указывающая на субклинические структурные изменения мышцы, разгибающей позвоночник.

Показано, что на фоне комплексной терапии, включающей кинезиотерапию, образовательную программу, НПВС и воздействия на триггеры хронической поясничной боли, наблюдается существенное снижение интенсивности боли, связанной с болью инвалидности, уменьшение проявлений тревожности и депрессии у пациенток с миофасциальным и другими триггерами хронической поясничной боли. В качестве предикторов низкой эффективности комплексной терапии установлены большая длительность болевого синдрома в нижней части спины, высокая инвалидность по опроснику Освестри и сочетанное тревожное расстройство.

Показано, что изменения мышц у пациенток с миофасциальным триггером хронической поясничной боли носят обратимый характер, на фоне комплексной терапии уменьшается болезненность мышц спины, характерная для миофасциального болевого синдрома.

Теоретическая и практическая значимость работы

Показано, что, если у пациентов с хронической поясничной болью не отмечается эффекта от терапии, необходимы дополнительные обследования на выявление специфических заболеваний (переломы, опухоли, воспалительные заболевания и другое), протекающих под маской неспецифических болей, а также дискогенной поясничной радикулопатии, при которой могут быть использованы хирургические методы терапии.

Результаты проведенного исследования показывают целесообразность информирования пациента о причинах боли, которые не вызваны грыжей межпозвоночных дисков имеют благоприятный прогноз и требуют кинезиотерапии, избегания чрезмерных статических и физических нагрузок как основного метода лечения.

Показана информативность ультразвукового исследования мышцы, разгибающей позвоночник, для выявления триггерных мышечных точек у пациенток с хронической неспецифической поясничной болью. Обнаружение мышечных триггерных точек при ультразвуковом исследовании мышцы служит дополнительным критерием наличия миофасциального болевого синдрома в поясничной области.

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что выявление триггеров хронической неспецифической боли в спине позволяет в комплексном лечении использовать терапевтические воздействия на конкретные триггеры поясничной боли.

Показано, что при хронической неспецифической поясничной боли предикторами низкой эффективности терапии служат: большая длительность заболевания, высокая инвалидность по опроснику Освестри и наличие тревожного расстройства.

Методология и методы исследования

Объектом исследования являлись женщины от 18 до 65 лет с хронической неспецифической БНЧС. Предметом исследования являлись изучение эффективности комплексной терапии у пациенток с миофасциальным синдромом и другими триггерами хронической поясничной боли.

Пациентам проводилось клиническое, подробное неврологическое и нейроортопедическое исследование с проведением мануальных диагностических тестов, диагностических блокад с анестетиками, нейровизуализации, УЗИ мышц. Также части пациенток было проведено морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, выявление тяжелых цепей миозина, ДСН-

электрофорез белков, определение уровня фосфорилирования титина, денситометрия белков биоптатов мышцы, выпрямляющей позвоночник. Всем пациентам выполнялось анкетирование (перед лечением, после лечения) с использованием ВАШ боли, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии и опросника Освестри.

Пациентам проведено лечение НПВС, миорелаксантами. Также всем пациентам трижды проведена образовательная программа, включающая в себя информирование о причинах болевого синдрома, обучение техникам кинезиотерапии и эрготерапии, формирование индивидуального двигательного стереотипа, коррекция ошибочных убеждений и стратегий преодоления боли.

Данная работа была произведена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины. Диссертационная работа была проведена согласно Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилам клинической практики в Российской Федерации», утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 № 266. Данное исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), выписка из протокола № 06-23 заседания от 06.04.2023.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в определении задач исследования; в разработке дизайна научного исследования; в проведении анализа данных научной литературы; в осуществлении отбора пациентов согласно критериям включения; в проведении соматического, неврологического и нейроортопедического обследований; в тестировании пациентов по шкалам и опросникам; в осуществлении комбинированного лечения. Вклад автора является определяющим от начала проведения исследования до обсуждения результатов в научных публикациях и их внедрения в практику.

Внедрение результатов в практику

Основные положения созданной научной работы внедрены в педагогический процесс и излагаются при проведении лекционных курсов, семинарских и практических занятий со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами, а также врачами, проходящими обучение по программе повышения квалификации на кафедре нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Клиники нервных болезней имени А.Я.Кожевникова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Положения, выносимые на защиту

1. Миофасциальный болевой синдром отмечается как причина боли более чем у половины пациенток с хронической недискогенной поясничной болью. При ультразвуковом исследовании мышечные триггерные точки обнаруживаются у всех пациенток с миофасциальной причиной хронической поясничной боли.

2. При биопсии мышцы, выпрямляющей позвоночник, у пациенток с хронической болью в спине, вызванной миофасциальным синдромом, обнаруживаются структурно-функциональные изменения в виде увеличения доли «быстрых» мышечных волокон II типа, деградации гигантских саркомерных белков титина и небулина.

3. Комплексная терапия, включающая кинезиотерапию, образовательную программу, НПВС и воздействия на триггеры хронической поясничной боли, позволяет существенно снизить интенсивность боли, связанную с болью инвалидизацию у пациенток с миофасциальным и другими триггерами хронической поясничной боли.

4. Длительность заболевания, инвалидность по Освестри и сочетанное тревожное расстройство представляют предикторы низкой эффективности комплексной терапии при хронической неспецифической поясничной боли.

Изменения мышц при миофасциальном синдроме могут регрессировать на фоне эффективной терапии и регресса боли.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертационной работы соответствуют паспорту научной Специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют направлениям исследования специальности, конкретно пунктам 15 и 20.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных положений и выводов обусловлена достаточным размером выборки пациентов, включенных в исследование; использованием актуальных методов диагностики (комплексное соматическое обследование, включающее исследование периферической крови для исключения воспалительных и дисметаболических причин поражения мышц, проведение нейровизуализации для исключения инфекционного, травматического, онкологического генеза болевого синдрома); лечением (применения адекватных дозировок НПВП, миорелаксантов при необходимости, соблюдение необходимой длительности приема медикаментозной терапии, сочетание ее с немедикаментозными способами лечения, включая ЛФК и образовательную программу). Достоверность полученных результатов исследования произведена в соответствии с рекомендуемыми методами статистического анализа медико-биологических исследований: методами описательной, параметрической и непараметрической статистики.

Результаты проведенных исследований представлены на XIX Междисциплинарной Конференции с международным участием «Вейновские чтения» (Россия, г. Москва, 8-10 февраля 2023 г.). Протокол апробации №10 от 21.02.2024 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования за последние 5 лет автором опубликовано 7 печатных работ, из них 5 статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, MathSciNet, zbMATH, Chemical Abstracts, Springer (4 в журналах категории K1, 1 - категория K2), 1 - в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертации на соискание учёной степени кандидата наук (категория K2), 1 - иные публикации (материалы Всероссийского симпозиума с международным участием).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 112 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, общих выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и трех приложений. Работа иллюстрирована 7 таблицами и 16 рисунками. Список литературы включает 191 источник, в том числе 150 - на иностранных языках.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Актуальность проблемы

В течение жизни большинство (80%) людей испытывают боли в спине [44]. Боли в нижней части спины (БНЧС), поясничные (пояснично-крестцовые) боли или люмбагия занимают первое место среди всех неинфекционных заболеваний по показателю, отражающему количество лет жизни, потерянных вследствие стойкого ухудшения здоровья [72, 73]. БНЧС в настоящее время занимает ведущую позицию среди причин утраты трудоспособности и экономических потерь, обогнав 300 других нозологий (по таким показателям, как частота, распространенность и количество лет, прожитых с нарушенным здоровьем) [2, 40, 72, 73]. БНЧС занимает шестую строчку глобального рейтинга бремени болезней [72, 73, 97].

К БНЧС относят боли, которые локализуются между двенадцатой парой ребер и ягодичными складками. В МКБ-10 БНЧС выделена в рубриках: М54.1 – радикулопатия, М54.3 – ишиас, М54.4 – люмбаго с ишиасом, М.54.5 – боль внизу спины (люмбагия). К острой боли в спине относят все случаи продолжительностью до 4 недель [25]. Если боль сохраняется от 4 до 12 недель, она расценивается как подострая, а боль длительностью 12 недель и более – как хроническая.

Согласно эпидемиологическим данным, основанным на 165 исследований из 54 стран, 18,3% населения при опросе сообщают, что боль в спине беспокоит их в настоящее время, 30,8% вспоминают, что испытывали боль в спине в течение последнего месяца, 38,9% – в течение последнего года [96]. Также отмечено, что боли в спине чаще встречаются у женщин, чем у мужчин, преобладают в возрасте 40-69 лет; в странах с высоким уровнем дохода населения распространенность болей в спине выше, чем в странах с низким или средним уровнем дохода, при этом отсутствуют различия в распространенности между сельскими и городскими районами.

По данным опроса, проведенного в поликлиниках Москвы, из 1300 пациентов 24,9% обратились в связи с БНЧС, при этом в течение последнего года БНЧС беспокоила более половины (52,9%) опрошенных [40].

У большинства больных БНЧС регрессирует в течение месяца, однако среди пациентов, перенесших острую боль, 60–80% в течение года периодически испытывают боль или дискомфорт, а среди тех, кто имел в связи с болью нетрудоспособность, 40% отмечают повторные эпизоды боли с нетрудоспособностью [91]. Обострения развиваются в 24–80% случаев, наиболее часто страдают лица трудоспособного возраста, в связи с чем проблема приобретает социально-экономическую значимость. Частота случаев заболевания остается высокой до 60–65 лет, затем постепенно снижается [95]. Наблюдение около 1000 пациентов с острой БНЧС показало, что почти у трети из них (28%) обострения развивались в течение последующего года [90]. Острая БНЧС сохраняется или повторяется в течение года у одной трети пациентов [135].

1.2 Причины болей в нижней части спины

В основе остеохондроза - естественный процесс дегенерации (старения) структур позвоночника, который наблюдается в разной степени у всех людей и существенно нарастает с возрастом, однако не установлено существенных взаимосвязей между выраженностью остеохондроза и развитием, течением и прогнозом БНЧС [20, 24]. Авторами сделан обоснованный вывод, что поясничный остеохондроз является фоном, а не причиной БНЧС.

Выделяют три основные причины БНЧС: 1) неспецифическая (скелетно-мышечная) в нижней части спины (НБНЧС); 2) специфическая боль, вызванная серьезной патологией (перелом, опухоль, спондилит и др.); 3) компрессионная радикулопатия, поясничный стеноз [21, 47, 52].

В 90–95% случаев встречается скелетно-мышечная боль [21, 24, 47, 52, 84]. БНЧС расценивают как неспецифические при исключении опухоли, инфекционного поражения, воспалительной спондилоартропатии, переломов,

компрессии спинномозгового корешка или корешков конского хвоста или других заболеваний, а также дискогенной радикулопатии и поясничного стеноза. В МКБ-10 НБНЧС соответствует рубрикам М.54.5 – боль внизу спины (люмбалгия) и М54.4 – люмбаго с ишиасом. Использование термина НБНЧС имеет несколько веских обоснований. Во-первых, поиск конкретной причины БНЧС требует больших экономических затрат, связанных с тщательным обследованием большого числа амбулаторных пациентов. Во-вторых, во многих случаях не удается точно установить одну или несколько причин болевого синдрома. В-третьих, не доказано, что точное определение источника боли улучшает течение и исход острой БНЧС [24, 47].

В качестве наиболее частых триггеров НБНЧС выделяют: межпозвоночные диски (нервные окончания обнаружены в наружной трети фиброзного кольца), фасеточные суставы, крестцово-подвздошные сочленения и мышцы спины; при этом БНЧС может быть вызвана поражением нескольких этих структур [22, 24, 47].

При обследовании 156 пациентов с хронической НБНЧС на основании результатов диагностических блокад и дискографии было установлено несколько источников боли: поражение межпозвоночных дисков (42%), фасеточные суставы (31%), крестцово-подвздошные суставы (18%). При этом, у пациентов молодого возраста преобладала патология межпозвоночных дисков, а в пожилом и старческом возрасте – поражение фасеточных суставов или крестцово-подвздошных сочленений [62].

К факторам риска развития БНЧС относятся сидячий образ жизни, тяжелый физический труд, частые наклоны туловища, подъем тяжестей, а также вибрационные воздействия, недостаток физической активности, интенсивное курение, длительное вождение автомобиля и продолжительные статические нагрузки [37, 95].

Факторами хронического течения БНЧС считают неадекватное лечение и длительный постельный режим при острой БНЧС, чрезмерное ограничение физических нагрузок, «болевого» тип личности, пониженный фон настроения, у

части пациентов – заинтересованность в нетрудоспособности, аггравация симптомов или «рентное» отношение к болезни [20, 26, 176].

Среди пациентов, обратившихся к врачу по поводу острой БНЧС сравнительно редко (примерно в 1–2% случаев) выявляются специфические причины боли: злокачественное новообразование, затрагивающее позвоночник (первичные и метастатические опухоли позвоночника, миеломная болезнь), переломы позвоночника, сириггомиелия, деструкция позвонков и поражение спинномозговых корешков вследствие инфекционных процессов (остеомиелит, эпидурит), дисметаболические нарушения (гиперпаратиреоз, болезнь Педжета), а также другие заболевания [20, 24, 25, 47]. В редких случаях БНЧС возникают при различных соматических заболеваниях по механизму отраженной боли, обусловленной заболеваниями забрюшинного пространства (аневризма аорты, нефролитиаз, пиелонефрит), органов таза (простатит, эндометриоз) и брюшной полости (панкреатит, холецистит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки). Обследование почти 1200 пациентов, обратившихся с острой БНЧС к врачам общей практики, показало специфическую причину боли в 0,9% случаев преимущественно в виде переломов позвонков [21, 90]. Среди пациентов с острой БНЧС поражение корешков конского хвоста встречается в 0,01-0,04% случаев и обычно сопровождается, помимо болевого синдрома, расстройствами чувствительности в промежности и стопах, нарушением функции тазовых органов, периферическим парезом дистальных отделов ног [20, 24, 47].

БНЧС в 1–5% случаев вызван компрессией спинномозгового корешка (и часто его сосудов) грыжей межпозвоночного диска. Это происходит вследствие смещения компонентов диска за пределы нормальных границ, что приводит к развитию боли и (или) чувствительным расстройствам в соответствующих дерматомах, и слабости в соответствующих мышцах [18, 111]. К основным факторам риска развития грыжи диска относят: увеличение возраста (пик заболеваемости приходится на 40–50 лет), чрезмерную физическую нагрузку, длительную работу в неудобной позе, высокий рост, ожирение и курение [18, 188]. Обсуждается роль генетических факторов развития грыж межпозвоночных дисков,

а именно гены, кодирующие коллаген 9A2 и 11A1, рецептор витамина D, матриксные металлопротеиназы разных типов, протеин промежуточного слоя хряща, тромбоспондин, аспорин и сульфотрансфераза углеводов [13, 82].

Грыжи межпозвонковых дисков встречаются у многих людей пожилого, среднего и даже молодого возраста. Их частота и степень выраженности обычно коррелируют с возрастом, при этом данные грыжи не проявляются болью в спине или другими симптомами, поэтому их обнаружение у пациента с болью в спине не означает, что установлена ее причина [20, 24].

Не ясна роль грыжи межпозвонкового диска, если нет клинических проявлений дискогенной радикулопатии [15]. Часто при МРТ определяются «бессимптомные» грыжи дисков. Так, например, при МРТ с высокой степенью разрешения (3 Тесла) из 102 здоровых людей (без БНЧС) грыжи диска выявлены у 81,4%, трещины фиброзного кольца – у 76,1%, дегенерация диска – у 75,8% пациентов [109]. Значительная часть грыж поясничных межпозвонковых дисков с течением времени подвергаются обратному развитию, в некоторых случаях почти с полным исчезновением грыжи [190].

БНЧС, вызванная поражением грыжей межпозвонкового диска (дискогенная боль), обычно ощущается в средней части спины, возникает или усиливается при сгибании позвоночника, что может быть вызвано тем, что при сгибании смещенное пульпозное ядро возвращается через трещину в нормальное положение и это вызывает боль [15, 188]. Дискогенная боль также может усиливаться при интенсивном надавливании и перкуссии соответствующего поясничного сегмента, она наиболее вероятна при наличии соответствующих изменений на МРТ [188]. БНЧС вследствие поражения фасеточных суставов или крестцово-подвздошный сочленений чаще локализуется сбоку от средней линии, она часто возникает при пальпации соответствующей области поясничных фасеточных суставов или крестцово-подвздошного сочленения.

1.3 Миофасциальный синдром и суставные триггеры поясничной боли

Вовлеченность мышц расценивается как частая причина БНЧС [20, 60]. Большинство людей в течение жизни испытывают боль в мышцах после травмы, чрезмерной нагрузки или растяжения; такие боли обычно проходят в течение нескольких дней или недель независимо от применяемого лечения. Миофасциальный синдром отражает вовлечение как самих мышц, так и фасций и сухожилий в формирование болевого синдрома.

В качестве основной причины развития миофасциального болевого синдрома рассматривается первичное поражение самой мышцы при её остром чрезмерном растяжении и при выполнении «неподготовленного» движения. Также повреждение мышцы возможно при повторной травматизации в результате избыточной статической нагрузки, в том числе при длительном неправильном положении тела, выполнении действий в таком положении, воздействии чрезмерно высокой или низкой температуры, стрессовых ситуаций или других факторов [20, 24]. Трэвелл и Симонсом предложили понятие «миофасциальная триггерная точка», которую расценили как важную составляющую миофасциального болевого синдрома [33]. В качестве другого возможного механизма развития миофасциального синдрома предполагается развитие раздражения болевых нервных окончаний, расположенных в структурах позвоночника и суставах, которое ведет к вторичному мышечному спазму по типу так называемого «рефлекторного мышечно-тонического синдрома» [20, 24].

Развитию миофасциального синдрома в настоящее время способствует офисный тип работы современного человека с большими статическими нагрузками. Даже неинтенсивное, но продолжительное (более 30 мин) напряжение мышц, вызванное набором текста на компьютере, может способствовать образованию мышечных триггерных точек, формирующих миофасциальный синдром; мышечные триггерные точки могут формироваться в результате перегрузки мышц в шейных и постуральных мышцах при длительной сидячей работе [168]. Длительное напряжение мышц, вызванное статическими нагрузками,

может приводить к чрезмерной нейронной стимуляции с развитием сенситизации механических и болевых рецепторов [124, 164]. Миофасциальная боль может развиваться при повторных травмах, вследствие избыточной нагрузки, воздействия чрезмерно высокой или низкой температуры, длительного положения тела в антифизиологической позе во время сидения или работы.

Миофасциальная боль чаще всего возникает сразу или через 1–2 дня после чрезмерной статической или физической нагрузки, неподготовленного вращательного движения. При пальпации отмечают болезненность и напряжение поясничных мышц, ограничение движений в поясничном отделе позвоночника по причине усиления боли. При длительном течении возможно формирование пусковых (триггерных) точек в мышцах спины, надавливание на которые приводит к усилению боли [33]. Предположение о миофасциальной причине БНЧС основывается преимущественно на клинических данных и может быть подтверждено блокадой мышцы с использованием местных анестетиков, которая приводит к исчезновению или существенному снижению интенсивности болевого синдрома, увеличению объема движений [41, 102].

Развитие боли в поясничной области с иррадиацией в нижнюю конечность (люмбоишиалгия) может возникнуть вследствие спазма грушевидной мышцы, что приводит к компрессии седалищного нерва в подгрушевидно-седалищном пространстве [20, 24]. Причиной синдрома грушевидной мышцы могут стать длительные статические антифизиологические нагрузки, постоянная или периодическая травматизация мышцы, а также вторичное напряжение мышцы при поражении позвоночника и суставов [21].

БНЧС вследствие поражения КПС составляет 10–30% всех случаев поясничной боли и преобладает в пожилом возрасте [55]. Повреждение КПС возникает при сочетании чрезмерной осевой нагрузки и вращения, оно приводит к нарушению его подвижности, нестабильности, изменениям в капсуле сустава, связках и мышцах [144]. К факторам, способствующим повреждению (дисфункции) КПС, относят частые небольшие травмы сустава, длительное статическое напряжение, пожилой возраст, асимметрию длины нижних

конечностей, аномалию строения КПС, беременность, перенесенные операции на позвоночнике (особенно спондилодез) [56]. У женщин поражение КПС возможно вследствие увеличения массы тела, формирования гиперлордоза, растяжения связок в период беременности, индуцированного изменением гормонального фона, а также травм таза в процессе родов. Наблюдение около 1000 женщин в период беременности продемонстрировало, что от болевого синдрома в спине страдала практически половина исследуемых, при этом наиболее частой причиной служила патология КПС [139]. Наблюдение более 300 женщин в период с 12 до 18 недель беременности показало, что более половины из них беспокоит боль в спине, при этом в половине случаев она вызвана дисфункцией КПС, а в трети случаев – сочетанием дисфункции КПС с другой причиной [80]. Одной из причин дисфункции КПС может быть различие в длине ног, которое вызывает повышенную нагрузку на КПС и приводит к поясничной боли часто с распространением в ногу [170]. При хронической БНЧС значительно чаще (75% случаев) наблюдается несоответствие длины ног на 5 мм и более, чем при отсутствии такой асимметрии (44% случаев) [66]. После операции на позвоночнике, особенно в случае применения спондилодеза, часто повышается нагрузка на КПС, Боль в спине, вызванная дисфункцией КПС, возникает у 32–61% пациентов после операции со спондилодезом [107, 130].

БНЧС вследствие поражения КПС носит преимущественно односторонний характер в проекции сустава: книзу от задней верхней подвздошной ости [65]. Боль часто распространяется в область ягодиц или в нижне-поясничную область, в половине случаев – в ногу по задней и наружной поверхности бедра, достигая в части случаев голени и редко стопу; возможно распространение боли в паховую область, в верхнюю поясничную область и даже в живот [65, 131]. Как при патологии фасеточных суставов подтверждением поражения КПС как причины БНЧС служит ее исчезновение или существенное (75% и более) уменьшение после блокады сустава растворами местных анестетиков под рентгенологическим или ультразвуковым контролем [146].

Патология межпозвоночных фасеточных (дугоотростчатых) суставов составляет 15–50% всех случаев БНЧС [92, 128]. В этих случаях причиной БНЧС служат: микро- и макротравматизации суставов; воспалительное поражение, сходное с поражением других периферических синовиальных суставов; усиление нагрузки на фасеточные суставы при дегенерации межпозвоночного диска; растяжение капсулы сустава; ущемление складок синовиальной оболочки (менискоидов) между суставными поверхностями. В части случаев БНЧС вызвана компрессией спинномозгового корешка увеличенными в размерах частями сустава [49, 133].

БНЧС вследствие поражения фасеточного сустава (фасеточная боль) может быть, как односторонней, так и двусторонней, и распространяться в ногу до уровня колена [49, 133]. БНЧС, вследствие поражения фасеточных суставов, преобладает у пожилых людей. Она нередко усиливается при длительном стоянии и ослабевает в положении сидя или лежа, иногда она появляется (или усиливается) при разгибании позвоночника или вращении туловища [92].

При планировании лечебной блокады или радиочастотной денервации, установить фасеточную природу БНЧС позволяет выполнение под рентгенологическим контролем блокады нервных ветвей, иннервирующих фасеточные суставы [56, 154]. Перед проведением диагностической блокады оценивается базовый уровень боли, рентгенологически визуализируются конкретный поясничный сустав, маркируется кожа в проекции сустава. Затем под местной анестезией и рентгенологическим контролем вводят 0,2 мл 2% раствора лидокаина. Спустя 20 минут повторно оценивают интенсивность болевого синдрома, которая в случае фасеточного происхождения БНЧС должна существенно снизиться (на 75% и более). Также оценивают возможность выполнения различных движений в позвоночнике: сгибание, разгибание, наклоны в сторону и ротация - которая должна значительно увеличиться [149].

1.4 Психологические и социальные факторы хронической поясничной боли

Длительное время общепризнана так называемая биопсихосоциальная модель боли хронической БНЧС. Согласно данной модели принято выделять биологическую составляющую (анатомические причины и триггеры боли), психологический и социальный компоненты, способствующие поддержанию болевого синдрома в спине [178]. Психологические и социальные факторы определяются как «желтые флажки» БНЧС. К ним относятся тревожно-депрессивные расстройства, неудовлетворенность работой, трудности в семейной жизни, неправильное представление пациента о боли, а также утяжеление реальной опасности (катастрофизация) болевого синдрома, ипохондрический тип личности, снижение профессиональной, социальной, бытовой и физической активности, поиск и доступность материальной компенсации (рентное отношение к болезни) [122, 20, 24]. Крупные эпидемиологические исследования указывают на роль в развитии хронической БНЧС стрессовых состояний, повышенной тревожности, депрессивных расстройств, низкого уровня образования, неудовлетворенности работой, низкой социальной поддержки на рабочем месте [95].

При одинаковой выраженности повреждения и интенсивности боли ее интерпретация и связанная с ней инвалидизация во многом зависят от психологического состояния пациента [24, 28]. Большая часть пациентов с хронической БНЧС убеждены в значительной степени повреждения: как правило, в виде множественных грыж межпозвонковых дисков, «опасностью сдавления спинного мозга и парализацией». Это обуславливает негативную когнитивную составляющую болевого синдрома, повышенную тревожность и необоснованный страх движения (кинезиофобия), который проявляется замедленностью и избыточной осторожностью при движениях. Также характерны другие разнообразные двигательные ограничения, вызванные страхом нанести себе повреждение и усилить боль [21].

Наблюдение в течение года почти 1000 пациентов с острой БНЧС показало, что почти у трети возникают обострения или хроническое течение боли, факторами

которых, помимо увеличения возраста и интенсивности боли, служат депрессия, страх боли и рентное отношение к болезни [89]. К психосоциальным факторам хронической БНЧС относят желание какой-либо материальной компенсации в связи с заболеванием, страх усиления болевого синдрома при физической активности, надежду на различные пассивные методы терапии (без увеличения собственной физической активности), неудовлетворенность работой, депрессивные и тревожные расстройства [24, 28]. Чем дольше пациент с хронической БНЧС не возвращается к работе, тем хуже прогноз в отношении возвращения к работе, чему способствуют неудовлетворенность работой и стрессовые ситуации.

Роль психологических и социальных факторов в генезе хронической НБНЧС выделяется экспертами разных стран [25, 135, 147]. Оценка социальных и психологических факторов боли рекомендуется при отсутствии снижения интенсивности БНЧС через 4–8 недель при условии использования адекватных методов лечения. Оценка психологических и социальных факторов развития БНЧС в дополнение к стандартному обследованию пациента позволяет существенно улучшить прогноз заболевания и внести коррективы во врачебную тактику [83]. У многих пациентов с хронической НБНЧС формируются ошибочные представления о причинах, прогнозе и развитии заболевания, что негативно сказывается на течении болезни. Однако данное представление может быть изменено на основе информирования пациента и методиках когнитивной терапии [22, 24, 28].

1.5 Лечение пациентов с хронической неспецифической болью в спине

При хронической неспецифической БНЧС наиболее эффективен комплексный подход, который широко распространен в современных специализированных на лечении боли клиниках. Данный подход направлен не только на уменьшение интенсивности боли, но и на улучшение качества жизни пациента, повышение его физической, социальной и бытовой активности, работоспособности, улучшение эмоционального состояния, выработку

эффективных для преодоления боли стереотипов поведения [25, 28, 57, 135, 147]. Обычно комплексное амбулаторное или стационарное лечение осуществляется в специализированном на боли центре и включает оптимизацию лекарственной терапии, кинезиотерапию, коррекцию двигательной активности, психологические методы (когнитивно-поведенческую терапию), образовательную программу («школа») при боли в спине [106]. Большое значение имеет акцент на возвращении пациента к работе, к прежней до появления боли социальной и бытовой активности [57, 135]. Интенсивный комплексный подход, включающий сначала короткий курс стационарного лечения, а потом длительный курс амбулаторного лечения может помочь даже при очень большой длительности БНЧС [81]. Комплексный интенсивный подход рассматривается как наиболее эффективный метод терапии при хронической БНЧС, если нет положительного эффекта от различных методов лечения [174]. Комплексный подход обычно всегда включает методы психологического или социального воздействия, например, когнитивно-поведенческую терапию, кинезиотерапию, а также оптимизацию лекарственной терапии; экономическая эффективность от мультидисциплинарного лечения обосновывает целесообразность его широкого применения в реальной клинической практике [57].

Кинезиотерапия – наиболее эффективное направление лечения хронической НБНЧС. Она снижает боль, ассоциированную с ней инвалидность, улучшает функциональную активность пациентов. Именно поэтому, кинезиотерапия длительное время входит во все международные рекомендации экспертов по ведению пациентов с хронической БНЧС [71, 112, 138]. Эффективность кинезиотерапии отмечена и по данным последнего Кохрейновского анализа [87]. При хронической НБНЧС показана эффективность упражнений на растяжение мышц [114, 182], слинг-упражнений [64], пилатес [191] и йоги [185]. Лечебные упражнения должны быть направлены не только на мышцы пораженного региона, но и на мышцы, отдаленные от источника боли [71]. Нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода кинезиотерапии или комплекса упражнений, ведущее значение имеют регулярность занятий, исключение резких и чрезмерных

упражнений, способных вызвать обострение [78, 143]. Нет убедительных доказательств преимущества индивидуальных занятий перед групповыми; лечебные упражнения в домашних условиях под контролем специалиста существенно улучшает функциональное состояние пациентов, большое значение имеет опыт специалиста по лечебным упражнениям [143, 184]. В качестве механизмов кинезиотерапии при хронической НБНЧС предполагаются в первую очередь, нервно-мышечные и психосоциальные воздействия, во вторую очередь, нейрофизиологические, кардио-метаболические и тканевые эффекты [187].

Регулярные пешие прогулки, ходьба – эффективный метод лечения хронической НБНЧС [136]. Регулярные пешие прогулки могут способствовать уменьшению интенсивности боли и улучшению функционального состояния пациентов с ХНБНЧС, но они не заменяют кинезиотерапию и должны сочетаться с ней [88]. Регулярные лечебные упражнения, избегание чрезмерных статических и физических нагрузок составляет основу профилактики обострений при хронической НБНЧС [41, 165].

Среди психологических методов терапии при хронической НБНЧС наиболее эффективна когнитивно-поведенческая терапия, которая наиболее обоснована, когда у пациента имеются неправильные представления о НБНЧС, эмоциональные расстройства [28]. Когнитивная терапия включает анализ представлений пациента о боли, возможности ее контроля и модификацию мыслей, ощущений и убеждений, изменение представлений пациента о боли может привести к её существенному снижению [43]. Целесообразно убедить пациента в благоприятном исходе заболевания и необходимости регулярных занятий лечебной гимнастикой. Поведенческая терапия направлена на изменение «болевого» образа жизни, увеличение физической и социальной активности; используются методики мышечной релаксации, целесообразно постепенное увеличение физической активности.

Курс когнитивно-поведенческой терапии позволяет уменьшить боль и связанную с ней инвалидность, увеличить профессиональную, социальную и бытовую активность пациента [175]. Среди методов когнитивно-поведенческой

терапии особое внимание уделяется упражнениям по технике осознанности (майндфулнес), которая направлена на концентрацию пациента на настоящем моменте, на умение наслаждаться тем, что происходит здесь и сейчас и, тем самым, отвлечение пациента от боли.

Образовательная литература для пациентов, посвященная причинам, методам лечения и предупреждения болей в спине, менее затратна для системы здравоохранения, чем другие методы терапии, но может принести существенный положительный эффект [68]. Большое значение имеют информирование пациента о причинах боли, изменение неправильных представлений о болезни и её прогнозе, рекомендации по регулярной двигательной активности и лечебным упражнениям [155].

Мануальная терапия широко используется при хронической НБНЧС, следует учитывать возможные осложнения от её применения, она может быть наиболее эффективна в комплексной терапии хронической боли [152].

Применение НПВС при хронической НБНЧС должно быть коротким, следует учитывать риск возможных побочных эффектов, использовать курс НПВС в период комплексной терапии, включая кинезиотерапию [17, 110]. Применение миорелаксантов в комбинации с НПВС может уменьшить длительность применения последних и, вследствие этого, снизить вероятность развития нежелательных эффектов НПВС [112].

В настоящее время не доказана эффективность применения антидепрессантов при хронической НБНЧС [116]. Возможно применение антидепрессантов наиболее эффективно при сочетанной выраженной депрессии. Среди антидепрессантов некоторые эксперты при ХНБНЧС рекомендуют дулоксетин [147].

При установлении суставной причины боли (поражение фасеточных суставов и/или крестцово-подвздошного сочленения) можно использовать введение анестетиков (лечебные блокада) в область суставов [127, 129, 157], а для более длительного эффекта – радиочастотную денервацию нервных волокон от этих суставов, что рекомендуется экспертами для использования в комплексной

терапии [101]. Радиочастотная денервация фасеточных суставов и/или крестцово-подвздошного сочленения наиболее эффективна у пациентов, у которых наблюдается значительный эффект (уменьшение боли на 90% и более) при диагностической блокаде с анестетиками [133]. Относительно недавно опубликованы данные об эффективности радиочастотной денервации фасеточных суставов у 270 пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), положительный эффект отмечен в течение 6 месяцев наблюдения [51].

1.6 Состояние скелетных мышц при боли в спине

При хронической неспецифической БНЧС отмечается снижение силы мышц в сравнении со здоровыми лицами [177], что указывает на возможность сочетанной мышечной патологии. Согласно рекомендациям экспертов, оценка структуры и функционального состояния мышечной ткани важна при реабилитации пациентов с различными скелетно-мышечными заболеваниями [120]. Изменения состояния мышц при хронической БНЧС относительно мало изучены. Имеются данные о нарушениях сократительных способностей многораздельных мышц спины [179], а также изменениях эластичности, площади поперечного сечения мышечных волокон и жировой инфильтрации задействованных мышц [50]. Получены данные об изменениях мышц при хронической неспецифической БНЧС по данным КТ поясничных мышц [59, 105]. Напротив, ряд авторов отмечают отсутствие существенных морфологических изменений поясничных мышц при хронической неспецифической БНЧС [58, 141].

Для понимания значения мышечной патологии при ХНБНЧС большое значение имеют физиологические данные о мышцах. В основе мышечного сокращения лежит скольжение толстых миозиновых и тонких актиновых нитей друг относительно друга без изменения их длины [99, 100]. В волокнах скелетных мышц такие белки, как миозин и титин, формирующие миозиновые (толстые) нити, а также небулин, участвующий в формировании актиновых (тонких) нитей, по своему содержанию составляют более 50% от содержания всех мышечных белков.

Молекула миозина – гексамер, состоящий из шести полипептидных цепей: двух тяжелых цепей с молекулярной массой около 205 кДа и двух пар легких цепей с молекулярной массой порядка 20 кДа [148]. Каждая тяжелая цепь миозина (ТЦМ) содержит головку, в которой локализованы АТФазный и актин-связывающий центры.

В поперечнополосатых мышцах миозиновые молекулы и, в частности, ТЦМ, формируют нити веретенообразной формы длиной около 1.6 мкм и диаметром ~15 нм, которые составляют основу А-диска саркомера. В мышечных волокнах скелетных мышц млекопитающих, в том числе и человека, известны 4 изоформы ТЦМ: I, IIa, IIx/d и IIb [148]. Изоформа ТЦМ I считается «медленной», три другие (типа II) – «быстрыми». Подобная классификация основывается на данных по изучению ферментативной активности разных изоформ ТЦМ. Еще в 60-х годах прошлого века было показано, что АТФазная активность миофибрилл, актомиозина или миозина «быстрых» мышц (содержащих преимущественно изоформы ТЦМ II типа) в два–четыре раза выше, чем соответствующие показатели для миозина «медленных» мышц (содержащих преимущественно изоформу ТЦМ I типа) [29, 161]. В настоящее время является общепринятым, что наибольшей АТФазной активностью в присутствии актина обладает IIb изоформа ТЦМ, за которой следуют IIx/d и IIa изоформы ТЦМ, наименьшая актин-активируемая АТФаза характерна для «медленной» изоформы I ТЦМ [162].

Другой структурообразующей единицей толстых нитей является гигантский эластичный белок титин (титин/коннектин) [9]. Титин рассматривается как один из основных белков мышечного волокна, обеспечивающих непрерывность саркомеров. Титин по-разному функционирует в разных зонах саркомера. Так, основными функциями части молекулы титина, расположенной в А-зоне, являются: регуляция длины толстых (миозиновых) нитей и их расположения в центре саркомера [98, 183], регуляция ферментативных свойств миозина и его Ca^{2+} -чувствительности [4]. Также эта часть титина служит основой для сборки толстых нитей в миофибриллогенезе [123, 173].

В I-зоне титин на 80-90% определяет развитие саркомером пассивной силы при растяжении [121, 169]. Показано, что при разрушении титина наблюдается снижение уровня пассивного напряжения мышечных волокон [6, 94]. Альтернативный сплайсинг I-области титина, определяющий размер растяжимых элементов (PEVK-региона и последовательностей IgC2 доменов), является основой разнообразия вариантов изоформ титина. К настоящему времени установлено, что в медленной скелетной камбаловидной мышце (*m. soleus*) животных и человека экспрессируется длинный вариант N2A-изоформы титина (М.м. 3700 кДа), а в быстрой поясничной мышце – короткий вариант N2A-изоформы (М.м. 3400 кДа) [6, 36, 79]. В разных отделах сердца взрослых животных и человека экспрессируются две основные изоформы титина: короткая N2B-изоформа, с молекулярной массой 2970 кДа, и длинная N2BA-изоформа, с молекулярными массами ее вариантов от 3200 до 3350 кДа [36, 45, 67]. Исследования, проведенные в лаборатории структуры и функции мышечных белков ИТЭБ РАН, показали, что в мышцах млекопитающих наряду с известными изоформами титина присутствуют более высокомолекулярные NT-изоформы этого белка [3, 4, 5].

Молекула титина имеет два участка связывания с кальпаиновой протеазой (p94) в I-диске и M-линии саркомера [163], а также фосфорилируемые участки в M-линии около Z-диска саркомера [69, 77]. Функция киназного домена титина, расположенного в M-линии заключается в регуляции экспрессии мышечных генов и белкового обмена в саркомере. M-область молекулы титина также имеет сайты связывания с белком FHL-2, который взаимодействует с ферментами энергетического метаболизма [36, 118].

Наконец, в Z-диске, субдомены молекулы титина принимают участие в регуляции процессов внутриклеточной сигнализации, индуцируемых натяжением, регуляции экспрессии генов [93], взаимодействии с C-концом α -актинина, связывающего нити актина из смежных саркомеров [6, 137]. Важно, что область титиновой молекулы в Z-диске саркомера имеет фосфорилируемые участки [6, 160]. Их фосфорилирование может иметь значение для сборки Z-диска во время миогенеза [70].

Небулин (500-800 кДа) – белок тонких нитей. С каждым полимером актина связаны две молекулы небулина, по одной для каждой стороны филамента. Тот факт, что небулин также связывается с тропомиозином и другими ассоциированными с актином белками, поддерживает идею о том, что небулин полностью интегрирован в структуру тонкой нити [103, 104, 151, 181]. Такая ассоциация, вероятно, имеет решающее значение для двух функций небулина: стабилизации полимеров актина и определения длины тонких филаментов [46, 115, 117, 186]. Из-за его тесной связи с F-актином и отсутствия ферментативной активности, небулин является единственным гигантским мышечным белком, который не принимает непосредственного участия в эластичности мышц. Небулин ориентирован в саркомере так, что N-конец тесно связан в I-полосе с тонкой нитью. C-конец небулина встроен в Z-диск. Эта конфигурация регулирует структуру Z-диска, а также прикрепляет небулин к окружающему цитоскелету [132].

Вопрос об изменении поясничных мышц при хронической БНЧС мало изучен. В доступной литературе имеется всего одно исследование с оценкой результатов биопсии мышц при хронической БНЧС [42]. Авторы отмечают это исследование как первое в оценке морфологической структуры мышц у пациентов с хронической БНЧС. Обследованы 20 пациентов с хронической БНЧС (средний возраст 44.5 ± 7.42) и 18 здоровых лиц (средний возраст 39.9 ± 7.90). Проводилась биопсия мышцы, выпрямляющей позвоночник, и многораздельных мышц спины на уровне 4 поясничного позвонка. У пациентов с хронической БНЧС отмечена тенденция к увеличению числа мышечных волокон I типа и достоверное снижение числа мышечных волокон II типа в мышце, выпрямляющей позвоночник. Пациенты с хронической БНЧС имели тенденцию к увеличению размеров площади поперечного сечения мышечных волокон I типа и достоверное снижение площади поперечного сечения мышечных волокон IIx типа в мышце, выпрямляющей позвоночник. Не найдено существенных различий между здоровыми и пациентами с хронической БНЧС при исследовании многораздельных мышц спины. Обнаружено достоверное снижение физической активности и мышечной силы в группе пациентов с хронической БНЧС.

Таким образом, среди триггеров хронической НБНЧС наименее изучена роль МФБС; в настоящее время недостаточно данных об информативности ультразвуковых методов исследования в диагностике миофасциального синдрома, данных о морфологических изменениях в мышцах при МФБС. Не ясно, имеются ли различия в эффективности комплексной терапии при МФБС и при других триггерах поясничной боли.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациенток

Исследование проведено на базе Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. В исследование включена 121 пациентка, проходившая амбулаторное или стационарное лечение в неврологических отделениях клиники. МРТ поясничного отдела была проведена всем пациенткам, при этом у большинства из них были обнаружены грыжи и/или протрузии межпозвонковых дисков. Большинство пациенток связывали свою боль с указанными изменениями, однако при сопоставлении клинических и МРТ данных во всех случаях были исключены дискогенная радикулопатия, поясничный стеноз; маловероятной была дискогенная причины боли.

Критерии включения пациенток в исследование:

1. Возраст от 18 до 65 лет.
2. Диагностированная хроническая скелетно-мышечная боль в нижней части спины.
3. Наличие письменного информированного согласия пациентки на проведение исследования и обработку персональных данных.

Критерии невключения пациенток в исследование:

1. Возраст до 18 и старше 65 лет.
2. Данные за дискогенную поясничную радикулопатию или дискогенную причину боли.
3. Воспалительные, посттравматические, опухолевые поражения позвоночника.
4. Проводимое ранее хирургическое вмешательство на структурах позвоночного столба.
5. Признаки системного заболевания соединительной ткани.

6. Признаки дисплазии соединительной ткани.
7. Сопутствующие эндокринные заболевания.
8. Признаки аддикций, психические заболевания.
9. Беременность и период лактации.
10. Отсутствие согласия пациента на проведение исследования и обработку личных данных.

Критерии исключения пациенток из исследования:

1. Отказ от участия в программе и отзыв информационного согласия.
2. Нарушение пациентом процедур протокола исследования и / или режима лечебного учреждения.
3. Выявление в процессе исследования соматического, психического или другого неврологического заболевания, затрудняющего проведение исследований.
4. Беременность.

В рамках проводимого исследования осмотрены 133 пациентки, предъявлявшие жалобы на боль в нижней части спины, которая по своим характеристикам соответствовала неспецифической боли. Продолжительность болевого синдрома составляла более трех месяцев, что соответствовало диагнозу хронической неспецифической боли в спине. Локализация боли ограничивалась сверху линией, проходящей по уровню 12 ребра, снизу – линией ягодичных складок. У всех пациенток при первичной консультации проведен сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, проанализированы сопутствующие заболевания и обстоятельства возникновения боли. Интенсивность болевого синдрома оценивалась с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Проведено исследование неврологического и нейроортопедического статуса.

В результате клинического осмотра и анализа результатов представленных инструментальных обследований у 5 пациенток выявлен специфический характер боли в нижней части спины (сакроилеит-2, спондилодисцит -1, компрессионный перелом позвонка -1, патологический перелом позвонка -1) и у 7 пациенток – дискогенная радикулопатия. Указанные пациентки не были включены в дальнейшее исследование. Оставшимся в исследовании пациенткам с ХНБНЧС

(N=121) проведены оценка интенсивности боли по ЧРШ, тестирование по Госпитальной шкале тревоги и депрессии, оценка выраженности ограничения жизнедеятельности из-за боли при помощи опросника Освестри.

По результатам неврологического и нейроортопедического исследований пациентки были разделены на группы: с вероятным фасеточным синдромом, вероятным поражением крестцово-подвздошного сустава, миофасциальным болевым синдромом, а также их сочетанием.

Во всех случаях назначалась терапия нестероидными противовоспалительными препаратами с учетом факторов риска и коморбидности (артериальная гипертензия, анамнестические данные о язвенной болезни, хроническом гастрите), в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

2.2 Методы обследования

Исследование проводилось при помощи следующих клинических, инструментальных, морфологических и иммуногистохимических методов обследования.

2.2.1 Клинический неврологический осмотр

Клинический неврологический осмотр проводился согласно принятым методам обследования. Исследование вибрационной чувствительности проводилось с применением градуированного 128 Гц камертона. У всех пациентов, которые принимали участие в исследовании, проводилась оценка мышечного тонуса, силы проксимальных и дистальных групп мышц конечностей при изометрическом сокращении по 6-балльной шкале. С целью выявления субклинического снижения мышечной силы в конечностях, проводились функциональные пробы: приседание, ходьба на носках и на пятках. Пациентам проводились также функциональные пробы (ходьба на носках, на пятках, вставание

из положения сидя). Оценивалась симметричность вызываемых рефлексов, наличие или отсутствие патологических кистевых рефлексов и стопных знаков.

2.2.2 Нейроортопедический осмотр

Диагностика ноцицептивного триггера болевого синдрома производилась по результатам нейроортопедического обследования, включающего тесты на определение объема активных и пассивных движений в позвоночнике, пальпацию анатомических структур, нагрузочные тесты согласно имеющимся рекомендациям [14, 24].

При оценке сгибания в поясничном отделе позвоночника применялся тест Шобера. В исходном положении стоя у пациента производится отметка маркером остистого отростка L5 позвонка, следующая отметка ставится на 10 см выше, еще одна отметка ставится на 5 см ниже первой. После этого пациент производит наклон вперед, стараясь дотянуться кончиками пальцев до пола, при этом исключается сгибание в коленных суставах. В крайней точке наклона при помощи сантиметровой ленты измеряется расстояние между самой верхней и нижней метками, увеличение расстояния при этом в норме должно составлять не менее 5 см. Также оценивалась амплитуда других движений в поясничном отделе позвоночника при фиксированных коленных и тазобедренных суставах, фиксировались отклонения от нормальной амплитуды, которая составляет для разгибания 30° , 25° – для бокового наклона, 45° – для скручивания.

Для диагностики фасеточного синдрома проводилась пальпация области фасеточного сустава в положении сидя (присутствует осевая нагрузка на позвоночник) и положении лежа на животе (в условиях отсутствия осевой нагрузки и релаксации мышц, разгибающих позвоночник). Пальпацию следует проводить в 2 этапа – поверхностная позволяет определить болезненность мышц, глубокая необходима для определения болезненности фасеточных суставов. Применялся тест Кемпа, включающий экстензию, ротацию и боковое сгибание поясничного отдела позвоночника, которое провоцирует повышение нагрузки на фасеточные

суставы. Использовался Стресс-тест Асеведо: из исходного положения пациента лежа на спине, исследователь, подставив под пятку ладонь, поднимает выпрямленную в коленном суставе ногу, при этом просит пациента противодействовать ему, спустя несколько секунд нагрузки исследователь резко отпускает руку, что приводит к усилению боли при фасеточном синдроме [76].

Диагностика дисфункции КПС проводилась при помощи пальпации проекции связочного аппарата КПС (для ориентира использовалась зона Венериной ямки, ограниченной снаружи верхней и нижней остью подвздошной кости), нагрузочных (провокационных) и функциональных тестов определения подвижности КПС. Выявляемый при пальпации узнаваемый пациентом характер боли свидетельствовал в пользу данного диагноза. Одним из признаков нарушения мобильности КПС является феномен опережения в пробе Пьедаля. Исходное положение пациента стоя. Руки исследователя находятся на гребне подвздошной кости, а большие пальцы на верхней задней ости подвздошной кости. Пациента просят выполнить наклон вперед, начиная сгибание с головы, далее – грудной отдел, затем – поясничный. Оценивается симметричность движения больших пальцев при наклоне вперед. В случае опережения одного из них тест считается положительным. Тест Патрика проводится пациенту в положении лежа на спине. Проводится сгибание ноги в коленном и тазобедренном суставах, при этом пятка помещается на надколенник противоположной ноги. Далее проводится отведение, наружная ротация бедра. Если в процессе приближения колена к поверхности кушетки возникает боль в поясничной области, тест считается положительным. Тест сопротивления отведения бедра (REAB): пациент находится в положении лежа на спине, нога выпрямлена и отведена на 30° . Пациенту предлагается продолжить отведение ноги, при этом экзаменатор оказывает сопротивление, удерживая лодыжку. Тест считается положительным при возникновении боли в области КПС. Используются нагрузочные пробы с давлением на передние ости подвздошных костей в положении пациента лежа на спине, давление на гребень подвздошной кости в положении больного на боку, давление на задние ости подвздошных костей в положении лежа на животе.

Диагностика миофасциального болевого синдрома основывалась на диагностических критериях, предложенных J. Travell и D. Simons, и одобренных Международной ассоциацией по изучению боли (Тревелл Дж.Г., Симонс Д.Г. Миофасциальные боли, 1989) [12].

А. Большие критерии (необходимо сочетание всех пяти признаков):

1. жалобы на локальную или региональную боль;
2. пальпируемый «тугой» тяж в мышце;
3. участок повышенной чувствительности в пределах «тугого» тяжа;
4. характерный рисунок отраженной боли или обнаружение зон расстройств чувствительности;
5. ограничение функциональной активности мышцы, имеющей триггерную точку.

Б. Малые критерии (допустимо наличие одно признака из трех):

1. воспроизводимость боли или чувствительных нарушений при стимуляции триггерной точки;
2. локальный судорожный ответ при пальпации триггерной точки пораженной мышцы или при проколе ее инъекционной иглой;
3. уменьшение боли при растяжении мышцы, поверхностном охлаждении (хлорэтил) или введении в триггерную точку анестетика [12].

При первичном осмотре использовались исключительно неинвазивные критерии диагностики (исключалось прокалывание мышцы иглой). Пальпация мышцы, выпрямляющей позвоночник, проводилась в положении пациента стоя и лежа на животе. Степень давления на мышцу увеличивалась постепенно, учитывалась возможная провокация боли при глубокой пальпации от фасеточного сустава. Функциональная активность мышцы, имеющей триггерную точку, и ее ограничение оценивались по возможности пациента выполнить разгибание в поясничном отделе позвоночника и подъем корпуса в положении лежа на спине.

2.2.3 Шкалы и опросники

Интенсивность болевого синдрома оценивалась при помощи Цифровой рейтинговой шкалы оценки боли (приложение 1) [85]. Цифровая рейтинговая шкала оценки боли – наиболее простая, удобная и широко используемая в повседневной практике шкала, позволяющая оценить интенсивность болевого синдрома. Использование ВАШ не требует хорошего зрения у пациента, наличия ручки с бумагой, ее можно использовать при удаленном собеседовании пациента, что является ее преимуществом.

Шкала нетрудоспособности Освестри (в версии опросника 2.1а) применялась для исследования влияния боли на социальную и бытовую адаптацию пациенток (приложение 2) [61]. Чем выше показатель по шкале, тем значительно больше ограничивает жизнедеятельность пациента: от 0 до 20% – минимальное ограничение, от 21 до 40% – умеренное, от 41 до 60% – выраженное, от 61 до 80% – инвалидизирующее, от 81 до 100% – пациент прикован к постели из-за боли.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital anxiety and depression scale – HADS) использована для определения степени выраженности коморбидной тревоги и депрессии (приложение 2) [189]. Количество баллов от 0 до 7 включительно соответствует норме, от 8 до 10 баллов – субклинической выраженности тревоги/депрессии, от 11 до 21 – клинически значимым нарушениям.

2.2.4 Ультразвуковое исследование мышц

Ультразвуковое исследование мышц проводилось на аппарате Logiq S 8GE 2012г. (Южная Корея) на базе отделения функциональной диагностики УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Клиники нервных болезней им А.Я. Кожевникова) врачом функциональной диагностики к.м.н. Н.Б. Вуйцик.

Ультразвуковое исследование мышцы, выпрямляющей позвоночник, проводилось в В-режиме линейным датчиком с частотой 15 МГц в поперечной и

продольной плоскости сканирования мышечных волокон. Оценивались отек, структурные нарушения, наличие «немой» зоны отсутствия эхо-сигналов в зоне расположения МТТ при распространении колебаний от источника внешней вибрации в режиме энергетического доплера с наложением на В-режим.

При анализе данных, полученных по результатам исследования проводилось сравнение с показателями контрольной группы.

Контрольную группу составили 15 здоровых женщин-добровольцев (в возрасте от 30 и до 50 лет [41], что сопоставимо по возрасту с группой пациенток), которые никогда не предъявляли жалобы на боль в нижней части спины. При осмотре и проведении функциональных проб у них не выявлено болезненности и ограничения активных и пассивных движений. Ультразвуковая диагностика не выявила признаков отека мышечной ткани, структурных нарушений целостности мышечных волокон. УЗ-признаков МТТ в виде «немой» зоны отсутствия эхо-сигналов при распространении вибрации в режиме энергетического доплера с наложением на В-режим так же не выявлено.

Всем пациенткам и женщинами контрольной группы на первом визите проведено УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник (рисунок 1).

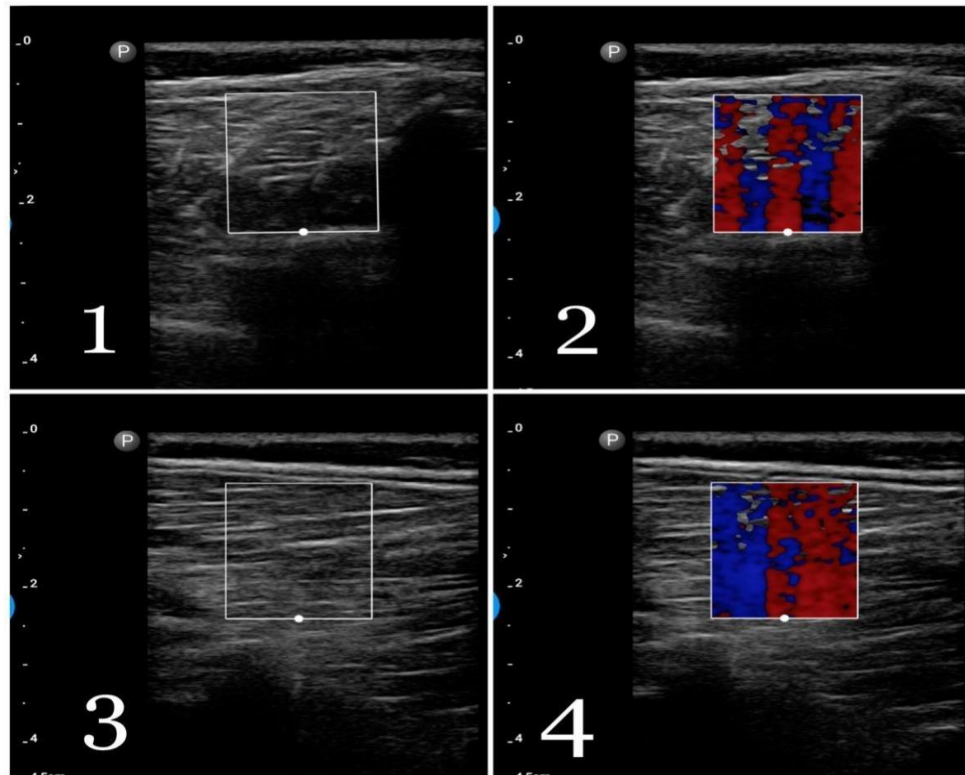


Рисунок 1 - Ультразвуковое исследование мышцы, выпрямляющей позвоночник

Примечания

- 1 Поперечная плоскость сканирования мышечных волокон;
- 2 Поперечная плоскость сканирования с визуализацией нормального распространения колебаний от источника внешней вибрации в режиме энергетического доплера с наложением на В-режим;
- 3 Продольная плоскость сканирования мышечных волокон;
- 4 Продольная плоскость сканирования мышечных волокон с визуализацией нормального распространения колебаний от источника внешней вибрации в режиме энергетического доплера с наложением на В-режим.

2.2.5 Лабораторные исследования

Лабораторные исследования, проводившиеся с целью выявления или исключения сопутствующей патологии, включали: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови.

2.2.6 Морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, выявление тяжелых цепей миозина, ДСН-электрофорез белков, определение уровня фосфорилирования титина, денситометрия белков биоптатов мышцы, выпрямляющей позвоночник

Морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование, выявление тяжелых цепей миозина, ДСН-электрофорез белков, определение уровня фосфорилирования титина, денситометрия белков биоптатов мышцы, выпрямляющей позвоночник, проводились на базе лаборатории структуры и функций мышечных белков Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН в г. Пущино научной группой под руководством д.б.н., И.М. Вихлянцева.

Взятие биологического материала, для морфологического исследования и иммуногистохимического анализа, проводилось в операционной нейрохирургического отделения Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова врачами-нейрохирургами. Путем открытой биопсии участка антисептики, под местной анестезией 0,5% раствором Прокаина или 2% раствором Лидокаина, из мышцы, выпрямляющей позвоночник, производилось взятие образца мышечной ткани, осуществлялся контроль гемостаза. Далее образцы замораживались и хранились при температуре -80°C .

В качестве контроля использован биоптат мышцы, выпрямляющей позвоночник трех здоровых добровольцев женского пола, сопоставимых по возрасту.

Морфологическое исследование

Образцы мышц фиксировали в 10% формалине, затем обрабатывали по описанной ранее методике [3, 32].

Иммуногистохимическое исследование, выявление тяжелых цепей миозина

Образцы мышц фиксировали в 10% формалине, затем промывали в воде и пропитывали 48 час в 30% растворе сахарозы с добавлением 0.1% азиды натрия (Sigma, США). Затем мышцы погружали в специальную водорастворимую среду (Tissue-Tek, Нидерланды). После этого изготавливали срезы толщиной 10 мкм на криотоме Thermo 620E. Добивались получения фронтальных срезов, которые монтировали на предметные стекла с полилизиновым покрытием (Thermo Scientific™ Superfrost Plus™). Препараты сушили 1 час, помещали в фосфатно-солевой буфер (PBS, Биолот, Россия, pH 7.3) на 20 минут. Затем срезы помещали в раствор 1% БСА и 0.05% Tween на PBS на 30 мин при + 37°C. Срезы инкубировали с моноклональными антителами мыши против тяжелых цепей миозина (ТЦМ) быстрого или медленного типов. В качестве положительного контроля использовали срезы мышц *m. Soleus* длиннохвостого суслика *Urocyon v. undulatus*, содержащие ТЦМ преимущественно медленного типа. В качестве отрицательного контроля использовали срезы печени длиннохвостого суслика. Методика получения срезов контрольных образцов и последующая их обработка была аналогичной методике получения и обработки срезов экспериментальных образцов (биоптатов пациентов). Срезы анализировали с помощью флуоресцентного микроскопа Leica DM 6000B, снабженного цифровой камерой Leica DFC 420 C. Использовали объектив 10× и 20х. Измеряли относительную долю мышечных волокон, содержащих изоформы ТЦМ I и II типа, анализировали не менее 80 мышечных волокон с каждого среза. Среднюю площадь поперечного сечения волокон измеряли при помощи программного обеспечения ImageJ (NIH, USA), анализировали 80-100 мышечных волокон с каждого среза. Вариабельность размеров волокон рассчитывалась по формуле: коэффициент вариации = (Стандартное отклонение/Средняя площадь поперечного сечения волокна)*100 [32, 33].

ДСН-электрофорез белков

Для электрофоретического исследования содержания и возможных изменений изоформного состава титина и небулина образцы мышечной ткани инкубировались в течение 40–60 минут при температуре 30-35°C в растворе, содержащем 12 мМ трис-НСl, 1.2% ДСН, 10% глицерина, 2% β-меркаптоэтанола, 5 µg/ml леупептина и ингибитора протеаз E64; рН 6.8 - 7.0 [20,21].

Концентрацию общего белка измеряли с использованием NanoDrop 1000 (Thermo Scientific) для нанесения равного количества белка (по 30 мкг) в карманы геля.

Электрофорез титина и небулина

Для электрофоретического разделения высокомолекулярных изоформ титина (NT, N2A, м.м. 3000-3700 кДа), их протеолитических фрагментов (T2, м.м. 2200-2300 кДа) использовали 2,3% полиакриламидный гель (0,1×8×10 см, соотношение акриламида к бис-акриламиду 36,5:1,0) с 0,5-0,6% содержанием агарозы и 0,1% ДСН, приготовленный по методу [166] с модификациями [7]. Сила тока составляла 4 мА первые 20-30 мин, и 8-10 мА оставшееся время (около 1,5 часа).

Определение уровня фосфорилирования титина

Уровень фосфорилирования титина определяли по методу [9, 48] с незначительными модификациями.

Денситометрия белков и статистическая обработка данных

Гели сканировали, данные обрабатывались с использованием программного обеспечения Total Lab v1.11 (NewcastleUponTyne, England). Содержание титина оценивали относительно содержания ТЦМ. Такой метод определения количества титина широко используется мировым научным сообществом, поскольку известно, что на половину миозиновой нити в саркомере приходится 6 молекул титина [119].

Этот подход является более точным, чем оценка содержания титина на основе общего содержания белка в образце.

2.3 Дизайн оценки эффективности лечения

Первый визит включал сбор жалоб, анамнеза, неврологический и нейроортопедический осмотр, пациентки заполняли предложенные шкалы (ВАШ, опросник Освестри, ГШТД). Всем пациенткам выполнено УЗИ паравертебральных мышц. По результатам осмотра верифицировался предположительный ноцицептивный триггер боли. Пациенткам выполнено УЗ-исследование мышцы, выпрямляющей позвоночник. Целью УЗ-диагностики была оценка состояния макроскопической структуры мышечной ткани: исключение отека, участков деструкции, верификации «немой» зоны отсутствия эхо-сигналов в зоне расположения МТТ.

Всем пациенткам в доступной для них форме разъяснялись причины и механизмы развития болевого синдрома, его доброкачественный характер, благоприятный прогноз течения заболевания. Со всеми пациентками проводилась беседа, целью которой было выявление представлений о своем заболевании, проводилась их коррекция и разработка стратегий преодоления болевого синдрома. В соответствии с клиническими рекомендациями по лечению хронической неспецифической боли [25, 135, 147] все пациентки получили информацию о причинах болевого синдрома и возможностях его преодоления (образовательная программа). Проводилось обучение базовым навыкам кинезиотерапии боли, была рекомендована и отработана лечебная гимнастика. Индивидуально проводилась коррекция нерационального двигательного стереотипа бытовых навыков (подъема тяжестей, проведения уборки в доме, работы на приусадебном участке и др.). С каждой пациенткой проведено обсуждение принципов рациональной организации эргономики рабочего места, распределения рабочего времени: необходимость уменьшить время статической нагрузки, делать лечебные упражнения в перерывах.

Пациенткам предложено выполнять рекомендации и принимать препараты (НПВП, миорелаксанты) в течение 14 дней, после чего вновь явиться на прием.

Второй визит проводился спустя 14 дней консервативной терапии. На этом визите анализировались жалобы, оценивалась эффективность лечения, динамика болевого синдрома, пациентки повторно заполняли шкалы. Проводился неврологический и нейроортопедический осмотр. По результатам проведенного осмотра с пациентками повторно проводилась образовательная беседа, задачами которой были выявление и коррекция ошибочных представлений о причинах и механизмах хронической боли, пациентки получали дополнительные рекомендации по кинезиотерапии, эрготерапии. Пациенткам, отметивших регресс болевого синдрома, терапия была отменена, остальные продолжили прием препаратов.

При сохранении болевого синдрома после двух недель приема ранее назначенных препаратов (НПВС, миорелаксанты) и выполнения рекомендаций по нелекарственному лечению болевого синдрома, пациенткам с целью верификации ноцицептивного триггера и уменьшения выраженности болевого синдрома проводилось диагностическое введение раствора Прокаина 0,5% 1 мл или раствора Лидокаина 2,0% 1 мл в область ранее выявленного болевого триггера. Пациенткам с предполагаемым изолированным источником боли введение осуществлялось непосредственно в область триггера. У пациенток с несколькими источниками боли введение анестетика проводилось в область суставного триггера. Визуализация положения иглы для введения препарата в МТТ и ФС проводилась при помощи ультразвуковой навигации. Для определения положения иглы при введении анестетика в КПС использовался рентгеновский аппарат с С-дугой. Спустя час после проведения процедуры пациентки тестировались по ЧРШ для определения эффекта локального введения анестетика. Критерием диагностической верификации источника боли являлось снижение интенсивности болевого синдрома более чем на 50%.

На третий визит пациентки были приглашены спустя 3-5 дней после проведения первого введения местного анестетика (на 17-19 день лечения). При

сохранении болевого синдрома и для подтверждения ранее выявленного триггера боли, пациенткам выполнено повторное введение местного анестетика – раствора Бупивакаина 5 мг/мл (1 мл), местноанестезирующее действие которого оценивается в 6-8 часов. Визуализация положения иглы проводилась так же при помощи УЗИ для введения препарата в ФС и МТТ. Для введения в КПС использовался рентгеновский аппарат с С-дугой. Пациенткам с сочетанием болевых триггеров инъекция проводилась как в область суставного триггера, так и в МТТ, верифицированную по данным УЗИ. Спустя 5 часов после проведенной процедуры пациентки были опрошены с использованием ЧРШ для оценки динамики выраженности болевого синдрома.

На этом же визите пациенткам с верифицированным мышечным ноцицептивным триггером (выявленная МТТ как в группе изолированного МФБС, так и в группе сочетания МФБС с суставным ноцицептивным триггером) предложено провести морфологическое исследование МТТ, для исключения вторичного генеза поражения мышц. 17 пациенток (7 из группы МФБС и 10 из группы с сочетанием ноцицептивных триггеров) после подписания информированного добровольного согласия, были госпитализированы в Клинику нервных болезней УКБ №3 для проведения биопсии. Взятие биологического материала проводилось после повторной верификации МТТ по данным УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник, врачами-нейрохирургами в операционном отделении нейрохирургии УКБ №3. После проведения УЗИ мышцы на коже делалась отметка для локализации места разреза кожи, глубина взятия материала также определялась по данным УЗИ. Образцы мышечной ткани были взяты путем открытой биопсии из мышцы, выпрямляющей позвоночник, под местной анестезией. Ранее назначенная пациенткам терапия, включая немедикаментозные способы лечения была продолжена.

На четвертый визит пациентки являлись спустя 5-7 дней после второй инъекции местного анестетика (22-24 день терапии). Оценивались эффективность лечения, интенсивность боли по ВАШ, инвалидность по Освестри, эмоциональное состояние, неврологический и нейроортопедический осмотр.

Ноцицептивный триггер считался верифицированным после двукратного введения местного анестетика в том случае, если происходило снижение интенсивности боли по ЦРШ не менее 50% от исходного уровня и длительность обезболивающего эффекта соответствовала времени действия анестетика

Все пациентки на протяжении лечения соблюдали рекомендации по кинезиотерапии (при необходимости проводилась коррекция выполняемых упражнений), следовали принципам эрготерапии, улучшали эргономику рабочего места, делали перерывы в работе для выполнения лечебных упражнений. При каждой встрече проводилась образовательная беседа, задачами которой были коррекция ошибочных убеждений и стратегий преодоления боли. Пациентки продолжали прием НПВС и миорелаксантов при сохранении болевого синдрома.

Пациентки, у которых не было значимого эффекта от проводимого лечения, при этом отмечалось несоответствие предъявляемых жалоб клинической картине, направлены на консультацию психиатра для верификации возможного психического заболевания. Лечение этой группы пациенток было продолжено совместно с психиатрами.

Результаты проведенного исследования с целью выявления миофасциального синдрома и других триггеров хронической неспецифической БНЧС представлены на рисунке.

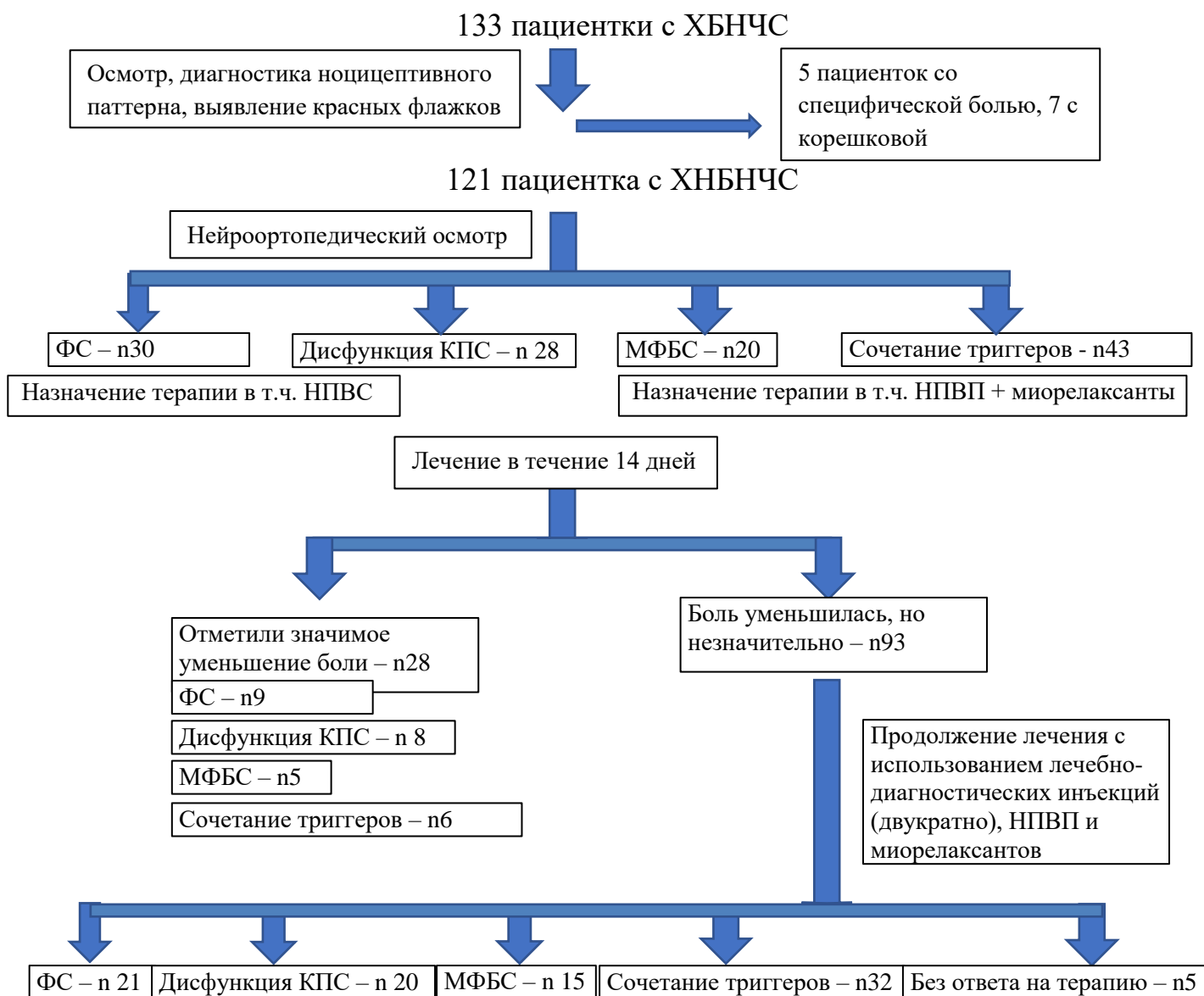


Рисунок 2 - Дизайн исследования на выявление триггеров хронической НБНЧС

2.4 Статистическая обработка результатов

Для решения вопроса о достаточности выборки была использована формула Лера. Таким образом, для исследования с уровнем значимости 0,05, мощностью исследования 80% доверительном коэффициенте Т равном 2, предельно допустимой ошибки 0,5; стандартизованной разницы 0,71 необходимое количество участников равно 32 в одной группе. При случайном методе формирования

выборки был набран 121 пациент, который по механизму формирования болевого синдрома был отнесен в одну из четырех групп: фасеточные суставы, КПС, мышца – разгибатель позвоночника, сочетание триггеров.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов непараметрического анализа.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками нами применялся W-критерий Уилкоксона. При сравнении более двух зависимых совокупностей использовался непараметрический критерий Фридмана.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, также представленных количественными показателями, разрабатывалась с помощью метода деревьев классификации и множественной линейной регрессии. Использовался линейный коэффициент корреляции r_{xy} .

Полученные значения представлены как $M \pm SD$, где M – среднее значение, а SD – стандартное отклонение. Данные были проанализированы с использованием критерия Манна-Уитни U . Статистически значимыми считались различия от $p \leq 0,01$ до $p \leq 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Результаты обследования пациенток с целью исключения дискогенной радикулопатии и специфической причины боли в нижней части спины

Всего в рамках проводимого исследования обследованы 133 пациентки, предъявлявшие жалобы на боль в нижней части спины. Пациентки описывали боль преимущественно как тянущую, ноющую, некоторые сравнивали ее с ощущением тяжести, давления. На основании анализа жалоб, данных анамнеза, клинического неврологического и нейроортопедического осмотра, у 10 пациенток выявлены «симптомы опасности» - «красные флажки», что послужило основанием к дополнительному обследованию: 2 пациенткам проведена повторная МРТ для оценки динамики ранее выявленных изменений, 5 пациенткам выполнена МРТ крестцово-подвздошных сочленений, 3 пациенткам дополнительно проведена МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника с контрастным усилением и КТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. По результатам проведенного обследования у 2 пациенток выявлен сакроилеит, у 1 пациентки спондилодисцит, у 1 пациентки 3 - компрессионный травматический перелом первого поясничного позвонка, у 1 пациентки – перелом второго поясничного позвонка вследствие метастатического поражения. Все указанные пациентки направлены на консультацию к соответствующим специалистам для специализированного лечения. У остальных 5 пациенток, несмотря на наличие «симптомов опасности» (2 пациентки в анамнезе оперированы по поводу рака молочной железы, 2 - отмечали боли в покое, 1 пациентка предъявляла жалобы на ночные боли), специфический генез боли был исключен, боль расценена как неспецифическая скелетно-мышечная.

По результатам неврологического осмотра у 7 пациенток выявлены признаки поражения спинномозговых корешков в виде нарушения чувствительности по корешковому типу, периферического пареза мышц ноги различной степени выраженности, выпадения глубоких сухожильных рефлексов, симптомов

натяжения. Из них у 3 пациенток выявлена дискогенная радикулопатия S1, у 3 – дискогенная радикулопатия L5, у 1 – дискогенная радикулопатия L4. У одной пациентки в генезе радикулопатии имела значение компрессия гипертрофированной капсулой фасеточного сустава.

После исключения 11 пациенток в основную группу включены 121 пациентка с ХБНЧС. Возраст пациенток варьировал от 22 до 59 лет (средний возраст $42,14 \pm 10,47$). Длительность хронического болевого синдрома колебалась в диапазоне от 3 до 26 месяцев (средняя продолжительность $8,04 \pm 5,03$ мес).

3.2 Клинические характеристики пациенток

Основной жалобой пациенток с хронической НБНЧС была боль в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. При неврологическом осмотре пациенток, включенных в исследование, нарушений чувствительности и снижения мышечной силы в конечностях выявлено не было, сухожильные рефлексy были средней живости, симметричны, патологические рефлексy не вызывались, координаторные нарушения, нарушения функций тазовых органов отсутствовали.

До начала лечения лишь небольшая часть (38 из 121 пациентки, что составило 31,4%) регулярно выполняла лечебные упражнения. Психологические методы терапии не использовались. Большинство пациенток связывали боль с выявленными при МРТ или КТ грыжами межпозвоночных дисков.

По результатам проведенного нейроортопедического тестирования и определения предполагаемого источника болевой импульсации (ФС, КПС, МФБС, сочетание триггеров) пациентки были разделены на группы (таблица 1).

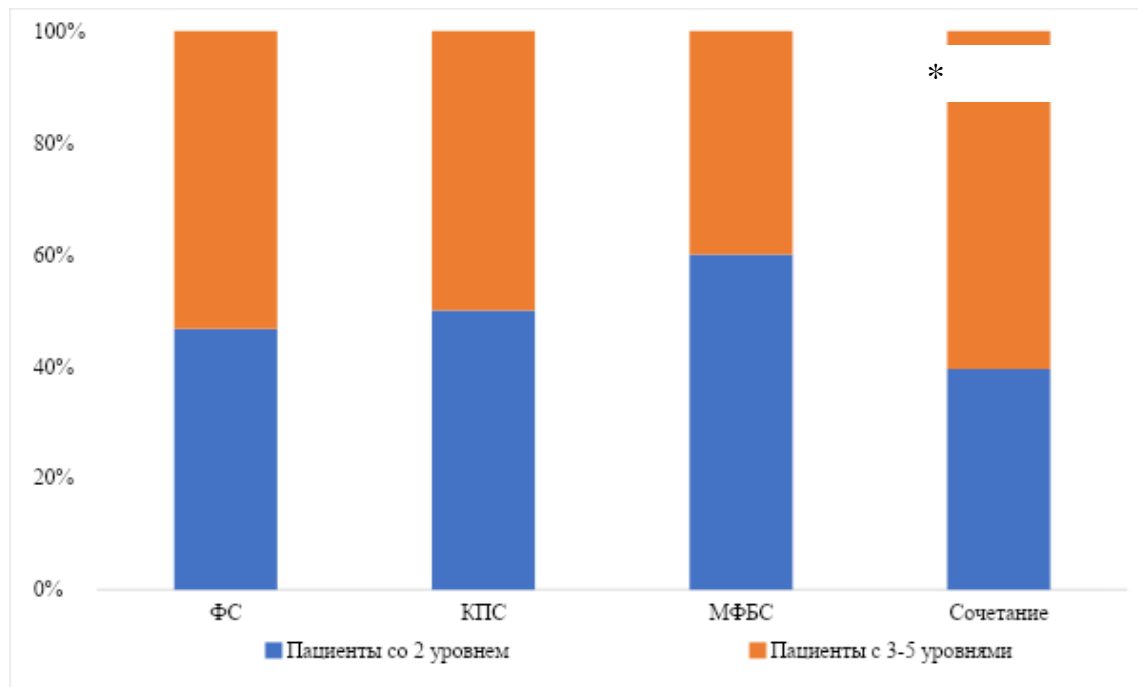
Таблица 1 - Вероятный ноцицептивный триггер хронической скелетно-мышечной боли в спине у 121 пациентки

Вероятный ноцицептивный триггер	Число пациенток (n=121)	% (к общему числу пациенток)	ЦРШ (среднее значение, балл)	Длительность боли (среднее значение, месяцев)	Инвалидность по Освестри (среднее значение, %)
ФС	30	24,8	5,5 (4;8)	6 (5;7)	34 (24,5;39,5)
КПС	28	23,2	6,5(5;8,7)	6 (5;7)	36,5 (26;40,7)
МФБС	20	16,5	5 (3;7)	6,5 (6;7)	28 (25,5;39,5)
Сочетание нескольких причин	43	35,5	6 (5;6)	7 (6;7,5)	39 (27,3;44,3)

Данные нейроортопедического тестирования позволили предположить наличие МФБС как одну из причин болевого синдрома у 63 (52%) пациенток. У 43 (35,5%) пациенток наряду с положительными тестами на вовлеченность ФС и КПС, выявлены клинические признаки МФБС в соответствии с существующими критериями МФБС. МФБС, как изолированная причина боли, был диагностирован у 20 (16,5%) пациенток. Значимых различий в интенсивности и длительности болевого синдрома в этой группе больных по сравнению с другими группами не наблюдалось.

По шкале инвалидности Освестри у 46,6% пациенток с ФС отмечен умеренный, а у остальных (53,4%) – значительный уровень влияния боли на их повседневную жизнь. В группе пациенток, у которых в качестве триггера боли рассматривалось поражение КПС, половина пациенток отмечала умеренный уровень инвалидизации, другая половина – значительный уровень. МФБС приводил к умеренному уровню инвалидизации у 60% пациенток и значительному – у 40%. В группе пациенток с сочетанием ноцицептивных триггеров хронической боли некоторые (4,5%) имели наиболее выраженную инвалидизацию (боль практически приковывала их к постели. Большая часть пациенток в этой группе (56%) отмечала значительное нарушение жизнедеятельности, 39,5% – умеренное

нарушение. В целом степень инвалидизации в группе пациенток с несколькими триггерами боли была достоверно выше ($p=0,048$), чем в группах пациенток только с одним триггером хронической боли в спине (рисунок 3).



* $p < 0,05$

Рисунок 3 - Инвалидизация по шкале Освестри пациенток с различными триггерами хронической боли в спине или их сочетанием

Анализ уровня тревоги и депрессии (по ГШТД) выявил преимущественно субклинически выраженную тревогу и депрессию у большинства пациенток без существенных отличий в группах с различными триггерами ХНБНЧС (рисунки 3 и 4). В группе пациенток с ФС не выявлено клинически значимых тревоги и депрессии у 20% и 13,3% соответственно, у 77% пациенток отмечался субклинический уровень тревоги, а у 83,3% – депрессии; выраженная тревога и депрессия выявлена у 3% и 3,4% пациенток соответственно. В группе пациенток с КПС 14,3% пациенток не отмечали тревоги; 3,5% – депрессии, средней уровень тревоги и депрессии выявлен у 71,4% и 93% пациенток соответственно, 14,3% пациенток отмечали клинически выраженную тревогу, 3,5% – депрессию. В группе

пациенток с МФБС отсутствие тревоги и депрессии наблюдалось у 10% и 5% соответственно, субклинический уровень тревоги и депрессии - у 85% и 90% соответственно, выраженная тревога или депрессия – у 5%. В группе с наличием нескольких болевых триггеров тревога и депрессия не выявлялись у 7% и 4,6% пациенток соответственно, субклинический уровень тревоги – у 83,7% пациенток, депрессии – у 88,4% пациенток, клинически выраженная тревога - у 9,3% пациенток, депрессия – у 7% пациенток.

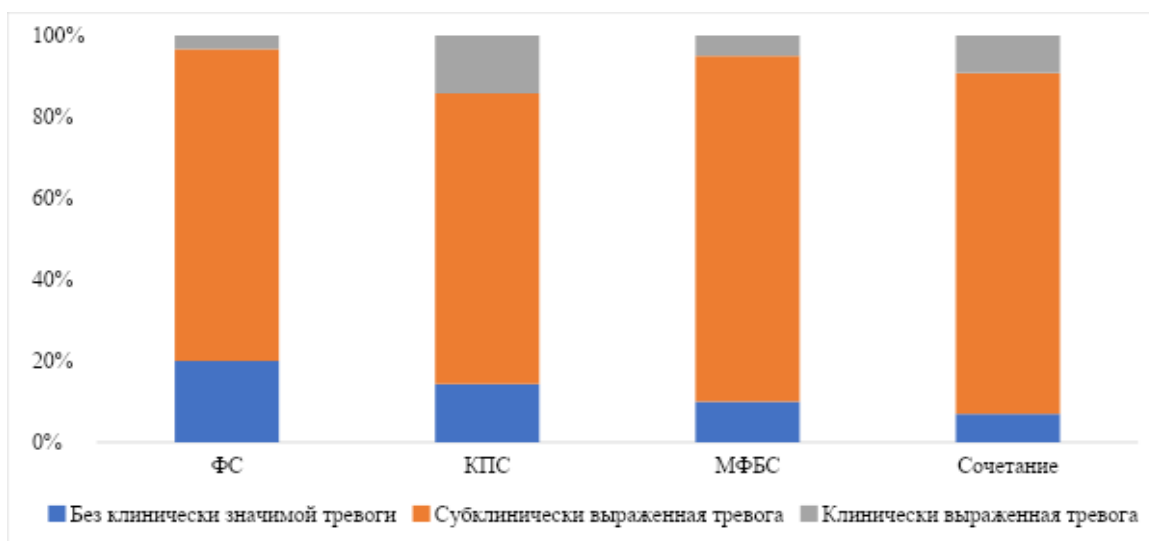


Рисунок 4 - Тревожные расстройства по ГШТД у пациенток с различными триггерами хронической боли в спине или их сочетанием

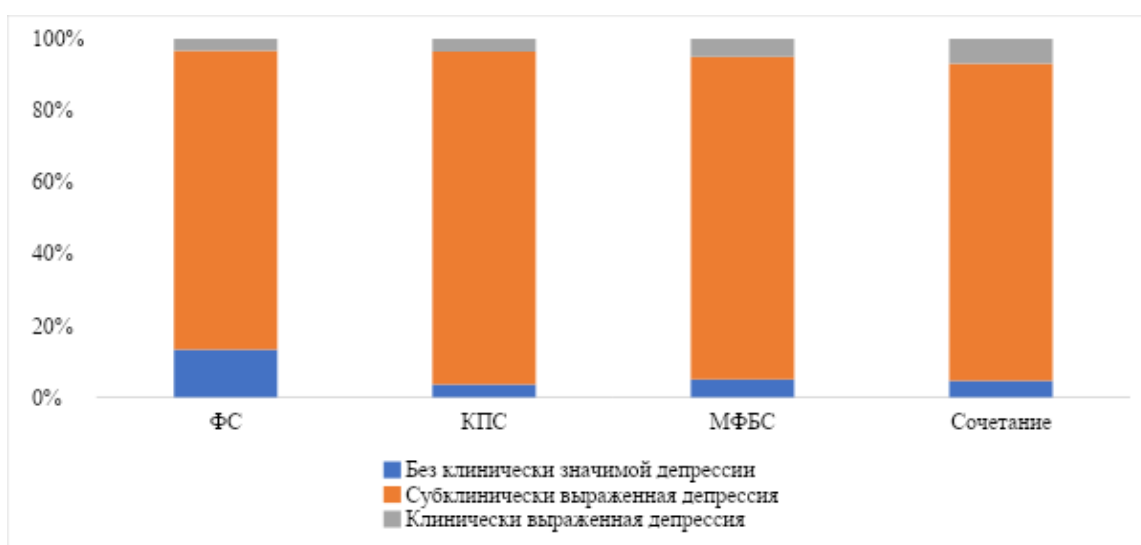


Рисунок 5 - Депрессивные расстройства по ГШТД у пациенток с различными триггерами хронической боли в спине или их сочетанием

3.3 Результаты лечения

В целом после курса лечения (в среднем 3 недели) в группе пациенток отмечены снижение интенсивности боли и нарушений жизнедеятельности. Также отмечалась нормализация эмоционального состояния пациенток как в целом по группе, так и в группах с различными болевыми триггерами хронической люмбагии. Выявлена тенденция к более слабому ответу на терапию в группе пациенток с сочетанием нескольких болевых триггеров (таблицы 2-5).

Таблица 2 - Интенсивность боли по ЦРШ в группах пациенток с различными триггерами хронической люмбагии до и после лечения ($M \pm \sigma$, баллы)

Болевой триггер (число пациенток)	До лечения	После лечения	p
Фасеточный сустав (30)	6.1±1,0	1.06±0.44	<0.01
КПС (28)	6.0±1.1	1.00±0.31	<0.01
МФБС (20)	6.5±1.1	0.80±0.53	<0.01
Сочетание нескольких причин боли (43)	5.9±1.1	1.65±0.42	<0.01
Вся группа (121)	6.1±1.1	1.13±0.37	<0.01

Таблица 3 - Инвалидность по опроснику Освестри в группах пациенток с различными триггерами хронической люмбагии до и после лечения ($M \pm \sigma, \%$)

Болевой триггер число пациенток)	До лечения (%)	После лечения (%)	p
Фасеточный сустав (30)	39.77±11.03	12.50±6.70	<0.01
КПС (28)	39.50±11.78	16.94±7.46	<0.01
МФБС (20)	36.25±11.19	22.05±5.99	<0.05
Сочетание нескольких причин боли (43)	44.86±14.56	32.68± 0.64	>0.05
Вся группа (121)	40.09±3.56	22.15±13.20	<0.01

Таблица 4 - Выраженность тревоги по ГШТД в группах пациенток с различными триггерами хронической люмбагии до и после лечения (M±σ, баллы)

Болевой триггер (число пациенток)	До лечения	После лечения	p
Фасеточный сустав (30)	8.33±2.07	6.11±1.28	<0.05
КПС (28)	9.43±2.29	6.56±0.70	<0.05
МФБС (20)	8.85±1.66	6.27±1.59	<0.05
Сочетание нескольких причин боли (43)	9.30±2.43	6.89±1.80	>0.05
Вся группа (121)	8.98±0.50	6.46±0.34	<0.05

Таблица 5 - Выраженность депрессии по ГШТД в группах пациенток с различными триггерами хронической люмбагии до и после лечения (M±σ, баллы)

Болевой триггер (число пациенток)	До лечения	После лечения	p
Фасеточный сустав (30)	8.57±1.33	5.67±0.87	<0.05
КПС (28)	8.82±1.24	6.00±0.69	<0.05
МФБС (20)	8.60±1.35	6.13±0.83	<0.05
Сочетание нескольких причин боли (43)	8.91±1.43	6.28±1.09	>0.05
Вся группа (121)	8.72±0.17	6.02±0.26	<0.05

В группе пациенток, отметивших регресс или значительное (до 1-2 баллов) уменьшение интенсивности боли, в сравнении с группой пациенток с менее значительным эффектом от лечения, достоверно меньше ($p < 0,001$) были общая

продолжительность болевого синдрома (рисунок 6), исходная инвалидность по Освестри (рисунок 7), исходная тревожность (рисунок 8).

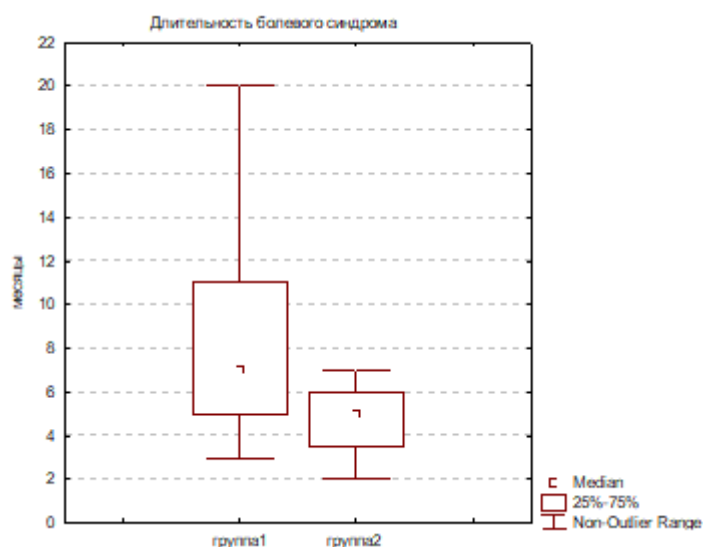


Рисунок 6 - Длительность болевого синдрома в подгруппе пациенток (группа 1), отметивших регресс или значительное (до 1-2 баллов) уменьшение интенсивности боли, в сравнении с подгруппой пациенток с менее значительным эффектом от лечения (группа 2), достоверность различий ($p < 0,001$)

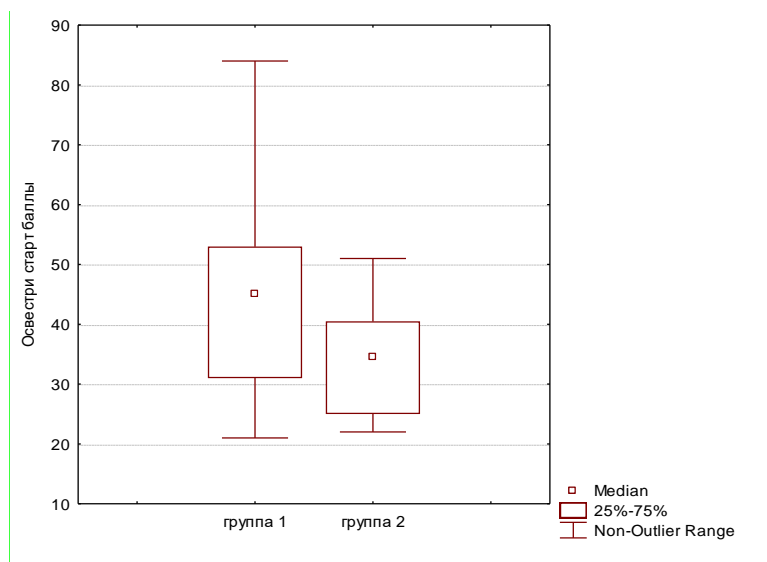


Рисунок 7 - Инвалидность по шкале Освестри в подгруппе пациенток (группа 1), отметивших регресс или значительное (до 1-2 баллов) уменьшение интенсивности боли, в сравнении с подгруппой пациенток с менее значительным эффектом от лечения (группа 2), достоверность различий ($p < 0,001$)

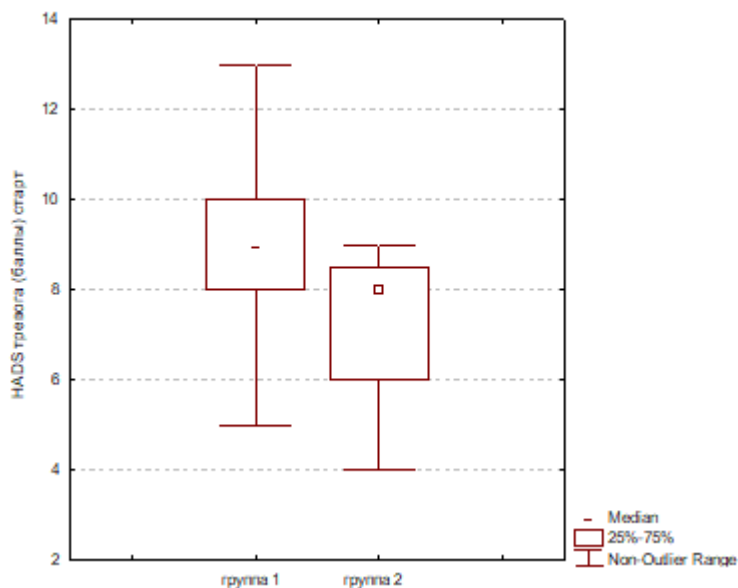


Рисунок 8 - Уровень тревоги по ГШТД в подгруппе пациенток (группа 1), отметивших регресс или значительное (до 1-2 баллов) уменьшение интенсивности боли, в сравнении с подгруппой пациенток с менее значительным эффектом от лечения (группа 2), достоверность различий ($p < 0,001$)

На визитах 2 и 3 (14 и 17-19 дни терапии соответственно) для верификации выявленного ноцицептивного триггера пациенткам проводилась локальная инъекционная терапия (введение анестетиков в ВПС, ФС или МТТ), которая привела к значительному снижению интенсивности боли у большинства (у 116 из 121 пациентки, в 95,9% случаев), что подтвердило предполагаемый триггер поясничной боли.

У небольшой части пациенток (у 5 из 121 пациентки, 4,1% случаев) не отмечено существенного снижения интенсивности болевого синдрома на фоне локальной инъекционной терапии (14 и 17-19 дни терапии соответственно) [41], при этом у этих пациенток не наблюдалось существенного снижения болевого синдрома на фоне консервативной терапии. Эта подгруппа пациенток характеризовалась более высокой длительностью болевого синдрома, инвалидизацией по опроснику Освестри, выраженностью тревоги и депрессии, чем остальные пациентки ($p \leq 0,01$). Проведен анализ влияния различных факторов на

динамику улучшения состояния пациенток (рисунок 9). Для оценки динамики использовались показатели разницы (дельта) ЦРШ и Освестри на 1 и 4 визитах.



Рисунок 9 - Оценка эффективности терапии по показателю разницы (дельта) ВАШ и опросника Освестри у 121 пациентки

Как видно из данных, представленных на рисунке 9, на снижение интенсивности боли по ЦРШ негативно влияли исходная интенсивность болевого синдрома и наличие нескольких триггеров поясничной боли, на снижение инвалидизации по шкале Освестри негативно влияло наличие нескольких триггеров поясничной боли.

3.4 Результаты ультразвукового исследования мышцы, выпрямляющей позвоночник

УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник, показало наличие МТТ (рисунок 10) у всех пациенток в группе с МФБС, у большинства пациентов с несколькими триггерами ХНБНЧС и у нескольких пациенток в группах ФС и КПС (рисунок 11). Локализация выявленных МТТ соответствовала локализации болевого синдрома, а их пальпация вызывала узнаваемую пациентом боль.

Важно отметить, что у пациенток с МТТ по данным УЗИ в группе с ФС и КПС локализация этих точек не соответствовала области боли, а пальпация этого региона не вызывала у пациенток болевых ощущений, поэтому эти МТТ расценены как латентные.

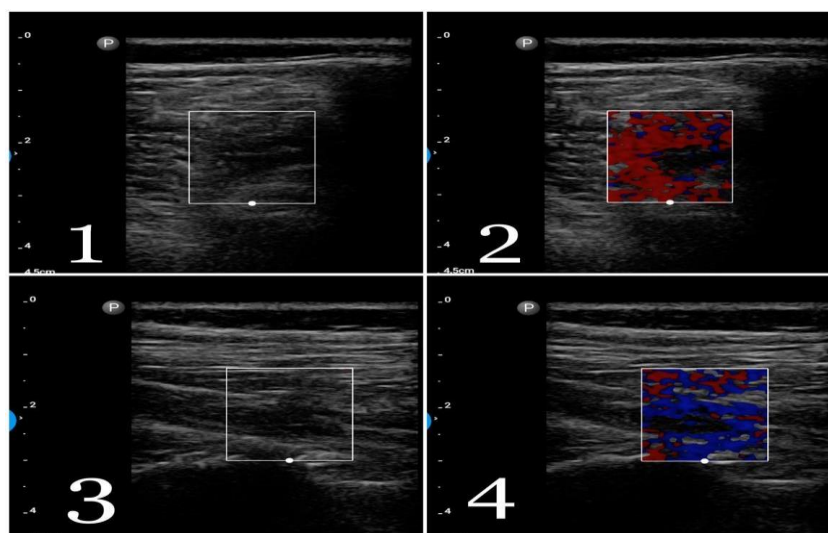


Рисунок 10 - Ультразвуковое исследование мышцы, выпрямляющей позвоночник, стрелкой отмечена МТТ

Примечания

- 1 Поперечная плоскость сканирования мышечных волокон;
- 2 Поперечная плоскость сканирования с визуализацией «немой» зоны отсутствия эхо-сигналов в зоне расположения МТТ при распространении колебаний от источника внешней вибрации в режиме энергетического доплера с наложением на В-режим;
- 3 Продольная плоскость сканирования мышечных волокон;
- 4 Продольная плоскость сканирования мышечных волокон с визуализацией «немой» зоны отсутствия эхо-сигналов в зоне расположения МТТ при распространении колебаний от источника внешней вибрации в режиме энергетического доплера с наложением на В-режим.

В группе с несколькими триггерами ХНБНЧС у 3 пациенток при УЗИ не выявило изменений в мышце, выпрямляющей позвоночник. Однако, пальпация мышц данного региона вызывала узнаваемый пациенткой паттерн болевого синдрома.

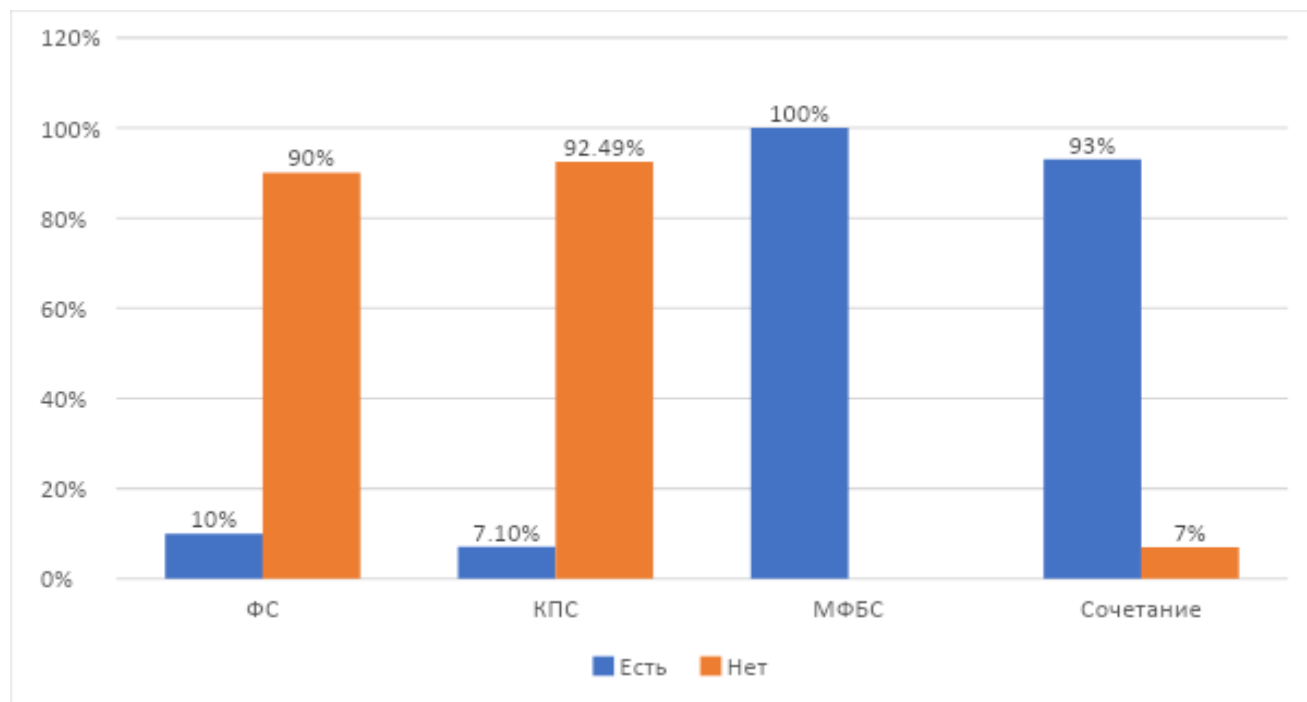


Рисунок 11 - Частота МТТ при УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник, в группах пациенток с различными триггерами хронической боли в спине или их сочетанием

Повторные УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник, показало, что у 28 пациенток с регрессом боли на фоне консервативной терапии не обнаруживаются наблюдаемые при первом исследовании МТТ, что указывает на их обратимый характер.

3.5 Результаты морфологического исследования мышцы, выпрямляющей позвоночник

Обследованы 17 пациенток с МФБС в возрасте от 24 до 59 лет (средний возраст – $41,5 \pm 12,1$ лет) с длительностью болевого синдрома от 3 до 24 месяцев (в

среднем – $10,0 \pm 6,9$ месяцев). Интенсивность боли оценивалась по ВАШ. Контрольную группу составили 15 здоровых женщин-добровольцев (сопоставимых по возрасту с пациентками), которые никогда не предъявляли жалоб на боль в нижней части спины.

Диагноз МФБС

Диагноз МФБС во всех случаях был установлен на основании результатов клинического и нейроортопедического обследования, позволивших выявить наличие болезненного мышечного тяжа в мышце, выпрямляющей позвоночник, пальпация которого воспроизводила типичный для пациентки паттерн боли. Наличие активных МТТ во всех случаях подтверждалось результатами УЗИ мышцы, выпрямляющей позвоночник.

Всем пациенткам выполнена открытая биопсия миофасциального триггера, верифицированного с помощью УЗИ мышцы. Проводилось морфологическое, иммуногистохимическое исследование биоптатов мышечной ткани, а также методом гель-электрофореза. Проведено определение изоформного состава и содержания гигантских саркомерных белков титина и небулина. Содержание титина и небулина оценивали по отношению к ТЦМ. Группу контроля составили 3 женщины-добровольца с отсутствием боли в пояснице, сопоставимые по возрасту.

Морфологические исследования биоптатов мышцы, выпрямляющей позвоночник, не выявили признаков деструкции мышцы: некроза, разрастания соединительной и жировой ткани, воспалительной инфильтрации. Также не обнаружено признаков группировки мышечных волокон, характерных для вторичных денервационных изменений мышечной ткани (рисунок 12).

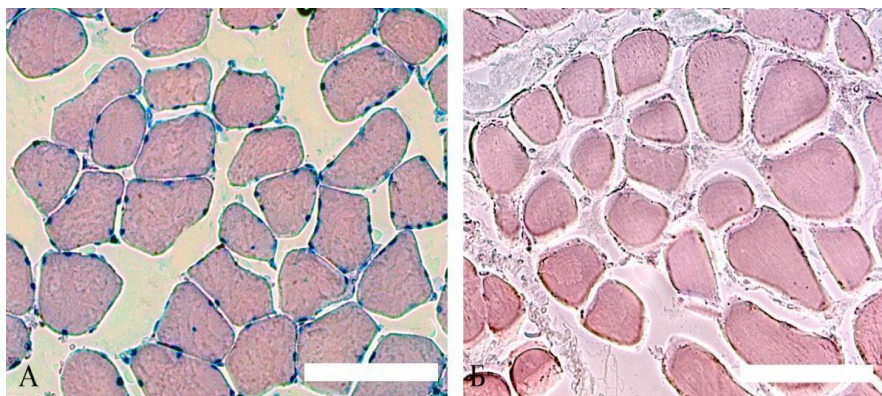


Рисунок 12 - Фотографии срезов биоптата мышцы, выпрямляющей позвоночник

Примечания

1 А – контроль, фронтальный срез, мышечные волокна полигональной формы нормального размера;

2 Б – пациентка, фронтальный срез мышцы;

3 Наблюдается различие волокон по размеру и форме. Окраска гематоксилин-эозин. Масштаб 100 мкм.

Обращает внимание вариабельность размеров мышечных волокон в группе пациенток и изменение их формы с полигональной на округлую, что может быть признаком атрофии мышцы.

Результаты типирования мышечных волокон I и II типа представлены на рисунке 13.

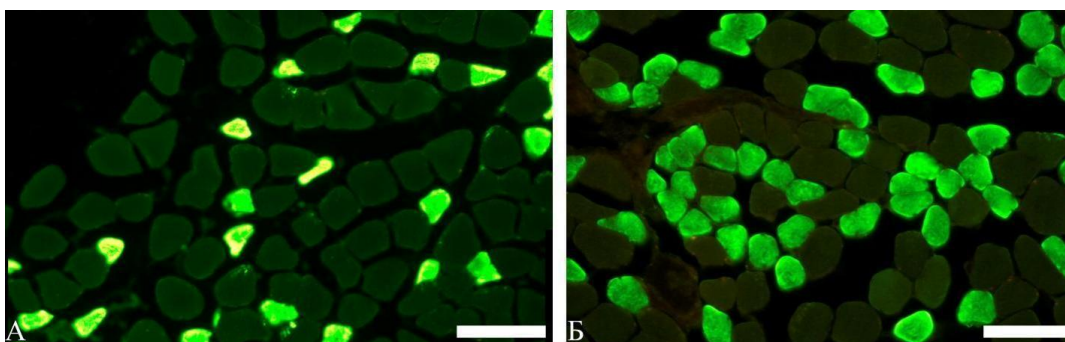


Рисунок 13 - Фотографии поперечных срезов мышцы, обработанных по методике иммуногистохимического двойного мечения (масштаб 100 мкм)

Примечания

1 Ярко окрашенные волокна относятся к волокнам II типа, неярко окрашенные волокна – к волокнам I типа;

2 А - контроль: доля ТЦМ I составляет 87%;

3 Б - пациентка: доля ТЦМ I составляет 51%.

Оценка средней площади поперечного сечения (ППС) и вариабельность каждого типа волокон отражены в таблице 6.

Таблица 6 - Площадь поперечного сечения и вариабельность мышечных волокон I и II типов пациенток и группы контроля

	ТЦМ I		ТЦМ II	
	Контроль n=3	Пациентки n=17	Контроль n=3	Пациентки n=17
Доля ТЦМ, %	69,5±4,2	58,6±0,4*	31,5±2,0	41,4±0,4*
Вариабельность ППС, %	0,1±1,0	22,0±0,2**	14,0±1,2	4,9±0,2**
ППС, мкм ²	3994,2±7,2	4178,2±39,3	3156,8±31,5	2282,2±19,9**
Примечания 1 ТЦМ I и ТЦМ II – тяжелые цепи миозина 1 и 2 типов; 2 ППС – площадь поперечного сечения мышечного волокна, мкм ² ; 3 Данные представлены как среднее значение исследуемого параметра±ошибка среднего; 4 * достоверно отличается от значений в контроле ($p \leq 0.05$), ** достоверно отличается от значений в контроле ($p \leq 0.005$).				

Выявлена трансформация миозинового фенотипа в сторону увеличения доли мышечных волокон II типа (рисунок 13, таблица 6). Значение параметра вариабельности волокон как I, так и II типов у пациенток было достоверно выше, чем в контроле (таблица 6). В биоптатах мышц пациенток также наблюдалось уменьшение ППС мышечных волокон II типа по сравнению с контролем, что является морфологическим признаком атрофии волокон (таблица 6).

Результаты оценки методом гель-электрофореза содержания титина и небулина, а также уровня фосфорилирования титина представлены на рисунке 14.

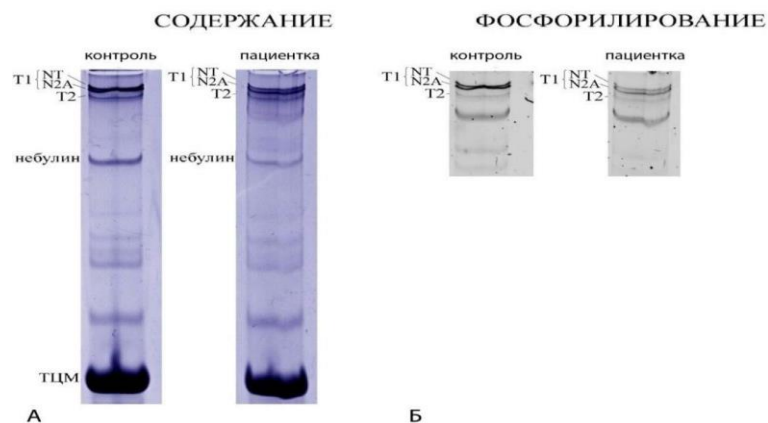


Рисунок 14 - Электрофореграмма (А) и фосфофореграмма (Б) гигантских мышечных белков

Примечания

- 1 А – окраска Coomassie Brilliant Blue, Б – окраска Pro-Q Diamond;
- 2 ТЦМ – тяжелые цепи миозина;
- 3 Небулин – белок тонких (актинсодержащих) нитей;
- 4 Т1 – интактная молекула титина, NT и N2A-изоформы Т1;
- 5 Т2 – протеолитические фрагменты изоформ Т1.

Таблица 7 - Содержание титина и небулина и уровень фосфорилирования титина в мышце, выпрямляющей позвоночник

	T1/ТЦМ, %	T2/ТЦМ, %	Небулин/ТЦМ %	T1 _{фос} /T1 _{бел} %	T2 _{фос} /T2 _{бел} %
Контроль, n=3	100±3,46	100±12,9	100±6,82	100±7,9	100±8,9
Пациентки, n=17	82,9±3,7*	80,8±4,6*	68,8±6,7**	67,7±4,2**	78,5±4,4*

Примечания

- 1 Т1 – интактная молекула титина;
- 2 Т2 – протеолитические фрагменты изоформ Т1;
- 3 Т1/ТЦМ, Т2/ТЦМ – отношение содержания интактного Т1 и протеолитических Т2-фрагментов к содержанию тяжелых цепей миозина;
- 4 Небулин/ТЦМ – отношение содержания небулина к содержанию тяжелых цепей миозина;
- 5 Т1_{фос}/Т1_{бел} и Т2_{фос}/Т2_{бел} – отношение фосфорилированного Т1 или Т2 к общему содержанию Т1 или Т2;
- 6 Данные представлены как среднее значение исследуемого параметра±ошибка среднего;
- 7 *Достоверно отличается от значений в контроле ($p \leq 0.05$), **достоверно отличается от значений в контроле ($p \leq 0.005$).

3.6 Клиническое наблюдение

Пациентка Т. 52 лет обратилась к врачу-неврологу с жалобами на постоянную боль в поясничном отделе позвоночника интенсивностью до 6–7 по ВАШ. Пациентка отмечала усиление болевого синдрома при длительном пребывании в вертикальном положении, а также при ходьбе. Эпизоды болей в пояснице беспокоят пациентку около 10 лет. Ранее боль возникала после физической нагрузки (работа на садовом участке, уборка квартиры). С целью купирования болевых эпизодов пациентка использовала мази, содержащие НПВС, на фоне применения которых, боли пояснице регрессировали в течение 3–5 дней. В течение последних двух лет боли стали ежедневными. Их интенсивность выросла до 4 баллов по ВАШ, эпизодически усиливаясь до 6–7 баллов. В течение последних месяцев на фоне увеличения времени пребывания за персональным компьютером пациентка отметила нарастание интенсивности болевого синдрома до 5 баллов по ВАШ к концу рабочего дня. По рекомендации фитнес-тренера начала посещать тренажерный зал, где после подъема штанги боль резко усилилась до 8 баллов, появилась иррадиация боли в ногу до уровня коленного сустава по задней поверхности бедра. Отдых в положении лежа на спине значительно облегчал боль. При обращении в поликлинику по месту жительства врачом был поставлен диагноз «Остеохондроз поясничного отдела позвоночника», назначен Диклофенак 3,0 мл внутримышечно в течение 5 дней. Также рекомендовано проведение МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника и исключение всех видов физической активности. На фоне проводимой терапии отмечалось небольшое улучшение: уменьшение интенсивности боли до 6–7 баллов по ВАШ, увеличение объема активных движений в поясничном отделе позвоночника. По результатам проведенного МРТ выявлены выраженные дегенеративно-дистрофические изменения позвоночника, парамедианная грыжа диска L3-L4 размером 4,5 мм с тенденцией к секвестрации. Врачом-рентгенологом рекомендовано хирургическое лечение – удаление межпозвонковой грыжи. Пациентка обратилась за консультацией нейрохирурга в Клинику нервных болезней Сеченовского

университета. В связи с отсутствием показаний для оперативного лечения была направлена на консультацию к неврологу. При оценке неврологического статуса не выявлены признаки поражения центральной и периферической нервной системы. По данным нейроортопедического обследования: грудно-поясничный правосторонний сколиоз; напряжение и болезненность паравертебральных мышц при пальпации; в мышце, выпрямляющей позвоночник, слева определяется резко болезненный тяж с воспроизводимой картиной боли. Пациентка отмечает, что возвращение в исходное положение из наклона вперед приводит к усилению боли. Разгибание и наклон вправо ограничены из-за боли. При проведении пробы Пьедаля выявлен феномен опережения левого КПС, проба Патрика положительна для левого КПС, тест Бонне – Бобровниковой отрицательный.

Пальпация в проекции КПС слева в положении пациентки лежа на животе резко болезненна, боль иррадирует по задней поверхности бедра до уровня коленного сустава. На основании результатов обследования сформулирован клинический диагноз: «Хроническая скелетно-мышечная люмбоишиалгия на фоне дисфункции левого крестцово-подвздошного сустава, миофасциального болевого синдрома мышцы, разгибающей позвоночник». Назначена терапия Дексалгином 25 мг по одной таблетке 3 раза день.

При тестировании по госпитальной шкале тревоги и депрессии выявлена клинически выраженная тревога при отсутствии депрессии. У пациентки имелись опасения, что физическая активность на фоне деформации позвоночника, наличия секвестрированной грыжи межпозвонкового диска может привести к повреждению спинного мозга или спинномозговых корешков, что приведет к инвалидизации. Таким образом, имел место дезадаптивный психологический процесс, формировавший кинезиофобию.

Пациентке было обосновано отсутствие показаний для оперативного лечения. Проведена образовательная программа, включавшая разъяснение механизма формирования скелетно-мышечной боли и причин ее хронизации. Даны рекомендации по сохранению физической активности и необходимости избегать только те движения, которые приводят к усилению боли. Также пациентке

рекомендовано каждые 30–40 минут во время работы за компьютером вставать и ходить, делать легкую разминку. Обсуждены приемы улучшения эргономики рабочего места. Под контролем врача с пациенткой проведен сеанс лечебной гимнастики и индивидуальным подбором упражнений для коррекции болевого синдрома в спине. Спустя 3 дня на фоне приема Дексалгина и выполнения некоторых рекомендованных упражнений интенсивность болевого синдрома снизилась до 4 по ВАШ. В дальнейшем пациентка смогла увеличить двигательную активность, не отмечая при этом увеличения интенсивности боли. Однако опасения в отношении усиления боли в спине вследствие травматизации, обусловленной движениями, сохранялись, в связи с чем пациентка воздерживалась от выполнения комплекса упражнений лечебной гимнастики в полном объеме.

Для верификации ведущего болевого триггера под рентгеновским контролем в левое КПС введено 2,0 мл 0,5%-ного Прокаина. Отмечался регресс локальной болезненности в области левого КПС и иррадиирующей боли на 40 минут, однако тянущая ноющая боль в пояснице сохранялась. Для исключения возможного плацебо-эффекта на следующий день повторно в область левого КПС введено 2,0 мл 0,75%-ного Ропивакаина. Дважды достигнутый обезболивающий эффект соответствовал продолжительности действия анестетика, что значительно снижает вероятность плацебо-эффекта. Учитывая сохраняющуюся тянущую боль в поясничном отделе позвоночника, которая воспроизводимо усиливалась при пальпации мышцы, выпрямляющей позвоночник, проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) для верификации МТТ в виде зоны отсутствия эхо-сигнала в зоне болевого триггера. По данным УЗИ подтверждено наличие миофасциального триггера. С целью выявления структурных изменений в скелетной мышце было исследовано состояние основного сократительного белка (миозина) и белков саркомерного цитоскелета (титина и небулина) мышечного волокна. Для этого после подписания информированного согласия выполнена биопсия миофасциального триггера, верифицированного с помощью УЗИ.

При морфологическом исследовании биоптата мышечной ткани не выявлено признаков деструкции и воспалительной инфильтрации. Иммуногистохимическое

типирование мышечных волокон выявило трансформацию миозинового фенотипа в сторону увеличения доли мышечных волокон, содержащих «быстрые» тяжелые цепи миозина (ТЦМ) II типа (рисунок 15). При этом иммунофлуоресцентный анализ показал достоверное уменьшение размера волокон, содержащих «медленные» ТЦМ I типа. Результаты ДСН-гель-электрофореза (рисунок 16) выявили уменьшение содержания титина (Т1) и небулина – гигантских белков саркомерного цитоскелета, участвующих в поддержании структуры саркомеров и сократительной способности мышцы. Уменьшение содержания Т1 сопровождалось увеличением содержания Т2-фрагментов – продуктов деградации титина вследствие повышенного протеолиза этого белка (рисунок 16). В целом результаты морфологического и морфометрического исследований свидетельствуют о преимущественно функциональной перестройке мышцы, вовлеченной в патологический процесс. Выявленные изменения зависят от уровня физической активности и имеют потенциально обратимый характер.

Полученные данные могут быть использованы для оптимизации режима кинезиотерапии – важного составного компонента лечебного комплекса. На фоне терапии Дексалгином 25 мг 3 р/сут в течение 5 дней отмечались уменьшение интенсивности боли до 1–2 баллов по ВАШ, увеличение объема активных движений. Проводимые сеансы КПТ и кинезиотерапии, в сочетании с адекватной анальгезией, позволили преодолеть кинезиофобию. Достигнутый результат позволил ограничить терапию НПВП пятью днями. Кинезиотерапия включала обучение правильному выполнению движений в профессиональной и бытовой сферах, навыкам избегания неподготовленных движений, обсуждение выбора и техники выполняемых упражнений, обучение приемам скандинавской ходьбы. Благодаря системному подходу возросла приверженность к лечебным упражнениям, регрессировал страх в отношении прогрессирования выявленных при МРТ изменений позвоночника и возможной инвалидизации. Через 14 дней лечения (5 дней приема Дексалгина, сеансы лечебной гимнастики и КПТ) отмечен регресс болевого синдрома в покое, при длительной статической нагрузке интенсивность боли не превышает 1–2 баллов, пациентка ежедневно выполняет

комплекс лечебных упражнений. Оптимизация эргономики рабочего места позволила уменьшить болевой синдром и увеличить продуктивность работы.

К особенностям данного клинического случая относится сочетание двух патогенетических механизмов формирования хронической скелетно-мышечной боли в спине: дезадаптивной стратегии поведения и миопластического процесса в мышце, выпрямляющей позвоночник. Вероятно, участие в формировании болевого синдрома у данной пациентки также нарушенного восприятия боли в виде измененной ноцицепции. Однако в настоящее время отсутствуют возможности его объективизации. В качестве источников болевой импульсации рассматривались левое КПС и миофасциальная триггерная точка в мышце, выпрямляющей позвоночник. С целью купирования болевого синдрома использован комплексный подход, включавший кинезиотерапию, КПТ, рациональное обезболивание с использованием НПВС (Дексалгина), лечебно-диагностических инъекций местных анестетиков, позволившие преодолеть кинезиофобию, увеличить приверженность пациентки проводимому лечению.

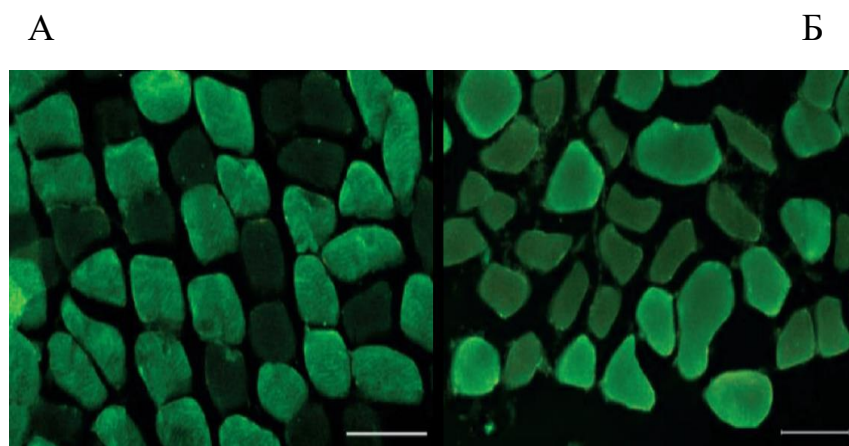


Рисунок 15 - Фотографии поперечных срезов мышцы, обработанных по методике иммуногистохимического двойного мечения, масштаб 100 мкм

Примечания

- 1 А - контроль: доля ТЦМ I составляет 67%;
- 2 Б - пациентка: доля ТЦМ I составляет 42%;
- 3 Яркоокрашенные волокна относятся к волокнам, содержащим тяжелые цепи миозина «медленного» типа (ТЦМ I);
- 4 Неярко окрашенные волокна относятся к волокнам, содержащим тяжелые цепи миозина «быстрого» типа (ТЦМ II).

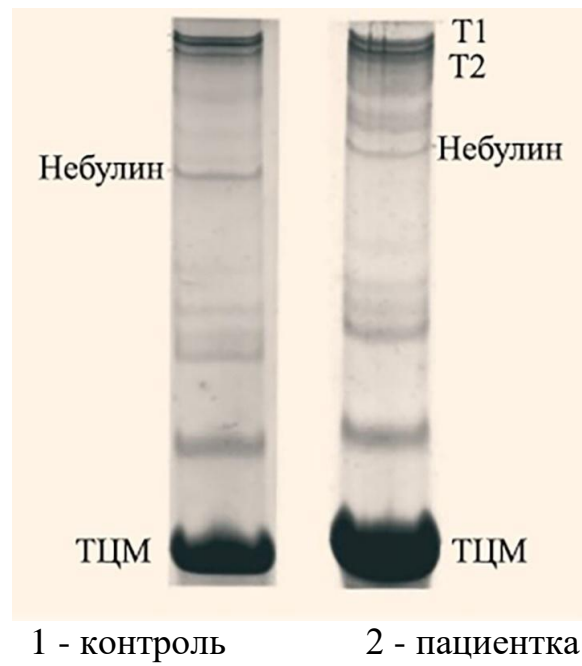


Рисунок 16 - Уменьшение содержания интактного титина-1 (Т1) и небулина в мышце, выпрямляющей позвоночник пациентки

Примечания

- 1 Контроль;
- 2 Пациентка;
- 3 Содержание титина и небулина оценивалось по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина (ТЦМ);
- 4 Т1 – интактные полноразмерные молекулы титина;
- 5 Т2 – протеолитические фрагменты изоформ интактного Т1.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

При хронической БНЧС, имеющей предположительно неспецифический характер, следует повторно вернуться к диагнозу, поскольку отсутствие эффекта от лечения повышает вероятность того, что под благоприятной по прогнозу «неспецифической болью в спине» скрывается специфическое заболевание, которое требует принципиально другого лечения [20, 23, 47]. Поэтому требуется повторное обследование, при этом его план и включаемые инструментальные и лабораторные методы требуют индивидуального подхода. Результаты проведенного обследования 133 пациенток показали, что в 4% случаев под маской неспецифических болей скрывались специфические заболевания (переломы, опухоли, воспалительные процессы), которые требуют специального лечения. Кроме того, в 5% случаев выявлены признаки дискогенной радикулопатии, при которой, в отличие от неспецифической боли в спине, может обсуждаться хирургическое лечение (микродискэктомия), если нет эффекта от консервативной терапии. Таким образом, при хронической поясничной боли в части случаев обнаруживаются специфические изменения или признаки дискогенной радикулопатии, что с одной стороны, указывает на необходимость тщательного обследования пациентов с хронической болью в нижней части спины [41], с другой стороны, наиболее часто (92% в наблюдаемой группе пациенток) в таких случаях обнаруживается неспецифическая (скелетно-мышечная) боль. Полученные данные согласуются с мнением экспертов [125] о том, что в большинстве (90-95%) случаев при хронической боли в спине не обнаруживается специфического заболевания (перелом, опухоль, воспалительный процесс, ревматологическое заболевание и др.) [21]. Морфологической причиной боли у данных пациентов могут быть поражение мышц, межпозвонковых дисков, крестцово-подвздошного сочленения и/или поясничных фасеточных суставов [20, 23, 47].

У одного и того же больного боли в нижней части спины могут быть вызваны поражением одной или нескольких структур. В наблюдаемую нами группу не включались пациенты с дискогенной природой болей в нижней части спины. На

основе клинического и мануального обследований, а также использования диагностических блокад с анестетиками были установлены следующие морфологические причины боли в нижней части спины: поражение поясничных фасеточных суставов в 24,8% случаев, крестцово-подвздошного сочленения в 23,2%, мышц спины с развитием миофасциального синдрома в 16,5%, а также сочетание этих причин боли в 35,5%. Наличие миофасциального синдрома в качестве основной или дополнительной причины боли установлено более чем в половине (52%) случаев. Полученные данные согласуются с результатами других исследований по выяснению причин неспецифической боли в нижней части спины [47, 62]. Если при острой неспецифической боли выяснение её морфологической причины не имеет существенного значения, потому что не меняет клиническую тактику, то при хронической боли в спине это может влиять на врачебную тактику. В наблюдаемой нами группе значительная часть пациенток провела МРТ, при которой были обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения, грыжи дисков, которые расцениваются пациентами как плохой прогноз заболевания, возможность развития парализации и инвалидности. Неправильные представления пациенток о причине боли и её прогнозе могут быть психологическими факторами неблагоприятного течения заболевания, негативного отношения к лечебным упражнениям, которые могут усилить боль и ухудшить течение заболевания вследствие увеличения размеров грыжи межпозвонкового диска. Поэтому выявление в качестве причин боли поражений сустав и/или мышц имеет большое значение в отношении изменений ошибочных представлений пациенток о заболевании и его прогнозе, оно стимулирует к лечебным упражнениям, которые составляют основу ведения пациентов с хронической неспецифической болью в спине [20,23, 47].

Результаты проведенного исследования показали эффективность комплексного подхода (лекарственные средства, кинезиотерапия, образовательная программа) при ведении пациентов с хронической люмбагией, что согласуется с данными литературы об эффективности комплексного подхода [57, 106].

Кинезиотерапия – наиболее эффективное направление лечения хронической боли в спине - включает упражнения, направленные на укрепление мышц, увеличение объема и точность выполнения движений, улучшение общей функциональной активности [8, 87]. Нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной гимнастики или комплекса упражнений, ведущее значение имеют регулярность физических упражнений, исключение резких и чрезмерных движений, эргономика профессиональной и бытовой деятельности [87, 156]. Регулярные пешие прогулки на свежем воздухе (не менее 3–4 раз в неделю по 30 мин) могут способствовать уменьшению интенсивности хронической боли и улучшению функционального состояния, но не заменяют кинезиотерапию под руководством специалиста и должны сочетаться с ней [1, 136]. К сожалению, анализ ранее проводимого лечения в наблюдаемой группе пациенток показал, что кинезиотерапия использовалась только у небольшой части из них, что могло быть одной из причин длительного существования болевого синдрома.

В наблюдаемой группе пациенток использовалась образовательная программа (когнитивная терапия) в отношении причин боли в спине и её лечения. Мы не имели возможности применения в полном объеме когнитивно-поведенческой терапии (КПТ), наиболее эффективного психологического направления при ведении пациентов с хронической болью в спине [54]. Эффективность КПТ при неспецифической хронической боли в спине продемонстрирована в мета-анализе, включающем в себя 23 исследования с общим числом 3359 пациентов. Мета-анализ показал, что КПТ не только уменьшает интенсивность болевого синдрома, но и снижает инвалидизацию и повышает работоспособность [150]. При хронической НБНЧС КПТ должна быть направлена не только на боль, но и на часто встречающиеся сочетанные тревожные расстройства [172], которые отмечались у значительной части наблюдаемых пациенток. Выявление сопутствующих расстройств позволяет использовать конкретные стратегии КПТ, что в конечном итоге снижает интенсивность болевого синдрома. Психологические воздействия направлены на стимулирование

пациентов к активности в профессиональной, социальной и бытовой сферах [27, 30, 108].

По данным проведенного исследования не найдено достоверных различий по эффективности лечения в зависимости от анатомического источника боли (болевого триггера), что указывает на то, что комплексный подход остается основой ведения пациента вне зависимости от болевого триггера хронической люмбагии. Тем не менее, выделение источника боли может иметь большое значение в группе пациентов, которая не получила существенного эффекта от лечения. В этих случаях возможно использование лечебных блокад с кортикостероидами или радиочастотной денервации КПС и ФС при наличии симптомов их поражения. В настоящее время эти методы не расцениваются как высокоэффективные в большинстве рекомендаций по ведению пациентов с хронической болью в спине [24, 135, 147], однако они могут дополнять имеющееся комплексное лечение и широко используются в реальной клинической практике [10, 51].

В качестве факторов, влияющих на снижение эффективности комплексной терапии, в настоящем исследовании выделены длительность заболевания, исходная инвалидность по Освестри и тревожное расстройство [30]. Полученные результаты коррелируют с имеющимися в литературе данными о том, что эффект комплексной терапии хронической НБНЧС снижается при увеличении длительности заболевания, исходной инвалидизации и тревожных расстройствах [180]. Положительный эффект в группе пациентов, резистентных к основной комплексной терапии, может быть достигнут за счет более длительного ее амбулаторного проведения с использованием индивидуальной кинезиотерапии, психологических методов лечения, включая КПТ и терапию осознанности [174]. К сожалению, в нашей стране психологические методы лечения хронической боли в спине не получили достаточного развития (мало подготовленных специалистов), что ограничивает использование КПТ в повседневной клинической практике. Кроме того, в медико-экономический стандарт не включены психологические методы терапии и длительная кинезиотерапия. Оплата за ведение пациентов с

хронической болью в спине остается низкой, поэтому ведение пациентов «относительно невыгодно» для лечебных учреждений, не стимулирует их к использованию новых технологий.

При этом, экономические и статистические расчеты демонстрируют, что боль в спине – это одна из наиболее частых причин временной нетрудоспособности людей молодого и среднего возраста [72, 73, 86]. Поэтому применение относительно таких малозатратных технологий, как кинезиотерапия, психологические методы лечения, может привести к значимому положительному экономическому эффекту. Важно отметить, что в рекомендациях Российского общества по изучению боли отмечена высокая эффективность комплексной терапии, кинезиотерапии и психологических методов лечения [25].

В настоящее время в ряде исследований показано, что при ультразвуковом обследовании мышц спины у пациентов с хронической болью могут быть обнаружены неспецифические изменения [134, 153]. В доступной литературе нам не встретилось работ, в которых сопоставлялись результаты ультразвукового исследования при различных причинах скелетно-мышечной боли. При обследовании 121 пациентки с хронической болью в спине мышечные триггерные точки обнаруживались у всех (100%) пациенток с миофасциальной поясничной болью и только у 10% пациенток с поясничной болью вследствие поражения поясничных фасеточных суставов и 7% пациенток с поясничной болью, вызванной поражением крестцово-подвздошного сочленения. Полученные данные указывают на возможность использования ультразвукового обследования мышц спины для подтверждения возможного мышечного фактора в генезе поясничной боли.

Результаты первого морфологического исследования мышц спины при хронической неспецифической БНЧС опубликованы только в 2020 году и показали увеличение числа и поперечного сечения мышечных волокон I типа и снижения числа мышечных волокон IIx типа в мышце, разгибающей позвоночник, и отсутствие достоверных структурных изменений в многораздельных мышцах спины [42]. В доступной литературе нами не обнаружено исследований, в которых проводилось морфологическое исследование мышц спины у пациентов с

хронической неспецифической БНЧС, в генезе которой был установлен миофасциальный синдром. В наблюдаемой группе у 17 пациенток по данным клинического и мануального обследования, а также по результатам диагностической блокады с анестетиками и ультразвукового исследования мышц спины было установлено наличие изменений мышцы, разгибающей позвоночник. Для исключения воспалительного и дегенеративного генеза проведено в данной мышце морфологическое исследование. Признаков некроза, разрастания соединительной и жировой ткани, воспалительной инфильтрации не выявлено, таким образом, признаки деструкции мышцы отсутствовали. Обнаружено наличие продуктов деградации гигантских саркомерных белков титина и небулина. Выявленные изменения могли быть следствием повышенного протеолиза гигантских белков саркомерного цитоскелета титина и небулина, а также других белков толстых и тонких нитей. Молекулы титина в структуре саркомера взаимодействуют с миозиновыми нитями. В результате повышенного протеолиза титина и небулина (матричного белка актиновых нитей) происходит уменьшение их содержания. В результате этого нарушается структура и уменьшается количество актиновых и миозиновых нитей, составляющих основу саркомеров. Эти изменения приводят к нарушению высокоупорядоченной саркомерной структуры и, как следствие, повышенному лизису миофибрилл [31].

Известно, что титин *in vivo* связывается с миозиновыми нитями в А-диске саркомера [167]. Снижение количества титина (Т1) свидетельствует в пользу предположения о нарушении структуры саркомера: повышенный протеолиз титина приводит к нарушению сборки толстых нитей в миофибриллогенезе, и, как следствие, нарушению структуры саркомера. У пациентов, у которых обнаружены изменения при биопсии мышц, существенно падает содержание белка тонких нитей, небулина. Так как молекулы небулина тесно связаны с Z-диском, с одной стороны, и с окружающим цитоскелетом, с другой [126], становится понятным, почему у пациентов обнаруживаются изменения мышечных волокон.

Развитие патологических процессов в поперечно-полосатых мышцах сопровождается значительным уменьшением содержания небулина и изоформ (NT,

N2A, N2BA, N2B) интактного титина-1 при значительном увеличении содержания протеолитических T2-фрагментов титина. В частности, исследование методом ДСН-гель-электрофореза биоптатов мышцы, разгибающий позвоночник, у двух пациентов с синдромом «ригидного человека» продемонстрировало снижение содержания N2A-изоформы титина в 2 раза и снижение в 4-5 раз содержания NT-изоформы этого белка. В мышце третьего пациента с синдромом «ригидного человека» содержание N2A-изоформы титина уменьшалось в 2.5 раза, при этом отсутствовала NT-изоформа титина, которая либо полностью была разрушена, либо её содержание было настолько мало, что чувствительности красителя (Coomassie Blue) не хватало для визуализации данной изоформы титина [11]. Обнаруженные изменения в содержании изоформ интактного титина-1 были следствием их повышенного протеолиза, о чём можно было судить по значительному увеличению (в 3 раза) содержания протеолитических T2-фрагментов этого белка. На фоне выявленных изменений в мышце пациентов также наблюдалось уменьшение в 2-3 раза небулина – белка тонких нитей [11]. Подобные деструктивные изменения титина выявлены ранее в миокардиальной ткани левого желудочка сердца четырёх пациентов с дилатационной кардиомиопатией (небулин в сердечной мышце не экспрессируется). В частности, на электрофореграммах миокарда 4-х пациентов с конечной стадией дилатационной кардиомиопатии отсутствовала NT-изоформа титина и наблюдалось уменьшение в ~2-2.5 раза содержания N2BA- и N2B-изоформ титина-1, что сопровождалось увеличением в ~2-3 раза содержания T2-фрагментов титина [3].

Повышенный протеолиз небулина и титина, сопровождающийся увеличением T2-фрагментов, обнаружен также в сердце лабораторных животных (SHR-крыс) [12], а также в скелетных мышцах человека и животных при развитии атрофии в условиях реальной или модулируемой микрогравитации [34, 35, 38, 39]. Кальций-зависимый протеолиз титина и небулина кальпаиновыми протеазами при указанных выше негативных изменениях в мышце является основным молекулярным механизмом, ответственным за уменьшение содержания этих белков.

В наблюдаемой группе пациентов с МФБС содержание NT и N2A изоформ титина, а также небулина в мышце уменьшалось незначительно. Однако у пациенток с неспецифической БНЧС при проведении гель-электрофореза наблюдалось значительное уменьшение содержания небулина на фоне относительно незначительного уменьшения содержания изоформ T1 (включая и NT), а также на фоне уменьшения содержания протеолитических T2-фрагментов титина. Известно, что содержание (количество) T2 является не только показателем развития протеолитических изменений в титине, но и показателем белкового оборота этого белка. Повышенное содержание T2 при отсутствии изменений (уменьшения) содержания T1 отражает повышенный оборот титина, то есть, повышены как протеолиз, так и синтез этого белка. В группе пациентов с МФБС полученные результаты можно объяснить уменьшением как протеолиза, так и синтеза титина в результате отмечено относительно небольшое уменьшение содержания интактного титина-1 (в частности, из-за сниженного синтеза), но и относительно небольшое уменьшение содержания T2-фрагментов, что говорит об замедлении процесса протеолиза титина в мышце пациенток. «Нормальными» назвать эти изменения нельзя, поскольку молекулы титина, не подвергаясь своевременному протеолизу/обновлению, будут «стареть». Вследствие этого необновлённые молекулы могут не выполнять функций, возложенных на них природой. Например, будут более жесткие, чем это должно быть. В результате, изменение подобных характеристик/свойств молекул титина возможно будет приводить к нарушениям сократительных свойств мышечных волокон.

Более значительное (по сравнению с титином) уменьшение содержания небулина также может иметь негативные последствия для мышцы. В частности, уменьшение содержания этого белка в мышце пациентов может приводить как к уменьшению числа актиновых нитей в саркомере, так и к укорочению длины тонких нитей. Это, несомненно, будет вносить вклад в нарушение саркомерной структуры и сократительной способности мышечных волокон.

Фосфорилирование модифицирует чувствительность белков, в частности, тропонина-I, к протеолизу кальпаином-1 [63]. Полученные в группе пациентов с

МФБС результаты, обнаружившие гипофосфорилирование как изоформ интактного титина-1, так и T2-протеолитических фрагментов этого белка в скелетной мышце пациентов, не противоречат указанным выше данным и сделанным предположениям [36,140].

Гиперфосфорилирование титина делает его более доступным для кальпаинов вследствие увеличения межфиламентных расстояний. Кальпаины участвуют в селективной кальций-зависимой деградации белков в цитозоле клеток всех живых организмов [74]. В физиологических условиях кальпаин находится в цитозоле и вблизи клеточных мембран в виде неактивного белкового комплекса. При патологических процессах кальпаиновая система чрезмерно активируется, и отмечаются нарушения в ее функционировании [145]. Таким образом, расщепляя свои субстраты, кальпаины могут регулировать важнейшие процессы в клетке, такие как перестройка цитоскелета, регуляция апоптоза, подвижность клетки, пластичность синаптического окончания, высвобождение нейромедиаторов. Нарушение функционирования этой системы протеаз приводит к тяжелым нарушениям и к массовой гибели клеток [74].

Кальпаины играют важную роль в белковом обмене в мышечных клетках. Известно, что в поперечно-полосатых мышцах субстратами кальпаинов являются такие белки саркомерного цитоскелета, как: α -актинин, титин, миозин-связывающиеся белки А-диска и М-линии саркомера, а также небулин [75]. Высказано предположение, что оборот мышечных белков в саркомере начинается с расщепления кальпаинами титина, небулина, α -актинина и других белков толстых и тонких нитей с последующей деградацией фрагментов по убиквитин-протеасомному пути [75]. Уменьшение уровня фосфорилирования титина, обнаруженное нами, может быть следствием адаптационных механизмов, защищающих гигантские белки от протеолиза кальпаинами, а также следствием ингибирования экспрессии ферментов убиквитин-лигазного комплекса и предотвращения дальнейшего развития атрофии мышечных волокон.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что МФБС отмечается как причина боли у половины пациенток с хронической

неспецифической БНЧС. При ультразвуковом исследовании мышечные триггерные точки обнаруживаются у всех пациенток с миофасциальной причиной хронической неспецифической БНЧС. При исследовании биоптатов мышцы, разгибающей позвоночник, у пациенток с хронической болью в спине, вызванной миофасциальным синдромом, обнаруживаются структурно-функциональные изменения, которые носят потенциально обратимый характер. Комплексная терапия, включающая кинезиотерапию, образовательную программу, НПВС и воздействия на триггеры хронической поясничной боли, позволяет существенно снизить интенсивность боли, связанную с болью инвалидность у пациенток с миофасциальным и другими триггерами хронической неспецифической БНЧС. Изменения скелетных мышц при миофасциальном болевом синдроме могут регрессировать на фоне эффективной терапии и регресса боли.

ВЫВОДЫ

1. В качестве основных триггеров хронической неспецифической боли в нижней части спины обнаружено поражение поясничных фасеточных суставов (24,8%), крестцово-подвздошного сочленения (23,2%), мышц спины с развитием миофасциального синдрома (16,5%) или сочетание указанных триггеров поясничной боли (35,5%). Миофасциальный болевой синдром в качестве основного или дополнительного триггера поясничной боли отмечен более чем в половине (52%) случаев.

2. У пациенток с миофасциальной причиной хронической боли в нижней части спины при ультразвуковом исследовании мышц достоверно чаще (100% случаев) обнаруживаются мышечные триггерные точки, чем при боли, вызванной поражением фасеточных поясничных суставов (10%) или крестцово-подвздошного сочленения (7%).

3. У пациенток с хронической болью в спине, вызванной миофасциальным синдромом при биопсии мышцы, разгибающий позвоночник, обнаруживаются морфологические изменения в виде увеличения доли мышечных волокон II типа (быстрых) при отсутствии признаков деструкции мышцы. Обнаружено уменьшение содержания вследствие повышенной протеолитической деградации гигантских саркомерных белков титина и небулина, указывающее на субклинические, вероятно обратимые, структурные изменения мышцы, разгибающей позвоночник

4. На фоне комплексной терапии, включающей кинезиотерапию, образовательную программу, НПВС и воздействия на триггеры хронической поясничной боли, наблюдается существенное снижение интенсивности боли (в среднем с 6.1 ± 1.1 до 1.1 ± 0.4 баллов по визуально-аналоговой шкале) и связанной с болью инвалидности (в среднем с 40.1 ± 3.6 до 22.2 ± 13.2 % по индексу Освестри). Положительный эффект отмечается у пациенток с различными триггерами хронической поясничной боли.

5. В качестве факторов, определяющих низкую эффективность комплексной терапии при хронической неспецифической поясничной боли, установлены длительность заболевания, инвалидность по индексу Освестри и сочетанное тревожное расстройство.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенты с хронической поясничной болью, которые не получают эффекта от терапии, требуют дополнительного тщательного обследования, потому что у них относительно часто (в нашем исследовании у 12 из 133 пациенток, 9% случаев) обнаруживаются специфические заболевания (переломы, опухоли, воспалительные заболевания) или дискогенная поясничная радикулопатия, которые требуют специального лечения.

2. Выявление в качестве триггеров хронической поясничной боли миофасциального болевого синдрома, поражения фасеточных суставов, дисфункции крестцово-подвздошного сочленения позволяет информировать пациента о причинах боли, которые не связаны с обнаруживаемыми у большинства таких пациентов грыжами межпозвонковых дисков, имеют благоприятный прогноз и требуют проведения кинезиотерапии и избегания чрезмерных статических и физических нагрузок как основного метода лечения.

3. Ультразвуковое исследование мышцы, разгибающий позвоночник, относится к информативным неинвазивным методам визуализации активных и латентных триггерных мышечных точек у пациенток с хронической неспецифической поясничной болью, так как позволяет выявить мышечные триггерные точки при миофасциальном болевом синдроме и других триггерах хронической неспецифической поясничной боли.

4. Выявление триггеров хронической неспецифической боли в спине, позволяет использовать в комплексной терапии, включающей кинезиотерапию, образовательную программу и лекарственные средства, также и терапевтические воздействия на конкретные триггеры поясничной боли.

5. Пациенты с хронической неспецифической поясничной болью с большой длительностью заболевания, высокой инвалидностью по опроснику Освестри, наличием тревожного расстройства имеют плохой прогноз заболевания, поэтому они требуют более длительного комплексного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БНЧС – боль в нижней части спины

КПС – крестцово-подвздошное сочленение

ФС – фасеточный синдром

МФБС – миофасциальный болевой синдром

НБНЧС – неспецифическая боль в нижней части спины

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

УЗИ – ультразвуковое исследование

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ГШТД – госпитальная шкала тревоги и депрессии

МТТ – мышечная триггерная точка

ДСН – додецилсульфат натрия

АЛТ – аланиновая трансфераза

АСТ – аспарагиновая трансфераза

Г-ГТ – гамма-глутамилтрансфераза

КФК – креатинфосфокиназа

ТТГ – тиреотропный гормон

Т4 – свободный тетраiodтиронин

ТЦМ – тяжелые цепи миозина

NT, N2A, N2BA, N2B – изоформы интактного титина

T1 и T2 – продукты деградации титина

КПТ – когнитивно-поведенческая терапия

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кинезиотерапия при боли в спине / Е.Е. Ачкасов, Г.Н. Задорина, И.А. Ламкова, В.С. Москвичева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. - Т. 11. - № 2. - С. 33-39.
2. Баринов, А.Н. Диагностика и лечение ноципластической скелетно-мышечной боли / А.Н. Баринов, Д. О. Рожков // Медицинский алфавит. - 2018. –Т. 3 - № 27. – С. 5-12.
3. Вихлянцев, И.М. Полиморфизм титина поперечно-полосатых мышц в норме, при адаптации и патологии / И.М. Вихлянцев. – Москва: Типография «11-й формат»: - 2011. – С. 48, 50. – Текст: автореферат диссертации доктора биологических наук.
4. Polymorphism of skeletal muscle titin under the extreme conditions of hibernation and microgravity: the diagnostic value of titin isoforms for choosing approaches to the correction of "hypogravity muscle syndrome" / I.M. Vikhlyantsev, Z.A. Podlubnaya, B.S. Shenkman [et al.] // Doklady Biochemistry and Biophysics. – 2006. – Vol. 407. - P. 88-90.
5. Vikhlyantsev, I.M. Composition of the titin isoforms in muscles in pathology / I.M. Vikhlyantsev, Z.A. Podlubnaia // Biofizika. – 2008. Nov-Dec: - Vol. 53. - № 6. - P. 1058-1065.
6. Vikhlyantsev, I.M. Structure and functions of titin, a giant protein of skeletal and cardiac muscle: evidence and suppositions / I.M. Vikhlyantsev, Z.A. Podlubnaya // Biochemistry. – 2007. – Vol. 52. - № 6. – P. 557-566.
7. Vikhlyantsev, I.M. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin / I.M. Vikhlyantsev, Z.A. Podlubnaya // Biophysical reviews. – 2017. – Vol. 9. – P. 189-199.
8. Головачева, А.А. Кинезиотерапия и нестероидные противовоспалительные препараты при неспецифической люмбалгии / А.А. Головачева, В.А. Головачева, В.А. Парфенов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. - № 1. - С. 89–96.

9. Differences in Titin and Nebulin Gene Expression in Skeletal Muscles of Rats Chronically Alcoholized by Different Methods / Y.V. Gritsyna, A.D. Ulanova, N.N. Salmov [et al.] // *Molecular Biology*. – 2019. – Vol. 53. - № 1. – P. 74-83.

10. Евзиков, Г.Ю. Радиочастотная денервация в лечении болевого синдрома при патологии крестцово-подвздошного сочленения / Г.Ю. Евзиков, О.Е. Егоров, А.И. Розен // *Нейрохирургия*. – 2015. – Т. 2. - С. 80-85.

11. Синдром ригидного человека: вопросы патогенеза и лечения / О.Е. Зиновьева, Э.А. Катушкина, Ю.В. Мозолевский [и др.] // *Неврологический журнал*. – 2009. – Т. 14. - № 1. - С. 11-17.

12. Широков, В.А. Миофасциальный болевой синдром: проблемы диагностики и лечения / В.А. Широков. // *Эффективная фармакотерапия* – 2017. – № 21. – С. 22-29.

13. Неспецифическая люмбалгия: причины, клиника, диагностика, лечение / А.И. Исайкин, И.В. Кузнецов, А.В. Кавелина [и др.]. // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. - 2015. – Т. 7. - № 4. – С. 101-109.

14. Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение / А.И. Исайкин, И.В. Кузнецов, А.В. Кавелина [и др.] // *Consilium medicum*. - 2016. – Т. 18. - № 2. - С. 53-56.

15. Дискогенные боли в пояснице. Современные концепции патогенеза, дифференциальной диагностики и тактики лечения / А.И. Исайкин, И.В. Кузнецов, М.А. Иванова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2015. – С. 4-14.

16. Karaduleva, E.V. Expression of titin in the myocardium of spontaneously hypertensive rats during in the course of hypertrophy / E.V. Karaduleva, I.M. Vikhliantsev, Z.A. Podlubnaia // *Biofizika*. – 2010. – Vol. 55. - № 4. – P. 612-618.

17. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, В.Т. Ивашкин, [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2018. - Т. 56. – С. 1-29.

18. Кремер, Ю. Заболевания межпозвонковых дисков. Пер. с англ.; под общ. ред. проф. В.А.Широкова. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ. - 2015. – 472 с. Текст: непосредственный.

19. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус / Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно, А.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. - 2016. – Т.3. - № 54. - С. 247–265.

20. Подчуфарова, Е.В. Боль в спине. / Е.В. Подчуфарова, Н.Н. Яхно. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9704-1549-8. – Текст: непосредственный.

21. Парфенов, В.А. Причины болей в нижней части спины / В.А. Парфенов // Российский неврологический журнал. – 2019. – Т. 24. - № 5. – С. 14-20.

22. Парфенов, В.А. Ведение пациентов с хронической неспецифической поясничной болью / В.А. Парфенов // Медицинский Совет. – 2019. – Т. 1. – С. 40-45.

23. Парфенов, В.А. Боль в нижней части спины: мифы и реальность. / В.А. Парфенов А.И., Исайкин. – Москва: ИМА-ПРЕСС, 2016. – 104 с. – ISBN 978-5-904356-30-9. – Текст: непосредственный.

24. Парфенов, В.А. Боли в поясничной области. / В.А.Парфенов, А.И. Исайкин. – Москва: МЕДпресс-информ, 2018. – 200 с. – ISBN 978-5-00030-586-7. – Текст: непосредственный.

25. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ) / В.А. Парфенов, Н.Н. Яхно, О.С. Давыдов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11. - № 2S. - С. 7-16.

26. Парфенов, В.А. Неспецифическая боль в спине в амбулаторной практике, применение Аэртала и Мидокалма / В.А. Парфенов, О.Н. Герасимова // Справочник поликлинического врача. – 2013. – № 1. – С. 34–37.

27. Парфенова, Е.В. Инсомния и когнитивно-поведенческая терапия при хронической боли в спине / Е.В. Парфенова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. - Т. 12. - № 4. - С7. 119–124.

28. Парфенов, В.А. Хроническая боль и её лечение в неврологической практике / В.А. Парфенов, В.А. Головачева // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 288 с. –ISBN 978-5-9704-4536-5. – Текст: непосредственный.

29. Вопросы оптимизации ведения пациента с болью в спине (с клиническим наблюдением) / Д.О. Рожков, О.Е. Зиновьева, И.М. Вихлянцев [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – Т. 18. – С. 43-50.

30. Лечение пациенток с хронической неспецифической люмбалгией, связанной с различными болевыми триггерами / Д.О. Рожков, О.Е. Зиновьева, А.М. Носовский [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. - № 4. – С. 72 - 77.

31. Состояние мышцы, выпрямляющей позвоночник, у пациенток с хронической неспецифической болью в нижней части спины / Д.О. Рожков, О.Е. Зиновьева, Н.В. Пеньков [и др.] // Российский неврологический журнал. – 2022. – Т. 27. - № 5. – С. 45-50.

32. Самхаева, Н.Д. Диагностика и патогенез алкоголь-индуцированного поражения скелетных мышц. [Текст]: диссертация кандидата медицинских наук / Н.Д. Самхаева. - 125 с.

33. Тревелл, Дж. Г. Миофасциальные боли / Дж.Г. Тревелл, Д.Г. Симонс. – Москва: Медицина, 1989. – Т. 1. – 240 с. – ISBN 978-5-458-38791-0. – Текст: непосредственный.

34. Effect of L-Arginine on Titin Expression in Rat Soleus Muscle After Hindlimb Unloading / A. Ulanova, Y. Gritsyna, N. Salmov [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2019. – Vol. 10. – P. 1221.

35. Isoform composition and gene expression of thick and thin filament proteins in striated muscles of mice after 30-day space flight / A. Ulanova, Y. Gritsyna, I. Vikhlyantsev [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1-13.

36. Inhibition of Histone Deacetylase 1 Prevents the Decrease in Titin (Connectin) Content and Development of Atrophy in Rat m. soleus after 3-Day Hindlimb Unloading / A.D. Ulanova, Y.V. Gritsyna, A.G. Bobylev [et al.] // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2020. – Vol. 169. - № 4. - P. 450-457.

37. Хабиров, Ф.А. Боль в шее и спине: руководство для врачей / Ф.А. Хабиров, Ю.Ф. Хабирова, 2014. - Казань: Медицина. - 504 с. – ISBN 978-5-7645-0501-5. – Текст: непосредственный.

38. Human soleus fibers contractile characteristics and sarcomeric cytoskeletal proteins after gravitational unloading Contribution of support stimulus. / B.S. Shenkman, Z.A. Podlubnaia, I.M. Vikhliantsev [et al.] // *Biofizika*. – 2004. – Vol. 49. - № 5. - P. 881-890.

39. Cellular and molecular signatures of alcohol-induced myopathy in women / B.S. Shenkman, O.E. Zinovyeva, S.P. Belova [et al.] // *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. – 2019. – Vol. 316. - № 5. – P. E967-E976.

40. Шостак, Н.А. Дорсопатии в практике терапевта – новые возможности лечения / Н.А. Шостак // *Терапевтический архив*. – 2003. – №12. – С. 14–18.

41. Насонова, Т.И. Коморбидные расстройства при фибромиалгии: диагностика и лечение: дис. ...канд. мед. наук: 3.1.24. // Насонова Татьяна Игоревна; Сеченовский университет. – Москва, 2023. – 134 с.

42. Biopsy samples from the erector spinae of persons with nonspecific chronic low back pain display a decrease in glycolytic muscle fibers / A. Agten, S. Stevens, J. Verbrugge [et al.] // *The Spine Journal*. – 2020. – Vol. 20. - № 2. – P. 199-206.

43. Effect of Pain Reprocessing Therapy vs Placebo and Usual Care for Patients With Chronic Back Pain / Y.K. Ashar, A. Gordon, H. Schubiner [et al.] // *JAMA Psychiatry*. - 2022. – Vol. 79. - № 1. – P. 1–12.

44. Non-specific low back pain / F. Balagué, A.F. Mannion, F. Pellisé, [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. - № 9814. – P. 482-491.

45. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system / Bang ML, Centner T, Fornoff F, [et al.] // *Circulation Research*. – 2001. – Vol. 89. - № 11. - P. 1065-1072.

46. Nebulin-deficient mice exhibit shorter thin filament lengths and reduced contractile function in skeletal muscle / M.L. Bang, X. Li, R. Littlefield [et al.] // *The Journal of cell biology*. – 2006. – Vol. 173. - № 6. – P. 905-916.

47. Bardin, L.D. Diagnostic triage for low back pain: a practical approach for primary care / L.D. Bardin, P. King, C.G. Maher // *The Medical Journal of Australia*. – 2017. – Vol. 206 - №. 6. – P. 268–273

48. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium / A. Borbély, I. Falcao-Pires, L. van Heerebeek, et al. // *Circulation Research*. – 2009. – Vol. 104. - № 6. - P. 780-786.

49. Bykowski, J.L. Role of facet joints in spine pain and image-guided treatment: a review / J.L. Bykowski, W.H. Wong // *American Journal of Neuroradiology*. – 2012. – Vol. 33. - № 8. – P. 1419–1426.

50. Dynamic changes of elasticity, cross-sectional area, and fat infiltration of multifidus at different postures in men with chronic low back pain / S.T. Chan, P.K. Fung, N.Y. Ng [et al.] // *The Spine Journal*. – 2012. – Vol. 12. – P. 381–388.

51. Radiofrequency Denervation on Lumbar Facet Joint Pain in the Elderly: A Randomized Controlled Prospective Trial. / Y.S. Chen, B. Liu, F.Gu [et al.] // *Pain Physician*. – 2022. – Vol. 25. - № 8. - P. 569-576.

52. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society / R. Chou, A. Qaseem, V. Snow [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2007. – Vol. 147. – P. 478–491.

53. Systemic Pharmacologic Therapies for Low Back Pain: A Systematic Review for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline / R. Chou, R. Deyo, J.Friedly [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. - 2017. - Vol. 166. - № 7. - P. 480–492.

54. The American Pain Society – AmericanAcademy of Pain Medicine Opioids, GuidelinesPanel. Clinical guidelines for the use of chronicopioid therapy in chronic noncancerous spain / R. Chou, G.J. Fanciullo P.G. Fine [et al.] // *The Journal of Pain*. - 2019. - Vol. 10. – P. 113-130.

55. Cohen, S.P. Sacroiliac joint pain: a comprehensive review of epidemiology, diagnosis and treatment / S.P. Cohen, Y. Chen, N.J. Neufeld // *Expert Review of Neurotherapeutics*. – 2013. – Vol. 13. - № 1. – P. 99–116.

56. Cohen, S.P. Facet joint pain – advances in patient selection and treatment / S.P. Cohen, J.H. Huang, C. Brummett // *Nature Reviews Rheumatology*. – 2013. – Vol. 9. - № 2. – P. 101–116.

57. Cost-effectiveness of Multidisciplinary Interventions for Chronic Low Back Pain: A Narrative Review. / A.R. Chowdhury, P.L. Graham, D. Schofield [et al.] // *The Journal of Pain*. – 2021. – Vol. 38. - №3. – P. 197-207.

58. Chronic low back pain-associated paraspinal muscle dysfunction is not the result of a constitutionally determined ‘adverse’ fiber-type composition / K. Crossman, M. Mahon, P.J. Watson [et al.] // *Spine*. – 2004. – Vol. 29. - № 6. - P. 628–634.

59. CT imaging of trunk muscles in chronic low back pain patients and healthy control subjects / L.A. Danneels, G.G. Vanderstraeten, D.C. Cambier [et al.] // *European Spine Journal*. – 2000. – Vol. 9. – P. 266–272.

60. Deyo, R.A. What can the history and physical examination tell us about low back pain? / R.A. Deyo, J. Rainville, D.L. Kent // *JAMA*. – 1992. – Vol. 268. – P. 760–765.

61. Outcome measures for low back pain research. A proposal for standardized use / R.A. Deyo, M. Battie, A.J. Beurskens [et al.] // *Spine*. - 1998. - Vol. 23. - P. 2003–2013.

62. DePalma, M.J. What is the source of chronic low back pain and does age play a role? / M.J. DePalma, J.M. Ketchum, T. Saullo // *Pain Medicine*. – 2011. – Vol. 12. - P. 224–233.

63. Specific degradation of troponin T and I by mu-calpain and its modulation by substrate phosphorylation / F. Di Lisa, R. De Tullio, F. Salamino [et al.] // *Biochemical Journal*. - 1995. - Vol. 308. - P. 57–61.

64. Sling Exercise in the Management of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review and MetaAnalysis / C. Drummond, V. Lebedeva, K. Kirker [et al.] // *Journal of Strength and Conditioning Research*. - 2021.

65. Sacroiliac joint: pain referral maps upon applying a new injection/arthrography technique. Part I: asymptomatic volunteers / J.D. Fortin, A.P. Dwyer, S. West [et al.] // *Spine*. – 1994. – Vol. 19. – P. 1475–1482.

66. Friberg, O. Clinical symptoms and biomechanics of lumbar spine and hip joint in leg length inequality / O. Friberg // *Spine*. – 1983. – Vol. 8. -№ 6. – P. 643–651.

67. Series of exon-skipping events in the elastic spring region of titin as the structural basis for myofibrillar elastic diversity / A. Freiburg, K. Trombitas, W. Hell [et al.] // *Circulation Research*. – 2000. – Vol. 86. - № 11. - P. 1114-1121.

68. Patient education materials for non-specific low back pain and sciatica: A systematic review and meta-analysis/ B. Furlong, H. Etchegary, K. Aubrey-Bassler [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17. - № 10. – P. e0274527.

69. Gautel, M. Phosphorylation of KSP motifs in the C-terminal region of titin in differentiating myoblasts / M. Gautel, K. Leonard, S. Labeit // *The EMBO Journal*. – 1993. – Vol. 12. - № 10. – P. 3827-3834.

70. The central Z-disk region of titin is assembled from a novel repeat in variable copy numbers / M. Gautel, D. Goulding, B. Bullard [et al.] // *Journal of Cell Science*. – 1996. – Vol. 109. – P. 2747–2754.

71. Geneen, L.J. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews / L.J. Geneen, R.A. Moore, C. Clarke // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 4. – P. CD 011279.

72. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. – 2015. – Vol. 386. - № 9995. - P. 743-800.

73. Global Burden of Disease 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 1789–1858.

74. The calpain system / D.E. Goll, V.F. Thompson, H. Li [et al.] // *Physiological Reviews*. 2003; - Vol. 83. - № 3. - P. 731-801.

75. Myofibrillar protein turnover: the proteasome and the calpains 1, 2 / D.E. Goll, G. Neti, S.W. Mares [et al.] *Journal of Animal Science*. – 2008. – Vol. 86. – P. E19–E35.

76. Gomez Vega, J.C. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facet origin: systematic review of literature and pilot study / J.C. GomezVega, J.C. Acevedo-Gonzalez // *Neurocirugía (English Edition)*. – 2019. – Vol. 30. – №3. - P. 133-143.

77. Muscle assembly: a titanic achievement? / C.C Gregorio, H. Granzier, H. Sorimachi [et al.] // *Current Opinion in Cell Biology*. – 1999. – Vol. 11. - № 1. – P. 18-25.

78. Summarizing the effects of different exercise types in chronic low back pain - a systematic review of systematic reviews. / W.J.A. Grooten, C. Boström, Å. Dederig [et al.] // *BMC Musculoskeletal Disorders*. – 2022. – Vol. 23. - №1. – P. 801.

79. Titin diversity--alternative splicing gone wild / W. Guo, S.J. Bharmal, K. Esbona [et al.] // *Journal of Biomedicine and Biotechnology*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 1-8.

80. Gutke, A. Pelvic girdle pain and lumbar pain in pregnancy: a cohort study of the consequences in terms of health and functioning/ Gutke A., Ostgaard H.C., Oberg B. // *Spine*. – 2006. – Vol. 31. - № 5. – P. 149–155

81. Is there a right treatment for a particular patient group? Comparison of ordinary treatment, light multidisciplinary treatment, and extensive multidisciplinary treatment for long-term sick-listed employees with musculoskeletal pain / E.M. Haldorsen, A.L. Grasdal, J.S. Skouen [et al.] // *Pain*. – 2002. – Vol. 95. – P. 49–63.

82. Haro H. Translational research of herniated discs: current status of diagnosis and treatment / H. Haro // *Journal of Orthopaedic Science*. – 2014. – Vol. 19. – P. 515–520.

83. Hartvigsen L. Clinical examination findings as prognostic factors in low back pain: a systematic review of the Literature / L. Hartvigsen, A. Kongsted, L. Hestbaek // *Chiropractic & Manual Therapies*. – 2015. – Vol. 23. – P. 13.

84. Low Back Pain Series Working Group. What low back pain is and why we need to pay attention / J. Hartvigsen, M.J. Hancock, A. Kongsted [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391. - № 10137. – P. 2356-2367.

85. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VASPain), Numeric Rating Scale for Pain (NRSPain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill

Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), ShortForm-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G.A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska [et al.] // *Arthritis Care & Research.* – 2011. – Vol. 63. - № 11. – P. 240–252.

86. Hawker, G.A. The assessment of musculoskeletal pain / G.A. Hawker // *Clinical Rheumatology.* - Vol. 107. - №5. - P. 8-12.

87. Exercise therapy for chronic low back pain / J.A. Hayden, J. Ellis, R. Ogilvie [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2021. – Vol. 9. – P. CD009790.

88. The effectiveness of walking as an intervention for low back pain: a systematic review / P. Hendrick, A.M. Te Wake, A.S. TikkiSETTY [et al.] // *European Spine Journal.* – 2010. – Vol. 19. – P. 1613–1620.

89. Prognosis in patients with recent onset low back pain in Australian primary care: inception cohort study / N. Henschke, C.G. Maher, K.M. Refshauge [et al.] // *BMJ.* – 2008. – Vol. 337. – P. a171.

90. Prevalence of and screening for serious spinal pathology in patients presenting to primary care settings with acute low back pain / N. Henschke, C.G. Maher, K.M. Refshauge [et al.] // *Arthritis & Rheumatism.* – 2009. – Vol. 60. - № 10. – P. 3072–3080.

91. Hestbaek, L. Low back pain: what is the longterm course? A review of studies of general patient populations / L. Hestbaek, Y.C. Leboeuf, C. Manniche // *European Spine Journal.* – 2003. – Vol. 12. – P. 149–165.

92. Hooten, W.M. Evaluation and treatment of low back pain: a clinically focused review for primary care specialists / W.M. Hooten, S.P. Cohen // *Mayo Clinic Proceedings.* – 2015. – Vol. 90. - № 12. – P. 1699–1718.

93. Hoshijima, M. Mechanical stress-strain sensors embedded in cardiac cytoskeleton: Z disk, titin, and associated structures / M. Hoshijima // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory.* – 2006. – Vol. 290. - № 4. – P. H1313-H1325.

94. Physiological role for titin and nebulin in skeletal muscle / R. Horowitz, E.S. Kempner, M.E. Bisher [et al.] // *Nature.* - 1986 – Vol. 323. - № 6084. - P. 160-164.

95. The Epidemiology of low back pain / D. Hoy, P. Brooks, F. Blyth [et al.] // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. – 2010. – Vol. 24. - № 6. - P. 769–781.
96. A systematic review of the global prevalence of low backpain / D. Hoy, C. Bain, G. Williams [et al.] // *Arthritis & Rheumatism*. – 2012. – Vol. 64. - № 6. - P. 2028-2037.
97. The global burden of low back pain: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study / D. Hoy, L. March, P. Brooks [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2014. – Vol. 73. – P. 968–974.
98. Sequences of actin implicated in the polymerization process: a simplified mathematical approach to probe the role of these segments / A. Houmeida, R. Bennes, Y. Benyamin [et al.] // *Biophysical Chemistry*. – 1995. – Vol. 56. – P. 201–214.
99. Huxley, H. Changes in the cross-striations of muscle during contraction and stretch and their structural interpretation / H. Huxley, J. Hanson // *Nature*. – 1954. – Vol. 173. - № 4412. – P. 973-976.
100. Huxley, A.F. Structural changes in muscle during contraction; interference microscopy of living muscle fibres / A.F. Huxley, R. Niedergerke // *Nature*. – 1954. – Vol. 173. - № 4412. - P. 971-973.
101. Dutch multidisciplinary guideline for invasive treatment of pain syndromes of the lumbosacral spine / C.J. Itz, P.C. Willems, D.J. Zeilstra [et al.] // *Pain Practice*. – 2016. – Vol. 15. – P. 90–110.
102. Jankovic, D. Brief review: piriformis syndrome: etiology, diagnosis, and management/ D. Jankovic, P. Peng, A. van Zundert // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 2013. – Vol. 60. - № 10. – P. 1003–1012.
103. Jin, J.P. Cloning, expression, and protein interaction of human nebulin fragments composed of varying numbers of sequence modules / J.P. Jin, K. Wang // *Journal of Biological Chemistry*. – 1991. – Vol. 266. – P. 21215–21223.
104. Jin, J.P. Nebulin as a giant actin-binding template protein in skeletal muscle sarcomere. Interaction of actin and cloned human nebulin fragments / J.P. Jin, K Wang. // *FEBS Letters*. – 1991. – Vol. 281. - P. 93–96.

105. CT measurement of trunk muscle areas in patients with chronic low back pain / M. Kamaz, D. Kiresi, H. Oguz [et al.] // *Diagnostic and Interventional Radiology*. - 2007. – Vol. 13. – P. 144–148.
106. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain / S.J. Kamper, A.T. Apeldoorn, A. Chiarotto [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 9. – P. CD000963.
107. Katz, V. The sacroiliac joint: a potential cause of pain after lumbar fusion to the sacrum / V. Katz, J. Schofferman, J. Reynolds // *Journal of Spinal Disorders & Techniques*. – 2003. – Vol.16. - №1. – P. 96–99.
108. Kerns, R.D. Psychological treatment of chronic pain / R.D. Kerns, J. Sellinger, B.R. Goodin // *Annual Review of Clinical Psychology*. - 2011. – Vol. 7. - P. 411-434.
109. Kim, S.J. Prevalence of disc degeneration in asymptomatic korean subjects. Part 1: lumbar spine / S.J. Kim, T.H. Lee, S.M. Lim // *Journal of Korean Neurosurgical Society*. – 2013. – Vol. 53. – P. 31–38.
110. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain / T. Kuijpers, M.van Middelkoop, S.M. Rubinstein [et al.] // *European Spine Journal*. – 2011. – Vol. 20. – P. 40–50.
111. Kreiner, D.S. Diagnosis and treatment of lumbar disc herniation with radiculopathy / D.S. Kreiner // *N. Am. Spine Soc.* – 2012.
112. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care / B.W. Koes, M. van Tulder, C.W. Lin [et al.] // *European Spine Journal*. – 2010. – Vol. 19. – P. 2075–2094.
113. Koser, F. Posttranslational modifications of titin from cardiac muscle: how, where, and what for? / F. Koser, C. Loescher, W.A. Linke // *FEBS J.* - 2019. - Vol. 286. - № 12. - P. 2240–2260.
114. Kristensen, J. Resistance training in musculoskeletal rehabilitation: a systematic review / J. Kristensen, A. Franklyn-Miller // *British Journal of Sports Medicine*. – 2012. – Vol. 46. - № 10. – P. 719–726.
115. Kruger, M. Nebulin as a length regulator of thin filaments of vertebrate skeletal muscles: correlation of thin filament length, nebulin size, and epitope profile / M.

Kruger, J. Wright, K.Wang // *The Journal of cell biology*. – 1991. – Vol. 115. - P. 97-107.

116. A systematic review on the effectiveness of pharmacological interventions for chronic non-specific low-back pain / T. Kuijpers, M. van Middelkoop, S.M. Rubinstein [et al.] // *European Spine Journal*. – 2011. – Vol. 20. – P. 40–50.

117. Evidence that nebulin is a protein-ruler in muscle thin filaments / S. Labeit, T. Gibson, A.Lakey [et al.] // *FEBS Letters*. – 1991. – Vol. 282. - P. 313-316.

118. Subcellular targeting of metabolic enzymes to titin in heart muscle may be mediated by DRAL/FHL-2 / S. Lange, D. Auerbach, P. McLoughlin [et al.] // *Journal of Cell Science*. 2002. - Vol. 115. - № 24. P. 4925-4936.

119. Titin and the sarcomere symmetry paradox / Liversage, A.D., D. Holmes, P.J. Knight, L. Tskhovrebova, J. Trinick. // *Journal of Molecular Biology*. – 2001. – Vol. 305. - P. 401–409.

120. What does best practice care for musculoskeletal pain look like? Eleven consistent recommendations from high-quality clinical practice guidelines: systematic review / I. Lin, L. Wiles, R. Waller [et al.] // *British Journal of Sports Medicine*. – 2020. – Vol. 54. – P.79–86.

121. Towards a molecular understanding of the elasticity of titin / W. Linke, M. Ivemeyer, M. Olivieri [et al.]. // *Journal of Molecular Biology*. – 1996. – Vol. 261. - P. 62–71.

122. Linton S.J. A review of psychological risk factors in back and neck pain / S.J. Linton // *Spine*. – 2000. – Vol. 25. – P. 1148–1156.

123. Logan C. Meyer. Structure of giant muscle proteins /C. Logan Meyer, T. Nathan Wright. *Frontiers in Physiology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 368.

124. Prevalence, incidence, localization, and pathophysiology of myofascial trigger points in patients with spinal pain: A systematic literature review / E. Lluch, J. Nijs, M. De Kooning [et al.] // *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. – 2015. – Vol. 38. – №8. – P. 587–600.

125. Maher, C. Non-specific low back pain / C. Maher, M. Underwood, R. Buchbinder // *Lancet*. – 2017. – Vol. 389. – № 10070. – P. 736-747.

126. Meyer, L.C. Structure of giant muscle proteins / L.C. Meyer, N.T. Wright // *Frontiers in Physiology*. – 2013. – Vol. 4. – P. 368.

127. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations / L. Manchikanti, S. Abdi, S. Atluri [et al.] // *Pain Physician*. – 2013. – Vol. 16. - № 2. – P. 49–283.

128. Low back pain and diagnostic lumbar facet joint nerve blocks: assessment of prevalence, false-positive rates, and a philosophical paradigm shift from an acute to a chronic pain model / Manchikanti L, Kosanovic R, Pampati V [et al.] // *Pain Physician*. – 2020. – Vol. 23. – P. 519-530.

129. Comparative Systematic Review and Meta-Analysis of Cochrane Review of Epidural Injections for Lumbar Radiculopathy or Sciatica. / Manchikanti L, Knezevic E, Latchaw RE. [et al.] // *Pain Physician*. – 2022. – Vol. 25. - № 7. – P. E889-E916.

130. Sacroiliac joint pain after lumbar fusion. A study with anesthetic blocks / J.Y. Maigne, C.A. Planchon [et al.] // *European Spine Journal*. – 2005. – Vol. 14. – №7. – P. 654–658.

131. McGrath M.C. Clinical considerations of sacroiliac joint anatomy: a review of function, motion and pain / M.C. McGrath // *J. Osteopath. Med*. – 2004. – Vol. 7. – P. 16–24.

132. Characterization of nebulin and nebulette and emerging concepts of their roles for vertebrate Z-discs / S. Millevoi, K. Trombitas, B. Kolmerer [et al.] // *Journal of Molecular Biology*. – 1998. – Vol. 282. – P. 111–123.

133. Articular facets syndrome: diagnostic grading and treatment options / B. Misaggi, M. Gallazzi, M. Colombo [et al.] // *European Spine Journal*. – 2009. – Vol. 18. - № 1. – P. 49–51.

134. Nambi, G. Radiological (Magnetic Resonance Image and Ultrasound) and biochemical effects of virtual reality training on balance training in football players with chronic low back pain: A randomized controlled study. / G. Nambi, W.K. Abdelbasset, B.A. Alqahatani // *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. - 2021. - Vol. 34. - № 2. – P. 269-277.

135. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. London. Clinical Guidelines. – 2016.

136. O'Connor, S.R. Walking exercise for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis / S.R. O'Connor, M.A. Tully, B. Ryan [et al.] // Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. – 2015. – Vol. 96. - № 4. – P. 724–34.

137. The N-terminal Z repeat 5 of connectin/titin binds to the C-terminal region of alpha-actinin / H. Ohtsuka, H. Yajima, K. Maruyama [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 1997. – Vol. 235. - № 1. – P. 1-3.

138. Clinical practice guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care: an updated overview / C.B. Oliveira, C.G. Maher, R.Z. Pinto [et al.] // European Spine Journal. – 2018. – Vol. 27. - № 11. P. 2791–2803.

139. Ostgaard, H.C. Prevalence of back pain in pregnancy / H.C. Ostgaard, G.B. Andersson, K. Karlsson // Spine. – 1991. – Vol. 16. – № 5. – P. 549–552.

140. Titin-based stiffening of muscle fibers in Ehlers-Danlos syndrome / C. A. Ottenheijm, N. C. Voermans, B. D. Hudson [et al.] // Journal of Applied Physiology. – 2012. – Vol. 112. – P. 1157–1165.

141. Paalanne, N. Assessment of association between low back pain and paraspinal muscle atrophy using opposed-phase magnetic resonance imaging: a population-based study among young adults / N. Paalanne, J. Niinimäki, J. Karppinen [et al.] // Spine. – 2011. – Vol. 36. – P. 1961–1968.

142. The chronic pain conundrum: should we CHANGE from relying on past history to assessing prognostic factors? / J. Pergolizzi, K. Ahlbeck, D. Dominic Aldington [et al.] // Current Medical Research and Opinion. - 2012. - Vol. 28. - № 2. - P. 249–256.

143. Exercise and tropism of the multifidus muscle in low back pain: a short review / Pillastrini P., Ferrar S., Rattin S. [et al.] // Journal of Physical Therapy Science. – 2015. – Vol. 27. – P. 943–945.

144. Poley, R.E. Sacroiliac joint dysfunction: evaluation and treatment / R.E. Poley, J. Borchers // The Physician and Sportsmedicine. – 2008. – Vol. 36. - № 1. – P. 42–49.

145. Calpain regulates enterocyte brush border actin assembly and pathogenic *Escherichia coli*-mediated effacement / D. A. Potter, A. Srirangam, K.A. Fiacco [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – P.30403–30412.

146. Prather, H. Conservative management of low back pain, part I. Sacroiliac joint pain/ H. Prather, D. Hunt // *Disease-a-Month*. – 2004. – Vol. 50. - № 12. – P. 670–683.

147. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians / A. Qaseem , T.J. Wilt , R.M. McLean [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2017. – Vol. 166. - № 7. - P.514-530.

148. Structure of the actin-myosin complex and its implications for muscle contraction/ I. Rayment, H.M. Holden, M. Whittaker [et al.] // *Science*. – 1993. – Vol. 261. – № 5117. – P. 58-65.

149. Capacity of the clinical picture to characterize low back pain relieved by facet joint anesthesia. Proposed criteria to identify patients with painful facet joints / M. Revel, S. Poiraudau, G.R. Auleley [et al.] // *Spine*. – 1998. – Vol. 23. – P. 1972–1976.

150. The effectiveness of cognitive behavioural treatment for non-specific low back pain: A systematic review and meta-analysis / H. Richmond, A. Hall, B. Copsey [et al.] // *PLOS ONE*. - 2015. – Vol. 10. – № 8. – P. 0134192.

151. Root, D.D. Calmodulin-sensitive interaction of human nebulin fragments with actin and myosin / D.D Root, K. Wang // *Biochemistry*. – 1994. – Vol. 33. - № 42. P. 12581-12591.

152. Benefits and harms of spinal manipulative therapy for the treatment of chronic low back pain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials / S.M Rubinstein, A. de Zoete, M. van Middelkoop [et al.] // *BMJ*. – 2019. – Vol. 364. – P. 1689.

153. Factors Associated With the Ultrasound Characteristics of the Lumbar Multifidus: A Systematic Review. / S. Rummens, E. Robben, A. De Groef [et al.] // *PM&R*. - 2020. - Vol. 12. - № 1. - P. 82-100.

154. Saal, J.S. General principles of diagnostic testing as related to painful lumbar spine disorders: a critical appraisal of current diagnostic techniques / J.S. Saal // *Spine*. – 2002. – Vol. 27. - № 22. – P. 2538–45

155. Effectiveness of App-Delivered, Tailored Self-management Support for Adults With Lower Back Pain-Related Disability: A selfBACK Randomized Clinical Trial. / L.F. Sandal, K. Bach, C.K. Øverås [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 181. - № 10. - P.1288-1296.

156. Motor Control Exercise for Nonspecific LowBack Pain: A Cochrane Review / B.T. Saragiotto, C.G. Maher, T.P. Yamato [et al.] // *Spine*. – 2016. – Vol. 41. – № 16. P. 1284-95.

157. The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) Evidence-Based Clinical Guideline of Interventional Treatments for Low Back Pain./ D. Sayed, J. Grider, N. Strand [et al.] // *Journal of Pain Research*. – 2022. – Vol. 15. – P. 3729-3832.

158. Why patients visit their doctors: assessing the most prevalent conditions in a defined American population / J.L.S. Sauver, D.O. Warner, B.P.Yawn [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings*. - 2013. – P. 56–67.

159. Schiaffino, S. Myosin isoforms in mammalian skeletal muscle / S. Schiaffino, C. Reggiani // *Journal of Applied Physiology*. - 1994. - Vol. 77. - № 2. - P. 493-501.

160. Sebestyén, M.G. Characterization of a 5.4 kb cDNA fragment from the Z-line region of rabbit cardiac titin reveals phosphorylation sites for proline-directed kinases / M.G. Sebestyén, J.A.Wolff, M.L. Greaser // *Journal of Cell Science*. – 1995. – Vol. 108. - № 9. - P. 3029-3037.

161. Comparative Studies of Myofibrils, Myosin, and Actomyosin from Red and White Rabbit Skeletal Muscle / Seidel J., F. Sreter, M. Thompson [et al.] // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. - 1964. - Vol. 17, - №. 6. - P. 662–667.

162. Sieck, G.C. SDH and Actomyosin ATPase Activities of Different Fiber Types in Rat Diaphragm Muscle / G.C. Sieck [et al.] // *Journal of Applied Physiology*. – 1995. – Vol. 79. - №. 5. - P. 1629–1639.

163. Muscle-specific calpain, p94, responsible for limb girdle muscular dystrophy type 2A, associates with connectin through IS2, a p94-specific sequence / H. Sorimachi, K. Kinbara, S. Kimura [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1995. – Vol. 270. - № 52. - P.31158-31162.

164. Hyaluronan within fascia in the etiology of myofascial pain / Stecco C., Stern R., Porzionato A. [et al.] // *Surgical and Radiologic Anatomy*. – 2011. – Vol. 33. – P. 891–896.

165. Prevention of Low Back Pain: A Systematic Review and Meta-analysis / D. Steffens, C.G. Maher, L.S. Pereira [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 17. - №2. – P. 199-208.

166. Tatsumi, R. Detection of giant myofibrillar proteins connectin and nebulin by electrophoresis in 2% polyacrylamide slab gels strengthened with agarose / R. Tatsumi, A. Hattori // *Analytical Biochemistry*. - 1995. – Vol. 224. - № 1. - P. 28-31.

167. Calcium binding to an elastic portion of connectin/titin filaments / R. Tatsumi, K. Maeda, A. Hattori [et al.] // *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. - 2001. - Vol. 22. – P. 149–162.

168. Myofascial trigger point development from visual and postural stressors during computer work / D. Treaster, W.S. Marras, D.Burr [et al.] // *Journal of Electromyography and Kinesiology*. – 2006. – Vol. 16. – P. 115–124.

169. Extensibility of isoforms of cardiac titin: variation in contour length of molecular subsegments provides a basis for cellular passive stiffness diversity / K. Trombitas, A. Redkar, T. Centner [et al.] // *Biophysical Journal* - 2000. – Vol. 79. - P. 3226–3234.

170. Timgren, J. Reversible pelvic asymmetry: an overlooked syndrome manifesting as scoliosis, apparent leg-length difference, and neurologic symptoms / J. Timgren, S. Soinila // *Journal of Manipulative and Physiological Therapeutics*. – 2006. – Vol. 29. – № 7. – P. 561–565.

171. Trouvin, A.P. New concepts of pain / A.P.Trouvin, S. Perrot // *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. - 2019. – Vol. 33. - №3. – P. 101415.

172. Vallury, K.D. Computerized cognitive behavior therapy for anxiety and depression in rural areas: a systematic review / K.D. Vallury, M. Jones, C. Oosterbroek. // *Journal of Medical Internet Research*. – 2015. – Vol. 17. - № 6. – P. 139.

173. Van der Ven, A. Phase Transformations and Volume Changes in Spinel $\text{Li}_x\text{Mn}_2\text{O}_4$ / A. Van der Ven, C. Marianetti, D. Morgan [et al.] // *Solid State Ionics*. - 2000. - Vol. 135. - P. 21-23.

174. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain / M. Van Middelkoop, S.M. Rubinstein, T. Kuijpers [et al.] // *European Spine Journal*. – 2011. – Vol. 20. – P. 19–39.

175. Behavioural treatment for chronic low back pain / M.W.Van Tulder, R.W. Ostelo, J.W. Vlaeyen [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2000.

176. European guidelines for the management of acute nonspecific low back pain in primary care / M.W.Van Tulder, A. Becker, T. Bekkering [et al.] // *European Spine Journal*. – 2006. – Vol. 15. - № 2. – P.169–191.

177. Do people with musculoskeletal pain differ from healthy cohorts in terms of global measures of strength? A systematic review and meta-analysis./ E. Verdini, L. Maestroni, M. Clark, A. Turner // *Clinical Rehabilitation*. – 2023. – Vol. 37. - № 2. - P. 244-260.

178. Waddel, G. The back pain revolution / G. Waddel. – London: Churchill Livingstone, 1998. – P. 438 – ISBN 0443-060-398.

179. The effect of chronic low back pain on size and contraction of the lumbar multifidus muscle / T.L. Wallwork, W.R. Stanton, M. Freke, [et al.] // *Manual Therapy*. – 2009. – Vol. 14. - № 5. - P. 496–500.

180. Association of depression with sleepquality might be greater than that of pain intensity among outpatients with chronic low backpain/ H.Y Wang., T.S. Tsai-Sheng Fu, S.C. Hsu [et al.] // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2016. – Vol. 12. - P. 1993-1998.

181. Human skeletal muscle nebulin sequence encodes a blueprint for thin filament architecture. Sequence motifs and affinity profiles of tandem repeats and terminal SH3/ K. Wang, M. Knipfer, Q.Q. Huang [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 1996. – Vol. 271. – P. 4304–4314.

182. Wewege, M.A. Aerobic vs. resistance exercise for chronic non-specific low back pain: a systematic review and meta-analysis / M.A. Wewege, J. Booth, B.J.

Parmenter // *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. – 2018. – Vol. 31. - № 5. - P. 889–899.

183. Whiting, J.H.Jr. A scanning electron microscopy study of the mouthparts of *Paraponera clavata* (Hymenoptera: Formicidae). / J.H.Jr. Whiting, H.L. Black, C.D. Jorgensen // *The Pan-Pacific Entomologist*. – 1989. – Vol. 65. - P. 302-309.

184. How does physical examination findings influence physiotherapists' decision-making when matching treatment to patients with low back pain? / B. Widerstrom, M. Elven, E. Rasmussen-Barr, C. Bostrom // *Musculoskeletal Science and Practice*. – 2021. – Vol. 53. – P. 102374.

185. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain / L.S. Wieland, N. Skoetz, K. Pilkington, [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 1. – P. CD010671.

186. Nebulin regulates thin filament length, contractility, and Z-disk structure in vivo / C.C. Witt, C. Burkart, D. Labeit [et al.] // *The EMBO Journal*. – 2006. – Vol. 25. - № 16. – P. 3843-3855.

187. Why is exercise prescribed for people with chronic low back pain? A review of the mechanisms of benefit proposed by clinical trialists / A. Wun, P. Kollias, H. Jeong [et al.] // *Musculoskeletal Science and Practice*. – 2020. – Vol. 51. – P. 102307.

188. Clinical diagnosis for discogenic low back pain / Y. Zhang, T. Guo, X. Guo [et al.]. // *International Journal of Biological Sciences*. – 2009. – Vol. 5. - № 7. – P. 647–658.

189. Zigmond, A.S. The hospital anxiety and depression scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1983. - Vol. 67. - № 6. – P. 361-370.

190. Spontaneous regression of herniated lumbar discs: Report of one illustrative case and review of the literature / X. Yang, Q. Zhang, X. Hao, [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2016. – Vol. 143. – P. 86-89.

191. Pilates for low back pain / T. Yamato, C. Maher, B. Saragiotto [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2015. – Vol. 7. – P. CD010265.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Визуально-аналоговая шкала оценки боли

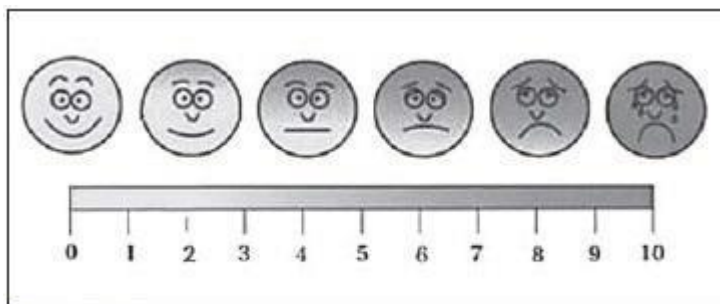


Рис. 1. Визуально-аналоговая шкала интенсивности боли

Интерпретация результатов:

0 Отсутствие боли

1. Дискомфортные ощущения носят крайне слабую выраженность. Человек практически о них не думает. Наличие слабой боли никак не влияет на качество жизни.

2. Неприятные ощущения выражены слабо, но при этом боль периодически носит приступообразный характер и иногда может усиливаться.

3. Боль беспокоит регулярно, пациент постоянно на нее отвлекается, но при этом человек легко к ней привыкает и в состоянии при ее наличии осуществлять какой-либо вид деятельности.

4. Боль умеренного характера. Если пациент сильно погружен в какое-либо занятие, он может некоторое время ее не замечать. Однако в остальное время она его беспокоит, отвлечься от нее довольно сложно.

5. Боль носит умеренно сильный характер. Дискомфортные ощущения беспокоят постоянно.

6. Боль по-прежнему носит умеренно сильный характер, но она уже сильно мешает выполнять обычную повседневную деятельность.

7. Боль тяжелая. Она буквально подчиняет себе все остальные ощущения. Кроме того, она значительно мешает выполнению повседневной деятельности. Человек плохо спит по ночам из-за боли.

8. Ощущения носят интенсивный характер. Физическая активность крайне ограничена.

9. Боль носит мучительный характер. Человек не в состоянии даже разговаривать. Иногда он издает неконтролируемые стоны.

10. Боль невыносима.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Опросник Освестри

РАЗДЕЛ 1. Интенсивность боли

- В настоящее время у меня нет боли.
- В настоящее время боль очень легкая.
- В настоящее время боль умеренная.
- В настоящее время боль весьма сильная.
- В настоящее время боль очень сильная.
- В настоящее время боль настолько сильна, что трудно себе представить.

РАЗДЕЛ 2. Самообслуживание (например, умывание, одевание)

- Я могу нормально о себе заботиться, и это не вызывает особой боли.
- Я могу нормально о себе заботиться, но это весьма болезненно.
- Чтобы заботиться о себе, я вынужден из-за боли быть медлительным и осторожным.
- Чтобы заботиться о себе, я вынужден обращаться за некоторой посторонней помощью, хотя большую часть действий могу выполнять самостоятельно.
- Чтобы заботиться о себе, я вынужден обращаться за посторонней помощью при выполнении большей части действий.
- Я не могу одеться, с трудом умываюсь и остаюсь в постели.

РАЗДЕЛ 3. Поднятие предметов

- Я могу поднимать тяжелые предметы без особой боли.
- Я могу поднимать тяжелые предметы, но это вызывает усиление боли.
- Боль не дает мне поднимать тяжелые предметы с пола, но я могу с ними обращаться, если они удобно расположены (например, на столе).
- Боль не дает мне поднимать тяжелые предметы, но я могу обращаться с легкими или средними по весу предметами, если они удобно расположены (например, на столе).
- Я могу поднимать только очень легкие предметы.
- Я вообще не могу поднимать или носить что-либо.

РАЗДЕЛ 4. Ходьба

- Боль не мешает мне ходить на любые расстояния.

- Боль не позволяет мне пройти более 1 километра.
- Боль не позволяет мне пройти более 500 метров.
- Боль не позволяет мне пройти более 100 метров.
- Я могу ходить только при помощи трости или костылей.
- Я большую часть времени нахожусь в постели и вынужден ползком добираться до туалета.

РАЗДЕЛ 5. Положение сидя

- Я могу сидеть на любом стуле столько, сколько захочу.
- Я могу сидеть столько, сколько захочу, только на моем любимом стуле.
- Боль не позволяет мне сидеть более 1 часа.
- Боль не позволяет мне сидеть более чем 1/2 часа.
- Боль не позволяет мне сидеть более чем 10 минут.
- Боль совсем лишает меня возможности сидеть.

РАЗДЕЛ 6. Положение стоя

- Я могу стоять столько, сколько захочу, без особой боли.
- Я могу стоять столько, сколько захочу, но при этом боль усиливается.
- Боль не позволяет мне стоять более 1 часа.
- Боль не позволяет мне стоять более 1/2 часа.
- Боль не позволяет мне стоять более 10 минут.
- Боль совсем лишает меня возможности стоять.

РАЗДЕЛ 7. Сон

- Мой сон никогда не прерывается из-за боли.
- Мой сон редко прерывается из-за боли.
- Из-за боли я сплю менее 6 часов.
- Из-за боли я сплю менее 4 часов.
- Из-за боли я сплю менее 2 часов.
- Боль совсем лишает меня возможности спать.

РАЗДЕЛ 8. Сексуальная жизнь (если возможна)

- Моя сексуальная жизнь нормальна и не вызывает особой боли.
- Моя сексуальная жизнь нормальна, но немного усиливает боль.
- Моя сексуальная жизнь почти нормальна, но значительно усиливает боль.

- Моя сексуальная жизнь существенно ограничена из-за боли.
- У меня почти нет сексуальной жизни из-за боли.
- Боль полностью лишает меня сексуальных отношений.

РАЗДЕЛ 9. Досуг

- Я могу нормально проводить досуг и не испытываю при этом особой боли.
- Я могу нормально проводить досуг, но испытываю усиление боли.
- Боль не оказывает значительного влияния на мой досуг, за исключением интересов, требующих наибольшей активности, таких, как спорт, танцы и тд
- Боль ограничивает мой досуг, я часто не выхожу из дома.
- Боль ограничивает мой досуг пределами моего дома.
- Боль лишает меня досуга.

РАЗДЕЛ 10. Поездки

- Я могу ездить куда угодно без боли.
- Я могу ездить куда угодно, но это вызывает усиление боли.
- Несмотря на сильную боль, я выдерживаю поездки в пределах 2 часов.
- Боль сокращает мои поездки менее чем до 1 часа.
- Боль сокращает самые необходимые поездки до 30 минут.

(сумма баллов)

Результат: ----- = %.

(максимальная сумма баллов) x 100

Подсчет результата: каждому разделу может соответствовать от 0 до 5 баллов; если отмечено первое утверждение, то раздел оценивается в 0 баллов, если отмечено последнее утверждение, то в 5 баллов.

Если заполнены все 10 разделов, то общий результат подсчитывается в соответствии со следующим примером:

16 (сумма баллов)

-----= 32,0 %.

50 (максимально возможная сумма баллов) x 100

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)	Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)
1. Я испытываю напряжение, мне не по себе 3 - все время 2 - часто 1 - время от времени, иногда 0 - совсем не испытываю	1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - это совсем не так
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться 3 - определенно это так, и страх очень велик 2 - да, это так, но страх не очень велик 1 - иногда, но это меня не беспокоит 0 - совсем не испытываю	2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное 0 - определенно, это так 1 - наверное, это так 2 - лишь в очень малой степени, это так 3 - совсем не способен
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове 3 - постоянно 2 - большую часть времени 1 - время от времени и не так часто 0 - только иногда	3. Я испытываю бодрость 3 - совсем не испытываю 2 - очень редко 1 - иногда 0 - практически все время
4. Я легко могу присесть и расслабиться 0 - определенно, это так 1 - наверно, это так 2 - лишь изредка, это так 3 - совсем не могу	4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно 3 - практически все время 2 - часто 1 - иногда 0 - совсем нет
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь 0 - совсем не испытываю 1 - иногда 2 - часто 3 - очень часто	5. Я не слежу за своей внешностью 3 - определенно, это так 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени 0 - я слежу за собой так же, как и раньше
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться 3 - определенно, это так 2 - наверно, это так 1 - лишь в некоторой степени, это так 0 - совсем не испытываю	6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения 0 - точно так же, как и обычно 1 - да, но не в той степени, как раньше 2 - значительно меньше, чем обычно 3 - совсем так не считаю
7. У меня бывает внезапное чувство паники 3 - очень часто 2 - довольно часто 1 - не так уж часто 0 - совсем не бывает	7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы 0 - часто 1 - иногда 2 - редко 3 - очень редко
Сумма баллов по части I _____	Сумма баллов по части II _____

Пациент заполняет опросник самостоятельно, интерпретация результатов врачом не занимает много времени.