

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. РАЗУМОВСКОГО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Бичурина Дилляра Маратовна

**Особенности поражения почек у пациентов
с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника:
клинико-функциональные взаимосвязи**

3.1.18. - Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Ребров Андрей Петрович

Саратов – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	14
1.1. Актуальность проблемы дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.	14
1.2. Поражение почек при болях в спине на фоне приема лекарственных препаратов.....	18
1.3. Патология почек и развитие хронической болезни почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.....	21
1.4. Дифференциальная диагностика и исследование уровня IgA к CD74 у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.....	31
1.5. Заключение.....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1. Методы исследования.....	34
2.1.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и лиц группы сравнения.....	34
2.1.2. Общеклиническое обследование пациентов.....	36
2.1.3. Методы определения активности и особенностей течения, проводимой терапии больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.....	36
2.1.4. Характеристика проводимой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.....	37
2.1.5. Методы изучения тубулоинтерстиция почек.....	38

2.1.6. Определение скорости клубочковой фильтрации.....	39
2.1.7. Методы изучения сердечно-сосудистого риска у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника	39
2.1.8. Изучение изменений состояния почек у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты в различных режимах (динамическое наблюдение)	40
2.2. Методы статистической обработки материала.....	41
2.3. Исследование антител IGA к CD74 у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.....	42
2.3.1. Методы иммуногистохимического анализа у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.....	42
2.3.2. Результаты исследования антител IGA к CD74 у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.....	42
2.4. Объем выполненных исследований.....	48
ГЛАВА 3. СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА, ПРИНИМАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.....	
3.1. Заключение.....	65
ГЛАВА 4. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА, ПРИНИМАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ	
4.1. Заключение.....	83
ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ПРИЕМА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....	
	85

5.1. Повреждение почек у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты в различных режимах (сравнительный анализ).....	85
5.2. Повреждение почек у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты при динамическом наблюдении	94
5.3. Заключение.....	99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ДИССЕРТАЦИОННОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ.....	102
ВЫВОДЫ.....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	109
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	113

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В настоящее время дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (ДДЗП) являются одной из ведущих причин обращения пациентов за медицинской помощью и одним из наиболее значимых состояний, снижающих качество жизни [41,117,155]. Для лечения болевого синдрома в спине у пациентов с ДДЗП препаратами выбора являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые пациенты нередко принимают самостоятельно и бесконтрольно. Известно, что приём НПВП может вызывать острое и / или хроническое повреждение почек с нарушением их функций [63]. Однако до настоящего времени не совсем ясно, насколько выраженность повреждения почек ассоциируется с особенностями приема препаратов. Число пациентов с болью в спине увеличивается, возрастает и встречаемость повреждения почек в общей популяции [51,112, 176]. Этим обусловлен особый интерес к изучению факторов риска развития и прогрессирования этих заболеваний. По существующим рекомендациям у пациентов с ДДЗП предпочтительно применение коротких курсов НПВП в минимально эффективных дозировках. При этом одной из актуальных проблем является безопасность применения НПВП, а возможное развитие нефротоксичности – один из нежелательных эффектов, который существенно ограничивает их использование [47,174]. Обращает на себя внимание в настоящее время тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания считаются одной из главных причин смертности населения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [3,122,149-150]. При этом в оценке сердечно-сосудистого риска хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как независимый предиктор фатальных и нефатальных событий [44,76,92,99]. В связи с этим актуальность изучения состояния почек у пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП несомненна, так как ранее практически не изучалась.

Степень разработанности темы

Для пациентов с ДДЗП рекомендовано применение коротких курсов НПВП, поэтому вопрос о наличии повреждения почек при таком режиме лечения болевого синдрома остается открытым. Возможность и характер повреждения почек рассмотрены в единичных исследованиях [13]. Выявление раннего почечного повреждения на доклинических стадиях является важным аспектом, который может помочь своевременно скорректировать терапию и снизить потенциальные риски. До настоящего момента не было изучено влияния кратности приёма и суммарной дозы при коротких курсах приема НПВП и возможного раннего почечного повреждения у пациентов с дегенеративно-дистрофическим генезом боли в спине.

Цель исследования

Определение частоты встречаемости и особенностей поражения почек, и клиничко-функциональных взаимосвязей у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

Задачи исследования

1. Оценить изменения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов с учетом различных факторов.
2. Изучить особенности канальцевой дисфункции у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов с учетом различных факторов.
3. Оценить особенности и выраженность поражения почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне различных (частых/редких) режимов приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Научная новизна

Впервые у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, проведено исследование встречаемости и особенностей поражения почек. Наличие поражения почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² и / или альбуминурия более 30 мг/г) выявлено у 96,2% пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП. У 78,5% больных ДДЗП установлена СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м². При этом у пациентов с выраженным болевым синдромом СКФ достоверно ниже, чем у пациентов с умеренным болевым синдромом. У пациентов с ДДЗП установлены взаимосвязи между СКФ и интенсивностью болевого синдрома по ВАШ (Визуальная аналоговая шкала), значением индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем С-реактивного белка (СРБ), длительностью заболевания.

У большинства пациентов (80,6%) с ДДЗП на фоне приема НПВП уровень экскреции альбумина с мочой выше 30 мг/г, у 100% больных установлено повышение экскреции α -1-микроглобулина с мочой. Более выраженная канальцевая дисфункция отмечена при наличии артериальной гипертензии, особенно при отсутствии приема антигипертензивных препаратов.

Впервые проведено динамическое исследование состояния почек у обследуемых с ДДЗП на фоне терапии и после снижения потребности в НПВП. Установлено, что у пациентов после периода активного стационарного лечения и снижения потребности в НПВП происходит улучшение СКФ, независимо от предшествующего режима приема препаратов (редкий / частый прием).

При динамическом исследовании в течение трех месяцев у больных ДДЗП после снижения потребности в НПВП отмечено уменьшение выраженности мочевого экскреции альбумина и ферментурии (лактатдегидрогеназы (ЛДГ)/Креа и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)/Креа в моче) по сравнению с исходными уровнями, однако сохраняется повышенная экскреция α -1-микроглобулина.

Впервые у пациентов с ДДЗП и болевым синдромом проведено исследование уровня аутоантител иммуноглобулина (Ig) А к антигену CD74. Установлено, что у трети пациентов с диагнозом ДДЗП и хроническим болевым синдромом повышен титр аутоантител IgA к антигену CD74. При этом у пациентов мужского пола выявлена взаимосвязь между уровнем IgA к CD74 и уровнем СРБ.

Теоретическая и практическая значимость

Практически у всех пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП развивается дисфункция почек, при этом развитие и выраженность канальцевой дисфункции опережает снижение СКФ. Более выраженные нарушения канальцевой функции выявлены у пациентов с более интенсивным болевым синдромом, большей продолжительностью заболевания, при наличии артериальной гипертензии, особенно в отсутствие антигипертензивной терапии. После завершения терапии НПВП у пациентов с ДДЗП тяжесть канальцевой дисфункции уменьшается в течение трех месяцев, однако полностью не нормализуется, что повышает риск последующего повреждения почек при повторной терапии НПВП.

Полученные данные позволяют рекомендовать мониторинг на фоне приема НПВП не только СКФ, но и маркеров канальцевой дисфункции для контроля безопасности применения НПВП.

Учитывая установленное повышение уровня антител IgA к CD74 у трети пациентов с ДДЗП и длительным болевым синдромом целесообразно проведение дальнейших исследований для определения возможности использования данного маркера в дифференциальной диагностике с другими возможными причинами хронического болевого синдрома в спине, например, спондилоартритом.

Полученные данные диссертационного исследования используются при чтении лекций у студентов 5-го и 6-го курсов на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России и внедрены в диагностическую и лечебную работу ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов).

Методология и методы диссертационного исследования

Проводили планирование научной работы на фундаменте общих гносеологических принципов. При выполнении исследования произведен поиск и изучение литературных данных, которые могли подтвердить гипотезу об возможности поражения почек у пациентов с ДДЗП с учетом применения НПВП. Эмпирический этап выполненного исследования включал в себя подтверждение гипотезы.

Диссертационное исследование состояло из этапа скрининга, в ходе которого определялось соответствие пациента критериям включения и отсутствие у него критериев исключения из исследования, одномоментное обследование пациентов при исходном визите и наблюдения на амбулаторном этапе.

Для достижения поставленных задач и целей в исследование включили 154 пациента с ДДЗП которые принимали НПВП. Все пациенты были включены в исследование на основании достоверно установленного неврологом диагноза, соответствующего коду МКБ-Х – М51.1 (поражения межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией) и М54.4 (люмбаго с ишиасом). Критериями исключения явились заболевания, способные вызвать вторичное поражение почек (подагра, системные васкулиты, амилоидоз, множественная миелома и др.); тяжелая артериальная гипертензия (АГ), при которой контроля артериального давления (АД) не удастся добиться при применении комбинации из трех антигипертензивных препаратов (АГП), обязательно включающей диуретик, и немедикаментозных методов лечения (ограничение потребления поваренной соли, дозированные физические нагрузки); заболевания позвоночника врожденного или приобретенного характера (остеохондропатии, асептические некрозы костей и др.) за исключением стигм дисплазии соединительной ткани, выраженных слабо (сколиоз I-II ст. и др.); спондилоартриты, включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и другие ревматологические заболевания, требующие приема НПВП; урологические и нефрологические заболевания (мочекаменная болезнь,

хронический пиелонефрит, аденома предстательной железы, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, рефлюкс-нефропатии); инфекционные заболевания (вирус иммунодефицита человека, гепатит В, С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез и др.); иные хронические заболевания в стадии обострения (панкреатит, холецистит и т.п); прием анальгетиков, глюкокортикоидов.

Группу контроля составили 40 относительно здоровых человек, которые добровольно приняли участие в исследовании, при этом не применявших НПВП в течение последнего года.

После проведенной оценки на этапе скрининга наличия критериев включения и исключения выполнялось исходное обследование, были изучены особенности течения заболевания, оценены факторы сердечно-сосудистого риска, СКФ, состояние почек у 154 пациентов с ДДЗП. Для последующего динамического наблюдения и достижения цели поставленного исследования выделены две группы пациентов в зависимости от характера приема НПВП.

Далее в ходе амбулаторного этапа был проведен телефонный контакт с целью регулярной оценки состояния больного и безопасности лечения. При телефонном контакте исследователь не изменял проводимое лечение, а при необходимости мог рекомендовать обращение к врачу. Регулярность звонков – 1 раз в месяц (+/- 2 дня). Через три месяца (отклонение не более 10 дней) проводился очный визит для определения состояния почек и течения заболевания, в котором приняло участие 40 пациентов с ДДЗП. При отсутствии желания и/или возможности участвовать в исследовании, выполнять контроль безопасности и лечения пациент мог отказаться на любом этапе.

Подробное описание материалов и методов проведенного исследования представлены во 2 главе настоящей работы.

Положения, выносимые на защиту

1. У 78,5% пациентов с ДДЗП выявлено снижение СКФ до уровня менее 90 мл/мин/1,73 м² и у 17% пациентов – менее 60 мл/мин/1,73 м²; установлена

взаимосвязь между СКФ и выраженностью болевого синдрома, функциональной активностью пациента, СОЭ, уровнем СРБ, длительностью заболевания.

2. У большинства (80,6%) пациентов с ДДЗП выявлено повышение экскреции альбумина с мочой выше 30 мг/г, у 100% больных – повышение мочевого экскреции α -1-микроглобулина. Более выраженная канальцевая дисфункция отмечена у пациентов при наличии артериальной гипертензии, особенно в отсутствие приема АГП.

3. Канальцевая дисфункция диагностирована у всех пациентов с ДДЗП позвоночника на фоне лечения НПВП независимо от режима их приема (редкий / частый). После снижения потребности в НПВП через 3 месяца отмечено повышение СКФ независимо от предшествующего режима приема препаратов.

4. У пациентов с ДДЗП в ходе динамического наблюдения через 3 месяца отмечено улучшение состояния почек (повышение СКФ, снижение уровня экскреции альбумина с мочой и ферментурии), но сохранение повышенной экскреции α -1-микроглобулина.

Степень достоверности работы

Достоверность полученных результатов в данной работе обусловлена однородностью выборки исследуемых участников, применением достаточного объема лабораторных и инструментальных методов исследования с использованием критериев доказательной медицины. В процессе исследования применялись параметрические и непараметрические методы медико-биологической статистики. Полученные данные согласуются с результатами опубликованных ранее исследований. Автор принимал непосредственное участие на всех этапах проведенного исследования, включая написание текста настоящей диссертации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику лечебной работы отделения неврологии ГУЗ Областная клиническая больница (г. Саратов). Материалы диссертационного исследования используются при проведении практических занятий, чтении лекций у студентов 5 и 6 курсов на

кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ имени В.И. Разумовского Минздрава России.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертационного исследования представлены на XI Национальном съезде терапевтов (г. Москва, 2016), VII съезде ревматологов России (г. Москва, 2017), I терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Москва, 2017), XIV научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (г. Москва, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2017), XII Национальном съезде терапевтов (г. Москва, 2017), XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2022).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Личный вклад автора

Автор сформулировала цель и задачи исследования, провела анализ современной научной литературы по теме исследования. Произвела сбор материала, опрос больных, анализ историй болезней. Выполнила статистическую обработку и научный анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных, и оформила результаты исследования. Автором самостоятельно написаны 15 научных публикаций, сделаны доклады на научных конференциях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует формуле научной специальности 3.1.18. – Внутренние болезни (медицинские науки), отрасли наук: медицинские науки, а

также области исследования согласно пунктам 2 и 3 паспорта специальности «Внутренние болезни».

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований с заключением после каждой главы, заключения по диссертационному исследованию, практических предложений и рекомендаций, списка литературы, включающего 178 источников. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, содержит 55 таблиц, 10 рисунков.

ГЛАВА 1. ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЗВОНОЧНИКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Актуальность проблемы дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника

Дегенеративно–дистрофические заболевания позвоночника – хронические заболевания, характеризующиеся прогрессирующими изменениями межпозвонковых дисков, суставов, связочного аппарата, костной ткани позвоночника, которые могут сопровождаться неврологическими, ортопедическими и висцеральными проявлениями. Боль в спине разной степени интенсивности встречается у 80% населения в возрасте 20-50 лет и является второй по частоте (после респираторных заболеваний) из оснований обращения к врачу. Данные, полученные в многочисленных исследованиях, свидетельствуют о высокой частоте дегенеративно–дистрофических заболеваний позвоночника у людей трудоспособного возраста [9,81,110,127]. В настоящий момент остается открытым вопрос о генезе возникновения развития дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, а рекомендации по профилактике и лечению этой патологии постоянно обновляются и изменяются [1,54,65,115,130]. Актуальность возникновения боли в нижней части спины (БНЧС) не вызывает сомнения, так как, к сожалению, с данным симптомом встречается практически каждый человек за свою жизнь. Распространенность такой хронической патологии в общей популяции составляет 15 - 20% [153]. При опросе около 50% людей трудоспособного возраста признаются в том, что боль в спине они ощущают, как минимум, один раз в год [84]. Боль в спине занимает лидирующую позицию среди всех неинфекционных заболеваний и оказывает стойкое ухудшение здоровья до нескольких лет жизни человека [86].

Болевой синдром – одна из главных и частых причин обращения пациентов к врачу и необходимости использования лекарственных препаратов. Боль в

спине занимает одно из лидирующих мест среди всей возможной гаммы локализаций болевого синдрома. Почти у каждого человека, хотя бы однократно, возникала БНЧС, при этом у 15 – 20% боль трансформируется в длительную (до двух месяцев), у 8 – 10 % в хроническую (более двух месяцев). По результатам исследования, в которое было включено более 139 тысяч граждан Великобритании, установлено, что хроническую нейропатическую боль (разной локализации) отмечают у более чем 35%, при этом боль в нижней части спины выявлена у 20% населения [80]. По данным эпидемиологического исследования, проводившегося в Германии среди работников одного из предприятий (в нем приняли участие 17351 человек), имеется высокая распространенность болевого синдрома в нижней части спины (72,5%), иногда даже с временной утратой трудоспособности (33,5%) [66]. Каждый пятый человек во всем мире после достижения 30-ти летнего возраста страдает ДДЗП [20,155]. Некоторые данные показывают, что распространенность ДДЗП и патологические изменения функциональной активности позвоночника встречаются у 122 из 1000 человек взрослого трудоспособного населения. Болевой синдром в спине спондилогенного характера отмечают у себя до 80 – 100 % людей [117], при этом только 40% людей обращаются за медицинской помощью [15]. Согласно данным European Pain Survey в большинстве случаев боль, которая связана с дегенеративными процессами в организме человека, локализуется преимущественно в позвоночном столбе [9]. В исследовании Brevik Н. продемонстрировано, что в Европе хроническую боль испытывает почти каждый пятый житель, при этом у большинства пациентов болевой синдром локализовался в нижней части спины [59]. Боль в спине при ДДЗП считается второй по частоте (после респираторных заболеваний) поводом обращения за медицинской помощью и третьей – по частоте госпитализаций в стационар [28,127]. В основном, БНЧС у мужчин возникает на возрасте 40–50 лет, у женщин – 50–60 лет.

Чаще всего боли возникают именно в поясничном отделе позвоночника [2,89,166]. В исследованиях показано, что болевой синдром реже беспокоит

неработающее население и чаще встречается среди работающего населения, что указывает на важность данной медико-социальной проблемы [146]. С ростом продолжительности жизни проблема болевого синдрома в спине набирает еще большую актуальность: возраст – это один из значимых факторов риска развития ДДЗП [48,108]. Распространенность ДДЗП огромна и является одной из значимых проблем в системе здравоохранения граждан с развитием социально-экономических последствий в развитых странах [48,104].

Использование компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) в 95% визуализируют дегенеративно-дистрофические изменения у пациентов с болью в спине различной локализации. При этом обнаруженные деформации на КТ и / или МРТ могут длительное время не иметь никаких клинических проявлений [14,153]. Нейровизуализация (использование КТ или МРТ) предоставляет возможность врачу верифицировать органические изменения позвоночника и связать их с развернутой клинической ситуацией пациента [25].

Боль в нижнем отделе спины часто носит нейрокомпрессионный характер и может быть вызвана протрузией, грыжей межпозвонковых дисков, гипертрофией суставных отростков на фоне спондилоартроза, дегенеративным поясничным спинальным стенозом, дегенеративными деформациями позвоночника. Такой болевой синдром может расцениваться как неспецифическая (скелетно-мышечная) боль, если не было обнаружено сдавления спинномозгового корешка (возникновение радикулопатии), спинного мозга, корешков конского хвоста, а также при отсутствии других причин возникновения боли: травмы, опухоли, инфекция, спондилоартрит и другие [130]. Причиной боли в спине могут служить злокачественные новообразования и болезни крови (опухоли в позвоночнике, метастатическое поражение, миеломная болезнь), травматические изменения позвоночника, воспалительные процессы (туберкулез), патологические изменения обмена веществ (остеопороз, гиперпаратиреоз) и др. [159]. Применение консервативных способов лечения направлено, прежде всего, на купирование болевого синдрома в острый период

болезни, а затем профилактику рецидива боли. В исследованиях показано, что более 70–80 % больных в течение 12 недель интенсивного лечения чувствуют облегчение основных симптомов заболевания [33,36]. Недавние исследования не демонстрируют убедительных данных в пользу использования опиоидов при болевом синдроме в позвоночнике [55]. Следуя различным международным рекомендациям [115,135,152,173] необходимо избавиться или снизить болевой синдром у человека с дорсалгией, диагноз которой основан на анамнезе, жалобах и объективном осмотре. Для купирования боли при ДДЗП рекомендуется применение НПВП в терапевтических дозах и относительно коротким курсом [46,130,172]. Использование персонализированного подхода к применению НПВП у пациентов с ДДЗП помогает избежать различных осложнений со стороны других органов и систем организма человека [130,173]. Нельзя не отметить, что у пациентов с данным генезом боли в спине реже встречаются побочные действия НПВП в связи коротким временем приема препаратов и соблюдению врачебных рекомендаций по назначению лекарственных средств при скелетно-мышечной боли [30].

Необходимо понимание, что в основе БНЧС всегда имеет место воспалительный процесс (протекающий субклинически), в который могут быть вовлечены связки, стойкое напряжение мышечного аппарата, недостаточность антиноцицептивных механизмов и признаки периферической и центральной сенситизации. В связи с этим и определяется основной спектр лекарственной терапии, в который включены: НПВП, миорелаксанты, могут вводиться локально глюкокортикоиды (ГК), в также средства, уменьшающие явления центральной сенситизации (антидепрессанты) [30,46]. Многие специалисты предлагают занятия лечебной физкультурой и достаточный уровень двигательной активности, что благоприятно сказывается и является превентивной мерой с целью уменьшения хронического болевого синдрома и благоприятствует улучшению эмоционального настроения пациента [65,73,136].

Боль в спине является мультипрофильной проблемой, пациентам необходимы консультации врачей различных специальностей: невролога, терапевта, физиотерапевта, ревматолога, и других [21,34,142].

Таким образом, ДДЗП чрезвычайно распространены в популяции, их частота встречаемости увеличивается с возрастом, а главным клиническим проявлением изменений в позвоночнике является развитие болевого синдрома, приводящего к существенному снижению трудоспособности и качества жизни. Для купирования боли у пациентов с ДДЗП необходимо применение препаратов, эффективно и безопасно купирующих болевой синдром, наиболее часто применяются НПВП.

1.2. Поражение почек при болях в спине на фоне приема лекарственных препаратов

Для купирования боли в спине самыми востребованными лекарственными препаратами являются эффективные обезболивающие и противовоспалительные средства.

НПВС – это препараты первой линии для лечения хронической боли в спине [46,51,176]. По данным исследования в 2020 году, в которое были включены 5356 участников (в возрасте от 16 до 78 лет), доказана эффективность НПВП при острой боли в спине [162]. Необходимость и положительный эффект от применения НПВП указан в международных рекомендациях по лечению остеоартрита и боли в спине различного генеза [52,130]. В связи с этим, ведущую роль в лечении болевого синдрома у пациентов с ДДЗП занимают НПВП [8,19], которые могут причинять негативное воздействие на почки, что обозначается как НПВП-нефропатия в медицинской практике. Однако механизм развития этого вида повреждения почек изучен недостаточно. По данным литературы важную роль может играть лекарственная гиперчувствительность, что подтверждается наличием иммунных комплексов и депозитов иммуноглобулина (Ig) класса E в интерстициальном аппарате почек [13]. Кроме того, остается на высоком уровне

и ещё продолжает увеличиваться применение НПВП, которые Европейское Медицинское Агентство рекомендует ограничить, при этом использование более безопасных представителей этой группы остается низким [103]. НПВП-нефропатия может иметь различные клинико-патологические проявления: острый тубулоинтерстициальный нефрит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит, при длительном течении патологического процесса возможно развитие гломерулосклероза за счет замещения соединительной тканью канальцев почки. Несмотря на то, что чаще всего НПВП-нефропатия протекает бессимптомно и практически не нарушает функцию почек, в литературе описаны случаи [16,174] острого почечного повреждения на фоне приема НПВП. Чаще всего такие изменения имеют обратимый характер.

Одним из главных преимуществ НПВП является противовоспалительный эффект, что особенно необходимо при острой боли любой этиологии, связанной с повреждением структур и их воспалением [41,56,63,71,90,162]. Противовоспалительный потенциал определяет преимущество НПВП в сравнении с парацетамолом и опиоидными препаратами. У пациентов с различным генезом боли в спине противовоспалительные препараты применяются по-разному: при ДДЗП рекомендовано использование коротких курсов приема НПВП в минимальных эффективных дозах, а для пациентов, например, при спондилоартритах НПВП назначают в максимальных дозах в постоянном режиме на длительный период времени. У пациентов без заболевания почек в анамнезе повреждение почек лекарственного генеза вероятно вызвано приемом НПВП, которые были назначены по поводу болевого синдрома в суставах и позвоночнике [43,53].

Информация о частоте и характере поражения почек у пациентов, получающих НПВП по поводу боли в спине, немногочисленны и не всегда однозначны [6]. Это обусловлено тем, что почечное повреждение при НПВП-нефропатии в большинстве случаев протекает «мягко» и редко приводит к тяжелым последствиям в виде острого почечного повреждения и/или формирования хронической болезни почек. Представляет интерес выраженность

поражения почек у пациентов, принимающих НПВП курсами по поводу разных заболеваний позвоночника [83].

Возможное влияние НПВП на функциональную способность канальцев и клубочков неоспоримо. В своих трудах Е.М. Тареев (1983г.) отмечал возможность улучшения состояния почек после прекращения воздействия этиологического (лекарственного) фактора, что подразумевает необходимость изучения этиологии почечного повреждения, возможные шансы лечения этого повреждения. И.Е. Тареева (1985г.) обратила внимание на значительность возникающей «патологии терапии» - возникновение болезни от проведенного лечения.

Поражение канальцевого аппарата почек любой этиологии представляет собой довольно схожий процесс, который состоит из взаимосвязанных и взаимопотенцирующих стадий: инфильтрация тубулоинтерстиция клетками воспалительного характера, активация фиброгенеза и формирование фиброза, как следствие, возникновение гипоксии клеток канальцев и развитие канальцевой атрофии [145]. Во время развития этих механизмов возникают сложные межклеточные взаимодействия с присоединением значительного количества медиаторов воспаления, цитокинов, факторов роста [70,177]. Таким образом, следствием всех этих процессов (воспалительных, склеротических и атрофических) может быть постепенно прогрессирующее снижение почечной функции [177]. Усиленное попадание белков в просвет канальцев дает начало наращиванию их реабсорбции эпителием проксимальных канальцев, затем накоплению протеинов в цитоплазме клеток канальцев, что способствует к набуханию и разрушению лизосом, разрушению мембран канальцев и выходу белков в интерстициальное пространство, как следствие избыточное производство и экспрессия воспалительных цитокинов и медиаторов воспаления [168,178]. Канальцевая протеинурия может быть следствием выделения низкомолекулярных пептидов (α -1-микроглобулин, β -2-микроглобулин, ретинолсвязывающий белок, лизоцим). Увеличение экскреции с мочой таких

протеинов может свидетельствовать о нарушении реабсорбирующей функции интерстициальной ткани почек [78,79].

Главный механизм действия НПВП – это обратимое ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ), который является основным ферментом метаболизма арахидоновой кислоты, предшественника простагландинов. Выделены две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2, которые различаются по молекулярной архитектуре и функциональности. Наиболее желаемые эффекты (противовоспалительный, болеутоляющий и жаропонижающий) вызваны действием подавления ЦОГ-2, а развитие нежелательных побочных действий (НПВП-гастропатия, почечные и сосудистые повреждения) обусловлено ингибированием ЦОГ-1 [56].

Но, несмотря на возможное развитие осложнений со стороны различных органов и систем, разнообразие лекарственных средств позволяют выбрать оптимальные способы коррекции имеющихся изменений (основную патологию, сопутствующие заболевания) [5].

Таким образом, при применении НПВП особое внимание уделяется безопасности их применения, в том числе и с позиций нефробезопасности.

1.3. Патология почек и развитие хронической болезни почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

В литературе практически отсутствуют данные о возможных клинико-функциональных взаимосвязях между состоянием почек и характере болевого синдрома у пациентов с ДДЗП, еще меньше данных о влиянии приема НПВП на состояние тубулоинтерстициального аппарата почек у данной когорты пациентов. Одним из открытых остается вопрос о влиянии НПВП на состояние почек у пациентов с заболеваниями позвоночника.

У пациентов при снижении СКФ отмечено повышение симпатической активности, возникновение эндотелиальной дисфункции, нарушение реологических свойств крови, изменения минерального обмена и анемия [77]. У

пациентов с ХБП установлено уменьшение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови, тем самым снижается их положительное (вазопротективное, противовоспалительное и антиоксидантное) влияние на стенку сосуда, развивается эндотелиальная дисфункция [143].

ХБП – это один из независимых факторов сердечно-сосудистого риска [68,94,119]. Например, пациенты с иным генезом боли в спине (анкилозирующий спондилит) имеют дополнительные сердечно-сосудистые риски, обусловленные воздействием персистирующего воспаления и применением лекарственных препаратов, которые могут приводить к развитию поражения почечного аппарата. Пациенты с ДДЗП также принимают НПВП, что может оказывать негативное влияние на состояние почек. ХБП является одним из независимых факторов сердечно-сосудистого риска. ДДЗП являются одной из самых частых причин болей в спине [8], но генез болей может быть вызван другим заболеванием, например, анкилозирующим спондилитом, при котором развивается поражение крестцово-подвздошных суставов и/или позвоночника с возможным исходом в анкилоз [31,75], опухолями, посттравматическим синдромом и т.д. Воспаление является одним из значимых механизмов в развитии как острой, так и хронической боли. Именно воспалительный процесс выступает важнейшим фактором, обуславливающим непрерывную стимуляцию и повышенную восприимчивость периферических болевых рецепторов в области патологического очага [10,22,42]. При изучении биологического материала, взятого из непосредственно вовлекаемых в патологический процесс тканей, были определены признаки воспалительной реакции [106,175].

На современном этапе одной из главных задач системы здравоохранения является профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которая направлена на своевременное выявление и коррекцию модифицируемых факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), таких как артериальная гипертензия, метаболический синдром, дислипидемия и возможная возникающая эндотелиальная дисфункция. В связи с вышеизложенным в новые шкалы риска закладывается больше показателей для определения сердечно-

сосудистого риска (в том числе снижение скорости клубочковой фильтрации, индекса массы тела (ИМТ)). Такой шкалой является, например, QRISK2-2016 [60].

В ряде работ показано увеличение частоты встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с иным генезом боли в спине. Так на фоне повышения маркеров воспаления, а именно СОЭ и СРБ, увеличивается риск развития сердечно-сосудистых событий [61]. По полученным результатам исследования MONICA/KORA Augsburg [158], повышение уровня СРБ и липидного спектра связаны с эндотелиальной дисфункцией, что в свою очередь, приводит к повышению уровня сердечно-сосудистого риска. В работах при исследовании сопоставимых по физической активности и ИМТ пациентов определялись более высокие показатели маркеров воспаления. Результаты представленных работ позволяют предполагать, что повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов может быть обусловлен ещё и системным воспалением, кроме традиционных факторами риска [61].

Оценка частоты сердечно-сосудистой патологии и факторов риска их развития у пациентов с ДДЗП в некоторой степени затруднена, так как данная популяция (категория) пациентов в этом аспекте изучена недостаточно. К факторам сердечно-сосудистого риска относят немодифицируемые и модифицируемые факторы [77,113,150,156,158].

В настоящий момент наиболее изученным является состояние почек при болях в спине у пациентов со спондилоартритами (СпА). Обращает на себя внимание то, что НПВП при СпА применяются иначе, чем при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника. По данным современных рекомендаций, НПВП при СпА применяют длительно, в максимальных переносимых терапевтических дозировках. Такая схема приема может привести к возникновению лекарственной нефропатии. Но при этом нельзя исключить и комбинированное отрицательное влияние других факторов. У пациентов со СпА могут быть и иные изменения в почечном аппарате. Часто основной морфологической формами повреждения почек при СпА являются вторичный

АА-амилоидоз почек, IgA-нефропатия и др. [45,145]. При анкилозирующем спондилите АА-вторичный амилоидоз может быть диагностирован в 6-13% случаев, частота же встречаемости IgA-нефропатии не изучена [4,144]. Вторичный АА-амилоидоз описывается как редкое явление при SpA, при этом произвести истинную ассоциацию SpA с амилоидозом трудно, так как в это же время могут иметь место и другие факторы, которые оказывают влияние на развитие амилоидоза: возраст, генетическая предрасположенность и проводимая терапия.

В популяции пациентов со SpA, у которых выявлена морфологически подтверждена IgA-нефропатия, большую часть составляли лица мужского пола молодого возраста (30-40 лет) с эритроциурией и протеинурией на фоне системного воспалительного процесса. Обращает на себя внимание, что большая часть пациентов с развитием IgA-нефропатии (82%) были HLA-B-27-положительны. При этом, некоторые проявления повреждения почек (микрогематурия, альбуминурия, гиперазотемия), генез которых не до конца изучен, при SpA имеют высокую частоту встречаемости – до 35 % [144].

Одной из причин развития серьезных «класс-специфических» осложнений, в том числе со стороны ССС может являться прием НПВП. В связи с этим, для уменьшения частоты возможных побочных действий НПВП необходимо учитывать факторы риска и принимать меры по их профилактике [17,87,90]. Главным возможным методом профилактики является исследование возможных факторов риска, их корректировка (когда это возможно) и использование НПВП с более выраженным профилем сердечно-сосудистой безопасности [90-91,120].

Постоянный прием лекарственных препаратов, в особенности НПВП, может вызывать повреждение клубочков и канальцев почек. У пациентов с SpA [13] часто может возникать вторичное поражение почек на фоне таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность и атеросклеротическое поражение сосудов. Не исключено многофакторное влияние на развитие повреждения почек у пациентов с различным генезом боли в спине.

Факторами риска возможного возникновения дорсалгий могут выступать наследственность, статодинамические перегрузки (преимущественно в не физиологичных позах), воздействие постоянной вибрации и другие чрезмерные повседневные физические нагрузки; малоподвижный образ жизни; мышечная гипотрофия [54,81]. Все эти условия могут приводить к развитию как острой, так и хронической боли в спине.

Было доказано, что избыточная масса тела может многократно увеличивать нагрузку на опорно-двигательную систему организма человека, при увеличении на одну единицу индекса массы тела выше нормального показателя приводит к увеличению нагрузки на пояснично-крестцовый отдел позвоночника до 40 кг [64,104].

Таким образом, принимая во внимание распространённость различных факторов ССР, необходимо понимание возможности развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ДДЗП, учитывая их индивидуальные особенности и прием препаратов (НПВП).

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время входят в число главных причин смерти в мире и в Российской Федерации [3,7,26,39-40,58,63,95,109,134,139]. В повышении риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ДДЗП, как и в общей популяции, имеют значение, как правило, традиционные факторы риска, которые могут быть немодифицируемыми (пол, возраст) и модифицируемыми (артериальная гипертензия, курение, сахарный диабет, ожирение, дислипидемия) [50,169]. Данные о частоте сердечно-сосудистой патологии и смертности у пациентов с ДДЗП в литературе не представлены.

В связи с тем, что у пациентов с ДДЗП исследования по изучению частоты и характера повреждения почек не проводились, то проанализированы данные литературы у пациентов с иным генезом боле в спине. Высокий риск возникновения хронической болезни почек имеется у пациентов со спондилоартритами не только из-за многолетнего системного воспаления, но из-за постоянного приема НПВП. В исследовании была показана высокая частота

встречаемости хронической болезни почек у пациентов со спондилоартритами, что является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых событий [167]. Взаимосвязь нарушения почечной функции и коронарного атеросклеротического процесса, ремоделирования сердечной мышцы была подтверждена при аутопсии: при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², 45-59 мл/мин/1,73 м², 30-44 мл/мин/1,73 м² и выраженный атеросклероз коронарных артерий найден, соответственно, в 34%, 42%, 52% и 53% случаев [99]. Известно, что формирование атеросклеротического повреждения сосудов происходит почти у половины пациентов еще до терминальной стадии хронической болезни почек. На связь между поражением почек и кардиоваскулярными осложнениями впервые обратил внимание А. Lindner в 1974 году, когда отметил, что у пациентов, которые находятся на заместительной почечной терапии гемодиализом к смерти приводят заболевания, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов сердца [114]. Доказана связь между снижением СКФ и значимым атеросклеротическими изменениями коронарных артерий [44,124]. Результаты больших рандомизированных исследований демонстрируют, что со снижением СКФ наблюдается значимое увеличение риска неблагоприятного исхода, преимущественно от фатальных сердечно-сосудистых событий, а не от проявлений терминальной стадии хронической почечной недостаточности [176]. Это позволило рассматривать снижение СКФ в качестве одного из независимых факторов сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности от других причин в общей популяции.

В европейских и национальных рекомендациях по лечению артериальной гипертензии снижение СКФ ниже уровня 60 мл/мин/1,73 м² является одним из поражений органов-мишеней [18]. По данным объёмных рандомизированных исследований доказано, что СКФ ниже уровня 60 мл/мин/1,73 м² является примерной гранью, с достижением которой многократно увеличивается риск развития кардиоваскулярных событий и возможного летального исхода от других причин [163]. По рекомендациям Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) у людей со постоянным снижением СКФ ниже этой границы

имеет место развитие хронической болезни почек, даже при отсутствии других клинических, лабораторных и инструментальных изменений [112].

В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) продемонстрировано, что частота новых фатальных сердечно-сосудистых событий возрастала почти вдвое при третьей-четвертой стадиях ХБП [167]. В популяционном исследовании (The Hoorn Study) показано, что с каждым уменьшением СКФ на 5 мл/мин/1,73 м² риск развития фатальных кардиоваскулярных событий увеличивался на 26% [93]. В иных метаанализах представлено, что уменьшение СКФ с 90 до 60 мл/мин/1,73 м² прогнозировало 4х-кратное увеличение риска смерти от сердечно-сосудистых событий. Данная взаимосвязь между снижением СКФ и вероятностью летального исхода от сердечно-сосудистых причин не зависела от наличия сахарного диабета, присутствующих в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, липидного спектра сыворотки крови [53,68,116,128]. Российские авторы при изучении распространённости наличия факторов кардиоваскулярного риска и ХБП как диабетической, так и недиабетической этиологии вывели, что при прогрессировании атеросклеротического процесса частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивалась, а наличие ХБП (преимущественно 2-4 стадии) было высоким [23].

В настоящее время, по данным современных рекомендаций с целью выявления и разделения по стадиям ХБП необходимо рассчитывать СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (СКД-ЕPI), в которой используются простейшие параметры (пол, возраст, раса, креатинин сыворотки крови). Вычисление СКФ по данной формуле имеет более верный результаты в сравнении с другими формулами, сопоставимыми с данными, которые были получены при изучении клиренса ⁹⁹mTc-DTPA, даже при сохранной функциональной способности почек [111,165]. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола и ошибку, связанную с активацией канальцевой

секреции креатинина на поздних стадиях ХБП [27,76]. Доступность данного расчета неоспорима, так как множество расчетных калькуляторов широко представлено на электронных носителях. Кроме того, СКФ измеряется с использованием эндогенных (инулин) и экзогенных фильтрационных маркеров, может рассчитываться по клиренсу эндогенных маркеров фильтрации (креатинин) или по формулам, основанным на сывороточном уровне эндогенных маркеров (креатинин, цистатин С). Золотым стандартом считается измерение клиренса эндогенных и экзогенных маркеров фильтрации, но такие методы лабораторной диагностики дорогостоящие и трудноприменимы в практической медицине [76]. Расчет суточного клиренса креатинина (проба Реберга-Тареева) в настоящее время рекомендуется использовать в исключительных клинических ситуациях: беременность, крайние значения возраста, особенные антропометрические данные, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, поражение мышечного аппарата скелета, параплегия и тетраплегия, вегетарианское питание, быстро меняющаяся функция почек, перед различными медицинскими манипуляциями, требующих введения нефротоксичных препаратов.

Альбинурия является одним из основных маркеров прогрессирования патологии почек. У пациентов признаками прогрессирования нефропатии являются появление микро- и макроальбинурия на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и других заболеваний [129]. В дальнейшем, запускается каскад нарушений, который может приводить к прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний у этой группы пациентов [119,138]. В исследованиях доказано, что альбинурия является одним из факторов риска возникновения нарушения проходимости церебральных артерий, является предиктором стеноза коронарных артерий и увеличения риска ИБС (Ишемическая Болезнь Сердца) [18,49,104,123,163]. Альбинурия – это отдельный фактор сердечно-сосудистого риска [18,121,123,140,163].

Патологические изменения канальцев имеют значение в возникновении альбинурии. По данным исследований повреждение канальцевого аппарата

почек считается одним из негативных прогностических факторов поражения почек у пациентов с хронической сердечной недостаточностью [72]. По рекомендациям KDIGO нормальным уровнем альбуминурии считается значение альбумина/креатинин ниже 30 мг/г в разовой порции мочи [26,29,40], а уровень альбуминурии различают так: оптимальный - менее 10 мг/г, высоконормальная - 10-29 мг/г и высокая - 30-299 мг/г. В исследованиях обнаружено повышение сердечно-сосудистого риска уже при значениях в диапазоне 10-29 мг/г [38]. Согласно данным национальных рекомендаций по прогнозированию ССР с учетом функционального состояния почек «нормальным» уровнем альбуминурии считается до 17 мг/г у мужчин и до 5 мг/г у женщин. По европейским рекомендациям об артериальной гипертензии «нормальным» уровнем альбуминурии считается уровень до 22 мг/г у мужчин и до 31 мг/г у женщин [26,38,40]. Можно отметить, что наличие альбуминурия может характеризовать не только почечное повреждение, но и отражает возможное прогрессирование атеросклероза, и, как следствие, увеличения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Другим важным ранним маркером повреждения почек, а именно тубулоинтерстициальной ткани, считается α -1-микроглобулин. Это соединение представляет собой гликопротеид с молекулярной массой около 33 кДа. Производится белок преимущественно в печени и может находиться в различных жидкостях и тканях организма человека. При нормальной функции почек белок фильтруется в клубочках и всецело реабсорбируется в эпителии проксимальных канальцев. Повышение количества в моче α -1-микроглобулина может быть при тубулоинтерстициальном нефрите различной этиологии, диабетической нефропатии, отравлениях тяжелыми металлами и употреблении нефротоксических препаратов [96,131].

Исследование уровня органоспецифических ферментов в моче может помочь в определении локализации поражения почек [157]. Появление ферментов в моче может свидетельствовать о повреждении тубулоинтерстициального аппарата почек. Ферменты, которые могут появляться

в моче по разным причинам и различаться уровнем концентрации, могут отражать выраженность и уровень патологических изменений в канальцах почек. «Легкое» поражение канальцев почек может быть сопряжено с повышением концентрации ферментов щеточной каймы эпителия (ГГТП, щелочная фосфатаза и др.) [24,97]. Выделяют несколько механизмов появления ферментов в моче: одним из них является разрушение щеточной каймы тубулоинтерстициального аппарата почек, при этом выделяются содержащиеся в ней ферменты, такие как ГГТП, щелочная фосфатаза, лейцинаминопептидаза и т.д. [56]. Появление и повышение уровня в моче ГГТП может быть обнаружено при различных состояниях: остром почечном повреждении разнообразной этиологии, пиелонефрите, приеме нефротоксичных препаратов, отравлении солями тяжелых металлов, рентгеноконтрастной нефропатии [49,74]. Проводилось исследование у людей азиатской популяции среднего и пожилого возраста, при котором была обнаружена взаимосвязь между уровнем ГГТП в сыворотке крови и альбуминурией [107]. Кроме того, уровень ГГТП в моче может повышаться раньше выявления протеинурии и повышения уровня креатинина в крови [148].

На выраженное повреждение канальцевого аппарата, вплоть до некроза, указывает повышение активности цитозольных и митохондриальных ферментов [24,97]. На развитие более «тяжелых» повреждений указывает появление в моче ЛДГ, являющаяся цитозольным и митохондриальным ферментом [24,97]. При обратном всасывании лизосомотрофных веществ процесс сопряжен с эндоцитозом в клетках эпителия канальцев, по причине которого увеличивается активность лизосом и есть опасность развития «осмотической нефропатии», с отличительными чертами в виде вакуолизации и отека эпителия [102]. При таком процессе из лизосомальных клеток в канальцы, а затем и в мочу поступает большое количество ферментов, в том числе ЛДГ [82].

К группе риска сердечно-сосудистых событий на фоне приема НПВП, относятся пациенты с ИБС, в частности, которые перенесли инфаркт миокарда или страдающие сахарным диабетом. В исследовании Trelle S. было показано,

что применение ибупрофена увеличивает риск сердечно-сосудистого события в 2,26 раза, диклофенака – в 1,6 раза, эторикоксиба – в 1,53 раза [160].

Таким образом, у пациентов с ДДЗП имеется совокупность факторов риска развития ССЗ, а прием НПВП может приводить к повреждению почек, повышая, тем самым, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Для своевременного выявления этого фактора риска важным является обнаружение ранних маркеров почечного повреждения, к которым относятся экскреция альбумина и α -1-микроглобулин с мочой, другие ферменты мочи. В дальнейшем их выявление может иметь значение при выборе безопасного режима использования препаратов.

1.4. Дифференциальная диагностика и исследование уровня IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП

В настоящее время демонстрируется значение различных аутоантител, ассоциированных с риском развития, особенностями клинического течения и эффективностью терапии некоторых аутоиммунных заболеваний [63].

Биологическая функция CD74, также известного как антиген γ -цепи инвариантной цепи человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA class II γ -chain), заключается в его значении в собирательном процессе устройства второго класса главного комплекса гистосовместимости (MHC class II) и приостановлении преждевременного связывания пептидов с ним в фаголизосомах антигенпрезентирующих клеток [57,154]. Кроме того, CD74 выполняет функцию бактериального и интерлейкинового рецептора, принимающего участие в механизмах врождённого и приобретенного иммунитета, сохранении хронического воспаления, помимо этого включен во множественные внутриклеточные сигнальные пути. Внеклеточная часть антигена CD 74 является частью из тиреоглобулина I типа и класс II-ассоциированного пептида инвариантной цепи (class II-associated invariant chain peptide, CLIP). Аутоантитела IgG к антигену CD 74 при АС обладают высокой

аффинностью к внеклеточному домену CLIP, что вызывает активацию клеточных мишеней (NF-κB, стимуляция S-фазы клеточного цикла, повышение экспрессии антиапоптотического белка Bcl-XL) и выработке значительного количества провоспалительных цитокинов [118,137]. По данным литературы аутоантитела IgA к антигену CD74 могут быть одним из возможных иммунологических маркеров для диагностики аксиальных спондилоартритов [12].

Обращает на себя внимание, что у пациентов с остеоартритом коленных суставов значимо повышен уровень IL-6 и IL-10 в сыворотке крови по сравнению с лицами контрольной группы [98]. У пациентов с ревматоидным артритом уровень IL-6 превышает уровень данного цитокина у пациентов с болью в суставах другого генеза [85]. В некоторых исследованиях доказаны взаимосвязи между ИМТ и повышением уровня IL-6 при отсутствии других патологий [132]. Повышение ИМТ может являться фактором риска в развитии системного воспалительного процесса у пациентов с ДДЗП [164]. Воспалительные цитокины участвуют в патогенезе повреждения межпозвоночного диска. Показано, что клетки межпозвоночного диска способны самостоятельно выделять провоспалительные цитокины при отсутствии воспалительных клеток, тем самым иницируя воспалительный процесс. Дегенеративный процесс обусловлен высвобождением медиаторов воспаления, таких как простагландины класса E, оксид азота. Отмечено повышение уровней многих цитокинов (фактор некроза опухоли α, IL-1, IL-6, IL-17 и интерферон-γ) в межпозвоночных дисках, которые подвержены дегенеративным процессам [69,105,125,147,151,171]. В других исследованиях у пациентов с ДДЗП ранее в качестве провоспалительных маркеров изучались активность катепсина В и гиалуроновой кислоты в сыворотке крови [141,170]. Исследование аутоантител IgA к антигену CD74 у пациентов с ДДЗП ранее не проводилось.

1.5. Заключение

Актуальность проблемы хронической боли у пациентов с ДДЗП в настоящее время несомненна как в силу высокой распространенности среди населения, так и в силу наносимого социально-экономического урона. Большой интерес представляет собой поражение почек у пациентов с ДДЗП и болевым синдромом, так как этот аспект до сих пор остается не до конца изученным. Поскольку пациенты принимают НПВП, причем значительная часть пациентов принимает их бесконтрольно, имеется высокий риск поражения почек, а также сопряженный с этим высокий риск сердечно-сосудистых осложнений.

Не исключена роль системного воспаления в развитии почечной патологии у пациентов с ДДЗП, что требует дальнейшего детального изучения. Исследований, анализирующих клинико-функциональные взаимосвязи поражения почек у пациентов с ДДЗП и болевым синдромом, недостаточно. Поэтому особый интерес представляет изучение ранних маркеров повреждения клубочкового и канальцевого аппарата почек, что позволит помочь в разработке индивидуальных подходов в ранней диагностике и профилактике повреждения почек у пациентов с ДДЗП.

У пациентов с ДДЗП изучение уровня IgA к CD74 имеет несомненный интерес по нескольким причинам: во-первых, изучение уровня данных антител у пациентов с такой патологией ранее не проводилось; во-вторых, изучение антител IgA к CD74 может стать один из критериев дифференциальной диагностики других возможных причин болевого синдрома в спине.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Методы исследования

2.1.1. Клиническая характеристика обследованных пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и лиц группы сравнения

Исследование включало в себя три этапа. Во время первого этапа проводилась оценка критериев включения и исключения у 204 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, которые находились на обследовании и лечении в неврологическом отделении ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова с 2016 по 2018 гг.

Критериями включения пациентов в исследования являлись:

1. Возраст от 18 лет до 65 лет.
2. Подписанное информированное согласие больного на участие в исследовании.
3. Пациенты с ДДЗП, соответствующие кодам МКБ-Х пересмотра М51.1, принимающие НПВП в различных режимах.
4. Пациенты, госпитализированные в стационар, с интенсивным болевым синдромом, не достигшие снижения боли на догоспитальном этапе (≥ 4 баллов по шкале оценки ВАШ).

Критериями исключения являлись:

1. Заболевания, которые могут вызывать вторичное поражение почек различного генеза (подагра, системные васкулиты, амилоидоз, множественная миелома и др.).
2. Тяжелая артериальная гипертензия (артериальная гипертензия III стадии), при которой контроля артериального давления (АД) не удается добиться при применении комбинации из трех антигипертензивных препаратов (АГП), обязательно включающей диуретик, и немедикаментозных методов лечения

(ограничение потребления поваренной соли, дозированные физические нагрузки).

3. Заболевания позвоночника врожденного или приобретенного характера (остеохондропатии, асептические некрозы костей и др.) за исключением стигм дисплазии соединительной ткани, выраженных слабо (сколиоз I-II ст. и др.).
4. Спондилоартриты, включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и другие ревматологические заболевания, требующие приема НПВП.
5. Урологические заболевания (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аденома предстательной железы, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, рефлюкс-нефропатии).
6. Инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатит В, С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез и др.)
7. Иные хронические заболевания в стадии обострения (панкреатит, холецистит и т.п.).
8. Прием анальгетиков, глюкокортикоидов.

При обследовании 204 больных ДДЗП выявлены следующие критерии исключения:

у 20 (9,7%) пациентов – были обнаружены различные патологии почек и мочевыводящих путей в виде хронического пиелонефрита, мочекаменной болезни, врожденных аномалий развития, поликистоза, цистита;

у 15 (7,3%) обследованных пациентов выявлена неконтролируемая артериальная гипертензии III стадии;

у 15 (7,3%) пациентов выявлены заболевания, вызывающие поражение почек (ревматоидный артрит, системная склеродермия, подагра).

Во второй этап исследования включены 154 пациента с ДДЗП, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. Группу контроля представили здоровые лица – 40 человек, не принимавшие НПВП в течение последнего года.

На третьем этапе исследования проведена оценка частоты встречаемости и характера повреждения почек у 90 пациентов с ДДЗП через три месяца от начала

исследования в зависимости от режима приема НПВП (редкий или частный); кроме того, с учетом полученных данных, по результатам обследования наблюдали за 40 пациентами с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника через три месяца от начала исследования вне зависимости от режима приема НПВП для изучения за частоты встречаемости и характера повреждения почек.

Все пациенты и здоровые лица подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России.

2.1.2. Общеклиническое обследование пациентов

Больным и лицам группы контроля были выполнены исследования: объективное обследование больного, измерение роста, массы тела, расчет индекса массы тела. Произведен подсчет частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерение артериального давления (систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД)) с расчетом среднего АД. Общий анализ крови с подсчетом числа тромбоцитов и определением СОЭ; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови: общий белок, альбумин, аланинаминотрансферазы, АСТ, мочевины, креатинин, холестерин, мочевиная кислота, фосфор, кальций, глюкоза, ГГТП, ЛДГ.

2.1.3. Методы определения активности и особенностей течения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника, проводимой терапии

Для оценки активности при любой форме заболевания позвоночника врачом и пациентом, для оценки боли за неделю, предшествовавшую обследованию, использовали ВАШ [64].

Для оценки эффективности лечения оценивали возможное улучшение общей оценки активности пациентом, общей оценки активности заболевания врачом, общей боли, оцениваемых с применением числовых аналоговых шкал;

Оценивали функциональную способность пациента с применением подсчета Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index – BASFI [62] и увеличения модифицированного теста Шобера (входит в оценку подвижности позвоночника the Bath Ankylosing Spondylitis Methrology Index – BASMI [100-101]). В связи с отсутствием шкал изучения функции позвоночника у пациентов с ДДЗП в исследовании были использованы валидированные шкалы для пациентов с анкилозирующим спондилитом.

Для оценки приема НПВП использовался индекс потребления НПВП (индекса ASAS). Формула для расчета индекса ASAS НПВП потребление:

Индекс потребления НПВП = (НПВП эквивалентный результат) X (число дней приема НПВП за интересующий период) X (число дней в неделю приема НПВП) / интересующий период времени.

2.1.4. Характеристика проводимой терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Для лечения болевого синдрома у пациентов с ДДЗП главной целью является улучшение и сохранение качества жизни. В связи с этим препаратами выбора являются НПВП. Характеристика проводимой терапии у пациентов с ДДЗП распределилась следующим образом. Все 154 (100%) пациента принимали неселективные НПВП; 72 (46,7 %) пациента принимали различные препараты, не придерживаясь определенного препарата (один день – одно средство, следующий день другое и т.д.); 82 (53,2 %) пациента принимали один препарат для купирования болевого синдрома: диклофенак - 19 (12,3 %) пациентов, ибупрофен - 2 (1,3 %) пациента, мелоксикам – 8 (5,2%) пациентов, кеторолак – 25 (16,2 %) пациентов, нимесулид – 15 (9,7%) пациентов.

У пациентов с ДДЗП препараты применяются при наличии болевого синдрома. Режимы назначения НПВП при ДДЗП могут варьироваться. Нередко пациенты принимают препараты «по требованию»: или курсом в течение нескольких дней, или на постоянной основе.

В третий этап наблюдения были включены пациенты с ДДЗП, которые были согласны на продолжение участия в исследовании. При этом выделены две группы пациентов: первая группа – пациенты принимали НПВП четыре и более раз в неделю, вторая группа – пациенты принимали препараты менее четырех раз в неделю. Коррекция лечения данным пациентам проводилась врачами по месту жительства или врачами стационара без вмешательства исследователя.

2.1.5. Методы изучения состояние тубулоинтерстиция почек

Для исследования канальцевой функции почек у пациентов ДДЗП исследовали уровень экскреции альбумина с мочой иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактивов фирмы «APTEC Diagnostics» (Бельгия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария). Произведен расчет соотношения альбумин/креатинин (Ал/Креа) утренней порции мочи с расчетом на 1 г креатинина (Креа) мочи. Уровень креатинина мочи определяли кинетическим методом Яффе с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС» (Россия) на автоматическом анализаторе BM/Hitachi 912 Analyzer. При расчете соотношения Ал/Креа мочи нормальным значением считали менее 30 мг/г (или менее 3 мг/ммоль), высокой экскрецию альбумина с мочой считали при Ал/Кр мочи от 30 до 300 мг/г (от 3 до 30 мг/ммоль) [26].

Изучали уровень мочевой экскреции α -1-микроглобулина для оценки степени повреждения канальцевой функции почек, который представляет собой низкомолекулярный белок, фильтрующийся клубочками и реабсорбирующийся в проксимальном отделе канальцев. Количественную оценку экскреции в моче уровня α -1-микроглобулина выполняли иммунотурбодиметрическим методом с помощью автоматического анализатора BM/Hitachi 912 Analyzer (Roche,

Швейцария) и реактивов компании «АРТЕС Diagnostics» (Бельгия) с последующим расчетом соотношения α -1-микроглобулин/креатинин (α -1-Мг/Креа на 1 г креатинина мочи).

Исследовали уровень ферментурии ЛДГ и ГГТП с расчетом в моче соотношений ЛДГ/Креатинин (ЛДГ/Креа) и ГГТП/Креатинин (ГГТП/Креа) на 1 г креатинина мочи. ЛДГ и ГГТ определяли в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе ВМ/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) с реагентами компании «Диакон-ДС» (Россия).

2.1.6. Определение скорости клубочковой фильтрации

Использовался расчетный метод для определения СКФ. Данный метод расчета прост в использовании, валидирован и соотносится со значением референтных методов определения. СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Данная формула позволяет получить наиболее точное представление о состоянии функции почек СКФ выше уровня 60 мл/мин/1,73м², не зависит от вида исследования и подгруппы (возраст, пол, ИМТ, наличие сахарного диабета) [88]. Рассчитывали СКФ с помощью уравнения СКД-ЕРІ для представителей европейской расы.

2.1.7. Методы изучения сердечно-сосудистого риска у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

АГ была выявлена у 78 (51%) пациентов с ДДЗП. 48 (61,5%) из них принимали антигипертензивные препараты. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы принимали 28 (55%) пациентов, 22 (45%) пациента принимали препараты других групп: β -блокаторы - 12 (24,4%), антагонисты кальция – 3 (6,1 %), комбинация β -блокатора и диуретика – 5 (10,2 %), комбинация антагониста кальция и диуретика – 2 (4,0%) пациента.

Пациентам с ДДЗП проведена оценка традиционных факторов кардиоваскулярного риска, выполнено вычисление 10-летнего фатального коронарного риска по шкале SCORE [37].

Кроме шкалы SCORE для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий использовали шкалу QRISK2 [67]. Исследуемые параметры в данной шкале включают статус курения, этническую принадлежность, систолическое артериальное давление, данные по соотношению общей концентрации холестерина и липопротеинов высокой плотности, индекс массы тела, семейный анамнез ИБС у лиц в возрасте менее 60 лет, наличие ХБП, фибрилляции предсердий, терапии артериальной гипертензии и артериального давления.

2.1.8. Изучение изменений состояния почек у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты в различных режимах (динамическое наблюдение)

В литературе данные о динамическом наблюдении за пациентами с ДДЗП, принимающие НПВП, не представлены. Не выяснены факторы, оказывающие влияние на повышение уровня маркеров почечного повреждения. Кроме того, остается под вопросом, что оказывает значительное влияние на состояние клубочкового и канальцевого аппарата почек при приеме НПВП. Может ли улучшение функционального статуса пациента на фоне лечения приводить к улучшению почечной функции. С этой целью было проведено динамическое наблюдение, в которое были включены пациенты с ДДЗП, принимающие НПВП. Лечение данным пациентам проводилось без вмешательства исследователя. Задачей динамического наблюдения явилось исследование особенностей изменения состояния почек у пациентов, которые получали НПВП в течение трех месяцев наблюдения.

В этап активного госпитального лечения, который завершился повторным лабораторно-клиническим обследованием, вошли пациенты, которые были

согласны на продолжение участия в исследовании. Добровольно отказались от дальнейшего участия в исследовании 64 (41,5%) пациента, в связи с чем лабораторно-клинический сбор данных им не проводили. В данном этапе исследования приняли участие 90 пациентов с ДДЗП (диагноз был установлен в стационаре врачом-неврологом). Среди пациентов было 39 (43,3%) мужчин и 51 (56,7%) женщина.

2.2. Методы статистической обработки материала

Статистическую обработку данных выполняли с применением методов описательной статистики, характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Характер распределения считали нормальным при значении $p > 0,05$. Использовали параметрические методы статистики:

- для сравнения двух независимых групп – t-тест для независимых выборок;
- для сравнения результатов первоначального и повторного обследования – парный t-тест.

Использовали непараметрические статистические методы при распределении данных, отличном от нормального, а именно такие критерии как:

- критерий Манна – Уитни;
- критерий Вальда – Вольфовица;
- критерий χ^2 ;
- критерий Уилкоксона;

При сравнении более чем двух независимых группировок применяли методы дисперсионного анализа: ранговый анализ вариаций по Краскелу – Уоллису для данных с распределением, отличным от нормального; Различия между показателями считали значимыми при $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязи между отдельными показателями использовали корреляционный анализ (непараметрических методов – Спирмена, Кендалла –

коэффициентов корреляции). Коэффициент корреляции считался значимым при $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязей нескольких признаков применяли методы регрессионного анализа (простая или множественная линейная или логистическая регрессии) [35]. Для признаков с распределением, отличным от нормального, результаты представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – соответственно первый и третий квартили [35].

Статистическая обработка осуществлялась с использованием программ Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corp., США) и Statistica Graph Pad Prism.

2.3. Исследование антител IGA к CD74 у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

2.3.1. Методы иммуногистохимического анализа у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Пациентам проводилось исследование показателей иммуноглобулина А к CD74 (проточная цитофлуориметрия, XN-2000, Sysmex, Япония), который выполнялся в лаборатории Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (заведующий лабораторией С.В. Лапин).

2.3.2. Результаты исследования антител IGA к CD74 у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Из обследованных пациентов с ДДЗП была случайным образом выбрана подгруппа из 40 больных, у которых вместе с оценкой выраженности воспалительного процесса (уровень СРБ и СОЭ), было проведено изучение

уровня IgA к CD74 в сыворотке крови. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП с исследованным уровнем IgA к CD74

Характеристики	Пациенты с ДДЗП, n = 40 Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	53,0 [40,0; 59,0]
Длительность боли в спине, лет	5,0 [2,0; 18,0]
СРБ, мг/мл	3,0 [2,4; 6,5]
СОЭ, мм/ч	7,0 [2,0; 9,0]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	6,69 [4,5; 13,6]

У обследованных пациентов с ДДЗП уровень IgA к CD74 в пределах референсных значений установлен у 28 (70%) больных, а у 12 (30%) пациентов концентрация превышала пороговое значение. Проведено изучение взаимосвязей между уровнем IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП и возрастом, длительностью боли в спине, СОЭ и уровнем СРБ. Результаты приведены в таблице 2.

Таблица 2 – Взаимосвязи между уровнем IgA к CD74 и клинико-лабораторными показателями пациентов с ДДЗП

Признак	Уровень IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП, n = 40	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Возраст, лет	-0,04	0,80
СОЭ, мм/ч	0,17	0,30
СРБ, мг/мл	0,24	0,14
Длительность боли в спине, лет	0,16	0,33

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена, $p \geq 0,05$ для между показателями

Достоверных взаимосвязей между концентрацией IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП и возрастом, длительностью боли в спине, уровнем СОЭ и СРБ не выявлено. Однако, с учетом полученных данных, зависимости уровня IgA к CD74 и уровня СРБ, и обратной зависимости от возраста был проведен более тщательный анализ у лиц молодого возраста. Выделены две подгруппы

обследованных пациентов с ДДЗП в зависимости от начала болевого синдрома в спине: пациенты с дебютом боли в спине в возрасте до 45 лет и старше 45 лет. Результаты клинико-лабораторного исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП с различным возрастом дебюта боли в спине

Параметры	Пациенты с дебютом боли <45 лет, n = 26 Me [Q25; Q75]	Пациенты с дебютом боли ≥ 45 лет, n = 14 Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	45,0 [36,0; 54,0]	56,0 [54,0; 60,0]*
Длительность боли в спине, лет	4,5 [3,0; 5,0]	10,0 [2,0; 20,0]*
СРБ, мг/мл	3,2 [2,5; 6,0]	3,0 [2,4; 5,0]
СОЭ, мм/ч	6,0 [2,0; 10,0]	7,0 [3,5; 8,0]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	9,5 [4,5; 14,0]	6,26 [4,5; 10,1]

Примечание: достоверность различий между показателями в группах пациентов с ДДЗП, различия между группами достоверны * - $p < 0,05$.

Пациенты с дебютом болевого синдрома до 45 лет имели меньший стаж боли в спине ($p = 0,0028$), но при этом у более молодых пациентов выявлена тенденция с более высокому уровню ($p = 0,078$) IgA к CD74.

Проведен анализ встречаемости повышенного уровня IgA к CD74. Результат проведенного анализа представлен в таблице 4. Отмечена тенденция к повышению частоты встречаемости повышенного уровня IgA к CD74 в крови у пациентов с дебютом боли в возрасте младше 45 лет.

Таблица 4 – Частота встречаемости повышения уровня IgA к CD74 у пациентов с началом болевого синдрома спине в дебюте < 45 лет и ≥ 45 лет

Параметр	Пациенты с дебютом боли < 45 лет, n = 26		Пациенты с дебютом боли ≥ 45 лет, n = 14	
	n	%	n	%
Уровень IgA к CD74 ниже порогового значения	16	61,5%	12	85,7%
Уровень IgA к CD74 выше порогового значения	10	38,5%	2	14,3%

Примечание: χ^2 с поправкой Йетса= 1.512, точный критерий Фишера $p = 0.15704$

Выделены две подгруппы обследованных пациентов с ДДЗП в зависимости от возраста: пациенты старше 50 лет и младше 50 лет. Результаты клинико-лабораторного исследования представлены в таблице 5. У пациентов двух групп не было существенных различий по длительности боли в спине и уровню воспалительных маркеров в крови.

Таблица 5 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП

Параметры	Пациенты с ДДЗП ≥ 50 лет, n = 23 Me [Q25; Q75]	Пациенты с ДДЗП < 50 лет, n = 17 Me [Q25; Q75]
Возраст, года	55,0 [54,0; 59,0]	38,0 [32,0; 43,5] *
Длительность боли в спине, года	5,0 [4,0; 20,0]	4,5 [1,0; 18,0]
СРБ, мг/мл	3,0 [2,4; 6,0]	4,0 [2,0; 6,7]
СОЭ, мм/ч	7,0 [2,4; 9,0]	5,0 [2,0; 9,0]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	6,9 [4,0; 20,0]	6,9 [1,0; 18,0]

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП достоверны
* - $p < 0,05$.

Был проведен анализ встречаемости повышения порогового значения концентрации IgA к CD74 у пациентов младше и старше 50 лет. Результат проведенного анализа представлен в таблице 6.

Таблица 6 – Частота встречаемости повышения уровня IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП < 50 лет и ≥ 50 лет

Параметр	Пациенты с ДДЗП <50 лет, n = 17		Пациенты с ДДЗП ≥ 50 лет, n = 23	
	n	%	n	%
Уровень IgA к CD74 ниже порогового значения	12	78,0%	17	73,9%
Уровень IgA к CD74 выше порогового значения	4	22,0%	6	26,1%

Примечание: χ^2 с поправкой Йетса= 0.939, точный критерий Фишера $p=0.088$

Данных за увеличение частоты встречаемости концентрацией IgA к CD74 выше порогового значения у пациентов старше 50-ти лет не получено (результаты представлены в таблице 6).

Проведено сравнение уровня IgA к CD74 в крови у мужчин и женщин с ДДЗП. Результаты представлены в таблице 7. Достоверных различий в уровне IgA к CD74 в крови у пациентов разного пола не получено.

Таблица 7 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП разного пола

Признак	Пациенты с ДДЗП, n = 40 Me [Q25;Q75]	
	Мужчины, n = 15	Женщины, n = 25
Возврат, года	55,0 [40,0; 53,5]	49,0 [38,5; 54,0]
Длительность боли в спине, года	4.0 [0.4; 10.0]	7.5 [4.0; 19.0]
СРБ, мг/мл	5,0 [3,0; 12,0]*	3,0 [1,8; 5,0]
СОЭ, мм/ч	2,0 [2,0; 5,0]*	7,0 [5,0; 10,0]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	10,1 [5,8; 16,5]	6,1 [4,2; 12,2]

Примечание: Различия между показателями достоверны, * - $p < 0,05$.

Проведено исследование частоты встречаемости повышения порогового значения уровня IgA к CD74 у мужчин и женщин. Результат проведенного анализа представлен в таблице 8.

Таблица 8 – Частота встречаемости повышения уровня IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП в зависимости от пола

Параметр	Пациенты с ДДЗП (мужчины), n = 15		Пациенты с ДДЗП (женщины), n = 25	
	n	%	n	%
Уровень IgA к CD74 ниже порогового значения	10	66,6 %	19	76 %
Уровень IgA к CD74 выше порогового значения	5	33,4 %	6	24 %

χ^2 с поправкой Йетса= 0.075, точный критерий Фишера $p = 0.72$

У мужчин чаще встречается повышение уровня порогового значения IgA к CD74, поэтому проведено исследование взаимосвязей между уровнем IgA к CD74 и возрастом, длительностью боли в спине, уровнем СОЭ и СРБ. Результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Взаимосвязь между уровнем IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП мужского пола и различными клинико-лабораторными признаками

Признак	Уровень IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП мужского пола, n = 15	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Возврат, лет	- 0,50	0,02*
СОЭ, мм/ч	0,0	1,0
СРБ, мг/мл	0,57	0,03*
Длительность боли в спине, лет	0,37	0,16

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, * - $p < 0,05$

Проведено исследование взаимосвязей между уровнем IgA к CD74 и возрастом, длительностью боли в спине, уровнем СОЭ и СРБ у пациентов женского пола, результат представлен в таблице 10.

Таблица 10 – Взаимосвязь между уровнем IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП женского пола и различными клинико-лабораторными признаками

Признак	Уровень IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП женского пола, n = 25	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Возврат, лет	0,14	0,52
Длительность боли в спине, лет	0,32	0,12
СРБ, мг/мл	0,03	0,90
СОЭ, мм/ч	0,07	0,74

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, * - $p < 0,05$

Таким образом, превышение порогового уровня аутоантител IgA к CD74 чаще встречалось у мужчин, чем у женщин. При этом у мужчин с ДДЗП с повышенным уровнем аутоантител IgA к CD74 установлен и более высокий уровень СРБ, чем у мужчин с ДДЗП и уровнем аутоантител IgA к CD74 ниже порогового значения. Полученные данные заставляют задуматься о причинах такого сочетания у пациентов с ДДЗП, характере и особенностях патологического процесса у этой когорты пациентов и о целесообразности проведения дополнительного специального обследования для исключения или

подтверждения у них наличия СпА. Не исключено, что у части этих пациентов не был диагностирован СпА, а пациенты наблюдались и получали лечение по поводу ДДЗП. К сожалению, до настоящего времени актуальной проблемой остается достаточно поздняя диагностика СпА, а пациенты длительное время наблюдаются именно с диагнозом ДДЗП. В рамках проводимого исследования такой возможности дополнительного обследования пациентов не было. В связи с этим необходима тщательная дифференциальная диагностика и наблюдение, особенно у лиц более молодого возраста, так как такие пациенты [126] могут иметь более длительные болевые синдромы и относительно худшие прогнозы развития заболевания, чем пациенты более старшего возраста.

2.4 Объем проведенных исследований

Количество выполненных исследований и число обследованных больных представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Объем выполненных специальных исследований

Метод исследования	Число обследованных лиц	Число исследований
Проведение визуально-аналоговой шкалы боли	142	201
Исследование канальцевой дисфункции	154	265
Исследование альбуминурии	154	265
Исследование скорости клубочковой фильтрации	154	265
Исследование уровня IgA к CD74	40	40

ГЛАВА 3. СКОРОСТЬ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА, ПРИНИМАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

По своим клинико-лабораторным параметрам пациентов с ДДЗП и лица группы контроля были сопоставимы. Результаты представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля

Параметры	Пациенты с ДДЗП, n = 154 Me [Q25;Q75]	Группа контроля, n = 40 Me [Q25;Q75]
Возраст, лет	50,0 [38,0; 58,0]	51,0 [45,0; 55,0]
САД; мм рт ст.	120 [120;130]	120 [120; 125]
Среднее АД; мм рт ст.	93,3 [93,3; 100,0]	92,0 [91,2; 100,0]
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,9; 31,2]	24,1 [24,1; 30,8]
Холестерин, ммоль/л	5,6 [4,8; 6,2]	5,1 [4,6; 5,8]

Примечание: $p \geq 0,05$ для между показателями

Выполнено исследование СКФ (СКД-ЕРІ) у пациентов со ДДЗП и у лиц группы контроля. Уровень СКФ у больных ДДЗП равен 77,0 [67,0; 87,0] мл/мин/1,73м², у лиц группы контроля уровень СКФ равен 77,5 [66,8; 90,0] мл/мин/1,73 м², $p \geq 0,05$.

Наличие снижение СКФ менее 90 мл/мин/1,73м² у 121 (78,5%) больного с ДДЗП; снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м² выявлено у 26 (17%) пациентов с ДДЗП. Частота встречаемости различного уровня СКФ у пациентов с ДДЗП представлена на рисунке 1.

У большинства пациентов (61,6%) СКФ была в диапазоне 89 – 60 мл/мин/1,73 м², однако у 15,1 % пациентов СКФ была в диапазоне 59 – 45 мл/мин/1,73 м², при этом у 1,9% больных СКФ находилась в диапазоне 44 – 30 мл/мин /1,73 м².

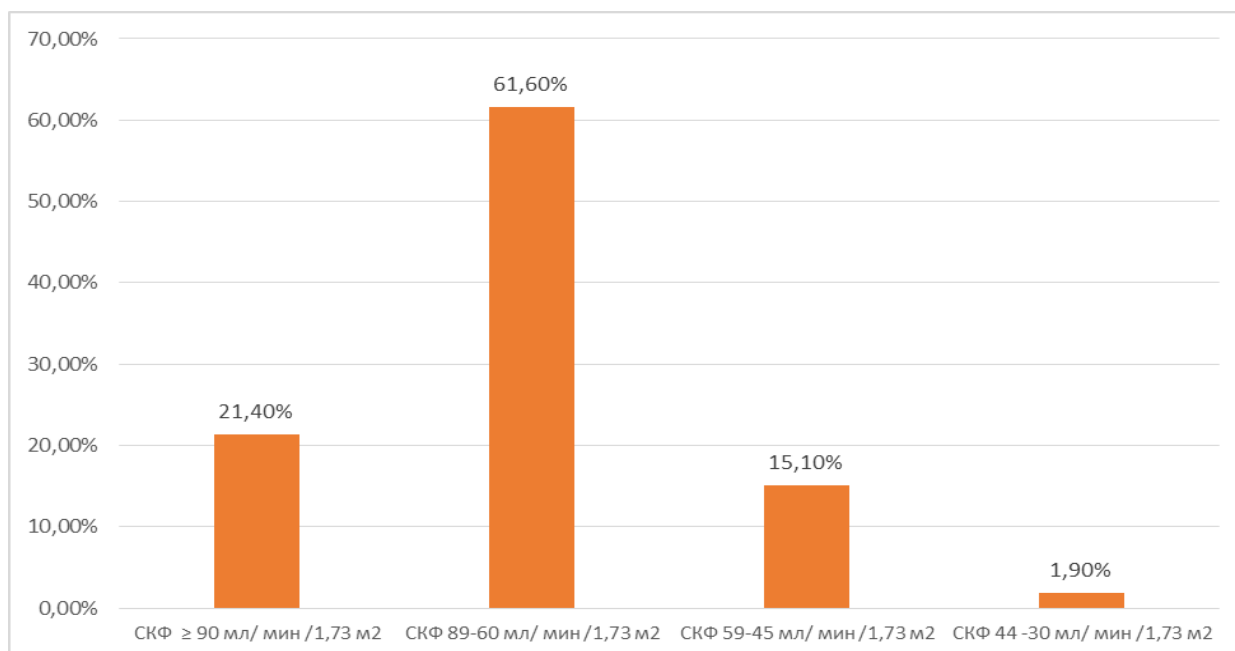


Рисунок 1 – Встречаемость различной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП

Проведено сравнительное изучение СКФ у больных ДДЗП и лиц группы контроля в зависимости от пола. Обследуемые больные и лица группы контроля были сопоставимы с лицами группы сравнения по возрасту, величине АД. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Клинико-лабораторная характеристика и СКФ у пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля в зависимости от пола

Параметры	Мужчины		Женщины	
	Пациенты с ДДЗП, n = 66 Me[Q25;Q75]	Группа контроля, n = 10 Me [Q25;Q75]	Пациенты с ДДЗП, n = 88 Me[Q25;Q75]	Группа контроля, n = 30 Me [Q25;Q75]
Возраст, лет	51,0 [34,0; 58,0]	47,0 [38,0; 54,0]	49,0 [40,5; 57,0]	52,0 [42,0; 55,0]
ИМТ, кг/м ²	25,0 [23,5; 29,4]*	23,0 [20,8; 24,0]	27,8 [23,8; 32,0]	26,7 [24,9; 31,0]
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84,0 [72,0; 92,0]	88,0 [78,0; 109,2]	72,0 [61,0; 82,0]*	75,0 [66,0; 89,0]

Примечание: Полученные значения при сравнении групп пациентов с ДДЗП и контролем достоверны * - p < 0,05

При выполнении попарного сравнения внутри групп была выявлена меньшая СКФ у женщин с ДДЗП, в сравнении уровней СКФ у лиц группы контроля ($p = 0,03$). У мужчин с ДДЗП индекс массы тел был больше, чем у лиц группы сравнения ($p = 0,02$).

Проведено сравнительное изучение уровня СКФ у пациентов с ДДЗП и у лиц группы контроля учитывая возраст. Пациенты были условно разделены на подгруппы: первая группа - больные ДДЗП в возрасте до 50 лет, вторая группа – пациенты старше 50 лет. Для каждой группы больных выделили лиц группы контроля соответствующего возраста. Больные были сопоставимы с лицами группы контроля по полу, величине АД. Результаты исследования представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля в зависимости от возраста

Признак	Возраст < 50 лет		Возраст \geq 50 лет	
	Пациенты с ДДЗП, n=77	Группа контроля, n=14	Пациенты с ДДЗП, n=77	Группа контроля, n=26
Наличие факторов сердечно-сосудистого риска				
ИМТ, кг/м ²	25,0 [22,8; 28,7]	24,9 [21,0; 26,5]	29,6 [28,8; 33,8]#	28,2 [24,2; 31,0]
Холестерин, ммоль/л	5,25 [4,5; 6,0]	4,0 [4,2; 4,7]	6,0 [3,3; 6,6]#	5,6 [5,1; 5,9]
СКФ				
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83,5 [73,0; 91,5]*	94,6 [88,4 ;105,3]	67,5 [57,0; 79,0]#	70,0 [64,6 ;77,4]

Примечание: достоверность различий показателей при попарном сравнении групп больных ДДЗП и лицами контроля достоверны * - $p < 0,05$; достоверность различий между показателями при сравнении групп пациентов с ДДЗП <50 лет и ≥ 50 лет, # - $p < 0,05$

У пациентов с ДДЗП и у лиц группы контроля старше 50 лет факторы сердечно-сосудистого риска (ИМТ, холестерин в сыворотке крови) и СКФ не различались. У пациентов с ДДЗП моложе 50 лет выявлено достоверное

снижение СКФ в сравнении лицами группы контроля ($p = 0,003$). У пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, старше 50 лет, по результатам сравнения с пациентами младше 50-ти лет более выражены факторы сердечно-сосудистого риска: больше ИМТ ($p = 0,0005$), выше уровень холестерина в сыворотке крови ($p = 0,0002$).

Проведено исследование частоты встречаемости некоторых факторов сердечно-сосудистого риска (повышенный ИМТ и наличие артериальной гипертензии). Результаты исследования представлены в таблицах 15 и 16.

Таблица 15 – Частота встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля моложе 50 лет

Параметр	Пациенты с ДДЗП <50 лет, n = 77		Группа контроля <50 лет, n = 14	
	n	%	n	%
Наличие факторов ССС риска	44	57%	3	19 %
Отсутствие факторов СС-риска	33	43%	11	81%

Примечание: χ^2 с поправкой Йетса=4.705, точный критерий Фишера $p=0.0019$

Таблица 16 – Частота встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля старше 50 лет

Параметр	Пациенты с ДДЗП ≥ 50 лет, n = 77		Группа контроля ≥ 50 лет, n = 26	
	n	%	n	%
Наличие факторов ССС риска	46	61%	14	56 %
Отсутствие факторов СС-риска	31	39%	12	44%

Примечание: χ^2 с поправкой Йетса= 0.088, точный критерий Фишера $p= 0.649$

По результатам исследования факторы сердечно-сосудистого риска пациентов с ДДЗП моложе 50 лет встречаются чаще, чем у сверстников, не страдающих ДДЗП.

У пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля старше 50 лет при изучении частоты встречаемости некоторых факторов кардиоваскулярного риска значимых различий не выявлено.

Проведен анализ СКФ у больных ДДЗП и лиц группы контроля с учетом индекса массы тела. Пациенты и лица контроля были разделены на три условные подгруппы: первая – ИМТ до 25 кг/м², вторая – ИМТ от 25 до 29,9 кг/м², третья – ИМТ более 30 кг/м². Больные ДДЗП и лица группы контроля сопоставимы по возрасту, ИМТ, уровню АД. Результаты представлены в таблице 17.

Таблица 17 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и лиц группы в зависимости от индекса массы тела

Признак	ИМТ до 25кг/м ²		ИМТ 25–29,9кг/м ²		ИМТ > 30кг/м ²	
	Пациенты с ДДЗП, n=62	Группа контроля, n=14	Пациенты с ДДЗП, n=40	Группа контроля, n=15	Пациенты с ДДЗП, n=52	Группа контроля, n=11
Факторы сердечно-сосудистого риска						
ИМТ, кг/м ²	23,7 [21,8; 23,8]	23,2 [20,9; 24,0]	26,8 [25,7; 28,4]	26,5 [25,7; 27,5]	33,7 [31,4; 36,3] "	31,2 [31,0; 34,5]
Возраст, лет	46,0 [35,0; 56,0]	48,5 [38,0; 54,0]	42,0 [35,0; 54,0]#	50,0 [45,0; 53,0]	55,0 [50,6; 59,0]"	58,0 [54,6; 60,0]
АД Сред, мм рт. ст.	93,3 [86,6; 96,6]	93,3 [93,3; 96,6]	93,3 [90,0; 96,6]	93,3 [93,3; 100,0]	96,6 [93,3; 103,3]"	100,0 [93,3; 101,5]
Холестерин, ммоль/л	5,2 [4,5; 6,7]	4,7 [4,0; 5,1]	5,8 [5,2; 6,3]*#	5,0 [4,6; 5,5]	5,8 [5,3; 6,5]&	5,8 [5,4; 6,6]
СКФ						
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	82,0 [69,5; 89,5]	88,9 [69,0; 103,4]	82,0 [71,0; 91,0]	82,9 [66,4; 92,5]	67,0 [57,0; 76,0]"	70,0 [64,4; 5,2]

Примечание: различия между показателями больных ДДЗП и лиц группы контроля достоверны * - p < 0,05; различия между показателями больных ДДЗП в группах с ИМТ до 25кг/м² и ИМТ 25-29,9кг/м² достоверны # - p < 0,05; различия между показателями больных ДДЗП в группах с ИМТ > 30кг/м² и другими группами пациентов с ДДЗП достоверны " - p < 0,05; различия между показателями больных ДДЗП в группах с ИМТ > 30кг/м² с ИМТ до 25кг/м² достоверны & - p < 0,05;

У больных ДДЗП с ИМТ 25-29,9 кг/м² уровень холестерина более высокий, чем у лиц группы контроля; Пациенты с ИМТ 25-29,9 кг/м² были моложе, но имели более высокий уровень холестерина в крови, чем пациенты с ИМТ до 25кг/м². СКФ у пациентов и у лиц группы контроля не различалась. У

пациентов с ДДЗП и с ИМТ > 30 кг/м² по сравнению с пациентами с меньшим ИМТ был более высокий уровень АД, меньше уровень СКФ, а сами пациенты были старше. Пациенты с ИМТ > 30 кг/м² имели более высокий уровень холестерина в крови, чем пациенты с ИМТ до 25 кг/м², но уровень холестерина не отличался от такового у пациентов с ИМТ 25-29,9 кг/м².

Проведен анализ СКФ у пациентов с ДДЗП с АГ. Результаты клинико-лабораторного исследования с изучением факторов сердечно-сосудистого риска и состоянием почечной функции представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Факторы сердечно-сосудистого риска и СКФ у пациентов с ДДЗП с учетом наличия АГ

Признак	Пациенты с ДДЗП	
	С АГ, n = 78	Без АГ, n = 76
Факторы сердечно-сосудистого риска		
Возраст; лет	55,0* [48,0; 60,0]	42,0 [33,0; 53,5]
ИМТ; кг/м ²	30,8* [23,9; 33,4]	24,5 [22,9; 27,7]
САД; мм рт. ст.	130* [120; 140]	120 [110; 120]
ДАД; мм рт. ст.	80 [80; 90]	80 [70; 80]
Среднее АД, мм рт. ст.	96,7* [93,3; 106,7]	93,3 [83,3; 93,3]
Холестерин; ммоль/л	5,8* [5,3; 6,3]	5,4 [4,5; 6,1]
СКФ		
СКФ; мл/мин/1,73м ²	72,0* [61,0; 83,0]	82,0 [69,0; 91,0]

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП достоверны * - p < 0,05.

Больные ДДЗП и АГ были старше, имели больший ИМТ, уровень холестерина в сыворотке крови, и меньше СКФ.

Хроническая болезнь почек является неблагоприятным фактором риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий. В связи с этим оценка СКФ у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, является важной научной и

практической задачей. Сведения о факторах сердечно-сосудистого риска и СКФ у пациентов ДДЗП показаны в таблице 19.

Таблица 19 – Факторы сердечно-сосудистого риска и СКФ у пациентов с ДДЗП

Признак	Пациенты с ДДЗП, n = 154 Me [Q25 ;Q75]
Факторы сердечно-сосудистого риска	
Возраст, лет	50,0 [38,0; 58,0]
САД, мм рт. ст.	120 [120;130]
ДАД, мм рт. ст.	80 [80; 80]
Среднее АД, мм рт. ст.	93,3 [93,3; 100,0]
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,9; 31,2]
Холестерин, ммоль/л	5,6 [4,8; 6,2]
СОЭ, мм/час	5,0 [2,0; 8,0]
SCORE, %	0,81 [0,1;2,7]
QRISK2,%	5.2 [1,3; 10,0]
Скорость клубочковой фильтрации	
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,0 [67,0; 87,0]

Проведен непараметрический корреляционный анализ, выявлены взаимосвязи между СКФ и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска (таблица 20).

Таблица 20 – Взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ДДЗП

Признак	СКФ (СКД-ЕPI)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Систолическое АД, мм рт. ст.	- 0,09	0,30
Диастолическое АД, мм рт. ст.	- 0,13	0,12
Среднее АД, мм рт. ст.	- 0,12	0,14
ИМТ, кг/м ²	- 0,34*	<0,001
Холестерин, ммоль/л	- 0,17*	0,045
СОЭ, мм/ч	- 0,25*	0,005
SCORE, %	- 0,32*	<0,001
QRISK2,%	- 0,29*	0,002

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, * - $p < 0,05$.

У пациентов с ДДЗП установлены взаимосвязи между СКФ (СКД-ЕРІ) и факторами сердечно-сосудистого риска (индексом массы тела, уровнем холестерина в сыворотке крови), величиной сердечно-сосудистого риска по шкалам SCORE и QRISK2, СОЭ.

С учетом ранее полученных данных проведен непараметрический корреляционный анализ для выявления взаимосвязей между СКФ и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у мужчин (таблица 21) и у женщин (таблица 22) с ДДЗП.

Таблица 21– Взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ДДЗП мужского пола

Признак	СКФ (СКД-ЕРІ)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
САД, мм рт. ст.	0,035	0,78
ДАД, мм рт. ст.	- 0,13	0,31
Среднее АД, мм рт. ст.	- 0,09	0,46
ИМТ, кг/м ²	- 0,28*	0,039
Холестерин, ммоль/л	- 0,18	0,15
СОЭ, мм/ч	- 0,02	0,89
SCORE, %	- 0,47*	<0,001
QRISK2,%	- 0,23	0,26

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, * - *p* <0,05

Таблица 22 – Взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ДДЗП женского пола

Признак	СКФ (СКД-ЕРІ)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
САД, мм рт. ст.	- 0,33*	0,0025
ДАД, мм рт. ст.	- 0,25*	0,025
Среднее АД, мм рт. ст.	- 0,29*	0,005
ИМТ, кг/м ²	- 0,27*	0,014
Холестерин, ммоль/л	- 0,19	0,076
СОЭ, мм/ч	- 0,18	0,11
SCORE, %	- 0,44*	<0,001
QRISK2,%	- 0,52*	<0,001

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, * - *p* <0,05

У пациентов с ДДЗП мужского пола установлены взаимосвязи между СКФ и индексом массы тела, величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

У пациентов с ДДЗП женского пола установлены взаимосвязи между СКФ и факторами сердечно-сосудистого риска (индексом массы тела, величиной АД), величиной сердечно-сосудистого риска по шкалам SCORE и QRISK2.

Принимая во внимание полученные данные о встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ДДЗП моложе 50-ти лет, проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязей с СКФ. Результаты исследования взаимосвязей между традиционными факторами сердечно-сосудистого и СКФ у пациентов с ДДЗП моложе 50-лет и старше 50-ти лет представлен в таблицах 23–24.

Таблица 23 – Взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ДДЗП моложе 50-лет

Признак	СКФ (СКД-ЕП)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
САД; мм рт ст.	0,01	0,94
ДАД; мм рт ст.	- 0,10	0,37
Среднее АД, мм рт. ст.	- 0,05	0,62
ИМТ, кг/м ²	- 0,15	0,23
Холестерин, ммоль/л	- 0,30*	0,008
СОЭ, мм/ч	- 0,17	0,15
SCORE, %	- 0,26*	0,025
QRISK2, %	- 0,19	0,27

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, * - $p < 0,05$

У пациентов с ДДЗП моложе 50-ти лет установлены взаимосвязи между СКФ и уровнем холестерина в крови, величиной кардиоваскулярного риска по шкале SCORE. Результаты представлены в таблице 24.

У пациентов с ДДЗП старше 50-ти лет установлены взаимосвязи между СКФ и индексом массы тела, величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Таблица 24 – Взаимосвязи между скоростью клубочковой фильтрации и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ДДЗП старше 50-ти лет

Признак	СКФ (СКД-ЕPI)	
	<i>r</i>	<i>p</i>
САД; мм рт ст.	0,18	0,12
ДАД; мм рт ст.	0,07	0,54
Среднее АД, мм рт. ст.	0,13	0,23
ИМТ, кг/м ²	- 0,278*	0,02
Холестерин, ммоль/л	0,22	0,059
СОЭ, мм/ч	- 0,21	0,77
SCORE, %	- 0,38*	<0,001
QRISK2, %	- 0,26	0,22

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, * - *p* <0,05.

Среди пациентов с ДДЗП были выделены две подгруппы в зависимости от уровня риска по шкале SCORE: пациенты с риском фатальных сердечно-сосудистых событий менее 5% и пациенты с риском фатальных сердечно-сосудистых событий более 5%. Результаты исследования представлены в таблице 25.

Таблица 25 – СКФ у пациентов с ДДЗП в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска

Признак	Пациенты с ДДЗП	
	SCORE менее 5%, n = 124	SCORE более 5%, n= 24
Факторы сердечно-сосудистого риска		
Возраст, лет	46,0 [36,0; 56,0]	50,0 [57,0; 63,0]*
Среднее АД; мм рт ст.	93,3 [90,0; 96,6]	98,3 [96,6; 106,6]*
ИМТ, кг/м ²	25,8 [23,8; 31,2]	28,0 [24,5; 31,1]
Скорость клубочковой фильтрации		
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,0 [67,0; 89,0]	72,0 [60,0; 83,0]*

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП достоверны * - *p* <0,05.

Пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений были закономерно старше (*p* = 0,001), имели выше уровень артериального давления (*p* = 0,001) и меньше СКФ (*p* = 0,045), чем пациенты с риском сердечно-сосудистых осложнений менее 5%.

Среди пациентов с ДДЗП курили 25 (16%) человек, а не курили 129 (84%) больных. В группе контроля курили 8 (20 %) человек.

Пациенты с ДДЗП по поводу боли в спине принимали НПВП. Для оценки длительности и эквивалентной дозы использовали индекс приема НПВП за 30 и 365 дней. Оценку функциональной активности заболевания проводили по шкалам ВАШ (пациент и врач), по индексам BASFI, модифицированному тесту Шобера и острофазовым показателям (СОЭ, СРБ). Функциональная характеристика пациентов с ДДЗП представлена в таблице 26.

Таблица 26 – Клинико-функциональная характеристика пациентов с ДДЗП

Параметры	Пациенты с ДДЗП, n = 154 Me [Q25; Q75]
Длительность заболевания, лет	5,0 [1,0; 10,0]
Возраст начала заболевания, лет	40 [29; 50]
Возраст постановки диагноза, лет	41 [31; 51]
ВАШ пациент	6,0 [6,0;8,0]
ВАШ врач	6,0 [5,0; 7,0]
Модифицированный тест, см	5,0 [4,0; 5,0]
BASFI, баллы	49,0 [41,0; 57,0]
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	16,0 [5,0; 50,0]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	4,2 [1,4; 20,0]
Длительность приема НПВП, дни	30,0 [14,0;181,0]
СРБ, мг/л	3,4 [2,1; 5,8]
СОЭ, мм/час	5,0 [3,0; 9,0]

Средняя продолжительность ДДЗП составила 5 лет с дебютом в молодом возрасте. При обращении в стационар пациенты имели выраженный болевой синдром и ограничение функциональной активности. Ассоциации между возрастом начала заболевания, возрастом установления диагноза и индексом приема НПВП за 30 и за 365 дней не выявлено.

Несмотря на тот факт, что пациенты были с ДДЗП, установлены взаимосвязи между острофазовыми показателями воспаления и индексом приёма НПВП за определенное количество времени: уровнем СРБ и значением индекса приема НПВП за 30 дней (r Спирмена = 0,28; p = 0,03), значением

индекса приёма НПВП за 365 дней ($r = 0,29$; $p = 0,02$), СОЭ и значением индекса приёма НПВП за 30 дней ($r = 0,25$; $p = 0,04$). Выявлены взаимосвязи между функциональной активностью пациентов BASFI и значением индекса приёма НПВП за 30 дней ($r = 0,23$; $p = 0,04$), значением индекса приёма НПВП за 365 дней ($r = 0,59$; $p = 0,04$). Эти взаимосвязи были слабой или средней выраженности, но, тем не менее, установлена ассоциация приема НПВП с уровнем острофазовых показателей, ассоциация функциональной активности пациентов с длительностью приема НПВП.

Проведен анализ приема НПВП в зависимости от выраженности восприятия болевого синдрома по шкале ВАШ: выделены группы пациентов с умеренным болевым синдромом (оценка по ВАШ от 4 до 7 баллов) и группа пациентов с выраженным болевым синдромом (оценка по ВАШ от 8 до 10 баллов). Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП с различной интенсивностью болевого синдрома

Признак	Пациенты с ДДЗП	
	Умеренный болевой синдром, n = 101	Выраженный болевой синдром, n = 38
Возраст, лет	45,0 [35,0; 56,0]	56,0 [48,0; 61,0] #
СРБ, мг/л	3,1[1,9; 5,0]	4,0 [2,0; 6,0]
СОЭ, мм/час	5,0 [3,0; 8,0]	6,0 [3,0; 11,0]
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	17,0 [3,8; 50,0]	21,6 [13,3; 53,0]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	4,2 [0,9; 16,4]	6,2 [3,5; 26,0]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	79,0 [68,0; 89,0]	68,0 [57,0;78,0]#

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП достоверны # - $p < 0,05$.

Пациенты с выраженным болевым синдромом были старше ($p = 0,0024$), чаще принимали НПВП в течение месяца и в течение года (по индексам приема НПВП за 30 и 365 дней), достоверных различий в приеме НПВП не получено (p

= 0,09), но наличие тенденции не вызывает сомнений. СКФ у таких пациентов была достоверно меньше, чем у пациентов с менее интенсивным болевым синдромом.

Проведено исследование скорости клубочковой фильтрации у пациентов с различной длительностью заболевания. Выделены три группы пациентов по длительности заболевания: первая - длительность заболевания до 5 лет, вторая - длительность заболевания от 5 до 10 лет, третья группа – длительность заболевания более 10 лет. Полученные результаты представлены в таблице 28.

Таблица 28 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП с различной длительностью течения заболевания

Признак	Пациенты с ДДЗП		
	1- 5 лет, n =70	5 – 10 лет, n = 34	Более 10 лет, n = 50
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Возраст, лет	42,0 [32,0; 55,0]	45,0 [35,0; 54,0]	57,0 '[49,0; 61,0]
ИМТ, кг/м ²	25,8 [23,9; 30,8]	24,9 [23,8; 29,4]	28,7 [23,9; 33,6]
САД; мм рт ст.	120 [120;130]	120 [120; 130]	120 [120; 135]
Среднее АД; мм рт ст.	93,3 [93,3; 103,3]	93,3 [86,6; 96,6]	93,3 [86,6; 96,6]
Холестерин, ммоль/л	5,5 [5,0; 6,2]	5,6 [4,6; 6,5]	5,9 [5,0; 6,7]
Прием НПВП			
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	12,8# [1,28; 28,2]	20,0 [2,8; 66,6]	27,4' [15,5; 70,5]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	1,9# [0,2; 6,6]	5,8 [3,7; 20,0]	13,1* [4,1; 49,3]
СКФ			
СКФ, мл/мин/1,73м ²	81,0 [67,0; 92,0]	80,5 [70,5; 87,0]	72,0'[63,0; 80,0]

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП с длительностью заболевания более 10-ти лет и другими группами достоверны ' - p <0,05; различия между показателями пациентов с ДДЗП с длительностью заболевания в группах 1-5 лет и 5-10 лет достоверны # - p <0,05

Пациенты, которые страдали заболеванием более 10 лет были старше, чаще принимали НПВП и имели наименьшую СКФ. Пациенты с длительностью

заболевания до 5-ти лет нуждались в меньшем приеме НПВП даже по сравнению с пациентами с длительностью заболевания 5-10 лет, при этом СКФ у них не различалась. Таким образом, с увеличением длительности заболевания потребность в НПВП постепенно возрастает, а СКФ снижается.

С целью выстраивания модели, описывающей действия определенных показателей функциональной активности позвоночника, воспаления, величины сердечно-сосудистого у пациентов на СКФ был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ данных. Результатом выполненного многофакторного линейного регрессионного анализа является построение уравнения вида:

$$Y = a + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n,$$

Где Y – является зависимым признаком (величина СКФ), $X_1, X_2 \dots X_n$ - независимые признаки, $\beta_1, \beta_2 \dots \beta_n$ - искомые коэффициенты регрессии, a – константа.

Для отбора признаков для включения в уравнение регрессии выполнен корреляционный анализ. Для проведения регрессионного анализа были отобраны признаки, имеющие наиболее сильный коэффициент корреляции ($> 0,35$). Результаты проведенного анализа представлены в таблице 29.

Таблица 29 - Нестандартизованные (b) и стандартизованные (β) коэффициенты регрессионного уравнения

Показатель	b	Стандартная ошибка b	β	Стандартная ошибка β	p
ИМТ, кг/м ²	-0,92795	0,154805	-1,53038	0,25531	0,000545
Индекс BASFI, баллы	-1,08095	0,213259	-0,81285	0,16037	0,001449
СОЭ, мм/ч	0,38585	0,145495	1,20017	0,45256	0,032848
ВАШ, пациент	0,83085	0,250135	6,92247	2,08406	0,012737
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	-0,16837	0,159819	-0,09056	0,08596	0,327118
СРБ, мг/л	0,52527	0,166525	2,06167	0,65360	0,016055

Примечание: Константа $a = 6,7$, $p=0,0019$; $R= 0,930$, $R^2= 0,750$, ст. ошибка модели= 10,09, критерий $F=7,52$, $p < 0,00381$.

При регрессионном анализе с прямым пошаговым включением отобранных переменных установлено, что на СКФ у больных ДДЗП значимое влияние оказывают индекс массы тела, интенсивность болевого синдрома по ВАШ, величина индекса BASFI, СОЭ и уровень СРБ.

На рисунке 2 представлена диаграмма, отражающая группировку фактических и прогнозируемых признаков с использованием полученной модели данных СКФ относительно регрессионной кривой.

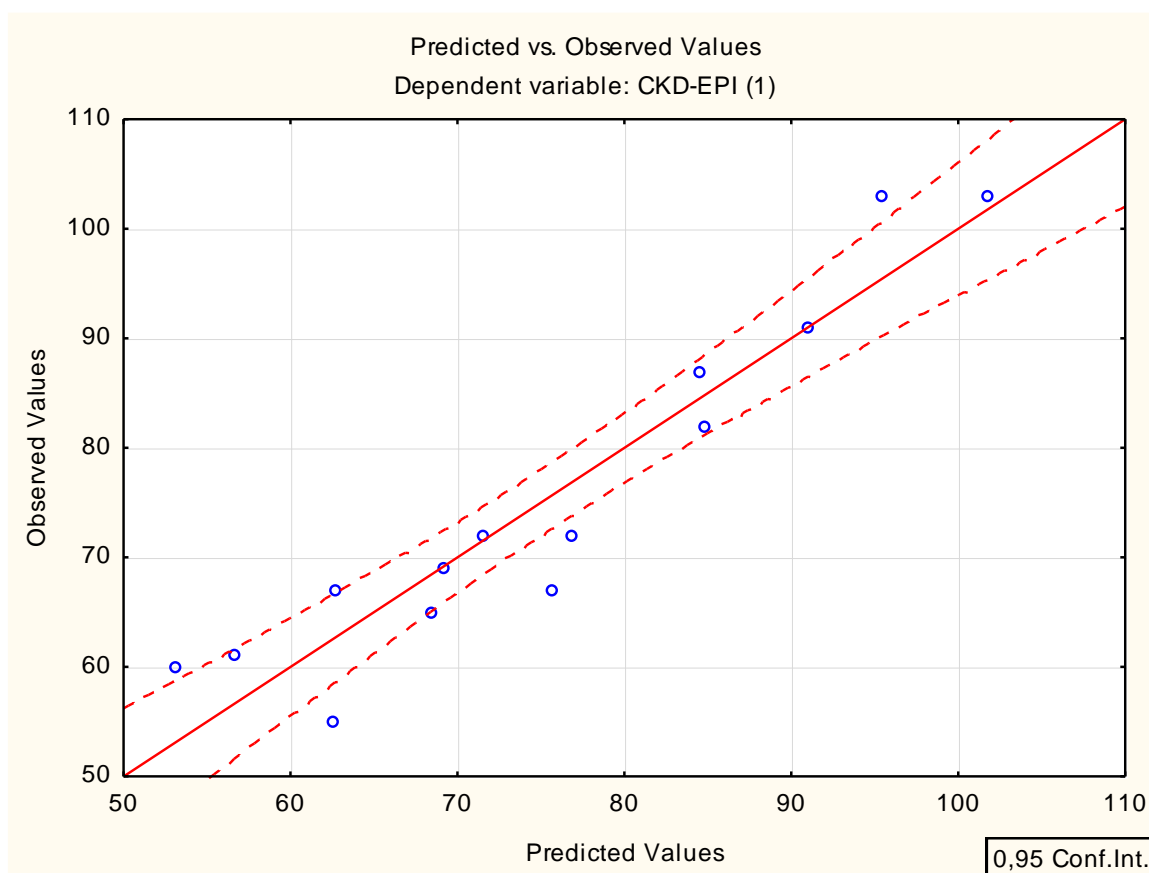


Рисунок 2 – Группировка фактических и прогнозируемых признаков с использованием полученной модели данных СКФ относительно регрессионной кривой.

Проведен анализ СКФ у пациентов с ДДЗП, у которых проводилось исследование антител IgA к CD74. Результаты проведенного представлены в таблице 30. У всех обследованных пациентов этой группы установлена СКФ ниже 90 мл/мин/1,73м².

Таблица 30 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП, которым проводилось исследование уровня IgA к CD74

Характеристики	Пациенты с ДДЗП, n = 40 Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	53,0 [40,0; 59,0]
Длительность боли в спине, лет	5,0 [2,0; 18,0]
СРБ, мг/мл	3,0 [2,4; 6,5]
СОЭ, мм/ч	7,0 [2,0; 9,0]
ИМТ, кг/м ²	25,1 [23,7; 31,1]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	6,69 [4,5; 13,6]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	69,0 [60,0; 87,0]

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП в зависимости от пола (таблица 31).

Таблица 31 - Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП в зависимости от пола

	Мужчины с ДДЗП, n = 15 Me [Q25;Q75]	Женщины с ДДЗП, n = 25 Me [Q25;Q75]
Возраст, года	55,0 [40,0; 53,5]	49,0 [38,5; 54,0]
Длительность боли в спине, лет	4,0 [0,4; 10,0]	7,5 [4,0; 19,0]
ИМТ, кг/м ²	25,2 [23,8; 29,4]	28,7 [23,8; 32,4]
СРБ, мг/мл	5,0 [3,0; 12,0] *	3,0 [1,8; 5,0]
СОЭ, мм/ч	2,0 [2,0; 5,0]*	7,0 [5,0; 10,0]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	10,1 [5,8; 16,5]	6,1 [4,2; 12,2]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	73,5 [62,0; 85,5]	68,0 [56,0; 87,0]

Примечание: Различия между показателями у пациентов с ДДЗП разного пола, которым проводилось исследование уровня достоверны IgA к CD74, * - p < 0,05

Мужчины имели более высокий уровень СРБ (p = 0,0034) и более высокий уровень IgA к CD74 (p = 0,08).

3.1 Заключение

У большинства пациентов (78,5%) с ДДЗП и болевым синдромом имеются изменения СКФ: у 61,6% СКФ была в диапазоне 89 - 60 мл/мин/1,73 м², у 15,1% пациентов – в диапазоне 59 - 45 мл/мин/1,73 м², а у 1,9% больных СКФ находилась в диапазоне 44 - 30 мл/мин /1,73 м².

У пациентов с ДДЗП моложе 50 лет выявлено достоверное снижение СКФ по сравнению со СКФ у лиц группы контроля, в связи с чем было проведено исследование частоты встречаемости некоторых факторов сердечно-сосудистого риска. В результате получены данные о повышении частоты встречаемости факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов с ДДЗП по сравнению с лицами в контрольной группе. Кроме того, у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, и у лиц группы контроля старше 50 лет не было выявлено существенных различий в величине ИМТ, уровне холестерина сыворотки крови и СКФ. Пациенты с ИМТ > 30 кг/м² были старше и имели меньшую СКФ, чем пациенты с меньшим ИМТ (до 25 кг/м² и 25-29,9 кг/м²). А пациенты с ДДЗП и с артериальной гипертензией имели меньшую СКФ, чем пациенты без АГ. Пациенты с ДДЗП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений имели значимо меньшую СКФ, чем пациенты с риском менее 5%, что можно объяснить полученными нами данными о взаимосвязях между СКФ и сердечно-сосудистыми рисками.

В ходе исследования у пациентов с ДДЗП выявлены взаимосвязи между СКФ и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска (индексом массы тела, уровнем холестерина в сыворотке крови), величиной СОЭ и уровнем риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкалам SCORE и QRISK2. В ходе более детального изучения взаимосвязей обнаружено, что у женщин с ДДЗП и болевым синдромом СКФ взаимосвязана с факторами сердечно-сосудистого риска: уровнем АД, величиной ИМТ, сопряжена с величиной риска по SCORE и QRISK2. В тоже время у мужчин с ДДЗП и болевым синдромом СКФ взаимосвязана только с ИМТ и величиной риска по SCORE.

При более подробном изучении особенностей приема пациентами НПВП установлены взаимосвязи между уровнями острофазовых показателей воспаления (СРБ, СОЭ) и индексом приёма НПВП за 30 дней и за 365 дней – при более выраженном системном воспалении была выше потребность в приеме НПВП. Выявлены взаимосвязи между функциональной активностью пациентов и длительностью приема НПВП.

У пациентов с ДДЗП с выраженным болевым синдромом СКФ достоверно меньше, чем у пациентов с умеренным болевым синдромом. При этом выраженность болевого синдрома ассоциировалась не только с более выраженным системным воспалением, но с возрастом – пациенты с выраженным болевым синдромом были старше. Возможно, это связано с несколькими механизмами и компонентами развития боли: дегенеративными изменениями в костной ткани и связочном аппарате, с централизацией боли, с нейропатическим компонентом боли. В ходе исследования выявлена тенденция возрастания потребности НПВП с увеличением длительности заболевания. По результатам выполненного регрессионного анализа с прямым пошаговым включением отобранных переменных выявлено, что на СКФ у больных ДДЗП значимое влияние оказывают ИМТ, выраженность боли по ВАШ, значение индекса BASFI, СОЭ и уровень СРБ.

ГЛАВА 4. ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА, ПРИНИМАЮЩИХ НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Проведено исследование тубулярной дисфункции у пациентов с ДДЗП. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля представлены в таблице 32

Таблица 32 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля с исследованием маркеров почечного повреждения

Параметры	Пациенты с ДДЗП, n = 154 Me [Q25; Q75]	Группа контроля (здоровые лица), n = 40 Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	50,0 [38,0; 58,0]	51,5 [45,0; 55,0]
САД, мм рт. ст.	120 [120; 130]	120 [120; 125]
Среднее АД, мм рт. ст.	93,3 [93,3; 100,0]	92,0 [91,2; 100,0]
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,9; 31,2]	24,1 [24,1; 30,8]
Холестерин, ммоль/л	5,6 [4,8; 6,2]	5,1 [4,6; 5,8]
Ал/Креа, мг/г	50,2 [32,4; 75,9]*	25,0 [17,5; 32,9]
α -1-Мг/Креа, мг/г	122,7 [77,7; 192,1]*	12,9 [10,5; 18,2] мг/г
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,8 [1,7; 6,8]*	2,0 [1,2; 3,5]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	5,6 [3,6; 7,4]*	1,8 [1,1; 3,3]

Примечание: различия между показателями при сравнении групп пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля достоверны * - $p < 0,05$

У пациентов с ДДЗП выявлено достоверно повышенные значения маркеров почечного повреждения: отношение альбумин/креатинин мочи ($p = 0,0001$); отношение α -1-микроглобулина/креатинин мочи ($p = 0,0001$), значение ЛДГ/креатинин мочи ($p = 0,0005$), уровень ГГТП / креатинин мочи ($p = 0,0001$ по сравнению с группой контроля).

Повышение уровня экскреции альбумина с мочой выявлено у 124 (80,6%) пациентов с ДДЗП. Нормальный уровень экскреции альбумина с мочой (до 30 мг/г) зарегистрирован у 30 (19,4%) пациентов с ДДЗП, при этом у всех 30 (100%) пациентов был повышен уровень α -1-Мг/Креа. Уровни ЛДГ/Креа мочи и

ГГТП/Креа мочи был в норме только у 12 (40%) и у 6 (20%) пациентов соответственно. У 124 (80,6%) пациентов уровень альбуминурии был выше 30 мг/г, при этом одновременное повышение уровня альбуминурии и ЛДГ/Креа выявлено у 96 (62,3%) пациентов; одновременное повышение уровня альбуминурии и ГГТП/Креа – у 122 (79,2%) пациентов; повышение уровня альбуминурии совместно с повышением уровней ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа регистрировалось у 95 (61,6%). Повышение значения α -1-Мг/Креа выявлено у всех 154 (100%) пациентов с ДДЗП.

Повышение уровня ЛДГ/Креа без повышения уровня альбуминурии и уровня ГГТП/Кр выявлено только у 4 (2,75%) пациентов. Повышение уровня ЛДГ/Креа совместно с повышением уровня ГГТП/Креа при нормальном уровне экскреции альбумина выявлено у 15 (9,74%) пациентов. Повышение уровня ГГТП/Креа без повышения уровня альбуминурии и уровня ЛДГ/Креа выявлено у 3 (4,62%) пациентов. Повышение уровня ГГТП/Креа совместно с повышением уровня ЛДГ/Креа при нормальном уровне экскреции альбумина выявлено у 15 (9,74%) пациентов.

С учетом повышения уровня альбуминурии проведена оценка канальцевой дисфункции у пациентов с ДДЗП различного возраста. Выделены две подгруппы пациентов: первая - больные младше 50 лет, вторая – пациенты старше 50 лет. Для каждой группы больных выделили группы сравнения здоровых лиц соответствующего возраста. Больные были сопоставимы с лицами группы сравнения по полу, величине АД. Результаты исследования частоты встречаемости альбуминурии у пациентов в зависимости от возраста представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Частота встречаемости альбуминурии у пациентов <50 лет и ≥ 50 лет

Признак	Пациенты с ДДЗП < 50 лет, n = 77		Пациенты с ДДЗП ≥ 50 лет, n = 77	
	n	%	n	%
Ал/Креа менее 30 мг/г	17	22,0%	8	10,3%
Ал/Креа более 30 мг/г	60	78,0%	69	89,7%

χ^2 с поправкой Йетса=5,02, точный критерий Фишера p=0,03.

Таким образом, у пациентов старше 50-ти лет чаще встречается повышенный уровень экскреции альбумина с мочой.

Клинико-лабораторная характеристика пациентов <50 лет старше и ≥50 лет представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и лиц группы контроля <50 лет и ≥50 лет с исследованием маркеров почечного повреждения

Признак	Возраст <50 лет		Возраст ≥50 лет	
	Контроль, n=14	ДДЗП, n=77	Контроль, n=26	ДДЗП, n=77
Факторы сердечно-сосудистого риска				
ИМТ, кг/м ²	24,9 [21,0; 26,5]	25,0 [22,8; 28,7]#	28,2 [24,2; 31,0]	29,6 [28,8; 33,8]
Холестерин, ммоль/л	4,0 [4,2; 4,7]	5,25 [4,5; 6,0]#	5,6 [5,1; 5,9]	6,0 [3,3; 6,6]
Тубулоинтерстициальная дисфункция				
Ал/Креа, мг/г	20,0 [17,5; 26,6]	56,4 [30,5; 81,5]*#	30,0 [17,3; 35,5]	43,3 [35,1; 67,6]*
α-1-Мг/Креа, мг/г	12,20 [10,8; 13,5]	129,0 [69,9 ;217,0]*	14,48 [10,1; 21,1]	119,0 [82,2; 168,1]*
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	1,5 [1,1; 3,1]	3,6 [1,5; 7,0]*	2,1 [1,5; 3,9]	3,5 [1,8; 6,2]*
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	1,8 [1,5; 2,2]	5,5 [3,1; 7,4]*	1,8 [0,9; 3,4]	5,7 [3,8; 7,1]*

Примечание: различия между показателями при попарном сравнении групп пациентов с ДДЗП и контролем достоверны * - p <0,05; различия между показателями при сравнении групп пациентов с ДДЗП <50 лет и ≥50 лет достоверны # - p <0,05

Установлены значимые различия показателей маркеров почечного повреждения у больных ДДЗП и у лиц группы контроля в возрасте до 50 лет: экскреция альбумина ($p = 0,0002$), α -1-Мг/Креа ($p < 0,0000$), ЛДГ/Креа ($p = 0,03$) и ЛДГ/Креа ($p < 0,0000$) мочи. Выявлены значимые различия величины показателей маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП и у лиц группы контроля в возрасте старше 50 лет: экскреция альбумина с мочой ($p = 0,00025$), α -1-Мг/Креа ($p < 0,0001$), ЛДГ/Креа ($p = 0,038$) и ГГТП/Креа ($p = 0,00028$) мочи. У пациентов с ДДЗП младше 50 лет более выражена альбуминурия ($p = 0,045$).

Проведен анализ маркеров почечного повреждения у больных ДДЗП с различным индексом массы тела. Были выделены три подгруппы пациентов и лиц контрольной группы: первая группа – с ИМТ до 25 кг/м^2 , вторая – с ИМТ от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$, третья – ИМТ больше 30 кг/м^2 . Больные ДДЗП и лица группы контроля сопоставимы по возрасту, среднему АД. Результаты представлены в таблице 35.

Пациенты, которые страдали ДДЗП с ИМТ 25 - $29,9 \text{ кг/м}^2$ имели более высокий уровень холестерина ($p = 0,038$), чем лица группы контроля. У них выявлено повышение уровня экскреции альбумина с мочой ($p = 0,00004$), α -1 микроглобулин мочи ($p = 0,001$), ЛДГ/Кр мочи ($p = 0,000001$) и ГГТП/Кр мочи ($p = 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами. У пациентов с ИМТ до 25 кг/м^2 значимо больший уровень экскреции альбумина с мочой ($p = 0,0000$), α -1 микроглобулин мочи ($p = 0,00000$), ЛДГ/Креатинин мочи ($p = 0,00001$) и ГГТП/Креатинин мочи ($p = 0,037$) по сравнению с лицами группы контроля. У пациентов с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ были выявлены значимые повышения уровней альбумина мочи ($p = 0,028$), α -1 микроглобулин мочи ($p = 0,00000$), ЛДГ/Кр мочи ($p = 0,00001$) ГГТП/Кр мочи ($p = 0,045$) по сравнению со здоровыми лицами.

Пациенты с ДДЗП с ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ были старше ($p = 0,031$), у них был выше уровень среднего АД ($p = 0,042$). У них уровень ГГТП/Кр мочи был значимо выше ($p = 0,003$), чем у пациентов с другим ИМТ.

Выделены три группы пациентов ДДЗП с различной длительностью заболевания: первая группа - пациенты с длительностью анамнеза до 5 лет, вторая группа - с длительностью заболевания от 5 до 10 лет, третья группа пациентов – длительность заболевания более 10 лет. Полученные результаты представлены в таблице 36.

У пациентов, которые страдали заболеванием более 10 лет индекс приема НПВП за 30 дней ($p = 0.031$) и за 365 дней ($p = 0.0025$) значимо выше, чем у пациентов с длительностью заболевания до 5-ти лет. С возрастом патологические изменения при дегенеративно-дистрофических заболеваниях более выражены и требуют большей эквивалентной дозировки обезболивающих препаратов. По результатам проведенного анализа уровень экскреции альбумина и маркеров почечного повреждения у пациентов данных групп не различался. Однако, у пациентов с длительностью заболевания более 10 лет отмечается тенденция к более высокому уровню α -1-Мг/Креа, что может свидетельствовать о более выраженном поражении почек.

Таблица 35 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и лиц группы в зависимости от индекса массы тела с исследованием маркеров почечного повреждения

Признак	ИМТ до 25кг/м ²		ИМТ 25-29,9 кг/м ²		ИМТ> 30кг/м ²	
	Контроль, n=14	ДДЗП, n=62	Контроль, n=15	ДДЗП, n=40	Контроль, n=11	ДДЗП, n=52
Факторы сердечно-сосудистого риска						
ИМТ, кг/м ²	23,2 [20,9; 24,0]	23,7 [21,8; 23,8]	26,5 [25,7; 27,5]	26,8 [25,7; 28,4]	31,2 [31,0; 34,5]	33,7 [31,4; 36,3]
Возраст; года	48,5 [38,0; 54,0]	46,0 [35,0; 56,0]	50,0 [45,0; 53,0]	42,0 [35,0; 54,0]	58,0 [54,6; 60,0]	55,0 [50,6; 59,0]"
АД Сред; мм рт ст.	93,3 [93,3; 96,6]	93,3 [86,6; 96,6]	93,3 [93,3; 100,0]	93,3 [90,0; 96,6]	100,0 [93,3; 101,5]	96,6 [93,3; 103,3]"
Холестерин; ммоль/л	4,7 [4,0; 5,1]	5,2 [4,5; 6,7]	5,0 [4,6; 5,5]	5,8 [5,2; 6,3]*	5,8 [5,4; 6,6]	5,8 [5,3; 6,5]
Состояние почек						
Ал/Креа, мг/г	23,7 [17,4; 30,4]	39,1 [21,8; 74,8]*	19,5 [17,2; 30,5]	33,8 [20,7; 58,4]*	30,3 [22,0; 42,2]	40,3 [25,9; 56,7]*
α-1-Мг/Креа, мг/г	12,5 [9,5; 14,8]	101,1 [25,1;168,1]*	12,8 [10,8; 16,5]	61,4 [13,5;145,6]*	17,9 [1,7;27,9]	94,8 [38,1;158,2]*
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	1,5 [1,1; 3,1]	3,4 [1,3; 5,3]*	1,8 [1,1; 3,8]	2,9 [2,9; 6,4]*	2,3 [1,4; 3,0]	2,9 [1,7; 4,7]*
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	1,8 [1,5; 2,2]	3,8 [1,8; 6,8]*	1,9 [0,6; 3,4]	3,9 [2,1; 7,0]*	3,2 [1,1; 4,2]	5,1 [3,2; 6,8]*"

Примечание: различия между показателями больных ДДЗП и лиц группы контроля внутри групп с различным ИМТ между группами достоверны * - $p < 0,05$; различия между показателями больных ДДЗП в группах с ИМТ > 30кг/м² и другими группами пациентов с ДДЗП с другими ИМТ достоверны " - $p < 0,05$;

Таблица 36 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП с различной длительностью течения заболевания с исследованием маркеров почечного повреждения

Признак	Пациенты с ДДЗП		
	1 - 5 лет, n=69	5 - 10 лет, n = 35	Более 10 лет, n = 50
Факторы сердечно-сосудистого риска			
Возраст, лет	42,0 [32,0; 55,0]	45,0 [35,0; 54,0]	57,0 [49,0; 61,0]*
ИМТ; кг/м ²	25,8 [23,9; 30,8]	24,9 [23,8; 29,4]	28,7 [23,9; 33,6]
Среднее АД, мм рт ст.	93,3 [93,3; 103,3]	93,3 [86,6; 96,6]	93,3 [86,6; 96,6]
Холестерин, ммоль/л	5,5 [5,0; 6,2]	5,6 [4,6; 6,5]	5,9 [5,0; 6,7]
Прием лекарственных препаратов			
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	12,8 [1,28; 28,2]	20,0 [2,8; 66,6]	27,4* [15,5; 70,5]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	1,9 [0,2; 6,6]	5,8 [3,7; 20,0]	13,1* [4,1; 49,3]
Состояние почек			
Ал/Креа , мг/г	50,2 [32,5; 67,7]	39,4 [24,6; 84,8]	50,9 [34,8; 73,7]
α -1-Мг/Креа , мг/г	114,1 [73,0; 193,3]	123,5[81,0; 168,3]	130,9 [78,0; 175,9]
ЛДГ/Креа , ЕД/ммоль	3,5 [1,8; 6,0]	3,7 [1,0; 7,4]	3,6 [2,0; 6,4]
ГГТП/Креа , ЕД/ммоль	6,0 [4,4; 7,3]	4,8 [2,5; 7,6]	5,2 [3,5; 7,1]

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП достоверны * - $p < 0,05$

Проведено исследование особенностей повреждения почек у пациентов с различной интенсивностью болевого синдрома. Были выделены две группы пациентов: с умеренным болевым синдромом (оценка по ВАШ от 4 до 7 баллов) и с выраженным болевым синдромом (оценка по ВАШ от 8 до 10 баллов). Полученные результаты представлены в таблице 37.

Таблица 37 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП с различной степенью болевого синдрома

Признак	Пациенты с ДДЗП	
	Умеренный болевой синдром, n = 101	Выраженный болевой синдром, n = 38
Возраст, лет	45,0 [35,0; 56,0]	56,0* [48,0; 61,0]
СРБ, мг/л	3,1[1,9; 5,0]	4,0 [2,0; 6,0]
СОЭ, мм/час	5,0 [3,0; 8,0]	6,0 [3,0; 11,0]
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	17,0 [3,8; 50,0]	21,6 [13,3; 53,0]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	4,2 [0,9; 16,4]	6,2 [3,5; 26,0]
Состояние почек		
Ал/Креа, мг/г	48,6 [27,8; 72,6]	45,9 [33,6; 81,3]
α -1-Мг/Креа, мг/г	130,8 [78,6; 193,8]	121,0 [83,0; 189,0]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,6 [1,9; 6,2]	4,3[1,7; 7,3]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	5,3 [3,3; 7,4]	5,4 [3,4; 7,0]

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП достоверны, * - $p < 0,05$.

Уровни маркеров почечного повреждения группы пациентов с различной интенсивностью болевого синдрома не различались. Однако при этом обращает на себя внимание более старший возраст пациентов с выраженным болевым синдромом и тенденция к большему применению НПВП.

Артериальная гипертензия выявлена у 78 (50%) пациентов с ДДЗП, что чаще, чем в общей популяции. Проведен анализ состояния почек у пациентов с

ДДЗП, принимавших НПВП по поводу болевого синдрома в спине, при наличии артериальной гипертензии. Результаты клинико-лабораторного исследования с изучением факторов сердечно-сосудистого риска и состоянием почечной функции представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и артериальной гипертензией

Признак	Пациенты с ДДЗП	
	С АГ, n = 79	Без АГ, n = 75
Факторы сердечно-сосудистого риска		
Возраст, лет	55,0 [48,0; 60,0]"	42,0 [33,0; 53,5]
ИМ; кг/м ²	30,8 [23,9; 33,4]"	24,5 [22,9; 27,7]
САД; мм рт. ст.	130 [120; 140]"	120 [110; 120]
ДАД; мм рт. ст.	80 [80; 90]"	80 [70; 80]
Среднее АД; мм рт. ст.	96,7 [93,3; 106,7]"	93,3 [83,3; 93,3]
Холестерин, ммоль/л	5,8 [5,3; 6,3]"	5,4 [4,5; 6,1]
Прием НПВП		
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	24,2 [15,0; 64,1]"	17,5 [5,0; 28,4]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	5,7 [2,9; 30,0]	4,15 [5,0; 28,4]
Состояние почек		
Ал/Креа, мг/г	44,6 [31,3; 67,1]	55,8 [32,6; 82,3]
α -1-Мг/Креа, мг/г	110,8 [79,2; 157,5]	147,3 [76,7; 216,9]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,7 [1,8; 5,9]	3,6 [1,8; 8,1]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	6,0* [4,8; 8,4]	4,8 [2,9; 7,3]

Примечание: достоверность различий между показателями в группах пациентов с ДДЗП, различия между группами достоверны " - $p < 0,05$.

Больные, которые страдали ДДЗП и АГ были старше ($p = 0,002$), у них был выше ИМТ ($p = 0,0032$), уровень систолического давления ($p = 0,025$),

холестерина ($p = 0,035$) в крови. У пациентов с АГ выше был индекс приема НПВП за 30 дней был выше ($p = 0,049$) и соотношение ГГТП/Кр мочи ($p = 0,038$).

Среди пациентов с артериальной гипертензией были выделены две подгруппы пациентов: пациенты, принимавшие антигипертензивные препараты (АГП), и пациенты, которые знали о наличии артериальной гипертензии, но не контролировали уровень АД и постоянно не принимали антигипертензивные препараты. Результаты анализа состояния почек у пациентов представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП и АГ в зависимости от приема АГП

Признак	Пациенты с ДДЗП с артериальной гипертензией	
	Пациенты с АГП, n = 49	Пациенты без АГП, n = 30
Возврат, года	57,0 [53,0; 62,0]*	50,0 [40,0; 55,0]
ИМТ, кг/м ²	31,1 [24,7; 34,5]*	25,8 [23,8; 31,1]
Среднее АД; мм рт ст.	100,0 [94,6; 106,6]*	96,6 [93,3; 103,3]
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	23,3 [7,0; 70,0]	29,2 [15,0; 53,5]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	4,98 [1,9; 50,0]	4,19 [2,9; 30,0]
Холестерин, ммоль/л	5,7 [5,2; 6,2]	6,1 [5,3; 6,4]
Состояние почек		
Ал/Креа, мг/г	44,6 [30,2; 63,7]*	47,7 [33,5; 106,5]
α -1-Мг/Креа, мг/г	104,3 [82,8; 156,9]	118,5 [80,9; 158,8]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,0 [1,8; 5,5]	4,5 [2,0; 6,4]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	6,0 [4,1; 8,1]*	6,9 [5,2; 9,1]

Примечание: различия между показателями в группах пациентов с ДДЗП достоверны
* - $p < 0,05$.

Пациенты, которые не принимали АГП при наличии у них АГ, были моложе ($p = 0,035$), с меньшим ИМТ ($p = 0,0025$), что может быть обусловлено более «мягким» течением АГ. Однако при этом у них был выше уровень

экскреции альбумина мочи ($p = 0,026$) и соотношение ГГТП/Кр мочи ($p = 0,039$), чем у пациентов, регулярно принимавших АГП, что может свидетельствовать о нефропротективном действии антигипертензивных препаратов у пациентов, принимающих НПВП.

Сведения о факторах сердечно-сосудистого риска и показателях функции почек у пациентов ДДЗП, принимающих НПВП, представлены в таблице 40.

Таблица 40 – Факторы сердечно-сосудистого риска и маркеры почечного повреждения у пациентов с ДДЗП

Признак	Пациенты с ДДЗП, n = 154 Me [Q25; Q75]
Факторы сердечно-сосудистого риска	
Возраст, года	50,0 [38,0; 58,0]
САД, мм рт. ст.	120 [120;130]
ДАД, мм рт. ст.	80 [80; 80]
Среднее АД, мм рт. ст.	93,3 [93,3; 100,0]
ИМТ, кг/м ²	25,9 [23,9; 31,2]
Холестерин, ммоль/л	5,6 [4,8; 6,2]
Значение SCORE, %	0,81 [0,1;2,7]
Значение QRISK2, %	5.2 [1,3; 10,0]
Состояние почек	
Ал/Креа, мг/г	50,2 [32,4; 75,9]
α -1-Мг/Креа, мг/г	122,7 [77,7; 192,1]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,8 [1,7; 6,8]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	5,6 [3,6; 7,4]

Для выявления взаимосвязей между маркерами почечного повреждения и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска выполнен непараметрический корреляционный анализ (таблица 41).

У больных ДДЗП выявлены взаимосви между маркерами тубулоинтерстициальной дисфункции, экскреции альбумина с мочой и факторами сердечно-сосудистого риска (уровнем АД, дислипидемией), значением риска фатальных сердечно-сосудистых событий по QRISK2. Не обнаружены взаимосвязи между маркерами почечного повреждения и ИМТ, уровнем общего холестерина в сыворотке крови, уровнем риска по шкале SCORE.

Таблица 41 – Взаимосвязи между маркерами почечного повреждения и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ДДЗП

Признак	ЛДГ/Креа, Ед/ммоль		ГГТП/Креа, Ед/ммоль		α-1- Мг/Креа, мг/г		Ал/Креа, мг/г	
	r	p	r	p	r	p	r	p
ИМТ, кг/м ²	-	-	-	-	-	-	-	-
САД, мм рт. ст.	-	-	-	-	-	-	0,17	0,04
Среднее АД, мм рт. ст.	0,17	0,04	-	-	-	-	-	-
ЛПВП, ммоль/л	0,18	0,03	-	-	-	-	-	-
Холестерин, ммоль/л	-	-	-	-	-	-	-	-
Значение SCORE, %	-	-	-	-	-	-	-	-
Значение QRISK2, %	-	-	0,27	0,03	-	-	-	-

Примечание: r – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, $p < 0,05$. Продемонстрированы только значимые коэффициенты корреляции.

Принимая во внимание различные факторы, которые могут оказывать влияние на состояние почек, был выполнен непараметрический корреляционный анализ для выявления взаимосвязей между маркерами почечного повреждения и традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у мужчин и у женщин с ДДЗП. По результатам анализа у пациентов с ДДЗП мужского пола значимых взаимосвязей с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска не выявлено, при этом отмечена тенденция к зависимости между уровнем среднего АД и соотношения ГГТП/Кр (r Спирмена = 0,26; $p = 0,054$). У пациенток женского пола с ДДЗП выявлена взаимосвязь между уровнем среднего АД и экскрецией альбумина с мочой (r Спирмена = 0,22; $p = 0,049$).

Принимая во внимание полученные данные о частоте встречаемости альбуминурии у пациентов, которая является одним из рисков развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с ДДЗП моложе 50-ти лет проведен корреляционный анализ для выявления взаимосвязей с маркерами почечного повреждения. Результаты исследования взаимосвязей между маркерами

почечного повреждения и традиционными факторами сердечно-сосудистого у пациентов с ДДЗП моложе 50 лет, и старше 50 лет представлен в таблицах 42-43.

Таблица 42 – Взаимосвязи между маркерами почечного повреждения и факторами сердечно-сосудистого риска у больных ДДЗП моложе 50-лет

Признак	ЛДГ/Креа, Ед/ммоль		ГГТП/Креа, Ед/ммоль		α-1-Мг/Креа, мг/г		Ал/Креа, мг/г	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
	ИМТ, кг/м ²	-	-	-	-	-	-	-
САД, мм рт. ст.	-	-	-	-	-	-	0,30	0,02
Среднее АД, мм рт. ст.	-	-	-	-	0,24	0,04	0,28	0,02
ЛПВП, ммоль/л	-	-	-	-	-	-	-	-
Холестерин, ммоль/л	-	-	-	-	-	-	-	-
SCORE, %	-	-	-	-	-	-	-	-
QRISK2,%	-	-	0,51	0,01	-	-	-	-

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, *p* < 0,05. Продемонстрированы только значимые коэффициенты корреляции.

По результатам проведённого анализа у пациентов с ДДЗП младше 50 лет выявлены взаимосвязи между ГГТП/Креа мочи и величиной QRISK2, уровнем α-1-Мг/Креа и среднего АД, уровнем САД, среднего АД и экскреции альбумина с мочой. По результатам анализа у пациентов с ДДЗП старше 50 лет значимых взаимосвязей с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска не выявлено.

С учетом возможного влияния функционального состояния пациентов и частотой применения НПВП пациентами было проведено исследование взаимосвязей между некоторыми показателями функциональной активности (BASFI, ВАШ пациент), индексами приема НПВП (за 30 и 365 дней) и маркерами почечного повреждения. При данном анализе у всех пациентов с ДДЗП не выявлено взаимосвязей между функциональной активностью и маркерами

почечного повреждения. Результаты корреляционного анализа у пациентов младше 50 лет представлены в таблице 43.

Таблица 43 – Взаимосвязи между маркерами почечного повреждения и функциональной активностью, индексами приема НПВП у больных ДДЗП моложе 50 лет

Признак	ЛДГ/Креа,		ГГТП/Креа,		α-1-Мг/Креа,		Ал/Креа,	
	Ед/ммоль		Ед/ммоль		мг/г		мг/г	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
ВАШ пациент	-	-	-	-	0,42	0,001	0,62	0,02
BASFI, баллы	0,58	0,01	-	-	-	-	0,39	0,01
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	-	-	-	-	-	-	-	-
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	-	-	-	-	-	-	-	-

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена; взаимосвязи между показателями достоверны, *p* < 0,05. Продемонстрированы только значимые коэффициенты корреляции.

По результатам проведенного анализа обнаружены следующие взаимосвязи: между уровнем Ал/Креа в моче и величинами по шкалам ВАШ, BASFI; уровнем α-1-Мг/Креа в моче и значением по шкале ВАШ; соотношением ЛДГ/Креа и BASFI.

Пациентам с ДДЗП проводилось исследование антител IgA к CD74 и оценка маркеров почечного повреждения. Результаты проведенного представлены в таблице 44.

Обследованные пациенты этой группы были в возрасте около 50 лет, страдали болевым синдромом в спине 5 лет, у них были повышены уровни маркеров почечного повреждения, а уровень IgA к CD74 в пределах референтных значений.

Таблица 44 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП с исследованием маркеров почечного повреждения

Характеристики	Пациенты с ДДЗП, n = 40 Me [Q25; Q75]
Возраст, лет	53,0 [40,0; 59,0]
Длительность боли в спине, лет	5,0 [2,0; 18,0]
СРБ, мг/мл	3,0 [2,4; 6,5]
СОЭ, мм/ч	7,0 [2,0; 9,0]
ИМТ, кг/м ²	25,2 [23,8; 31,1]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	6,69 [4,5; 13,6]
Состояние почечной функции	
Ал/Кр, мг/г	44,2 [33,5; 66,6]
α -1-Мг/Креа, мг/г	119,0 [69,5; 153,8]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	2,8 [1,8; 4,9]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	4,8 [3,3 ; 7,9]

Пациенты, у которых исследовался уровень антител IgA к CD74 и маркеры почечного повреждения, были разделены по полу. Результаты клинико-лабораторной характеристики пациентов представлены в таблице 45.

Мужчины с ДДЗП имели более высокий уровень СРБ ($p = 0,0034$), меньше СОЭ ($p = 0,002$) с тенденцией к повышенному уровню IgA к CD74 ($p = 0,08$). При этом уровень α -1-Мг/Креа в моче у женщин был значимо выше ($p = 0,002$)

С учетом полученных результатов и повышенной соотношения α -1-Мг/Креа у женщин в моче, проведено исследование взаимосвязей между уровнем IgA к CD74 и маркерами состояния почек у пациентов мужского пола, результат представлен в таблице 46.

Таблица 45 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ДДЗП разного пола с определением уровня антител IgA к CD74 и исследованием маркеров почечного повреждения

	Мужчины с ДДЗП, n = 15 Me [Q25;Q75]	Женщины с ДДЗП, n = 25 Me [Q25;Q75]
Возраст, года	55,0 [40,0; 53,5]	49,0 [38,5; 54,0]
Длительность боли в спине, лет	4,0 [0,4; 10,0]	7,5 [4,0; 19,0]
ИМТ, кг/м ²	25,2 [23,8; 29,4]	28,7 [23,8; 32,4]
СРБ, мг/мл	5,0 [3,0; 12,0] *	3,0 [1,8; 5,0]
СОЭ, мм/ч	2,0 [2,0; 5,0]*	7,0 [5,0; 10,0]
Уровень IgA к CD74, Ед/мл	10,1 [5,8; 16,5]	6,1 [4,2; 12,2]
Состояние почек		
Ал/Креа, мг/г	43,1 [33,7 ;55,0]	49,4 [30,2; 83,0]
α-1-Мг/Креа, мг/г	88,7 [69,5; 119,0]*	131,0 [117,9; 164,0]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	4,8 [2,0; 8,3]	2,8 [1,8; 3,9]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	4,9 [3,8 ;8,0]	3,2 [3,3 ;7,1]

Примечание: Различия между показателями в группах достоверны, * - $p < 0,05$

Таблица 46 – Взаимосвязи между уровнем IgA к CD74 и маркерами состояния почек у мужчин с ДДЗП

Признак	Уровень IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП мужского пола, n = 15	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Ал/Креа, мг/г	- 0,22	0,39
α-1-Мг/Креа, мг/г	0,21	0,42
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	0,03	0,89
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	- 0,52	0,01

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена

Проведено исследование взаимосвязей между уровнем IgA к CD74 и маркерами состояния почек у пациентов женского пола, результат представлен в таблице 47.

Таблица 47 – Взаимосвязи между уровнем IgA к CD74 и маркерами состояния почек у женщин с ДДЗП

Признак	Уровень IgA к CD74 у пациентов с ДДЗП женского пола, n = 25	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Ал/Креа, мг/г	- 0,44	0,04
α -1-Мг/Креа, мг/г	- 0,26	0,24
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	- 0,46	0,03
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	- 0,29	0,20

Примечание: *r* – коэффициент корреляции Спирмена

У пациентов с ДДЗП мужского пола выявлены взаимосвязи между уровнем IgA к CD74 и отношением ГГТП/креатинин в моче; у пациентов с ДДЗП женского пола выявлены взаимосвязи между уровнем IgA к CD74 и уровнем экскреции альбумина, отношением ЛДГ/креатинин в моче, что может свидетельствовать о взаимосвязи между аутовоспалительным процессом и поражением почек.

4.1 Заключение

У пациентов с ДДЗП и болевым синдром выявлена канальцевая дисфункция (повышение экскреции α -1 микроглобулина, ЛДГ и ГГТП в моче) у 154 (100%) пациентов с ДДЗП. Нормальный уровень экскреции альбумина с мочой зарегистрирован только у 30 (19,4%) пациентов с ДДЗП, при этом у всех 30 (100%) пациентов был повышен уровень экскреции α -1-Мг/Креа.

Повышение уровня Ал/Креа в моче чаще встречается у пациентов старше 50 лет, но при этом у пациентов с ДДЗП младше 50 лет значение альбуминурии достоверно выше, чем у лиц старше 50 лет. В ходе детального изучения уровня Ал/Креа и α -1-Мг/Креа у пациентов младше 50 лет выявлены взаимосвязи с уровнем АД и функциональным состоянием (выраженность, интенсивность боли), одновременно с этим ферментурия у таких пациентов была связана с

величиной сердечно-сосудистого риска по шкале QRISK2. В ходе исследования у всех пациентов с ДДЗП вне зависимости от возраста, выявлены взаимосвязи между маркерами тубулоинтерстициальной дисфункции и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска, величиной риска фатальных сердечно-сосудистых по QRISK2.

У пациентов с ДДЗП и с ИМТ > 30 кг/м² значимое повышение уровня маркеров канальцевой дисфункции (Ал/Креа, α -1-Мг/Креа и ферментурии) сопряжено с увеличением возраста и повышением системного АД.

У пациентов с ДДЗП выявлена кальциевая дисфункция и тенденция, при большей длительности заболевания, к повышению эквивалентной дозы НПВП.

У пациентов с ДДЗП и с АГ отмечено повышение значений ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа по сравнению с пациентами без АГ, что может косвенно отражать влияние приема НПВП по поводу болевого синдрома в спине на тубулоинтерстициальный аппарат почек у пациентов с предшествующим повреждением в рамках АГ.

Пациенты с ДДЗП и АГ, не принимавшие антигипертензивную терапию, имели более выраженную канальцевую дисфункцию по сравнению с пациентами, получающими антигипертензивные препараты. Это может свидетельствовать о предшествующем нефропротективном действии антигипертензивных препаратов у пациентов с АГ.

У пациентов с ДДЗП выявлены взаимосвязи между уровнем IgA к CD74 и некоторыми маркерами поражения почек в зависимости от пола, что может свидетельствовать о дополнительном вкладе аутовоспалительного процесса в поражение почек.

Таким образом, канальцевая дисфункция у пациентов с ДДЗП встречается в большинстве случаев, является одним из ранних маркеров поражения почек. Контроль и динамический мониторинг показателей канальцевой дисфункции позволит на более ранних этапах выявлять патологию почек у пациентов с ДДЗП, особенно с учетом необходимости приема НПВП.

ГЛАВА 5. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ДЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЗВОНОЧНИКА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ПРИЕМА НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

5.1. Повреждение почек у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимавших нестероидных противовоспалительные препараты в различных режимах (сравнительный анализ)

Нестероидные противовоспалительные препараты относятся к средствам выбора при лечении болевого синдрома в спине. Но опасность их применения состоит в возможном повреждении почек. Было исследовано состояние почек у пациентов с ДДЗП в течение трех месяцев, которые принимали НПВП в разных режимах.

В клиническое наблюдение включены 90 пациентов с ДДЗП, которые принимали НПВП по поводу обострения болевого синдрома в спине и были госпитализированы в неврологическое отделение для лечения. Были выделены две группы пациентов: частого (4 и более раз в неделю) и редкого (менее 4 раз в неделю) приема НПВП. Распределение по скорости клубочковой фильтрации представлено на таблице 48.

Таблица 48 – Уровни скорости клубочковой фильтрации у пациентов с ДДЗП при различном режиме приема НПВП

	Частый прием НПВП, n=51	Редкий прием НПВП, n=105
СКФ \geq 90 мл/мин/1,73м ²	22,5%	25,4%
СКФ \geq 89-60 мл/мин/1,73м ²	62,5%	60,9%
СКФ \geq 59-45 мл/мин/1,73м ²	12,5%	15,5%
СКФ \geq 44-30 мл/мин/1,73м ²	2,5%	1,8%

Пациенты обеих групп сопоставимы по возрасту, длительности заболевания и возрасту начала заболевания, различались по индексу приема НПВП (результаты представлены в таблице 49).

Таблица 49 – Характеристика пациентов с ДДЗП с разной частотой приема НПВП

Показатели	Пациенты с частым приемом НПВП, n=51; Me [Q25;Q75]	Пациенты с редким приемом НПВП, n=105; Me [Q25;Q75]
Возраст начала заболевания; лет	34,0 [30,0; 41,0]	38,0 [27,0; 50,0]
Длительность заболевания; лет	5,0 [2,0; 18,0]	4,0 [0,5 ; 10,0]
Возраст; лет	54,0 [42,0; 55,0]	47,5 [35,0; 57,0]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	52,5 [50,0; 100,0]*	4,2 [1,4; 16,]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	77,0 [67,0; 89,0]	79,0 [62,0; 82,0]
Ал/Кр, мг/г	55,5 [38,7; 79,6]	49,3 [32,8; 81,9]
α-1-Мг/Кр, мг/г	141,8 [77,0; 169,9]	112,2 [69,5; 197,7]

Примечание: Различия между показателями достоверны, * - p <0,05

Проведено динамическое наблюдение, в котором оценивали особенности изменений состояния почек у пациентов, которые принимали НПВП в течение трех месяцев наблюдения в режимах частого и редкого приема.

В этап активного госпитального лечения, который завершался повторным лабораторно-клиническим и функциональным обследованием, вошли 90 пациентов с ДДЗП: 39 (43,3%) мужчин и 51 (56,7%) женщина.

Характеристика пациентов по возрасту, длительности заболевания, риску развития сердечно-сосудистых осложнений и других показателей представлена в таблице 50.

Таблица 50 – Клинико-лабораторная и функциональная характеристика пациентов ДДЗП, принимающих НПВП, включенных в динамическое исследование

Показатели	Пациенты с ДДЗП, n = 90
Возраст, лет	54,0 [37,0; 59,0]
Возраст начала заболевания; лет	40,0 [30,0; 50,0]
Длительность заболевания; лет	5,0 [2,0; 15,0]
Возраст постановки диагноза; лет	41,0 [32,0; 54,0]
Холестерин, ммоль/л	5,6 [4,6; 6,2]
СРБ; мг/л	3,5 [2,0 ; 6,0]
СОЭ; мм/ч	5,0[3,0; 9,0]
SCORE; %	1.0 [0,2; 3,9]
QRISK2,%	5.3 [1.4; 10,0]
Индекс курения	20,0[4,5; 30,0]
ИМТ, кг/м ²	26,0 [23,9; 31,1]
САД, мм рт. ст.	120 [120; 130]
Среднее АД, мм рт. ст.	93,3 [87; 100]
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	18,7 [6,6; 51,3]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	5,0 [1,6; 27,0]
ВАШ пациент	6,5 [5,0; 8,0]
ВАШ врач	6,0 [5,0; 7,0]
Модифицированный тест, см	4,0 [4,0; 5,0]
BASFI, %	51,5 [35,0; 59,0]

Во время начального этапа исследования пациентам определяли СКФ и маркеры почечного повреждения. Данные продемонстрированы в таблице 51.

Таблица 51 – Уровень маркеров почечного повреждения у пациентов ДДЗП, принимающих НПВП, включенных в динамическое исследование

Показатели	Визит №1, n = 90	Визит №2, n = 90
Ал/Креа, мг/г	43,1 [27,3; 68,0]	46,8 [29,0; 77,0]
α -1-Мг/Креа, мг/г	127,3 [77,7; 192,1]	143,4 [103,1;222,8]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,5 [1,8; 7,0]	4,1 [2,3; 6,8]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	5,3 [3,3; 7,3]	5,7 [3,7; 8,2]
СКФ, мл/мин/1,73м ²	76,0 [63,0; 86,0]	74,6 [59,0;86,0]

Примечание: $p \geq 0,05$ для между группами

При повторном обследовании у пациентов не отмечено достоверного изменения СКФ по сравнению с исходным уровнем; не изменились уровень Ал/Креа, уровень α -1-Мг/Креа, соотношение ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа мочи.

В ходе амбулаторного этапа проводился телефонный мониторинг с целью регулярной оценки течения заболевания и безопасности лечения. Звонящий исследователь не изменял проводимое лечение, при необходимости можно было рекомендовать обращение к врачу по месту жительства. Регулярность звонков – 1 раз в месяц (+/- 2 дня) в течение трех месяцев. На звонок по истечению 1 месяца амбулаторного наблюдения ответили 82 (91,1%) пациента; на звонок через 2 месяца в ходе амбулаторного наблюдения ответили 69 (76,6%) пациентов; на звонок через 2 месяца в ходе амбулаторного наблюдения ответили 56 (62,2%) пациентов и были приглашены на визит 3. На этапе амбулаторного наблюдения пациентам был предоставлен дневник, который включал оценку пациентом боли в спине по шкале ВАШ, режим приема препаратов, показатели артериального давления, наличие сердечно-сосудистых событий, состояние желудочно-кишечного тракта. От продолжения участия в исследовании (очного визита) добровольно отказались 26 (28,8%) пациентов по различным причинам. Через три месяца наблюдения у пациентов с ДДЗП (n = 40), принимающих НПВП по поводу болей в спине, было проведено исследование маркеров почечного повреждения. Важно отметить, что после этапа стационарного лечения пациенты с ДДЗП как с частым режимом приема препаратов, так и с редким, как правило, снижали потребление НПВП по поводу болевого синдрома в спине до 1-2 приемов в неделю.

Выделены две подгруппы пациентов с частым (4 и более раз в неделю) и редким (менее 4 раз в неделю) приемом НПВП. Данные об уровнях маркеров почечного повреждения представлены с результатами динамического наблюдения представлены в таблице 52-53.

Таблица 52 – Уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП с редким приемом НПВП в динамике

Показатели	Визит 1 n =63	Визит 2 n = 63	Визит 3 n = 28
Ал/Креа, мг/г	49,2 [33,2; 78,4]	47,6 [31,9; 77,0]	37,0 [19,1; 45,5]*
α -1-Мг/Креа, мг/г	116,2 [84,1; 205,0]"	146,3 [115,3; 215,9]	87,5 [48,6; 212,6]&'
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	6,3 [2,2; 11,6]	3,8 [2,7; 6,4]	2,3 [1,6; 3,7]*
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	5,9 [4,8; 8,3]	6,3 [4,3; 8,0]	3,1 [2,2; 5,2]*
СКФ мл/мин/1.73м ²	77,5 [64,0; 89,0]	75,0 [56,0; 86,0]	91,0 [79,0; 92,0]*

Примечание: различия между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП за визит 3 и визит 1, за визит 3 и визит 2 достоверны * - $p < 0,05$.

Различия между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП за визит 1 и визит 2 достоверны " - $p < 0,05$.

Различий между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП за визит 2 и визит 3 достоверны & - $p < 0,05$.

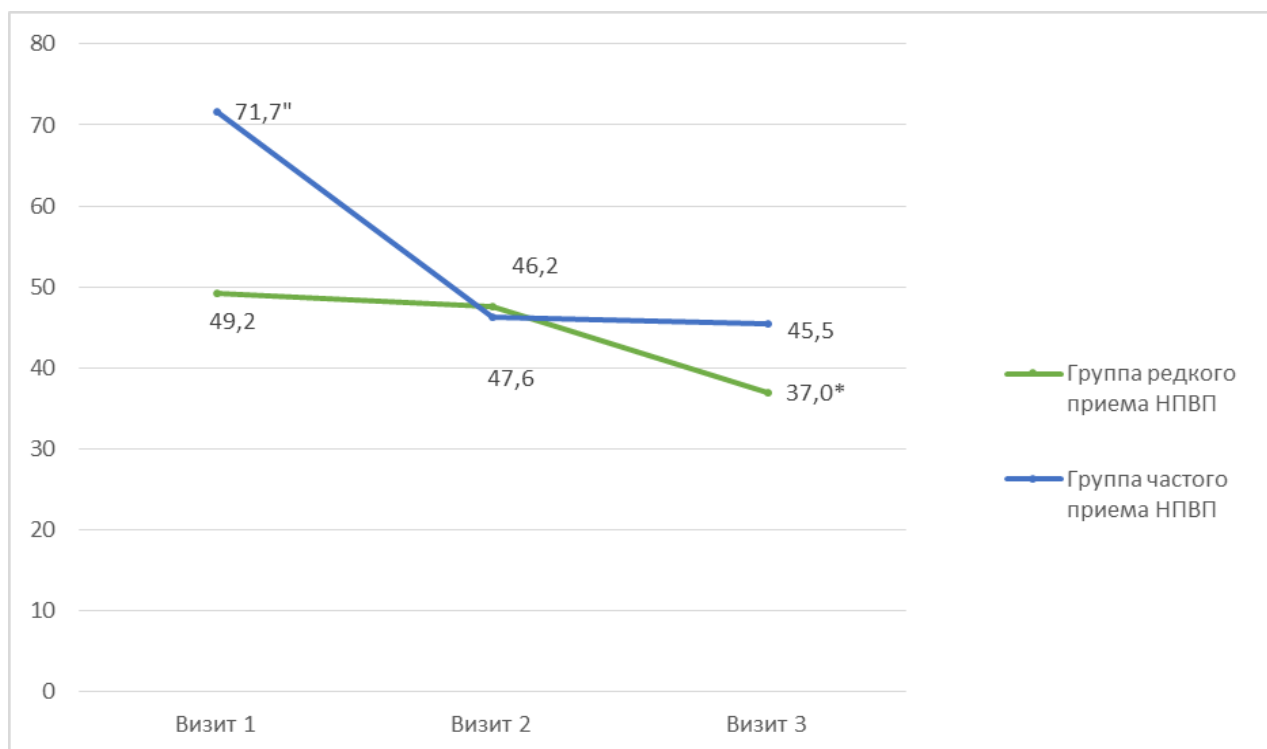
Различия между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП за визит 2 и визит 3 достоверны ' - $p < 0,05$.
стым приемом НПВП в динамике

Таблица 53 – Уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП с частым приемом НПВП в динамике

Показатели	Визит 1, n = 27	Визит 2, n = 27	Визит 3, n =12
Ал/Креа, мг/г	71,7 [43,9; 98,0]	46,2 [36,4; 68,9]	45,5 [28,1;84,7]
α -1-Мг/Креа мг/г	153,2 [76,5; 243,1]	144,1 [105,2; 219,2]	116,9 [98,3; 172,6]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,8 [2,6; 5,3]	2,7 [2,2; 4,4]	2,5 [1,9; 3,4]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	6,2 [4,9; 9,6]	6,8 [4,4; 9,3]	4,1 [4,0; 5,3]
СКФ мл/мин/1.73м ²	77,5[65,0; 83,0]	76,0 [62,0; 90,0]	84,5 [70,0; 90,0]*

Примечание: различия между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП за визит 2 и визит 3 достоверны * - $p < 0,05$.

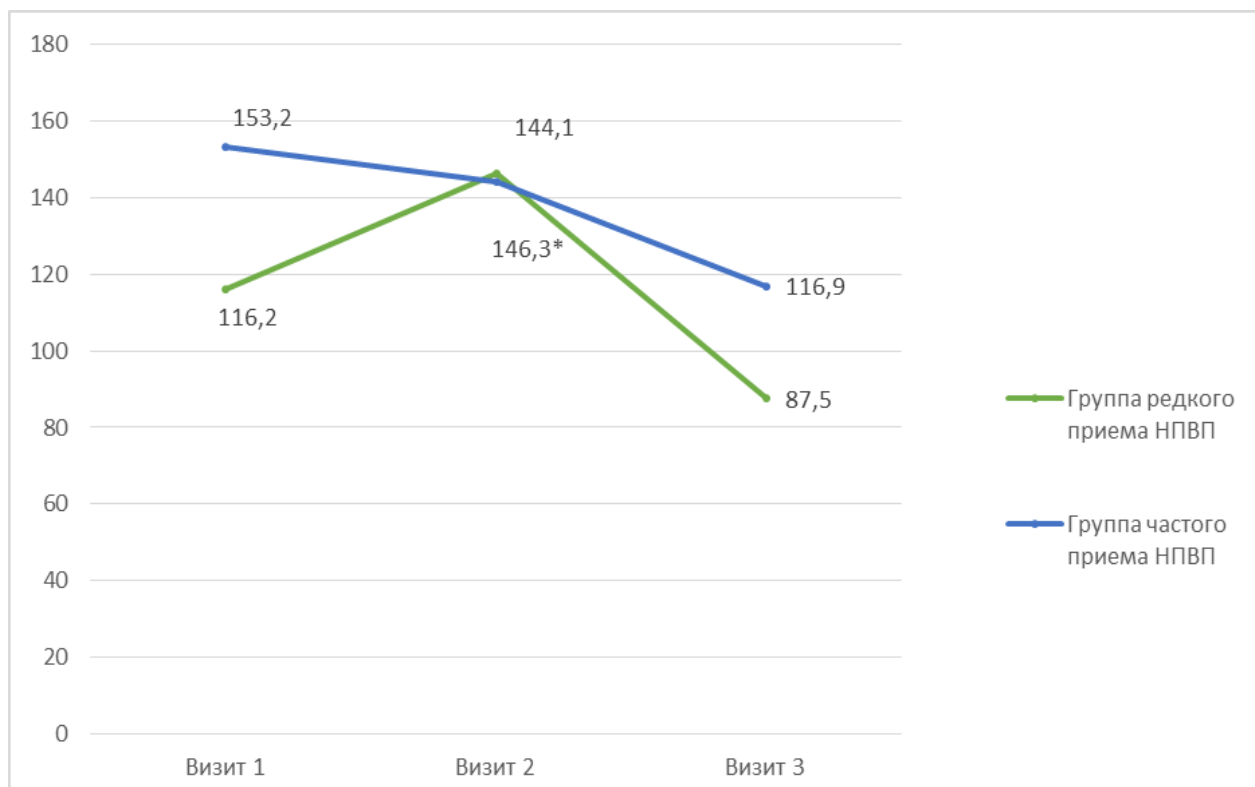
На рисунке 3 представлены уровни соотношения Ал/Креа в моче во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП.



Достоверность различий между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП с редким режимом НПВП, различия между группами достоверны * - $p < 0,05$; Достоверность различий между показателями при исследовании исходно пациентов с ДДЗП с редким и частым режимом НПВП, различия между группами достоверны " - $p < 0,05$.

Рисунок 3 – Соотношение Ал/Креа в моче во всех точках наблюдения у пациентов с редким и частым режимом приема НПВП

Величина уровня экскреции альбумина с мочой у пациентов с частым режимом приема НПВП во всех точках наблюдения не различалась, $p \geq 0,05$. У пациентов с редким режимом приема НПВП снижение уровня альбуминурии на амбулаторном этапе наблюдения по сравнению с исходными значениями ($p = 0,0035$). Повышение уровня альбуминурии исходно у пациентов с частым приёмом НПВП было значимо выше, чем пациентов с редким режимом, $p=0,003$. На рисунке 4 представлены уровни соотношения α -1-Мг/Креа в моче во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП.

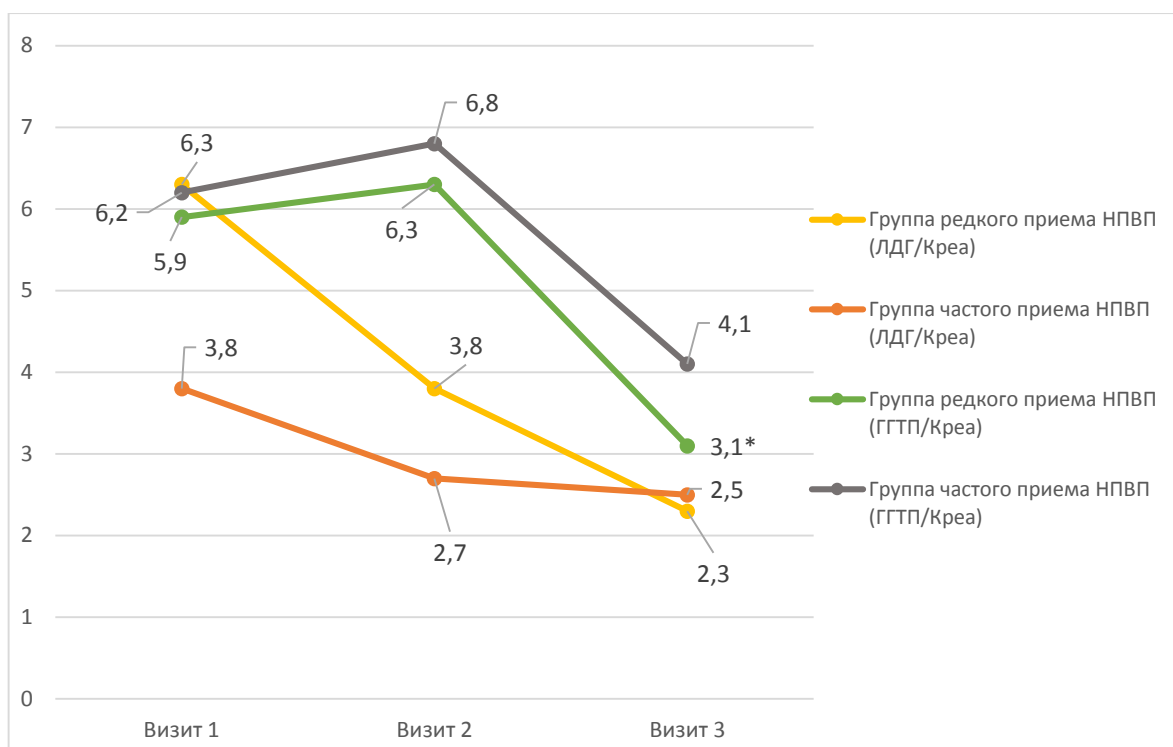


Достоверность различий между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП с редким режимом НПВП, различия между группами частого и редкого режимов приема препаратов достоверны * - $p < 0,05$;

Рисунок 4 – соотношение α -1-Мг/Креа в моче во всех точках наблюдения у пациентов с редким и частым режимом приема НПВП

У пациентов, которые принимали НПВП в частом режиме существенно не изменился уровень α -1-Мг/Креа мочи ($p \geq 0,05$), а у пациентов на фоне продолжающегося приема НПВП даже в редком режиме выявлена тенденция к увеличению уровня α -1-Мг/Креа мочи ($p = 0,004$), а затем снижение уровня α -1-Мг/Креа мочи ($p = 0,035$) на амбулаторном этапе.

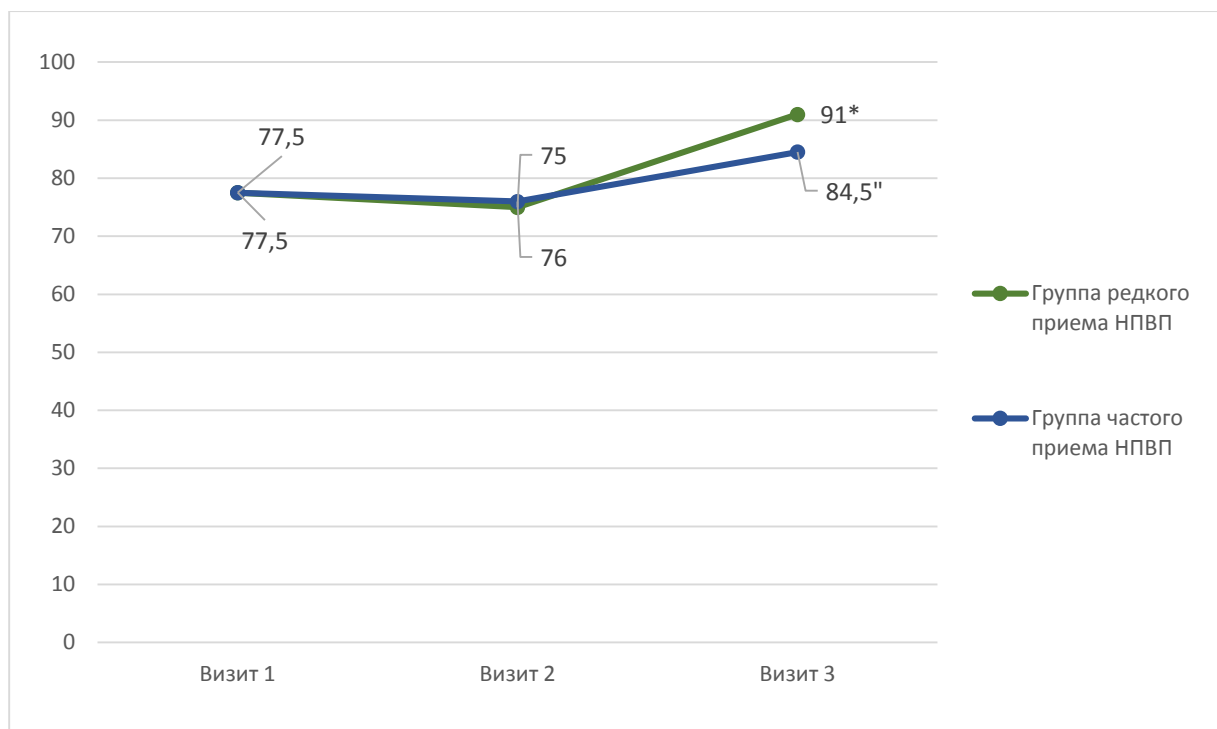
На рисунке 5 представлены уровни маркеров канальцевого повреждения (ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа мочи) во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП.



Уровни маркеров канальцевого повреждения у пациентов с частым режимом приема НПВП существенно не менялись ($p \geq 0,05$). У пациентов с ДДЗП, которые принимали НПВП в редком режиме отмечено достоверное снижение уровня ЛДГ/Креа мочи при третьем обследовании относительно исходного уровня ($p = 0,0045$), снижение уровня ГГТП/Креа относительно исходного уровня ($p = 0,01$). При попарном сравнении между группами уровней маркеров у пациентов значимых различий не обнаружено, $p \geq 0,05$.

Рисунок 5 – Уровни ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа мочи во всех точках наблюдения у пациентов с редким и частым режимом приема НПВП. Достоверность различий между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП с редким режимом НПВП, различия между группами достоверны * - $p < 0,05$.

На рисунке 6 представлена СКФ во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП.



Достоверность различия между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП с редким режимом НПВП достоверны * - $p < 0,05$; Различия между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП с частым режимом НПВП достоверны '' - $p < 0,05$;

Рисунок 6 – СКФ во всех точках наблюдения у пациентов с редким и частым режимом приема НПВП.

У пациентов с редким и частым приемом НПВП значимо не различалась СКФ, $p \geq 0,05$. У пациентов с ДДЗП на фоне редкого приема НПВП отмечено достоверное повышение СКФ при 3 визите по сравнению с исходным значением ($p = 0,03$). У пациентов с частым приемом НПВП выявлено достоверное повышение уровня СКФ между 2 и 3 визитом ($p = 0,02$).

5.2. Повреждение почек у больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты при динамическом наблюдении

Учитывая полученные данные у пациентов с различными режимами приема НПВП для анализа изменений в динамике маркеров почечного повреждения, были исследованы 40 пациентов с ДДЗП в течение трех месяцев наблюдения вне зависимости от режима приема НПВП. Среди них было 29 (72,5%) мужчин и 11 (27,5%) женщин.

Характеристика пациентов по возрасту, длительности заболевания, риску развития сердечно-сосудистых осложнений представлена в таблице 54.

В среднем пациентов беспокоили боли в спине около 5 лет, пациенты имели выраженный болевой синдром и сниженную функциональную активность; у пациентов был повышенный уровень маркеров почечного повреждения и уровень СКФ ниже 90 мл/мин/1.73м².

Пациенты с ДДЗП отметили положительную динамику изменения клинико-функционального статуса после проведенного лечения на втором визите: уменьшилась интенсивность боли по ВАШ пациента до 2,0 [2,0; 3,0] ($p=0,001$); по ВАШ врача – до 2,0 [2,0; 3,0] ($p=0,001$); улучшилась функциональная активность по BASFI - 21,0 [10,0; 24,0] ($p=0,02$); модифицированному тесту - 6,0 [5,0; 7,0] ($p=0,02$). У пациентов отмечено достоверное снижение уровня СРБ (2,5 [1,5; 3,5] мг/л) по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,025$).

В ходе амбулаторного этапа проводился телефонный мониторинг с целью регулярной оценки течения дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника и безопасности лечения. Исследователь не изменял проводимое лечение, при необходимости рекомендовалось обращение пациента к врачу по месту жительства. Регулярность звонков – 1 раз в месяц (+/- 2 дня) в течение трех месяцев. Во время звонка через 2 месяца приглашались на визит 3.

Таблица 54 – Клинико-лабораторная характеристика пациентов ДДЗП, принимающих НПВП, включенных в динамическое наблюдение

Показатели	Пациенты с ДДЗП, n =40
Возраст, лет	52,0 [38,0; 59,0]
Возраст начала заболевания, лет	41,0 [30,0; 50,0]
Длительность заболевания, лет	5,0 [0,4; 10,0]
Возраст постановки диагноза, лет	42,0 [35,0; 51,0]
СРБ, мг/л	3,1 [1,8 ; 4,8]
СОЭ, мм/ч	5,0 [2,0; 8,0]
ИМТ, кг/м ²	24,9 [22,8; 30,8]
АД сред, мм рт. ст.	93,3 [93,3; 98,3]
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	28,0 [7,7; 57,0]
Индекс приема НПВП за 365 дней, %	5,7 [0,96; 27,0]
Интенсивность боли по ВАШ (пациент)	7,0 [6,0; 8,0]
Интенсивность боли по ВАШ (врач)	6,0 [5,0; 7,0]
Модифицированный тест, см	5,0 [4,0; 5,0]
BASFI	52,0 [45,0; 56,0]
Ал/Креа, мг/г	53,3 [33,5; 77,5]
α-1-Мг/Креа, мг/г	119,1 [80,9; 194,3]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	6,7 [4,4; 8,5]
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	3,7 [2,1; 7,4]
СКФ мл/мин/1.73м ²	79,0 [65,0; 87,0]

На этапе амбулаторного наблюдения пациентам был предоставлен дневник, который включал оценку (пациентом) боли в спине (по шкале ВАШ), режим приема препаратов, показатели артериального давления, наличие сердечно-сосудистых событий, состояние желудочно-кишечного тракта. Через три месяца наблюдения у пациентов с ДДЗП (n = 40), принимающих НПВП по поводу болей в спине, было проведено исследование маркеров почечного повреждения. Данные представлены в таблице 55.

Таблица 55 – Уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП при динамическом наблюдении

Показатели	Визит 1, n = 40	Визит 2, n=40	Визит 3, n = 40
Ал/Креа, мг/г	53,3 [33,5; 77,5]	44,3 [31,9; 76,9]	38,9 [22,5;50,1]*
α -1-Мг/Креа, мг/г	119,1 [80,9; 194,3]	122,3 [83,4; 213,9]	101,1 [61,7; 194,4]
ЛДГ/Креа, ЕД/ммоль	3,7 [2,0; 7,4]	3,6 [1,9; 4,9]	2,9 [1,7;4,2]*
ГГТП/Креа, ЕД/ммоль	6,7 [4,4; 8,5]	5,5 [3,5; 7,0]	3,5 [2,1; 4,4]*
СКФ мл/мин/1.73м ²	79,0 [65,0; 87,0]	81,0 [62,0; 90,0]	82,0 [67,0; 92,0]*

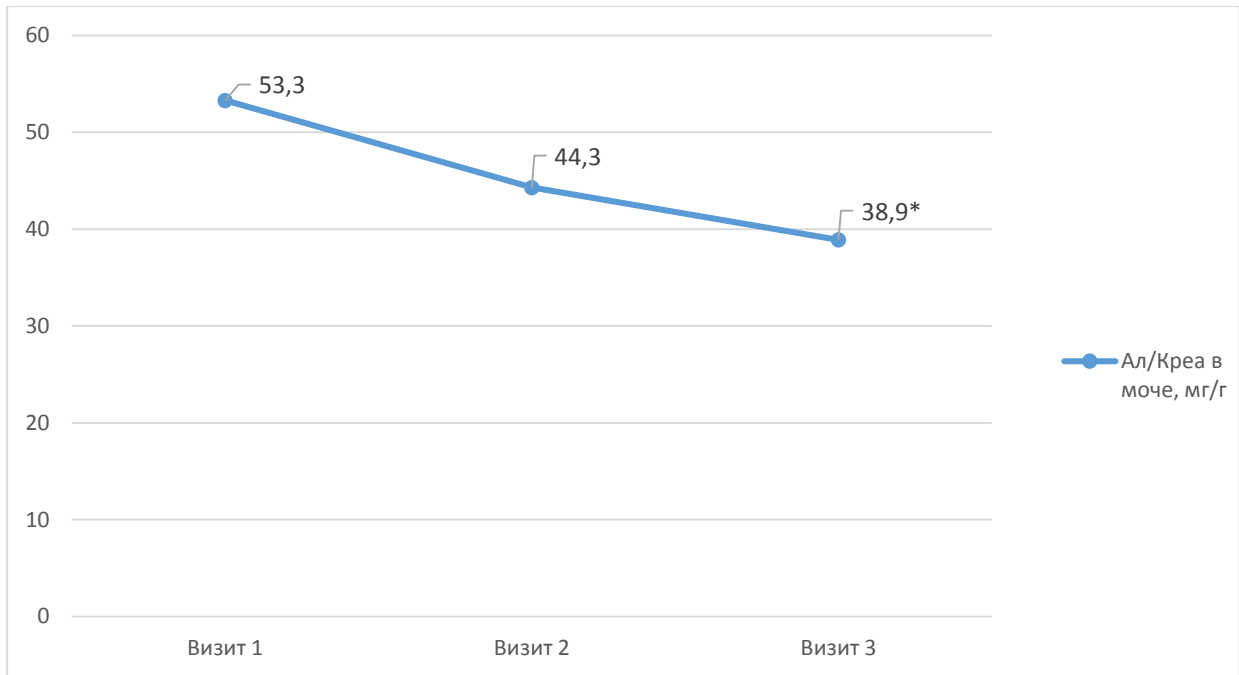
Примечание: различия между показателями во время визитов 1 и 3 у пациентов с ДДЗП достоверны * - $p < 0,05$.

На втором визите у пациентов с ДДЗП не отмечено достоверного изменения СКФ по сравнению с исходной показателем СКФ ($p \geq 0,05$). Уровни экскреции альбумина и α -1-микроглобулина с мочой существенно не изменились ($p \geq 0,05$). Не выявлено достоверного изменения уровней маркеров канальцевой дисфункции по сравнению с исходными уровнями ЛДГ/Креа мочи и ГГТП/Креа мочи, $p \geq 0,05$.

На рисунке 7 представлена динамика уровня Ал/Креа в моче во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП.

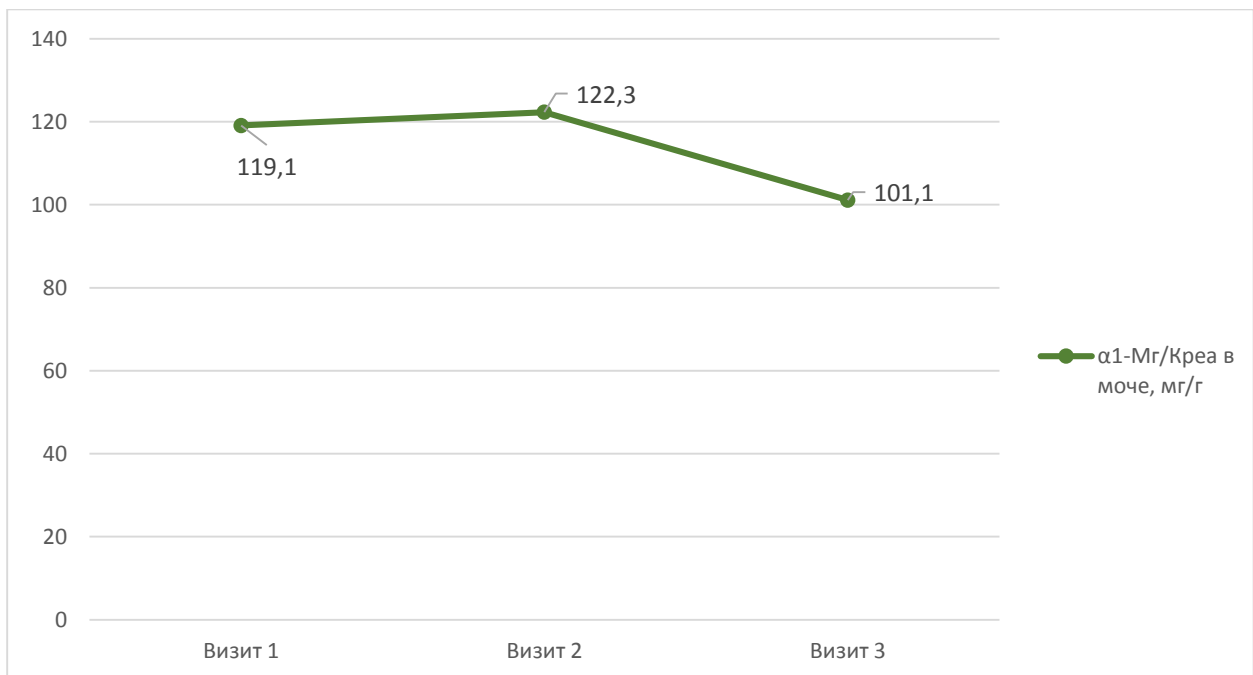
Наблюдается постепенное снижение уровня экскреции альбумина с мочой, причем за все время наблюдения — это снижение было достоверным ($p = 0,03$).

На рисунке 8 представлены уровни соотношения α -1-Мг/Креа в моче во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП.



Достоверность различий между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП, различия достоверны * - $p < 0,05$;

Рисунок 7 – Соотношение Ал/Креа в моче во всех точках наблюдения.

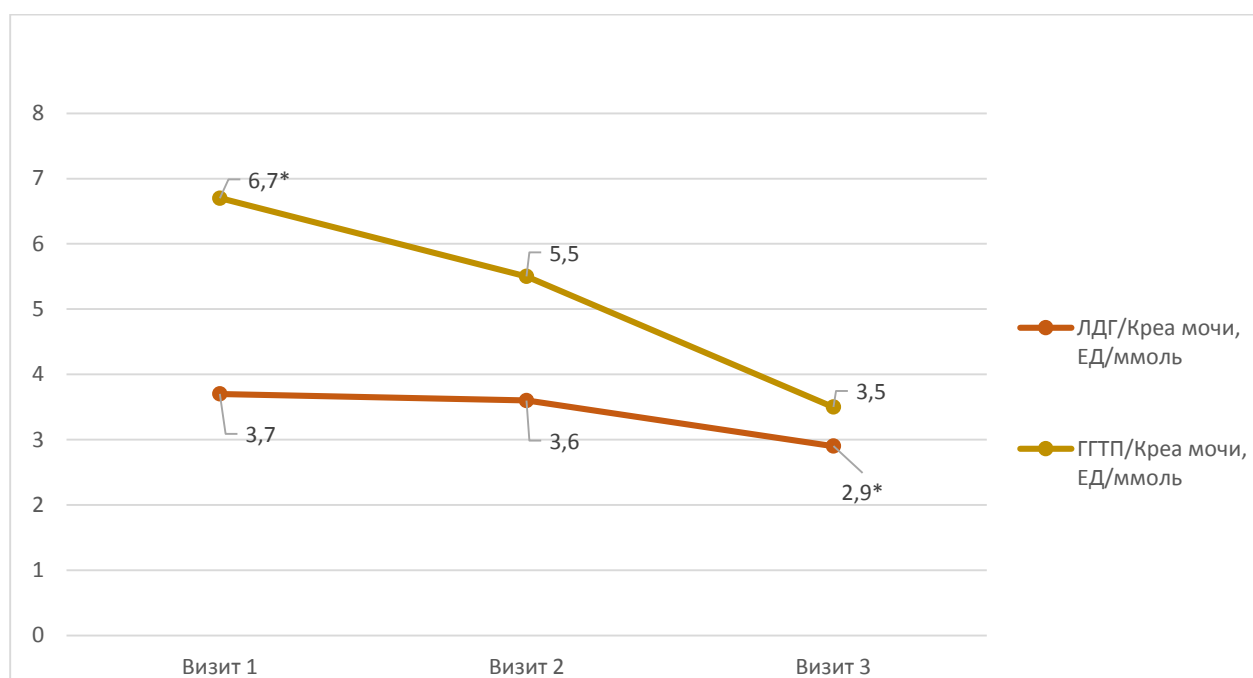


Достоверность различий между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП, различия между группами $p \geq 0,05$

Рисунок 8 – Уровни α-1-Мг/Креа в моче во всех точках наблюдения.

Обращает на себя внимание незначительное повышение уровня экскреции α -1-микроглобулина с мочой между первым и вторым визитами. Вероятно, это обусловлено нагрузкой более интенсивного лечения НПВП по поводу болевого синдрома в спине на госпитальном этапе. В последующем, после амбулаторного этапа наблюдения за пациентами отмечена тенденция к снижению уровня экскреции α -1-микроглобулина с мочой, хотя снижение было и статистически не существенным ($p \geq 0,05$).

На рисунке 9 представлены уровни маркеров канальцевого повреждения (ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа мочи) во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП.

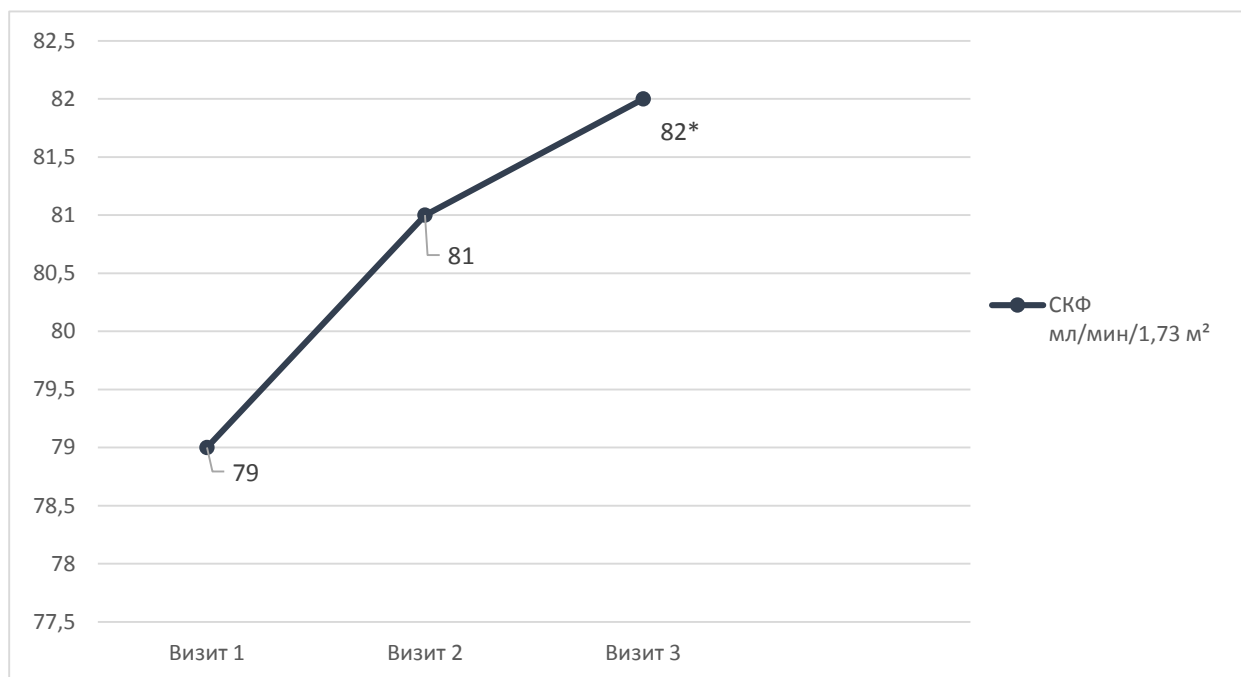


Различия между показателями при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП достоверны * - $p < 0,05$;

Рисунок 9 – Уровни ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа мочи во всех точках наблюдения.

Во время динамического наблюдения установлено значимое снижение уровня ГГТП/Кр мочи во время второго ($p = 0,001$) и третьего ($p = 0,0002$) визитов. У пациентов с ДДЗП отмечено достоверное снижение уровня ЛДГ/Кр мочи на третьем визите по сравнению с исходным уровнем ($p = 0,0045$).

На рисунке 10 представлена СКФ во всех точках наблюдения у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП. У пациентов отмечено достоверное повышение СКФ на визите 3 по сравнению с исходной СКФ ($p = 0,03$).



Различия между показателями м при динамическом исследовании пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП достоверны * - $p < 0,05$.

Рисунок 10 – СКФ во всех точках наблюдения.

5.3. Заключение

По данным выполненного исследования у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, выявлено повышение экскреции альбумина с мочой, при этом у пациентов, принимающих НПВП в разных режимах, уровень экскреции альбумина с мочой сопоставим. После проведенного стационарного лечения у всех пациентов значительно улучшились показатели клинико-функционального статуса по шкале ВАШ пациента, ВАШ врача, индексу BASFI, модифицированному тесту; достоверно снизился уровень СРБ, что свидетельствует о направленно-положительном воздействии НПВП. При этом после проведенного стационарного лечения у пациентов с редким режимом приема НПВП на догоспитальном этапе отмечено достоверное повышение значения α -1-Мг/Креа в моче. Одновременно с этим, у пациентов с частым приемом НПВП на догоспитальном этапе, напротив, выявлена тенденция к

снижению уровня α -1-Мг/Креа в моче. Полученные изменения можно объяснить регулярным применением НПВП во время стационарного периода лечения пациентов с ДДЗП на фоне обострения болевого синдрома. Данные изменения в дальнейшем требуют уточнения и, возможно, более масштабных исследований, с включением большего количества пациентов с ДДЗП с продолжительным динамическим наблюдением за ними.

Больные, которые использовали различные режимы приема НПВП исходно имели сопоставимую СКФ. При этом у пациентов как с редким приемом НПВП, так и с частым приемом происходит повышение СКФ после периода стационарного лечения.

В ходе динамического наблюдения за пациентами в амбулаторных условиях, которые страдали ДДЗП после этапа стационарного лечения с исходным частым режимом приема НПВП существенных изменений уровней экскреции альбумина и α -1-микроглобулина с мочой не выявлено. Но при этом отмечена тенденция снижения уровней маркеров почечного повреждения у пациентов с исходно частым приемом НПВП. У пациентов с исходно редким приемом НПВП отмечено снижение уровня Ал/Креа, уровней ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа в моче в течение трех месяцев лечения после обострения болевого синдрома. Полученные данные позволяют высказаться о влиянии режима использования НПВП у пациентов с ДДЗП на состояние почек.

У пациентов с ДДЗП в течение 3-х месяцев после этапа активного стационарного лечения отмечено значимое снижение уровня экскреции альбумина, ферментов (ГГТП/Креа и ЛДГ/Креа) в моче с постепенным повышением уровня СКФ, что свидетельствует о постепенном улучшении состояния почек на фоне снижения применения НПВП или их отмене, несмотря на предшествующие изменения,

Таким образом, динамическое наблюдение и мониторинг изменений клубочковой и канальцевой функции почек у пациентов с ДДЗП, в том числе в процессе лечения НПВП, необходимо как для более точной оценки состояния почек, так и для разработки профилактических мер, поскольку прием НПВП в

настоящее время остается пока наиболее патогенетически направленным и распространенным методом терапии пациентов с болью в спине. Для получения более точных изменений состояния почек, наличия возможных взаимосвязей с учетом режимов приема НПВП необходимо проведение более масштабных исследований, которые будут включать как большее количество пациентов, так и длительное наблюдение за ними в динамике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ДИССЕРТАЦИОННОМУ ИССЛЕДОВАНИЮ

Данная работа посвящена изучению встречаемости, особенностям и клинико-функциональным взаимосвязям поражения почек у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП по поводу болевого синдрома в спине. В работе изучены изменения СКФ, особенности поражения тубулоинтерстиция, проведено динамическое наблюдение за состоянием почек у пациентов с ДДЗП, которые принимали НПВП, в том числе с различными режимами приема лекарственных препаратов.

Предпосылкой к выполнению работы явилось то, что у данной категории пациентов лечение болевого синдрома с помощью НПВП является основным направлением терапии, а сведения о безопасности применения данных лекарств малочисленны и не изучались при дегенеративно-дистрофических заболеваниях позвоночника.

С учетом поставленной цели были сформированы задачи исследования, для выполнения которых произведен комплекс связанных между собой научно-исследовательских работ, обеспечивающих наиболее оптимальное решение поставленной задачи. В данной работе была оценена встречаемость поражения почек у пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП посредством обследования 154 пациентов и путем оценки данных динамического наблюдения за 90 пациентами с редким / частым режимами приема НПВП по поводу боли в спине, и за 40 больными с болью в спине вне зависимости от режима приема НПВП, отвечающим целям и задачам исследования.

У пациентов с ДДЗП, принимавших НПВП, был проведен анализ уровня IgA к CD74 в сыворотке крови, у 12 (30%) из обследованных пациентов концентрация превышала пороговое значение. У пациентов с дебютом боли в спине в возрасте до 45 лет чаще встречалось повышение порогового значения уровня IgA к CD74, причем это характерно, прежде всего, для молодых мужчин с повышенным уровнем СРБ. У этих пациентов выявлены повышение ферментурии, альбуминурии.

Канальцевая дисфункция выявлена у 100% обследованных пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП. У пациентов с ДДЗП выявлено повышение экскреции α -1-микроглобулина и альбумина в моче, соотношения ЛДГ/Креа мочи и ГГТП/Креа мочи. При этом средняя СКФ у обследованных пациентов с ДДЗП была сопоставима со средней СКФ у лиц группы контроля.

У пациентов с ДДЗП моложе 50 лет выявлено достоверное снижение СКФ по сравнению со СКФ у лиц группы контроля. С возрастом у пациентов с ДДЗП закономерно чаще встречаются некоторые факторы сердечно-сосудистого риска: повышение ИМТ, уровня общего холестерина сыворотки крови, повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений по шкалам SCORE и QRISK2. Важно, что пациенты с ДДЗП более молодого возраста имеют более высокий сердечно-сосудистый риск по сравнению с здоровыми лицами в силу различных факторов. При этом у пациентов с ДДЗП и высоким сердечно-сосудистом риском установлена меньшая СКФ по сравнению с пациентами с риском менее 5%. Вызывает несомненный интерес установленное различие взаимосвязей между СКФ и различными факторами сердечно-сосудистого риска в зависимости от пола пациентов.

Проведен детальный анализ особенностей приема НПВП у пациентов с ДДЗП и выявлена взаимосвязь между выраженностью воспаления (повышение уровня воспалительных маркеров) и более частым применением НПВП. С увеличением длительности заболевания возрастает количество принимаемых препаратов в течение месяца и в течение года. Установлено, что у пациентов с более выраженным болевым синдромом СКФ достоверно меньше, чем у пациентов с умеренным болевым синдромом, что определяет необходимость большего применения НПВП. По данным проведенного многофакторного анализа выявлены достоверные взаимосвязи между СКФ и СОЭ, уровнем СРБ, функциональной активностью пациентов.

В работе проводилось динамическое исследование СКФ у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП в течение трех месяцев. В момент вступления в исследование у пациентов с ДДЗП на фоне различных режимов приема НПВП (частой и редкий

прием) СКФ существенно не различалась. После периода активного стационарного лечения СКФ улучшается, что может быть объяснено, с одной стороны, ранее полученными данными о взаимосвязи между СКФ и некоторыми маркерами воспаления, функциональной активностью пациентов. С другой стороны, после купирования болевого синдрома в течение последующего периода существенно снижается потребность в НПВП.

Проведен анализ наличия и особенностей канальцевой дисфункции у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП. Определение канальцевой дисфункции проводили с помощью изучения уровня экскреции альбумина и α -1-микроглобулина с мочой, исследования ферментурии.

У пациентов с ДДЗП выявлено достоверное повышение уровня маркеров почечного повреждения: повышение экскреции альбумина и α -1-микроглобулина с мочой, ферментурии (ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа) по сравнению с лицами группы контроля. У пациентов с ДДЗП старше 50 лет встречаемость повышенного уровня Ал/Креа в моче была выше, чем у пациентов моложе 50 лет. Однако у пациентов с ДДЗП младше 50 лет медиана уровня Ал/Креа в моче превышала показатель пациентов старше 50 лет. В результате детального анализа обнаружены взаимосвязи между уровнем экскреции альбумина в моче и системным АД, некоторыми показателями функциональной активности пациентов младше 50 лет. У пациентов с ДДЗП выявлены взаимосвязи между маркерами канальцевой дисфункции и некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска (уровнем АД, дислипидемией), риском фатальных сердечно-сосудистых по шкале QRISK2, что может свидетельствовать о повышении риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ДДЗП при развитии канальцевой дисфункции. Наличие поражения почек (снижение СКФ до уровня менее $60 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2$ и/или экскреции альбумина с мочой более 30 мг/г) выявлено у 145 (94,1%) пациентов с ДДЗП.

В ходе проведенного исследования выявлены изменения состояния почек вне зависимости от длительности и интенсивности болевого синдрома, вне зависимости от возраста.

В работе проводилось динамическое исследование значений уровня α -1-Мг/Креа мочи и ферментурии (ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа) у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП в течение трех месяцев. В момент вступления в исследование у пациентов с ДДЗП на фоне частого/редкого режимов приема НПВП выраженность канальцевой дисфункции была сопоставима. На фоне проведенного лечения в стационаре и последующего амбулаторного этапа значительно улучшились функциональная активность пациентов, достоверно снизился уровень СРБ, что свидетельствует о положительном клиническом эффекте НПВП. Однако, на фоне госпитального этапа лечения отмечено достоверное повышение уровня α -1-Мг/Креа мочи у пациентов с предшествующим редким режимом приема НПВП, с последующим снижением уровня α -1-Мг/Креа мочи на амбулаторном этапе. У пациентов с предшествующим частым режимом приема НПВП уровень α -1-Мг/Креа мочи на стационарном этапе существенно не изменялся. Возможно, выявленные изменения связаны с регулярным применением НПВП в стационаре для купирования болевого синдрома в спине.

Через 3 месяца наблюдения за пациентами в амбулаторных условиях не отмечено увеличения экскреции с мочой альбумина и α -1-микроглобулина, что может косвенно отражать отсутствие негативного влияния в краткосрочной перспективе на канальцевый аппарат почек при использовании НПВП в рекомендованном режиме «по требованию» - не более 1-2 раз в неделю.

С учетом различий полученных данных в ходе наблюдения за пациентами вне зависимости от режима приема НПВП проведено динамическое трехмесячное наблюдение за 40 пациентами. Во время госпитального этапа лечения пациентов с ДДЗП не отмечено достоверного изменения уровня СКФ, показателей Ал/Креа, α -1-Мг/Креа, ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа. Однако, через три месяца у пациентов с ДДЗП значительно снизился уровень экскреции альбумина с мочой и ферментурии (ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа мочи), отмечено достоверное повышение СКФ. Выявленные изменения, возможно, обусловлены снижением частоты применения НПВП пациентами после успешного купирования болевого синдрома в спине на госпитальном этапе лечения и отсутствия обострений болевого синдрома в спине.

Таким образом, у пациентов со ДДЗП, принимающих НПВП, выявлено поражение почек. Установлены взаимосвязи, которые ассоциированы с некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска, воспалением и функциональной активностью пациентов. Проведено динамическое наблюдение за пациентами с ДДЗП, которые принимали НПВП с учетом различных режимов приема препаратов. В работе впервые проведено исследование уровня IgA к CD74 в крови и оценка взаимосвязей с различными клинико-функциональными показателями. Выполненное диссертационное исследование позволяет оценить клинико-функциональные особенности поражения почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов выявлена высокая частота встречаемости (96,2%) поражения почек в виде снижения скорости клубочковой фильтрации до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² и / или экскреции альбумина с мочой более 30 мг/г.

2. У 78,5% больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника установлена скорость клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м²; выявлена взаимосвязь между скоростью клубочковой фильтрации и выраженностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, значением Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, скоростью оседания эритроцитов, уровнем С-реактивного белка, длительностью заболевания.

3. У большинства пациентов (80,6%) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов констатировано повышение экскреции альбумина с мочой выше 30 мг/г, у 100% пациентов установлено повышение экскреции α -1-микроглобулина с мочой. Более выраженная канальцевая дисфункция отмечена у пациентов при наличии артериальной гипертензии, особенно в отсутствие приема антигипертензивных препаратов.

4. Канальцевая дисфункция отмечена у всех пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов независимо от режима приема (редкий / частый) препаратов.

5. У больных дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника в ходе динамического наблюдения через три месяца отмечено улучшение состояния почек: повышение скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня экскреции альбумина с мочой, ферментурии (лактатдегидрогеназы / креатинина и γ -глутамилтранспептидазы / креатинина мочи) при сохранении повышенной экскреции α -1-микроглобулина.

6. У трети пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с хронической болью в спине выявлено повышение уровня титра аутоантител иммуноглобулина класса А к антигену CD74. У пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника мужского пола уровень иммуноглобулина класса А к CD74 ассоциирован с повышением уровня С-реактивного белка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью выявления поражения почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, целесообразно проводить оценку функции почек – определение скорости клубочковой фильтрации, уровня мочевого экскреции альбумина и α -1-микроглобулина, ферментов в моче.

2. Пациенты старшей возрастной категории и с более выраженным болевым синдромом больше подвержены риску поражения почек на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, в связи с чем у них целесообразно проводить контроль маркеров канальцевой дисфункции.

3. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимающих в связи с болевым синдромом нестероидные противовоспалительные препараты, целесообразно исследование не только скорости клубочковой фильтрации, но и уровня экскреции альбумина с мочой.

4. С целью раннего определения канальцевой дисфункции у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, получающих нестероидные противовоспалительные препараты, целесообразно определять и оценивать динамику изменений значений таких маркеров, как альбумин / креатинин мочи и α -1-микроглобулин / креатинин мочи, лактатдегидрогеназы / креатинин и γ -глутамилтранспептидазы / креатинин мочи.

5. Для дифференциальной диагностики, различения с другими причинами возникновения болевого синдрома в спине возможно исследование уровня иммуноглобулина А к CD74 в сыворотке крови у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Основной целью повышения эффективности и безопасности применяемого режима использования НПВП является рост качества жизни пациентов с ДДЗП. В связи с этим большой интерес представляет дальнейшее проведение длительного проспективного исследования особенностей и выраженности почечной дисфункции у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП. У пациентов молодого возраста необходимо проводить более тщательную дифференциальную диагностику болевого синдрома в спине. Для дифференциальной диагностики и разграничения с другими причинами возникновения болевого синдрома в спине требуется дальнейшее изучение возможности использования уровня IgA к CD74 в сыворотке крови у пациентов с хронической болью в спине.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – Артериальная гипертензия

АГП – Антигипертензивные препараты

АД – Артериальное давление

Ал/Креа – соотношение альбумин/креатинин мочи

БНЧС – Боль в нижней части спины

БРА – Блокаторы рецепторов ангиотензина II

ВАШ – визуально аналоговая шкала

ГГТП – глутамилтранспептидаза

ГГТП/Креа – соотношение γ -глутамилтранспептидаза/креатинин мочи

ГК – Глюкокортикоиды

ДДЗП – дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника

иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИБС – Ишемическая болезнь сердца

ИМТ – индекс массы тела

КТ – Компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

ЛДГ/Креа – соотношение лактатдегидрогеназа/креатинин мочи

ЛПВП – Липопротеиды высокой плотности

МРТ - Магнитно-резонансная томография

НПВП – Нестероидные противовоспалительные препараты

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СпА – спондилоартриты

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ССО – Сердечно-сосудистые осложнения

ССР – Сердечно-сосудистый риск

ХБП – хроническая болезнь почек

ЦОГ – Циклооксигеназа

BASFI – Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Ig – Иммуноглобулин

IgA – Иммуноглобулин класса А

KDIGO – Kidney Disease: Improving Global Outcomes

P – коэффициент статистической значимости

QRISK – QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm

QRISK2 – шкала оценки 10-летнего риска инфаркта миокарда и инсульта, (2-й пересмотр)

SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation (шкала риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет)

α -1-Мг/Креа – соотношение α -1-микроглобулин/креатинин мочи

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1. Абабков, В.А., Авакян, Г.Н., Авдюнина И.А. [и др.] Неврология: национальное руководство / В.А. Абабков, Г.Н. Авакян, И.А. Авдюнина [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2018. – 880 с. – ISBN 978-5-9704-4143-5. – EDN YPWACF.

2. Авдеева, М.В., Кренева, Ю.А., Панов, В.П., Филатов, В.Н., Мельцер, А.В., Карасаева, Л.А. Факторы риска развития и прогрессирования дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника по результатам скринингового обследования жителей Санкт-Петербурга [Текст] / М.В. Авдеева, Ю.А. Кренева, В.П. Панов, В.Н. Филатов, А.В. Мельцер, Л.А. Карасаева // Анализ риска здоровью. – 2019. – №1. – С. 125–134. DOI: 10.21668/health.risk/2019.1.14

3. Андрющенко, А.В., Арутюнов, Г.П., Атьков, О.Ю. [и др.] Кардиология. Национальное руководство: Краткое издание / А.В. Андрющенко, Г.П. Арутюнов, О.Ю. Атьков [и др.]. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Москва: Общество с ограниченной ответственностью Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2018. – 39 с. ISBN 978-5-9704-4387-3.

4. Бадюкин, В.В. Симптоматическая терапия анкилозирующего спондилита [Текст] / В.В. Бадюкин // Современная ревматология. - 2012. – №1.– С. 69-70.

5. Бельская, Г.Н., Сергиенко, Д.А., Лузанова, Е.И., [и др.]. На приеме у невролога сложный пациент: как преодолеть коморбидность [Текст] / Г.Н. Бельская, Д.А. Сергиенко, Е.И. Лузанова [и др.]. // РМЖ. - 2016. - №7. - С. 469–472.

6. Беляева, И.Б., Мазуров, В.И. Эффективность и безопасность нимесулида в лечении анкилозирующего спондилита [Текст] / И.Б. Беляева, В.И. Мазуров // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – №17. – С. 12-16.

7. Бойцов, С.А., Баланова, Ю.А., Шальнова, С.А. [и др.]. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования. Эссе [Текст] / С.А. Бойцов, Ю.А. Баланова,

С.А. Шальнова [и др.]. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2014. –Т. 13. – № 4. – С. 4-14.

8. Болевые синдромы в неврологической практике / Под. ред. В.Л. Голубева. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. [Bolevye sindromy v nevrologicheskoj praktike. Ed by V.L. Golubeva. Moscow: MEDpress-inform; 2010. (In Russ).]

9. Василевич, Э.Н., Сидорович, Р.Р. Сравнительный анализ ближайших результатов хирургического лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний поясничного отдела позвоночника [Текст] / Э.Н. Василевич, Р.Р. Сидорович // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. - 2015. - №2(26). - С. 85–95. [Vasilevich Je.N., Sidorovich R.R. Sravnitel'nyj analiz blizhajshih rezul'tatov hirurgicheskogo lechenija degenerativno-distroficheskikh zabolevanij pojasnichnogo otдела pozvonochnika // Nevrologija i nejrohirurgija. Vostochnaja Evropa. 2015. № 2 (26). S. 85–95 (in Russian)].

10. Верткин, А.Л., Мартынов, А.И., Каратеев, А.Е. [и др.] Боль в спине [Текст] / А.Л. Верткин, А.И. Мартынов, А.Е. Каратеев [и др.] // Терапия. – 2020. – Т. 6. – № S4(38). – С. 142-155. – EDN XDXVBD.

11. Вышлова, И.А., Карпов, С.М., Стародубцев, А.И. Вертеброгенные болевые синдромы поясничного уровня: эпидемиология, клинические проявления [Текст] / И.А. Вышлова, С.М. Карпов, А.И. Стародубцев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – № 4. – С. 586-587.

12. Гайдукова, И.З., Ребров, А.П., Апаркина, А.В. [и др.]. Концентрация интерлейкина-17а остается стабильно высокой у больных анкилозирующим спондилитом, получающих ингибиторы фактора некроза опухоли α в течение года. Терапевтический архив. – 2017 – № 89(4) – С. 80–85 (in Russ.). DOI: 10.17116/terarkh201789480-85

13. Гайдукова, И.З., Ребров, А.П., Лебединская, О.А. [и др.]. Хроническая болезнь почек у пациентов с хронической болью в спине, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты [Текст] / И.З. Гайдукова, А.П. Ребров, О.А. Лебединская, О.Л. Полянская [и др.]. // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2016. - №1. – С. 40-44.

14. Дривотинов, Б.В. Вертебро-висцеральный и висцеро-вертебральный болевой синдром при остеохондрозе позвоночника [Текст] / Б.В. Дривотинов // Медицинский журнал. - 2010. - №3. - С. 4–8. [Drivotinov B.V. Vertebro-visceral'nyj i viscero-vertebral'nyj bolevoj sindrom pri osteohondroze pozvonochnika // Medicinskij zhurnal. 2010. № 3. S. 4–8 (in Russian)].

15. Камчатнов, П.Р., Чугунов, А.В., Ханмурзаева, С.Б. Новые возможности лечения пациента с поясничной болью / П.Р. Камчатнов, А.В. Чугунов, С.Б. Ханмурзаева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117. – № 12. – С. 162-167. – DOI: 10.17116/jnevro2017117121162-167.

16. Каратеев, А.Е., Алексеева, Л.И., Филатова, Е.Г. [и др.]. Обезболивающие препараты в терапевтической практике / А.Е. Каратеев, Л.И. Алексеева, Е.Г. Филатова [и др.]. — М.: ИМА-Пресс, 2013. — 112 с.

17. Каратеев, А.Е., Насонов, Е.Л., Яхно, Н.Н. [и др.]. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике: клинические рекомендации [Текст] / А.Е. Каратеев, Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно и [и др.]. // Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev, A.E, Nasonov, E.L, Yakhno, N.N., et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2015;9(1):4-23. (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.

18. Кобалава, Ж.Д., Конради, А.О., Недогода, С.В. [и др.] Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж.Д. Кобалава, А.О. Конради, С.В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149-218. DOI 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.

19. Котова, О.В., Акарачкова, Е.С. Острые болевые синдромы в неврологической практике [Текст] / О.В. Котова, Е.С. Акарачкова // Эффективная фармакотерапия. – 2014. – № 31. – С. 40-45.

20. Кренева, Ю.А., Панов, В.П., Авдеева, М.В. [и др.]. Восстановительный потенциал комплексных реабилитационных мероприятий при оказании первичной медико-санитарной помощи больным со спондилогенным болевым синдромом

[Текст] / Ю.А. Кренева, В.П. Панов, М.В. Авдеева [и др.]. // Профилактическая и клиническая медицина. - 2018. - №2. - С. 76-82.

21. Крутько, А.В., Бедорева, И.Ю., Шалыгина, Л.С. [и др.]. Совершенствование организации медицинской помощи пациентам с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями поясничного отдела позвоночника [Текст] / А.В. Крутько, И.Ю. Бедорева, Л.С. Шалыгина [и др.]. // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2012. - №2. - С. 26-31.

22. Кукушкин, М.Л. Болевой синдром: патофизиология, клиника, лечение, клинические рекомендации / М.Л. Кукушкин, Г.Р. Табеева, Е.В. Подчуфарова. – 2-е издание, исправленное и дополненное. – Москва: ИМА-Пресс, 2014. – 64 с.

23. Кутырина, И.М., Руденко Т.Е., Савельева С.А. [и др.]. Факторы риска поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек [Текст] / И.М. Кутырина, Т.Е. Руденко, С.А. Савельева [и др.]. // Терапевтический архив. – 2013. - №9. – С. 69–76.

24. Лавренова, Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек / Т.П. Лавренова // Лабораторное дело. – 1990. – №7. – С. 36.

25. Лучевая диагностика: учебник / Под ред. Г.Е. Труфанова. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2015. - 496 с.

26. Моисеев, В.С. От имени группы исследователей национальные рекомендации. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек стратегии кардио-нефропротекции [Текст] / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов // Клиническая фармакология и терапия. – 2014. – Т.23. – №3. – С. 1.

27. Моисеев, В.С., Мухин, Н.А., Смирнов, А.В. [и др.] Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции / В.С. Моисеев, Н.А. Мухин, А.В. Смирнов [и др.] // Российский кардиологический журнал. 2014;(8):7-37. doi:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37

28. Мотина, А.Н., Астащенко, Я.А., Масалева, И.О. [и др.]. Социально-гигиеническая характеристика пациентов с остеохондрозом позвоночника / А.Н. Мотина, Я.А. Астащенко, И.О. Масалева [и др.]. // Проблемы социальной гигиены,

здравоохранения и истории медицины. – 2020. – Т. 28. – № 3. – С. 396-399. – doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-3-396-399.

29. Мухин, Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза [Текст] / Н. А. Мухин // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 5-10.

30. Насонов, Е.Л, Яхно, Н.Н, Каратеев, А.Е и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус [Текст] / Е.Л. Насонов, Н.Н. Яхно, А.Е. Каратеев и др. // Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. [Nasonov, E.L, Yakhno, N.N, Karateev, A.E., et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya heumatology Science and Practice. 2016;54(3):247-65. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265

31. Насонов, Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология / Е.Л. Насонов. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 464 с. (288 с.) - ISBN 978-5-9704-4261-6.

32. Парфенов В.А., Калимеева Е.Ю., Герасимова О.Н. Ведение пациентов с острой болью в спине в настоящее время и 10 лет назад. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):66–71; DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-66-71

33. Подчуфарова, Е.В. Боль в пояснично-крестцовой области: организация помощи пациентам в Великобритании / Е.В. Подчуфарова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 2. – С. 75-80.

34. Путилина, М.В. Концепция синдромальных диагнозов остеоартрита и боль в спине как причина неэффективности медикаментозной терапии [Текст] / М.В. Путилина, Н.В. Теплова, О.С. Герасимова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2021. – Т. 14. – № 3. – С. 407-414. – DOI: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.104.

35. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера, 2002. – 312 с.

36. Рожков, Д.О., Зиновьева, О.Е., Баринов А.Н. [и др.] Миофасциальный болевой синдром у пациенток с хронической неспецифической болью в спине: диагностика и лечение [Текст] / Д.О. Рожков, О.Е. Зиновьева, А.Н. Баринов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12. – № 2. – С. 57-63. – DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-57-63.

37. Семенова, О.Н. Приверженность длительному лечению сердечно-сосудистых заболеваний и невыполнение врачебных рекомендаций: мнение пациентов и врачей по результатам фокусированного интервью [Текст] / О.Н. Семенова, Е.А. Наумова, Ю.Г. Шварц // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – №1. – С. 55-61.

38. Смирнов, А.В., Ватазин, А.В., Добронравов, В.А. [и др.] Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / А.В. Смирнов, А.В. Ватазин, В.А. Добронравов [и др.] // Нефрология. – 2021. – Т. 25. – № 5. – С. 10-84. – DOI: 10.36485/1561-6274-2021-25-5-10-84.

39. Филиппов, Е.В. Дислипидемии и их ассоциации с хроническими неинфекционными заболеваниями (исследование меридиан-ро) / Е.В. Филиппов, С.С. Якушин, В.С. Петров // Клиницист. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 32-40. DOI: 10.17650/1818-8338-2016-10-3-32-40.

40. Чазова, И.Е., Ощепкова, Е.В., Жернакова, Ю.В. [и др.] Клинические рекомендации диагностика и лечение артериальной гипертензии [Текст] / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова, Ю.В. Жернакова [и др.] // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10. – № 1. – С. 3-30.

41. Широков, В.А. Влияние условий труда на распространенность поясничных болевых синдромов (обзор литературы) [Текст] / В.А. Широков, Н.Л. Терехов, А.В. Потатурко // Уральский медицинский журнал. – 2019. – № 13(181). – С. 76-81. – DOI: 10.25694/URMJ.2019.13.22.

42. Яхно, Н.Н, Кукушкин, М.Л. Боль (практическое руководство для врачей) / Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин. - Москва: Издательство РАМН, 2012. -512 с. [Yakhno, N.N., Kukushkin, M.L., editors. Bol' (prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei) [Pain (a practical guide for doctors)].

43. Abd ElHafeez, S., Hegazy, R., Naga, Y. [et al.] Non-steroidal anti-inflammatory drugs among chronic kidney disease patients: an epidemiological study / S. Abd ElHafeez, R. Hegazy, Y. Naga [et al.] // J Egypt Public Health Assoc. – 2019 – Vol. 94, № 1 – P. 8. DOI: 10.1186/s42506-018-0005-2.

44. Afsar, B., Turkmen, K., Covic, A. [et al.] An update on coronary artery disease and chronic kidney disease / B. Afsar, K. Turkmen, A. Covic // Int J Nephrol. – 2014 – Vol. 2014 – P. 767424. doi: 10.1155/2014/767424.

45. Alenius, G.M., Stegmayr, B.G., Dahlqvist, S.R. Renal abnormalities in a population of patients with psoriatic arthritis. / G.M. Alenius, B.G. Stegmayr, S.R. Dahlqvist // Scand J Rheumatol. – 2001 – Vol. 30, №5 –P. 271-274. doi: 10.1080/030097401753180345.

46. Amaechi, O., Huffman, M.M., Featherstone, K. Pharmacologic Therapy for Acute Pain. Am Fam Physician / O. Amaechi, M.M., Huffman, K. Featherstone – 2021 – Vol. 104, №1 – P. 63-72. PMID: 34264611.

47. Anderson, D.B., Shaheed, C.A. Medications for Treating Low Back Pain in Adults. Evidence for the Use of Paracetamol, Opioids, Nonsteroidal Anti-inflammatories, Muscle Relaxants, Antibiotics, and Antidepressants: An Overview for Musculoskeletal Clinicians / D.B. Anderson, C.A. Shaheed // J Orthop Sports Phys Ther. – 2022 – Vol. 52. №7 – P. 425-431. DOI: 10.2519/jospt.2022.10788.

48. Armbrecht, G. European Vertebral Osteoporosis Study and European Prospective Osteoporosis Study Groups. Degenerative intervertebral disc disease osteochondrosis intervertebralis in Europe: prevalence, geographic variation and radiological correlates in men and women aged 50 and over / G. Armbrecht, D. Felsenberg, M. Ganswindt, [et al.] // Rheumatology (Oxford). - 2017. - Vol. 7. - P. 1189-1199.

49. Astor, B.C, Matsushita, K., Gansevoort, R.T [et al.] Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts / B.C. Astor, K. Matsushita, R.T. Gansevoort [et al.] // Kidney Int – 2011. –Vol. 79,№12 – P. 1331-1340.

50. Baigent, C., Landray, M.J., Reith, C. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. / C. Baigent, M.J. Landray, C. Reith // *Lancet*. – 2011 – Vol. 377(9784) – P. 2181-92. DOI:10.1016/S0140-6736(11)60739-3

51. Bakland, G. Increased mortality in ankylosing spondylitis is related to disease activity / G. Bakland, J. T. Gran, J. C. Nossent // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – Vol. 70. – № 11. – P. 1921-1925. doi:10.1136/ard.2011.151191

52. Bannuru, R.R., Osani, M.C., Vaysbrot, E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis / R.R. Bannuru, M.C. Osani, E.E. Vaysbrot [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2019 – Vol. 27, №11 – P. 1578-1589. doi:10.1016/j.joca.2019.06.011

53. Bart, B.A, Goldsmith, S.R, Lee, K.L [et al.] Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome / B.A Bart, S.R Goldsmith , K.L. Lee // *K.L N. Engl. J Med*. – 2012 – Vol. 367, № 24 – P. 2296-2304. doi:10.1056/NEJMoa1210357

54. Benyamin, R.M., Manchikanti, L., Parr, A.T., et al. The effectiveness of lumbar interlaminar epidural injections in managing chronic low back and lower extremity pain / R.M. Benyamin, L. Manchikanti, A.T. Parr [et al.] // *Pain Physician*. – 2012 – Vol.15, №4 – P. 363-404. PMID: 22828691

55. Bernet, B.A., Peskura, E.T., Meyer, S.T. et al. The effects of hiptargeted physical therapy interventions on low back pain: A systematic review and meta-analysis / B. A. Bernet, E.T. Peskura , S.T. Meyer [et al.] // *Musculoskeletal Science and Practice*. – 2019. – Vol. 39. – P. 91–100. doi:10.1016/j.msksp.2018.11.016

56. Bertolini, A., Ottani, A., Sandrini, M. et al. Selective COX-2 inhibitors and dual acting anti-inflammatory drugs: critical remarks / A. Bertolini, A. Ottani , M. Sandrini [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2002 – Vol. 10 – P. 1033-1043. doi:10.2174/0929867024606650

57. Beswick, E.J., Reyes, V.E. CD 74 in antigen presentation, inflammation, and cancers of the gastrointestinal tract. / E.J. Beswick, V.E. Reyes // *World J. Gastroenterol*. – 2009 – Vol. 15 – P. 2855-61. doi:10.3748/wjg.15.2855

58. Beutler, E., Bergenstal, D. Perforated duodenal ulcer with neutropenia and death in a patient receiving phenylbutazone therapy/ E. Beutler, D. Bergenstal // *Gastroenterology*. – 1953 – Vol. 25, № 1 – P. 72–74.

59. Brevik, H., Collet, B., Ventetrida, V. et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment / H. Brevik, B. Collet, V. Ventetrida [et al.] // *Eur. J. Pain*. - 2006. - Vol. 10. - №4. - P. 287–333. doi:10.1016/j.ejpain.2005.06.009

60. Brotons C, Calvo-Bonacho E, Moral I, et al. Comparison of application of different methods to estimate lifetime cardiovascular risk / C Brotons, E Calvo-Bonacho, I Moral [et al.] // *European Journal of Preventive Cardiology*. – 2016 – Vol. 23, №6 – P. 564-571. doi:10.1177/2047487315579616

61. Buckley D. J., Fu, R., Freeman, M. et al. C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and metaanalyses for the U.S. Preventive Services Task Force / D. I. Buckley, R. Fu, M. Freeman [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 151, № 7. – P. 483-495. doi:10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00009

62. Calin, A., Garrett, S., Whitelock, H., et al. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index / A. Calin, S. Garrett, H. Whitelock, [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1994 – Vol. 21, №12 – P. 2281-2855.

63. Cao, Y.L, Tian, Z.G., Wang, F. et al. Characteristics and clinical outcome of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced acute hepato-nephrotoxicity among Chinese patients / Y.L. Cao, Z.G. Tian, F. Wang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014 – Vol. 20, №38 – P. 13956-13965. doi:10.3748/wjg.v20.i38.13956

64. Cheng, J., Wang, H., Zheng, W., et al. Evaluation of treatment for chronic low back pain / J. Cheng, H. Wang, W. Zheng, [et al.] // *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. – 2014 – Vol. 28, №1 – P. 119-22.

65. Chou, R., Côté, P., Randhawa, K. et al. The Global Spine Care Initiative: applying evidence-based guidelines on the non-invasive management of back and neck pain to low- and middle-income communities / R. Chou, P. Côté, K. Randhawa [et al.] // *Eur Spine J*. – 2018 – Vol. 27, №6 – P. 851-860. doi:10.1007/s00586-017-5433-8

66. Claus, M., Schuster, M., Webendörfer, S. et al. Prevalence of back pain in employees of a German chemical company: results of a large cross-sectional study. / M. Claus, M. Schuster, S. Webendörfer // *J Occup Med Toxicol.* – 2019 – Vol. 28 – P. 14-16. doi:10.1186/s12995-019-0236-y

67. Collins, G.S., Altman, D.G. Predicting the 10 year risk of cardiovascular disease in the United Kingdom: independent and external validation of an updated version of QRISK2 / G.S. Collins, D.G. Altman // *BMJ.* – 2012 – Vol. 344 – P. 4181. doi:10.1136/bmj.e4181

68. Coresh, J., Heerspink, H.J.L., Sang, Y. [et al.] Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies / J. Coresh, H.J.L. Heerspink, Y. Sang [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019 Vol.7, №2 – P. 115-127. doi:10.1016/S2213-8587(18)30313-9

69. Cosamalón-Gan, I., Cosamalón-Gan, T., Mattos-Piaggio, G. et al. Inflammation in the intervertebral disc herniation. / I. Cosamalón-Gan, T. Cosamalón-Gan, G. Mattos-Piaggio et al. // *Neurocirugia (Astur : Engl Ed).* – 2021 Vol. 32, №1 – P. 21-35. English, Spanish. doi: 10.1016/j.neucir.2020.01.001.

70. Costa, D., Marques, A.P., Reis, R.L. [et al.] Inhibition of human neutrophil oxidative burst by pyrazolone derivatives / D. Costa, A.P. Marques, R.L. Reis [et al.] // *Free Radic Biol Med.* – 2006 – Vol. 40, №4 – P. 632-40. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2005.09.017

71. Costa, D., Moutinho, L., Lima, J.L., et al. Antioxidant activity and inhibition of human neutrophil oxidative burst mediated by arylpropionic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs. / D. Costa, L. Moutinho, J.L. Lima, et al. // *Biol Pharm Bull.* – 2006 – Vol. 29, №8 – P. 1659-70. doi:10.1248/bpb.29.1659.

72. Damman, K., Masson, S., Hillege, H.L. [et al.] Tubular damage and worsening renal function in chronic heart failure / K. Damman, S. Masson, H.L. Hillege [et al.] // *JACC Heart Fail.* – 2013. – Vol. 1, № 5. – P. 417-424. doi:10.1016/j.jchf.2013.05.007

73. Diamond, S., Borenstein, D. Chronic low back pain in a working-age adult / S. Diamond, D. Borenstein // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2006 – Vol.20, №4 – P. 707-20. doi: 10.1016/j.berh.2006.04.002.

74. Donadio, C. Tramonti, G., Lucchesi, A. et al. Gamma-glutamyltransferase is a reliable marker for tubular effects of contrast media / C. Donadio, G. Tramonti, , A. Lucchesi [et al.] // *Ren. Fail.* – 1998. – Vol. 20, №2. – P. 319-324. doi: 10.3109/08860229809045117.

75. Dougados M., Sieper J., Rudwaleit M. et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis / M. Dougados, J. Sieper J., M. Rudwaleit et al. [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009 – Vol. 68 – P.1–44. doi:10.1136/ard.2008.104018

76. Drawz, P.E., Beddhu, S., Bignall, O.N.R. [et al.] KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in CKD / P.E. Drawz, S. Beddhu, O.N.R. Bignall [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases.* – 2022. – Vol. 79. , № 3. – P. 311-327. – doi:10.1053/j.ajkd.2021.09.013

77. Duni, A., Liakopoulos, V., Roumeliotis, S. [et al.] Oxidative Stress in the Pathogenesis and Evolution of Chronic Kidney Disease: Untangling Ariadne's Thread / A. Duni, V. Liakopoulos, S. Roumeliotis [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019 – Vol. 20, №15 – P. 3711. doi:10.3390/ijms20153711

78. Everaert, K., Hoebeke, P., Delanghe, J. A review on urinary proteins in outflow disease of the upper urinary tract / K. Everaert , P. Hoebeke, , J. Delanghe, // *Clin Chim Acta.* – 2000 – Vol. 297, №1-2 – P. 183-1899. doi:10.1016/s0009-8981(00)00245-x.

79. Everaert, K., Delanghe, J, Vande Wiele, C, et al. Urinary alpha 1- microglobulin detects uropathy. A prospective study in 483 patients / K. Everaent, J. Delanghe, C. Vande Wiele et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 1998. – Vol. 36, № 5. – P. 309-315. doi:10.1515/CCLM.1998.052

80. Fayaz, A., Croft, P., Langford, R.M. [et al.] Prevalence of chronic pain in the UK: a systematic review and meta-analysis of population studies / A. Fayaz, P. Croft, R.M. Langford [et al.] // *BMJ Open.* – 2016 – Vol. 6, №6 – e010364. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010364.

81. Fehlings, M.G., Tetreault, L., Nater, A. [et al.] The Aging of the Global Population: The Changing Epidemiology of Disease and Spinal Disorders / M.G. Fehlings, L. Tetreault, A. Nater [et al.] // *Neurosurgery*. – 2015 – Vol. 77, № 4 –P. 1-5. doi: 10.1227/NEU.0000000000000953.

82. Fomenko, V., [et al]. Diagnostic value of urinary enzyme determination / V. Fomenko // *Klin. Lab. Diagn.* - 1994. - P. 3-7.

83. Gansevoort, R.T., Matsushita, K., Van der Velde, M. [et al.] Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts / R.T. Gans.evoort, K. Matsushita, M. Van der Velde [et al.] // *Kidney Int* – 2011 –; Vol. 80 – P. 93-104. doi:10.1038/ki.2010.531

84. Gatchel, R.J., Bevers, K., Licciardone, J.C. [et al.] Transitioning from Acute to Chronic Pain: An Examination of Different Trajectories of Low-Back Pain / R.J. Gatchel, K. Bevers, J.C. Licciardone [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2018 – Vol. 6, № 2 –P. 48. DOI: 10.3390/healthcare6020048.

85. Gibbs, J.E., Ray, D.W. The role of the circadian clock in rheumatoid arthritis / J.E. Gibbs, D.W. Ray // *Arthritis Res Ther*. – 2013 – Vol. 15, №1 – P. 205. DOI: 10.1186/ar4146.

86. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.

87. Goldstein, J.L., Cryer, B. Gastrointestinal injury associated with NSAID use: a case study and review of risk factors and preventative strategies. / J.L. Goldstein, B. Cryer // *Drug Healthc Patient Saf.* – 2015 – Vol. 7 – P. 31-41. DOI: 10.2147/DHPS.S71976.

88. Gordon, C.E., Berenguer, M.C., Doss, W. [et al.] Prevention, Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hepatitis C Virus Infection in Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2018 Clinical Practice

Guideline / C.E. Gordon , M.C. Berenguer, W. Doss [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2019 – Vol. 171, №7 – P. 496-504. DOI: 10.7326/M19-1539.

89. Goubert, D., Danneels, L., Graven-Nielsen, T. [et al.] Differences in Pain Processing Between Patients with Chronic Low Back Pain, Recurrent Low Back Pain, and Fibromyalgia / D. Goubert, L. Danneels, T. Graven-Nielsen [et al.] // *Pain Physician.* – 2017 – Vol. 20, №4 – P. 307-318. PMID: 28535553.

90. Gunter, B.R., Butler, K.A., Wallace, R.L. [et al.] Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis / B.R. Gunter, K.A. Butler, R.L. Wallace [et al.] // *J Clin Pharm Ther.* – 2017 – Vol. 42, №1 – P. 27-38. DOI: 10.1111/jcpt.12484.

91. Harirforoosh, S., Jamali, F. Renal adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs / S. Harirforoosh, F. Jamali // *Expert Opin Drug. Saf.* – 2009 Vol. 8, №6 – P. 669-681. DOI:10.1517/14740330903311023.

92. Heerspink, H.J., Persson, F., Brenner, B.M., [et al.] Renal outcomes with aliskiren in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of the ALTITUDE randomised controlled trial / H.J. Heerspink, F. Persson, F., B.M. Brenner [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2016 – Vol. 4, №4 – P. 309-317. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00469-6.

93. Henry R.M., Kostense P.J., Bos G., et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study / R.M. Henry, P.J. Kostense, G. Bos et al. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol. 62, №4. – P. 1402-1407. doi:10.1111/j.1523-1755.2002.kid571.x

94. Herzog, C.A., Asinger, R.W., Kasiske, B.L. [et al.] Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / C.A. Herzog, R.W. Asinger, B.L. Kasiske [et al.] // *Kidney International.* – 2011. – Vol. 80, No 6. – P. 572-586. – DOI: 10.1038/ki.2011.223.

95. Hinz, C., Lamont-Havers, R., Cominsky, B. [et al.] Agranulocytosis following use of phenylbutazone (butazolidin); report of a case / C. Hinz, R. Lamont-Havers, B. Cominsky [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1953 – Vol.151, №1 – P.38–39. doi:10.1001/jama.1953.02940010040009

96. Holm J., Ravn J., Ingemann Hansen S. Urinary excretion of alpha1-microglobulin and albumin in acute myocardial infarction. Correlation with plasma concentrations of troponin I and Creactive protein / J. Holm, J. Ravn, S. Ingemann Hansen // *Scand. J. Urol. Nephrol.* – 2006. – Vol. 40, № 4. – P. 339-44. doi:10.1080/00365590600750136

97. Idasiak-Piechocka I., Krzymański M. The role of tubulointerstitial changes in progression of kidney function failure in patients with chronic glomerulonephritis / I. Idasiak-Piechocka, M. Krzymański // *Przegl. Lek.* – 1996. – Vol. 53, № 5. – P. 443-453.

98. Imamura M., Ezquerro F., Marcon Alfieri F. et al. Serum levels of proinflammatory cytokines in painful knee osteoarthritis and sensitization / M. Imamura, F. Ezquerro, F. Marcon Alfieri, L. et al. // *Int. J. Inflam.* – 2015 – Vol. 2015 – 329792. doi:10.1155/2015/329792

99. Izumaru, K., Hata, J., Nakano, T. [et al.]. Reduced Estimated GFR and Cardiac Remodeling: A Population-Based Autopsy Study / K. Izumaru, J. Hata, T. Nakano [et al.]. // *Am J Kidney Dis.* – 2019 – Vol. 74, № 3 – P.373-381. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.02.013.

100. Jenkinson, T.R., Mallorie, P.A., Whitelock, H.C., et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS) / T.R. Jenkinson, P.A. Mallorie, H.C. Whitelock et al. // *The Bath AS Metrology Index. J. Rheumatol.* – 1994 – Vol. 21, № 9 – P. 1694-1698.

101. Jones, S.D., Porter, J., Garrett, S.L., et al. A new scoring system for the Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) / S.D. Jones, J. Porter, S.L. Garrett // *J. Rheumatol.* – 1995 – Vol. 22, №8 – P. 1609. PMID: 7473496

102. Jung, K. Enzyme activities in urine: how should we express their excretion? A critical literature review / K. Jung // *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* – 1991 – Vol.29, № 11 – P. 725-729. PMID: 1782278.

103. Kasciuškevičiūtė, S., Gumbrevičius, G., Vendzelytė, A Impact of the World Health Organization Pain Treatment Guidelines and the European Medicines Agency Safety Recommendations on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use in Lithuania: An

Observational Study / S. Kasciuškevičiūtė, G. Gumbrevičius, A. Vendzelytė [et al.]
// *Medicina* - 2018 - Vol. 54. – P. 30. <https://doi.org/10.3390/medicina54020030>

104. Kawaguchi, M., Matsudaira, K., Sawada, T., [et al.] Assessment of potential risk factors for new onset disabling low back pain in Japanese workers: findings from the CUPID (cultural and psychosocial influences on disability) study/ M. Kawaguchi, K. Matsudaira, T. Sawada, // *BMC musculoskeletal disorders*. –2017 – Vol.1 , № 18 – P 334. doi:10.1186/s12891-017-1686-y

105. Kepler, C.K., Markova, D.Z., Dibra, F., [et al.] Expression and relationship of proinflammatory chemokine RANTES/CCL5 and cytokine IL-1 β in painful human intervertebral discs / C.K Kepler, Markova, D.Z., Dibra, F. [et al.] // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2013 – Vol. 38, №11 – P. 873-80. doi:: 10.1097/BRS.0b013e318285ae08.

106. Kim, J.S., Ali, M.H., Wydra, F. [et al.] Characterization of degenerative human facet joints and facet joint capsular tissues / J.S. Kim , M.H. Ali, F. Wydra [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage* – 2015 – Vol. 23, №12 – P. 2242-2251. doi: 10.1016/j.joca.2015.06.009.

107. Ko, S.H., Baeg, M.K., Han, K.D. [et al.] Association between gamma-glutamyltransferase and albuminuria in nondiabetic adults with normal renal function / S.H. Ko, M.K. Baeg, K.D. Han [et al.] // *Clin Exp Nephrol*. – 2017 – Vol.21, № 5 – P. 835-841. doi: 10.1007/s10157-016-1356-7.

108. Koji, A., Tomomi, Y., Nozomu, I., [et al.] Risk factors for lumbar intervertebral disc height narrowing: a population-based longitudinal study in the elderly / A. Koji, Y. Tomomi, I. Nozomu, [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord*. - 2015. - Vol. 16. - P. 344. doi: 10.1186/s12891-015-0798-5.

109. Kuzell, W., Schaffarzick, R., Brown, B. [et al.] Phenylbutazone (butazolidin) in rheumatoid arthritis and gout / W. Kuzell, R. Schaffarzick, B. Brown [et al.] // *J. Am. Med. Assoc.* – 1952 – Vol.149,№8 – P. 729–734. doi:10.1001/jama.1952.02930250011004

110. Leboeuf-Yde C., Fejer R., Nielsen J. [et al.] Consequences of spinal pain: do age and gender matter? A Danish cross-sectional population-based study of 34,902

individuals 20-71 years of age. / C. Leboeuf-Yde, R. Fejer , J. Nielsen // BMC Musculoskelet Disord. – 2011 – Vol. 12 – P.39. doi: 10.1186/1471-2474-12-39.

111. Levey, A.S., Stevens, L.A., Schmid, C.H., et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate / A.S. Levey, L.A. Stevens, C.H. Schmid et al. // Ann. Intern. Med. – 2009 – Vol. 150 – P. 604-612. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

112. Levey, A.S., Eckardt, K.U., Dorman, N.M. [et al.] Nomenclature for kidney function and disease: executive summary from a KDIGO consensus conference / A.S. Levey, K.U. Eckardt, N.M. Dorman [et al.] // Nature Reviews Nephrology. – 2020. – Vol. 16., No 8. – P. 427-428. Doi: 10.1038/s41581-020-0290-9

113. Lim, S.Y., Bae, E.H., Han, K.D. [et al.] Systemic lupus erythematosus is a risk factor for cardiovascular disease: a nationwide, population-based study in Korea / S.Y. Lim, E.H. Bae, K.D. Han [et al.] // Lupus. – 2018 – Vol. 27, №13 – P. 2050-2056. doi: 10.1177/0961203318804883.

114. Lindner, A., Charra, B., Sherrard, D.J., et al. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis / A. Lindner, B. Charra, D.J. Sherrard et al. // N. Engl. J. Med. – 1974. – Vol. 290, № 13. – P. 697-701. doi:10.1056/NEJM197403282901301

115. Low Back Pain and Sciatica in Over 16s: Assessment and Management. Clinical Guidelines. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) – 2016. www.nice.org.uk/guidance/ng5.

116. Lui, P. Benefits of lowering cholesterol in chronic kidney disease / P. Lui // Lancet. 2011 – vol. 378,9800 - 1375 - author reply 1377-1378. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61604-8.

117. Machado, G.C., Ferreira, P.H., Maher, C.G. et al. Transient physical and psychosocial activities increase the risk of nonpersistent and persistent low back pain: a case-crossover study with 12 months follow-up / G.C. Machado, P.H. Ferreira, , C.G. Maher [et al.] // Spine J. – 2016 – Vol. 16, №12 – P. 1445-1452. DOI: 10.1016/j.spinee.2016.08.010.

118. Maksymowych, W.P. An update on biomarker discovery and use in axial spondyloarthritis / W.P. Maksymowych // *Expert Rev Mol Diagn.* – 2017 – Vol. 17, №11 – P. 965-974. DOI: 10.1080/14737159.2017.1381562.

119. Matsushita, K., Coresh, J., Sang, Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data / K. Matsushita, J. Coresh, Y. Sang, [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, № 7. – P. 514-525. doi:10.1016/S2213-8587(15)00040-6

120. Mazhar, F., Haider, N., Sultana, J. [et al.] Prospective study of NSAIDs prescribing in Saudi Arabia: Cardiovascular and gastrointestinal risk in patients with diabetes mellitus / F. Mazhar, N. Haider, J. Sultana [et al.] // *Int J Clin Pharmacol Ther.* – 2018 – Vol.56, №2 – P. 64-71. DOI: 10.5414/CP203071.

121. Menne, J., Ritz, E., Ruilope, L.M. [et al.] The Randomized Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) observational follow-up study: benefits of RAS blockade with olmesartan treatment are sustained after study discontinuation / J. Menne, E. Ritz, L.M. Ruilope [et al.] // *J Am Heart Assoc.* – 2014 – Vol.3, №2 – e000810. DOI: 10.1161/jaha.114.000810.

122. Mills, K.T., Bundy, J.D., Kelly, T.N. [et al.] Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries / K.T. Mills, J.D. Bundy, T.N. Kelly [et al.] // *Circulation.* – 2016 – Vol. 134, № 6 –P.441-50. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018912.

123. Mulè, G., Castiglia, A., Cusumano, C. [et al.] Subclinical Kidney Damage in Hypertensive Patients: A Renal Window Opened on the Cardiovascular System. Focus on Microalbuminuria / G. Mulè, A. Castiglia, C. Cusumano [et al.] // *Adv Exp Med Biol.* – 2017 – Vol. 956 – P. 279-306. DOI: 10.1007/5584_2016_85.

124. Nakano, T. Association of Kidney Function With Coronary Atherosclerosis and Calcification in Autopsy Samples From Japanese Elders: The Hisayama Study / T. Nakano, T. Ninomiya, S. Sumiyoshi et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010. – Vol. 55(1). – P. 21–30. doi:10.1053/j.ajkd.2009.06.034

125. Nakazawa, K.R., Walter, B.A., Laudier, D.M. [et al.] Accumulation and localization of macrophage phenotypes with human intervertebral disc degeneration / K.R. Nakazawa, B.A. Walter, D.M. Laudier [et al.] // *Spine J.* – 2018 – Vol.18, №2 – P.343-356. DOI: 10.1016/j.spinee.2017.09.018.

126. Nerland, U.S., Jakola, A.S., Giannadakis, C. et al. The risk of getting worse: predictors of deterioration after decompressive surgery for lumbar spinal stenosis: a multicenter observational study /U.S. Nerland, A.S. Jakola, C. Giannadakis, et al. // *World Neurosurg.* – 2015 – Vol.84 – P.1095–102. doi:10.1016/j.wneu.2015.05.055

127. Ngo, B.P., Yazdani, A., Carlan, N., Wells, R. Lifting height as the dominant risk factor for low-back pain and loading during manual materials handling: A scoping review / B.P. Ngo, A. Yazdani, N. Carlan, R. Wells // *IISE Transactions on Occupational Ergonomics and Human Factors.* – 2017 – Vol. 3-4, № 5 – P. 158-71.

128. Nitsch, D., Grams, M., Sang, Y., et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis / D. Nitsch, M. Grams, Y. Sang, [et al.] // *BMJ.* – 2013 – Vol.346, f324. DOI: 10.1136/bmj.f324.

129. Norris, K.C., Smoyer, K.E., Rolland, C. [et al.] Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review / K.C. Norris, K.E. Smoyer, C. Rolland [et al.] // *BMC Nephrol.* 2018 – Vol. 19, № 1 – P. 36. DOI: 10.1186/s12882-018-0821-9.

130. Oliveira, C.B., Maher, C.G., Pinto, R.Z. [et al.] 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.] // *Eur Spine J.* – 2018 – Vol. 27, №11 – P. 2791-2803. DOI: 10.1007/s00586-018-5673-2.

131. Ott, U., Aschoff, A., Pocock, J. [et al.] DNA fragmentation in chronic glomerulonephritis: an immunohistological analysis / U. Ott, A. Aschoff, J. Pocock, [et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2007 – Vol. 105, №1 – P. 18-28. DOI: 10.1159/000096981.

132. Özdemir, Ç., Özgüven, K., Günasti, Ö. [et al.] Effect of Regular Aerobic Training on Serum C-Reactive Protein and IL-6 Levels in Obese Women / Ç. Özdemir,

K. Özgünen, Ö. Günasti [et al.] // P R Health Sci J. – 2021 – Vol.40, №2 – P. 81-86.
PMID: 34543566.

133. Piscator, M. Early detection of tubular dysfunction / M. Piscator // *Kidney Int. Suppl.* – 1991 – Vol. 34. – P. 15-17.

134. Procter, J., Evans, R. Toxic effects of phenylbutazone / J.Procter, R. Evans // *Lancet.* – 1953 – Vol. 1 (6769) – P. 1047.

135. Qaseem, A., McLean, R.M., O'Gurek, D. [et al.] Nonpharmacologic and Pharmacologic Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries in Adults: A Clinical Guideline From the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. / A. Qaseem, R.M. McLean, O'Gurek, D. [et al.] // *Ann Intern Med.* – 2020 – Vol. 173, №9 – P. 739-748. DOI: 10.7326/M19-3602.

136. Qaseem, A., Wilt, T.J., McLean, R.M. [et al.] 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.]// *Ann Intern Med.* – 2017 – Vol.166, №7 – P. 514-530. DOI: 10.7326/M16-2367.

137. Quaden, D.H., De Winter, L.M., Somers, V. Detection of novel diagnostic antibodies in ankylosing spondylitis: An overview / D.H. Quaden, L.M. De Winter, V. Somers // *Autoimmun Rev.* – 2016 – Vol.15, № 8 – P. 820-832.
doi:10.1016/j.autrev.2016.06.001

138. Rabelink, T. J., Zeeuw, D. de The glycocalyx-linking albuminuria with renal and cardiovascular disease. / T. J. Rabelink, D. de Zeeuw // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2015. – Vol. 11, № 11. – P. 667-676. doi:10.1038/nrneph.2015.162

139. Reaven, P.D., Emanuele, N.V., Wiitala, W.L. [et al.] VADT Investigators. Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes - 15-Year Follow-up / P.D. Reaven, N.V. Emanuele, W.L. Wiitala [et al.] // *N Engl J Med.* – 2019 – Vol. 380, №23 – P. 2215-2224. DOI: 10.1056/NEJMoa1806802.

140. Rein, P., Saely, C.H., Vonbank [et al.] Vonbank A. Is albuminuria a myocardial infarction risk equivalent for atherothrombotic events? / P. Rein, C.H. Saely, A . Vonbank [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2015. – Vol. 240, № 1. – P. 21-25. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.037

141. Rodrigues, L.M.R., Oliveira, L.Z., Silva, M.B.R.D., [et al.] Share Inflammatory biomarkers in sera of patients with intervertebral disc degeneration / L.M.R. Rodrigues, L.Z. Oliveira, M.B.R.D. Silva, [et al.] // *Einstein (Sao Paulo)*. – 2019 – Vol. 17, №4, – P. eAO4637. doi:10.31744/einstein_journal/2019AO4637

142. Roubille, C., Richer, V., Starnino, T., et al. Evidence-based Recommendations for the Management of Comorbidities in Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, and Psoriatic Arthritis: Expert Opinion of the Canadian Dermatology-Rheumatology Comorbidity Initiative / C. Roubille, V. Richer, T. Starnino, et al. // *J. Rheumatol.* – 2015. – Vol. 42. – № 10. – P. 1767- 1780. doi:10.3899/jrheum.141112

143. Rysz, J., Gluba-Brzózka, A., Rysz-Górzyńska, M., Franczyk, B. The Role and Function of HDL in Patients with Chronic Kidney Disease and the Risk of Cardiovascular Disease / J. Rysz A. Gluba-Brzózka, M. Rysz-Górzyńska, B. Franczyk// *Int J Mol Sci.* – 2020 – Vol. 21, №2 P. 601. DOI: 10.3390/ijms21020601.

144. Samia, B., Hazgui, F., Abdelghani, K.B. [et al.] Atteinte rénale au cours de la spondylarthrite ankylosante [Renal abnormalities in ankylosing spondylitis] / B. Samia, F. Hazgui, K.B. Abdelghani [et al.] // *Nephrol Ther.* – 2012 – Vol. 8, № 4 – P. 220-225. French. DOI: 10.1016/j.nephro.2011.10.005.

145. Sheng, L., Zhuang, S. New Insights Into the Role and Mechanism of Partial Epithelial-Mesenchymal Transition in Kidney Fibrosis. / L . Sheng, S. Zhuang // *Front Physiol.* – 2020 – Vol.11 – P.569322. doi: 10.3389/fphys.2020.569322.

146. Siddall, P.J., Cousins, M.J., Otte, A., [et al.] Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial / P.J. Siddall, M.J. Cousins, A. Otte [et al.] // *Neurology.* - 2006. - Vol. 10. - P. 1792-1800. doi:10.1212/01.wnl.0000244422.45278.ff

147. Silva, A.J., Ferreira, J.R., Cunha, C., [et al.] Macrophages Down-Regulate Gene Expression of Intervertebral Disc Degenerative Markers Under a Pro-inflammatory Microenvironment / A.J. Silva, J.R. Ferreira,., C. Cunha, [et al.]// *Front Immunol.* – 2019 – Vol. 10 P. :1508. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01508.

148. Simon, J., Made, M., Poggio, E.D. Interpreting the estimated glomerular filtration rate in primary care: benefits and pitfalls / J. Simon, M., Made, E.D Poggio // *Clev Clin J Med.* – 2011. - Vol.78, №3 – P. 189-195. DOI: 10.3949/ccjm.78a.10057

149. Somani, Y.B., Pawelczyk, J.A., De Souza, M.J. [et al.] Aging women and their endothelium: probing the relative role of estrogen on vasodilator function / Y.B. Somani, J.A. Pawelczyk, M.J. De Souza [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2019 – Vol.317,№2 – P.H395-H404. DOI: 10.1152/ajpheart.00430.2018.

150. Stanhewicz, A.E., Wenner, M.M., Stachenfeld, N.S. Sex differences in endothelial function important to vascular health and overall cardiovascular disease risk across the lifespan / A.E. Stanhewicz, M.M. Wenner, N.S. Stachenfeld // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2018 – Vol.315, № 6 – P. H1569-H1588. DOI: 10.1152/ajpheart.00396.2018.

151. Stich, S., Jagielski, M., Fleischmann, A. [et al.] Degeneration of Lumbar Intervertebral Discs: Characterization of Anulus Fibrosus Tissue and Cells of Different Degeneration Grades / S. Stich, M. Jagielski, A. Fleischmann [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2020 – Vol.21, №6 – P. 2165. DOI: 10.3390/ijms21062165.

152. Stochkendahl, M.J., Kjaer, P., Hartvigsen, J., et al. National Clinical Guidelines for non-surgical treatment of patients with recent onset low back pain or lumbar radiculopathy / M.J. Stochkendahl, P. Kjaer, J. Hartvigsen et al. // *Eur. Spine J.* – 2018 – Vol.27, № 1 – P. 60-75. DOI: 10.1007/s00586- 017-5099-2.

153. Stretanski, M.F., Vu, L. Fluoroscopy Discography Assessment, Protocols, and Interpretation / M.F. Stretanski, L. Vu // *StatPearls [Internet].* – 2022. PMID: 34283485.

154. Su, H., Na, N., Zhang, X., Zhao, Y. The biological function and significance of CD74 in immune diseases / H. Su, N. Na, X. Zhang, Y. Zhao // *Inflamm Res.* – 2017 – Vol. 66, №3 – P. 209-216. DOI: 10.1007/s00011-016-0995-1.

155. Tae-Won, J., Yeon-Soon, A., Junsu, B., et al. Lumbar intervertebral disc degeneration and related factors in Korean firefighters / J. Tae-Won, A. Yeon-Soon, B. Junsu [et al.] // *BMJ Open.* - 2016. - Vol. 6. - P. e011587. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011587.

156. Tan, C.M.J, Lewandowski, A.J., Williamson, W., et al. Proteomic Signature of Dysfunctional Circulating Endothelial Colony-Forming Cells of Young Adults. / C.M.J. Tan, A.J. Lewandowski, W. Williamson [et al.] // J Am Heart Assoc. – 2021 – Vol.10, №15 – P.e021119. doi: 10.1161/JAHA.121.021119.

157. Targher, G. Elevated serum gamma-glutamyltransferase activity is associated with increased risk of mortality, incident type 2 diabetes, cardiovascular events, chronic kidney disease and cancer - a narrative review / G. Targher // Clin Chem Lab Med. - 2010 - Vol. 48, №2. – P. 147-157. DOI: 10.1515/CCLM.2010.031

158. Thorand, B., Baumert, J., Doring, F., et al. Association of cardiovascular risk factors with markers of endothelial dys-function in middle-aged men and women. Results from the MONICA/KORA Augsburg Study / B. Thorand, J. Baumert, A. Doring et al. // Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 95. – P. 134-141. PMID: 16543972

159. Traeger, A., Buchbinder, R., Harris, I., Maher, C. Diagnosis and management of low-back pain in primary care / A. Traeger, R. Buchbinder, I. Harris, C. Maher // CMAJ. – 2017 – Vol. 189, №45 –P. E1386-E1395. DOI: 10.1503/cmaj.170527.

160. Trelle, S., Reichenbach, S., Wandel, S., et al. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis / S. Trelle, S. Reichenbach, S. Wandel [et al.] // BMJ. – 2011 – Vol. 342 – P. c7086. doi:10.1136/bmj.c7086

161. Turecky, L., Uhlikova, E. Diagnostic significance of urinary enzymes in nephrology / L. Turecky, E. Uhlikova // Bratisl. Lek. Listy. – 2003. – Vol. 104, № 1. – P. 27-31.

162. Van der Gaag, W.H., Roelofs, P.D., Enthoven, W.T., et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute low back pain / W.H. Van der Gaag, P.D. Roelofs, W.T. Enthoven [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2020 Apr – Vol.4, №4 – P. CD013581. DOI: 10.1002/14651858.CD013581.

163. Van der Velde, M., Matsushita, K., Coresh, J. [et al.] Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with allcause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts / M. Van der Velde, K. Matsushita, J. Coresh [et al.] // Kidney Int – 2011 – Vol.79 – p. 1341-1352. doi:10.1038/ki.2010.536

164. Van Nieuwenhuysse, A., Crombez, G., Burdorf, A., et al. Physical characteristics of the back are not predictive of low back pain in healthy workers: a prospective study / A. Van Nieuwenhuysse, G. Crombez, A. Burdorf, [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2009 – Vol.10 – P. 2. doi:10.1186/1471-2474-10-2

165. Veronese, F.V., Gomes, E.C., Chanan, J. et al. Performance of CKD-EPI equation to estimate glomerular filtration rate as compared to MDRD equation in South Brazilian individuals in each stage of renal function / F.V. Veronese, E.C. Gomes, J. Chanan [et al.] // *Clin Chem Lab Med.* – 2014 – Vol.52, №12 – P. 1747-1754. DOI: 10.1515/cclm-2014-0052.

166. Vieira, L.A., Dos Santos, A.A., Peluso, C. [et al.] Influence of lifestyle characteristics and VDR polymorphisms as risk factors for intervertebral disc degeneration: a case–control study / L.A. Vieira, A.A. Dos Santos, C. Peluso, [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* - 2018. - Vol.11. DOI: 10.1186/s40001-018-0309-x.

167. Waheed, S., Matsushita, K., Sang, Y., et al. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / S. Waheed, K. Matsushita, Y. Sang [et al.] // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 207-216. doi:10.1053/j.ajkd.2012.03.011

168. Wang, X., Wilkinson, R., Kildey, K. et al. Molecular and functional profiling of apical versus basolateral small extracellular vesicles derived from primary human proximal tubular epithelial cells under inflammatory conditions / X. Wang, R. Wilkinson, K. Kildey [et al.] // *J Extracell Vesicles.* – 2021 – Vol. 10, №4 – P. e12064. DOI: 10.1002/jev2.12064.

169. Weber, M.A., Jamerson, K., Bakris, G.L., et al. Effects of body size and hypertension treatments on cardiovascular event rates: subanalysis of the ACCOMPLISH randomised controlled trial / M.A. Weber, K. Jamerson, G.L. Bakris [et al.] // *Lancet.* – 2013 – Vol. 381(9866) – P. 537-545. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61343-9.

170. Weber, K.T., Alipui, D.O., Sison, C.P. et al. Serum levels of the proinflammatory cytokine interleukin-6 vary based on diagnoses in individuals with

lumbar intervertebral disc diseases / K.T. Weber, D.O. Alipui, C.P. Sison [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2016 – Vol.18 – P.3. DOI: 10.1186/s13075-015-0887-8.

171. Weiler, C., Schietzsch, M., Kirchner, T., et al. Age-related changes in human cervical, thoracal and lumbar intervertebral disc exhibit a strong intra-individual correlation / C. Weiler, M. Schietzsch, T. Kirchner [et al.] // *Eur Spine J.* – 2012 – Vol.6 – P. 810-818. DOI: 10.1007/s00586-011-1922-3.

172. Wong, J.J., Cote, P., Ameis, A., et al. Are nonsteroidal anti-inflammatory drugs effective for the management of neck pain and associated disorders, whiplash-associated disorders, or non-specific low back pain? A systematic review of systematic reviews by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration / J.J. Wong, P. Cote, A. Ameis [et al.] // *Eur. Spine. J.* – 2016 – Vol.25, №1 – P. 34-61. DOI: 10.1007/s00586-015-3891-4.

173. Wong, J., Cote, P., Sutton, D.A., et al. Clinical practice guidelines for the noninvasive management of low back pain: A systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration / J. Wong, P. Cote, D.A. Sutton [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2017 – Vol.21, №2 – P.201-216. DOI: 10.1002/ejp.931.

174. Wu, H., Huang, J. Drug-Induced Nephrotoxicity: Pathogenic Mechanisms, Biomarkers and Prevention Strategies / H. Wu, J. Huang // *Curr Drug Metab.* – 2018 – Vol.19, №7 – P. 559-567. DOI: 10.2174/1389200218666171108154419.

175. Xu, D., Sun, Y., Bao, G. et al. MMP-1 overexpression induced by IL-1 β : possible mechanism for inflammation in degenerative lumbar facet joint / D. Xu, Y. Sun, G. Bao [et al.] // *J Orthop Sci.* – 2013 – Vol.18, № 6 – P. 1012-1019. DOI: 10.1007/s00776-013-0466-2.

176. Yee, J. Improving Transitions in CKD: Failure Mode. / J. Yee // *Adv Chronic Kidney Dis.* – 2016 – Vol. 23, №4 – P.211-214. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.05.001. PMID: 27324671.

177. Zoja, C., Donadelli R., Colleoni S., et al. Protein overload stimulated RANTES production by proximal tubular cells depending on NF-kB activation / C. Zoja, R. Donadelli, S. Colleoni [et al] // *Kidney Int.* – 1998. – № 53. – P. 1608-1615. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00905.x

178. Zoja, C., Garcia P. B., Remuzzi G., et al. The role of chemokines in progressive renal disease / C. Zoja, P. B Garcia, G. Remuzzi // *Front. Biosci.* – 2009. – Vol. 1, № 14. – P. 1815-1822. doi:10.2741/3343