

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

DOI: 10.15587/2519-4798.2019.185451

ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ ПЛАЗМИ КРОВІ ПРИ ЛІКУВАННІ БОЛЮ В СПИНІ НЕСТЕРОЇДНИМИ ПРОТИЗАПАЛЬНИМИ ЗАСОБАМИ ЯК БІОМАРКЕР ВИРАЖЕНОСТІ БОЛЮ ТА ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ

І. Г. Маслова, Т. М. Слободін, Н. О. Михайловська, М. І. Лісяний

Об'єктивізація неспецифічного болю в спині й досі обмежується суб'єктивними методами – опитуванням пацієнта, використанням шкал болю. В частині випадків визначаються дегенеративно-дистрофічні зміни хребта, підвищений тонус м'язів спини, але морфологічні зміни хребта не завжди корелюють із наявністю та вираженістю больового синдрому. Тому пошук біомаркерів, які б об'єктивізували наявність болю, його інтенсивність, допомагали б в диференційній діагностиці та в процесі лікування болю, є актуальним.

Мета дослідження: пошук біомаркерів для об'єктивізації наявності болю та полегшення проведення диференційної діагностики та подальшого лікування.

Матеріали та методи: було досліджено 20 пацієнтів – 14 жінок, та 6 чоловіків – із вертеброгенними дорсалгіями. Всі пацієнти підлягали стандартному вертебрoneврологічному огляду, методам нейровізуалізації (рентгенографія, МРТ або КТ хребта). Всім пацієнтам призначалися лікування нестероїдними протизапальними засобами за однаковою схемою: в перші два дні був призначений кеторолак, надалі мелоксікам або целекоксіб в залежності від коморбідної патології пацієнтів на протязі 10 днів перебування у стаціонарі, надалі ще 10 днів для амбулаторного прийому. У 1 та 10 дні лікування оцінювали інтенсивність больового синдрому за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ). Паралельно, у ті ж дні брали у всіх пацієнтів аналізи крові для вимірювання рівнів цитокінів – інтерлейкіну 1 (IL-1 β), інтерлейкіну 6 (IL-6), інтерлейкіну 10 (IL-10).

Результати: виявився достовірний прямий кореляційний зв'язок між зміною інтенсивності больового синдрому при дорсалгіях та рівнів прозапального інтерлейкіну IL-1 β , та коефіцієнту IL-6/IL-10. Вперше виявлено достовірну кореляцію довгострокових показників болю із зміною рівнів цитокінів IL-6/IL-10 в крові в перші дні лікування нестероїдними протизапальними засобами.

Висновки: згідно проведеного дослідження, рівень болю при дорсалгіях різної локалізації корелює зі змінами прозапального цитокіну IL-1 β . Зміна співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів (IL6/IL-10) корелює із зміною інтенсивності болю. Рівень та швидкість зміни коефіцієнту IL6/IL-10 є маркерами вираженості запального процесу та відображають вірогідність хронізації болю в перспективі

Ключові слова: неспецифічний біль в спині, цитокіни, як маркери запалення, нестероїдні протизапальні засоби, візуальна аналогова шкала

Copyright © 2019, I. Maslova, T. Slobodin, N. Mykhailovska, N. Lisyanyi.

This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>).

1. Вступ

Біль в спині залишається однією з найчастіших скарг пацієнтів та однією з найважливіших соціо-економічних проблем суспільства. Викликаний різними причинами, він однаково уражує людей різних статей, віку, професій. Деякі з цих причин ми можемо виявити за допомогою вертебрoneврологічного огляду, нейровізуалізації, інші ж залишаються за межами об'єктивізації, так само як і рівень болю та пов'язані з ним дискомфорт та зниження працездатності. Пошук біомаркерів, які б могли об'єктивізувати наявність болю, його інтенсивність, диференціювати вертеброгенні причини болю від психогенних та вторинних, сприяти вибору лікування та контролю його ефективності, призвів до підвищеної зацікавленості щодо медіаторів запалення, таких як цитокіни.

Дані численних досліджень вказують на кореляцію інтенсивності болю в спині, дисфункції хребта та пов'язаної з цим непрацездатності з рівнем прозапальних цитокінів TNF- α , IL-6, IL-1 β , в плазмі крові

[1, 2]. Ці запальні маркери можуть бути гідними для оцінки гострого болю в спині.

Навпаки, протизапальні маркери, такі як IL-4 та IL-10, що продукуються активованими макрофагами та моноцитами та пригнічують синтез прозапальних цитокінів, мають зворотню кореляцію з інтенсивністю болю. Цей факт має означати наявність анальгетичного ефекту протизапальних цитокінів, що також може корелювати з більш сприятливим прогнозом та кращою відповіддю на лікування [3, 4].

Потенційні діагностичні значення цитокінів плазми крові не обмежуються кількісними характеристиками болю [5]. Деякі дослідження показують кореляцію рівня цитокінів з наявністю структурних уражень, таких як радикулопатії та грижі дисків [6, 7]. Також є спостереження, що профіль сироваткових цитокінів у пацієнтів із різними дорсалгіями потенційно може використовуватися для прогнозування хронізації процесу та вибору найкращої тактики лікування [2, 8]. Наприклад, Schistad et al. знайшли,

що рівні IL-6 корелюють із гіршою відповіддю на лікування у пацієнтів з радикулопатіями, виходячи із оцінювання за шкалами ВАШ та ODI. А IL-4 та IL-10 можуть корелювати з більш сприятливим прогнозом та кращою відповіддю на лікування [2, 3].

Відомо, що тривалість болю та запального процесу обумовлює розвиток центральної сенситизації та хронізацію болю. Роль цитокінів в цьому процесі вивчається, і літературні дані щодо хронічного болю є неоднозначними. Однак перспектива використання цитокінів як потенційних біомаркерів для встановлення наявності хвороби на початкових стадіях, диференціювання вертеброгенних причин дорсалгії від психогенних та вторинних, вибору найбільш специфічного лікування та контролю його ефективності, пояснює інтенсивне вивчення медіаторів запалення і є фокусом нашої зацікавленості.

Мета дослідження – пошук біомаркерів для об'єктивізації наявності болю та полегшення проведення диференційної діагностики та подальшого лікування.

2. Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилось на базі відділення реабілітації медико-санітарна частина акціонерного товариства «Мотор-Січ» м. Запоріжжя в період з 2016 по 2017 роки.

Було досліджено 20 пацієнтів – 14 жінок, та 6 чоловіків – із вертеброгенними дорсалгіями: 3 пацієнта із гострим болем в спині, 17 пацієнтів із загостренням хронічного болю, з них 13 пацієнтів мали біль в спині на всіх рівнях, 2 пацієнта мали люмбаго, та 5 пацієнтів мали цервікокраніалгію.

Проведення дослідження було схвалено комісією з питань етики НМАПО ім. П. Л. Шупика № 3 від 14.03.2016 року, як таке, що відповідає чинному законодавству України, сучасним етичним нормам, а саме кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації (Декларація Гельсінкі), та проводилось тільки після підписання пацієнтами інформованої згоди.

Всі пацієнти підлягали стандартному вертеброневрологічному огляду, методам нейровізуалізації (рентгенографія, МРТ або КТ хребта).

Всім пацієнтам призначалися лікування за схемою: в перші два дні був призначений кеторолак, надалі мелоксікам або цефекоксіб в залежності від коморбідної патології пацієнтів протягом 10 днів перебування у стаціонарі, надалі ще 10 днів для амбулаторного прийому. Вік досліджуваних пацієнтів складав від 20 до 65 років, середній вік складав 47 років. Пацієнти мали супутню патологію, таку як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця в стадії компенсації, але їх можливий вплив на рівень цитокінів не був предметом нашої зацікавленості та не враховувався при статистичній обробці.

У 1-ий та 10-ий дні лікування оцінювали інтенсивність больового синдрому за допомогою візуальної аналогової шкали (ВАШ), де пацієнт самостійно вимірював інтенсивність своїх відчуттів за 10-бальною шкалою, де 0 балів – відсутність больового синдрому,

а 10 балів – найсильніший біль, який доводилося відчувати пацієнту за все своє життя.

Паралельно з оцінюванням за ВАШ, у ті ж дні ми брали у всіх пацієнтів аналізи крові для вимірювання рівнів цитокінів – інтерлейкіну-1(IL-1 β), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10). Ми визначали рівень прозапальних (інтерлейкін -1β , IL-1 β , інтерлейкін-6-IL-6) та протизапальних цитокінів (інтерлейкін-10, IL-6) крові методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів фірми «Вектор Бест» в клінічній лабораторії ДУ «Інституту нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України». Показники виражали в умовних одиницях (у. о.).

Статистична обробка даних проводилася за допомогою наступних методів – ступінь інтенсивності болю визначали за допомогою Візуальної аналогової шкали оцінки болю (ВАШ). Кореляцію між числовими ознаками вивчали, використовуючи непараметричний кореляційний коефіцієнт Спірмена. Усі обчислення виконували у програмному середовищі для статистичного аналізу R 3.4.3. Для побудови графіків користувались програмною бібліотекою ggplot2.

3. Результати дослідження

Серед нашої групи досліджуваних переважали пацієнти жіночої статі (70 %), хронічні дорсалгії у стадії загострення (85 %) та біль у всіх відділах хребта (65 %). Середній бал за ВАШ був 6,9.

На 10 день лікування протизапальними засобами 5 пацієнтів відчули зростання інтенсивності больового синдрому, що відобразилося зростанням кількості балів за ВАШ в середньому на 2 одиниці. 15 пацієнтів відчули полегшення і відмітили нижчий рівень болю за ВАШ – в середньому на 4 бали.

Статистичний аналіз отриманих даних показав, що зниження інтенсивності болю протягом перших десяти днів супроводжувалось зниженням рівня IL-1 у плазмі крові, про що свідчить додатний та помірний за силою непараметричний коефіцієнт кореляції Спірмена $r=0,529$, $p=0,020$ (рис. 1, а).

Більш сильна залежність спостерігалась для відношення рівнів IL-6/IL-10, $r=0,734$, $p=0,00035$ (рис. 1, б).

Таким чином, зменшення відношення IL-6/IL-10 корелювало зі зменшенням болю у пацієнтів з дорсалгіями.

Аналізуючи подальшу динаміку больових відчуттів (різниця інтенсивності рівнів болю за ВАШ між 90-им та 10-им днями), ми бачимо, що вона помірно залежала від рівня IL-1 β , на 10-ий день лікування ($r=-0,326$, $p=0,17$) (рис. 2, а). Зокрема, у пацієнтів з низьким рівнем IL-1 β , інтенсивність болю змінювалась у широкому діапазоні, тоді як у пацієнтів із вмістом IL-1 β , вище 2 пг/мл інтенсивність болю продовжувала знижуватись майже у всіх випадках. Подібний, і при цьому сильніший зв'язок спостерігали між подальшою динамікою інтенсивності болю в спині та відношенням IL-6/IL-10 на 10-ий день лікування ($r=-0,467$, $p=0,044$) (рис. 2, б). Від'ємний знак кореляційного коефіцієнта свідчить про подальше

зниження інтенсивності болю у пацієнтів, які станом на 10-ий день не досягли належного балансу між ІЛ-6/ІЛ-10.

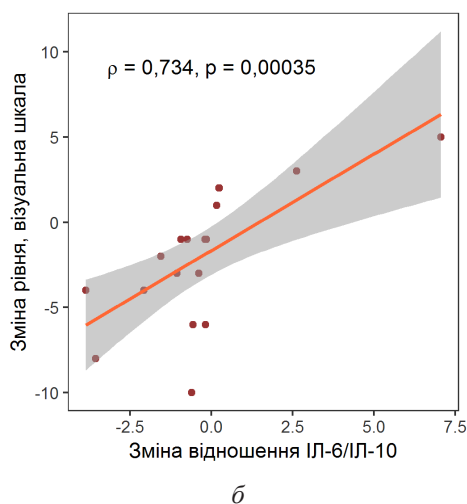
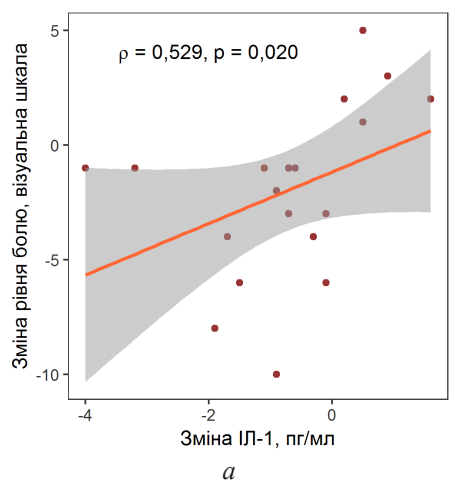


Рис. 1. Кореляції зміни інтенсивності болю за шкалою ВАШ та рівнів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 β): *a* – коефіцієнту ІЛ-1, *б* – відношення ІЛ-6/ІЛ-10

Зменшення болю за ВАШ на проміжку від 10-го до 90-го днів було слабо і незначимо пов'язане із динамікою ІЛ-1 β , протягом перших десяти днів ($r = -0,242, p = 0,32$) (рис. 3, *a*).

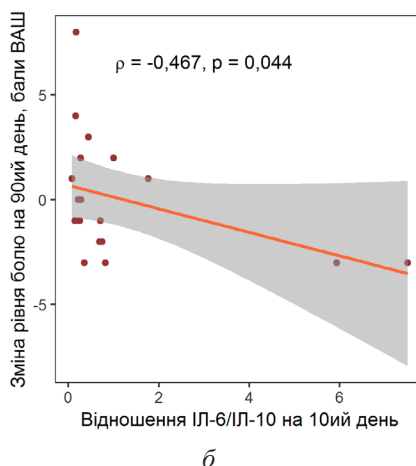
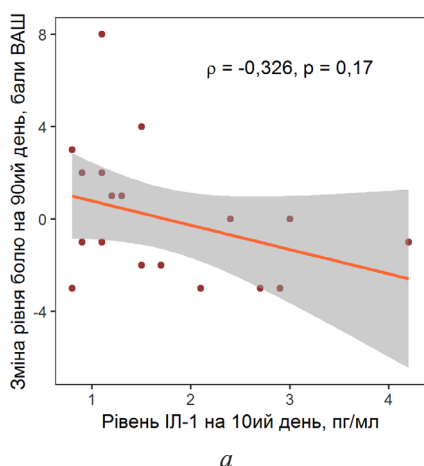


Рис. 2. Кореляції між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ на 90 день та рівнями інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 β), коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 на 10-ий день: *a* – коефіцієнту ІЛ-1; *б* – відношення ІЛ-6/ІЛ-10

Зв'язок помірної сили спостерігався при порівнянні зміни відношення ІЛ-6/ІЛ-10 за 10 днів лікування із довготривалим ефектом зменшення болю (на проміжку з 10-го до 90-го днів) ($r = -0,452, p = 0,052$).

Від'ємний знак кореляції означає, що пацієнти, які зазнали збільшення показника ІЛ-6/ІЛ-10 на початку лікування, досягали покращення свого стану у пізніший термін, зокрема у проміжку між 10-им та 90-им днями після початку лікування (рис. 3, *б*).

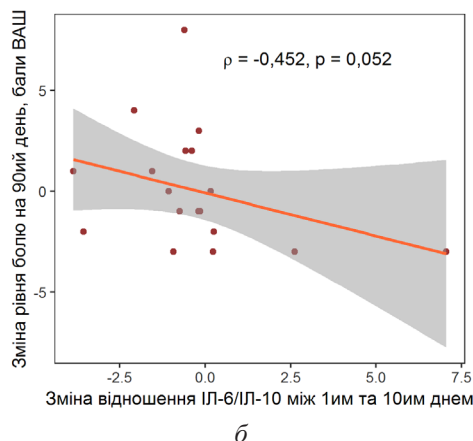
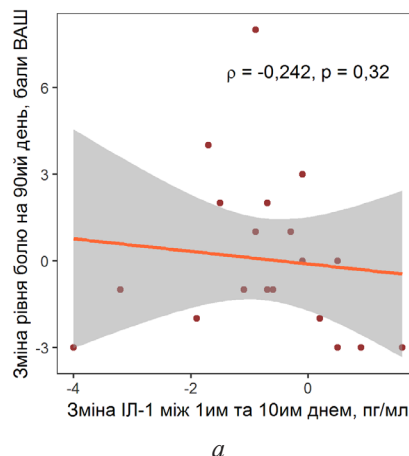


Рис. 3. Кореляції між інтенсивністю болю за шкалою ВАШ на 90-ий день та швидкістю зміни рівнів інтерлейкіну-1 (ІЛ-1 β), коефіцієнту ІЛ-6/ІЛ-10 за перші 10 днів лікування: *a* – коефіцієнту ІЛ-1; *б* – відношення ІЛ-6/ІЛ-10

6. Обговорення результатів дослідження

За результатами дослідження у пацієнтів з гострим болем та загостренням хронічного спостерігалася зміни рівнів цитокінів плазми крові у відповідь на лікування НПЗЗ, що підтверджує участь цитокінів у розвитку процесів запалення.

Зниження інтенсивності болю протягом перших десяти днів супроводжувалось зниженням рівня прозапального цитокіна IL-1 у плазмі крові ($r=0,529$, $p=0,020$), і навпаки, підвищення інтенсивності больового синдрому відповідало підвищенню рівня IL-1. Ще більшу кореляцію з інтенсивністю болю ми виявили для коефіцієнту співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів IL-6/IL-10 ($r=0,734$, $p=0,00035$). Цей зв'язок демонструє нам важливість балансу між антагоністичними за дією цитокінами, і зрушення цього балансу в той чи інший бік впливає на прогноз запалення — чи буде воно розвиватися в бік розвитку або розрешення. Саме тому ці маркери можуть бути гідними для оцінки гострого болю в спині та пов'язаної з ним непрацездатності.

Аналізуючи вплив рівнів цитокінів та їх співвідношення на подальші прогнози розвитку болю в спині, ми виявили, що динаміка больових відчуттів помірно залежить від рівнів IL-1 на 10-день лікування. Зокрема, у пацієнтів з високим рівнем IL-1 (>2 пг/мл) інтенсивність болю продовжувала знижуватись майже у всіх випадках ($r=-0,326$, $p=0,17$). Більш сильний зв'язок спостерігали між подальшою динамікою інтенсивності болю в спині та відношенням IL-6/IL-10 на 10-ий день лікування. Цей зв'язок показує, якщо в перші десять днів лікування баланс між прозапальними та протизапальними цитокінами зрушувався в бік запалення, і співвідношення IL-6/IL-10 зростало, то в подальшому відбувалося достовірне зниження інтенсивності болю ($r=-0,467$, $p=0,044$). В той час, як низький рівень прозапальних цитокінів та повільна швидкість зниження їх концентрації в перші дні лікування, вірогідно, вказує на переважання незапальних, невропатичних механізмів формування болю, що супроводжувалося гіршою відповіддю на НПЗЗ та хронізацією болю в перспективі.

Визначення точної причини болю в спині є складним завданням навіть для спеціаліста в цій області. Тому зусилля науковців спрямовані на пошуки біомаркерів — спеціальних біологічних характеристик, що можуть бути використані для встановлення наявності хвороби на початкових стадіях.

У дослідженні Queiroz et al., які встановлювали асоціацію між рівнями запальних цитокінів в сироватці крові та болем в спині, було виявлено, що рівні TNF- α та IL-6 корелювали із рівнями інтенсивності болю, важкості стану та з пов'язаною з цим непрацездатністю. Ці запальні маркери можуть бути гідними для оцінки гострого болю в спині [1]. В нашому дослідженні більш значимим було співвід-

ношення IL-6/IL-10, при його зростанні відбувалося достовірне зниження інтенсивності болю. Додатково, Wang et al. знайшли підвищені рівні цих цитокінів у пацієнтів з помірно-вираженою ішіалгією у порівнянні із важкими випадками. IL-10 мав зворотню кореляцію із ODI. Це означає наявність анальгетичного ефекту протизапальних цитокінів, що також може корелювати з більш сприятливим прогнозом та кращою відповіддю на лікування [2, 3].

Краще розуміння внеску цитокінів в структурні дегенерації тканин міжхребцевого диску, запалення та біль може призвести до відкриття нових терапевтичних мішеней та зробити можливим ефективне лікування болю в спині без втручання в природні механізми відновлення тканин [9].

Обмеження дослідження. Це невелика кількість пацієнтів в нашому дослідженні пройшли обстеження на рівень цитокінів.

Перспективи подальших досліджень. Краще розуміння внеску цитокінів в структурні дегенерації тканин МХД, запалення та біль може призвести до відкриття нових терапевтичних мішеней та зробити можливим ефективне лікування болю в спині без втручання в природні механізми відновлення тканин [10].

7. Висновки

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

2. Виявлено достовірний прямий зв'язок між динамікою болю та співвідношенням прозапальних та протизапальних цитокінів крові (IL-6/IL-10): зменшенню болю відповідало відносне зростання концентрації протизапальних цитокінів крові, і, навпаки, зростанню больових відчуттів відповідало збільшення коефіцієнта IL-6/IL-10. Це теоретично підтверджує значення співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів в процесах розрешення запалення та зменшення болю.

3. Виявлено достовірну кореляцію довгострокових показників болю із рівнем цитокінів в крові в перші дні лікування: підвищена відносна кількість прозапальних цитокінів та збільшення їх концентрації протягом перших 10 днів лікування свідчила про продовження запального процесу та в перспективі супроводжувалася кращою відповіддю на лікування нестероїдними протизапальними засобами. Відносно низький рівень прозапальних цитокінів та повільна швидкість зниження їх концентрації в перші дні лікування, вірогідно, вказує на переважання незапальних, невропатичних механізмів формування болю та супроводжувалися гіршою відповіддю на НПЗЗ та хронізацією болю в перспективі.

Література

1. De Queiroz, B. Z., Pereira, D. S., Lopes, R. A., Felício, D. C., Silva, J. P., de Britto Rosa, N. M. et. al. (2016). Association Between the Plasma Levels of Mediators of Inflammation With Pain and Disability in the Elderly With Acute Low Back Pain. *Spine*, 41 (3), 197–203. doi: <http://doi.org/10.1097/brs.0000000000001214>

2. Wang, K., Bao, J.-P., Yang, S., Hong, X., Liu, L., Xie, X.-H., Wu, X.-T. (2015). A cohort study comparing the serum levels of pro- or anti-inflammatory cytokines in patients with lumbar radicular pain and healthy subjects. *European Spine Journal*, 25 (5), 1428–1434. doi: <http://doi.org/10.1007/s00586-015-4349-4>
3. Uceyler, N., Rogausch, J. P., Toyka, K. V., Sommer, C. (2007). Differential expression of cytokines in painful and painless neuropathies. *Neurology*, 69 (1), 42–49. doi: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000265062.92340.a5>
4. Zu, B., Pan, H., Zhang, X.-J., Yin, Z.-S. (2016). Serum Levels of the Inflammatory Cytokines in Patients with Lumbar Radicular Pain Due to Disc Herniation. *Asian Spine Journal*, 10 (5), 843–849. doi: <http://doi.org/10.4184/asj.2016.10.5.843>
5. Kraychete, D. C., Sakata, R. K., Issy, A. M., Bacellar, O., Santos-Jesus, R., Carvalho, E. M. (2010). Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 128 (5), 259–262. doi: <http://doi.org/10.1590/s1516-31802010000500003>
6. Xue, H., Yaoet, Y., Wang, X., Zhang, F., Jiang, X., Liu, J. et. al. (2015). Interleukin-21 is associated with the pathogenesis of lumbar disc herniation. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*, 14, 509–518.
7. Ye, S., Ju, B., Wang, H., Lee, K.-B. (2016). Bone morphogenetic protein-2 provokes interleukin-18-induced human intervertebral disc degeneration. *Bone & Joint Research*, 5 (9), 412–418. doi: <http://doi.org/10.1302/2046-3758.59.bjr-2016-0032.r1>
8. Deng, X., Zhao, F., Kang, B., Zhang, X. (2016). Elevated interleukin-6 expression levels are associated with intervertebral disc degeneration. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 11 (4), 1425–1432. doi: <http://doi.org/10.3892/etm.2016.3079>
9. Risbud, M. V., Shapiro, I. M. (2013). Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nature Reviews Rheumatology*, 10 (1), 44–56. doi: <http://doi.org/10.1038/nrrheum.2013.160>
10. Shamji, M. F., Setton, L. A., Jarvis, W., So, S., Chen, J., Jing, L. et. al. (2010). Pro-inflammatory cytokine expression profile in degenerative and herniated human intervertebral disc tissues. *Arthritis & Rheumatism*, NA–NA. doi: <http://doi.org/10.1002/art.30139>

Received date 03.10.2019

Accepted date 22.10.2019

Published date 30.11.2019

Маслова Ірина Геннадіївна, аспірант, кафедра неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112
E-mail: mig-090979@i.ua

Тетяна Миколаївна Слободін, доктор медичних наук, професор, кафедра неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

Наталія Олександрівна Михайловська, аспірант, кафедра неврології № 1, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

Микола Іванович Лісяний, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, керівник Відділу відділу нейроімунології, Державна установа “Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України”, вул. Майбороди, 32, м. Київ, Україна, 04050