

Д. М. Храмцов, Ю. М. Ворохта, В. Й. Калашніков

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ДЕГЕНЕРАТИВНО-ДИСТРОФІЧНИХ ЗМІНАХ ШИЙНОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

D. M. Khramtsov, Yu. M. Vorokhta, V. Y. Kalashnikov

MARKERS OF INFLAMMATION IN DEGENERATIVE-DYSTROPHIC CHANGES OF THE CERVICAL SPINE

Ключові слова: дегенеративно-дистрофічні зміни хребта, шийний відділ хребта, хронічний біль, запалення, цитокіни

Key words: degenerative-dystrophic changes of the spine, cervical spine, chronic pain, inflammation, cytokines

Метою дослідження було оцінення динаміки маркерів запалення у хворих на дегенеративно-дистрофічні захворювання шийного відділу хребта, що супроводжуються хронічним больовим синдромом.

Обстежено 94 пацієнти з хронічною цервікалгією віком від 20 до 70 років. Серед обстежених переважали жінки (59 осіб, або 62,8 %). Середній вік хворих становив $57,6 \pm 2,1$ років.

Проводили аналіз інтенсивності больового синдрому у динаміці за ВАШ, функціональних показників за шкалами NPAD та NDI. Додатково оцінювали вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин (ФНП) у крові, а також вміст кортизолу у слині методом твердофазного імуоферментного аналізу.

Усі пацієнти скаржилися на тривалий біль у шиї, який мав характер цервікокраніалгії у 23 (24,5 %) хворих, цервікобрахіалгії — у 31 (33,0 %) хворих, цервікоторакалгії — у 14 (14,9 %), ізольованої цервікалгії — у 26 (14,9 %) хворих. Інтенсивність болю на момент звернення становила $6,8 \pm 0,3$ балів. Оцінка за NPAD становила $65,5 \pm 3,7$ балів, за NDI — $34,5 \pm 1,1$ балів.

В усіх пацієнтів відзначався біль у шиї, серед них у 62 (66,0 %) — однобічний, та обмеження рухів шиї. У 37 (39,4 %) хворих біль був переважно у шиї ліворуч, у 25 (26,6 %) — праворуч. У 31 (33,0 %) біль у шиї супроводжувався болем у плечовому поясі або верхніх кінцівках. Гоніометричне оцінювання обсягу рухів шиєю виявила його зменшення в усіх площинах, більш виражене у поперечній площині. Вміст кортизолу у слині пацієнтів становив $6,5 \pm 0,1$ нг/мл, вміст ІЛ-6 та ФНП — $15,5 \pm 0,8$ та $8,6$ пг/мл відповідно. Кореляційний аналіз показав наявність значущого зв'язку між ступенем обмеження рухів, інтенсивністю болю та рівнями прозапальних цитокінів та кортизолу.

При хронічній цервікалгії спостерігається активація цитокінового каскаду, що призводить до підвищення рівнів ІЛ-6 та ФНП до $15,5 \pm 0,8$ та $8,6$ пг/мл відповідно, а також кортизолу — до $6,5 \pm 0,1$ нг/мл. Ступінь тяжкості клінічних проявів корелює з вмістом цитокінів й кортизолу. Вираженість запальної реакції при хронічній цервікалгії слід враховувати під час вибору терапії та реабілітаційних заходів

The purpose of the study was to evaluate the dynamics of inflammatory markers in patients with degenerative-dystrophic diseases of the cervical spine accompanied by chronic pain syndrome.

94 patients with chronic cervicalgia aged from 20 to 70 years were examined. Women predominated among those examined (59 or 62.8 %). The average age of the patients was 57.6 ± 2.1 years. An analysis of the intensity of the pain syndrome in dynamics according to VAS, functional indicators according to the NPAD and NDI scales was carried out. In addition, the content of interleukin-6 and tumor necrosis factor in the blood, as well as the content of cortisol in saliva, were evaluated by the method of solid-phase enzyme immunoassay.

All patients complained of long-term pain in the neck, which had the character of cervicocranialgia in 23 (24.5 %) patients, cervicobrachialgia in 31 (33.0 %) patients, cervicotoracic pain in 14 (14.9 %), isolated cervicalgia in 26 (14.9 %) patients. Pain intensity at the time of application was 6.8 ± 0.3 points. The score for NPAD was 65.5 ± 3.7 points, for NDI — 34.5 ± 1.1 points.

All patients had pain in the neck, including 62 (66.0 %) — unilateral, and limitation of neck movements. In 37 (39.4 %) patients, the pain was mainly in the left half of the neck, in 25 (26.6 %) — in the right half. In 31 (33.0 %) neck pain was accompanied by pain in the shoulder girdle or upper limbs. Goniometric evaluation of the volume of neck movements revealed its decrease in all planes, more pronounced in the transverse plane. The cortisol content in the patients' saliva was 6.5 ± 0.1 ng/ml, the IL-6 and TNF levels were 15.5 ± 0.8 and 8.6 pg/ml, respectively. Correlation analysis showed a significant relationship between the degree of movement limitation, pain intensity and levels of pro-inflammatory cytokines and cortisol

With chronic cervical pain, the cytokine cascade is activated, which leads to an increase in the levels of IL-6 and TNF to 15.5 ± 0.8 and 8.6 pg/ml, respectively, as well as cortisol to 6.5 ± 0.1 ng/ml. The degree of severity of clinical manifestations correlates with the content of cytokines and cortisol. The severity of the inflammatory reaction in chronic cervical pain should be taken into account when choosing therapy and rehabilitation measures.

Однією з основних причин непрацездатності у світі є вертеброгенна цервікалгія [1; 2]. Біль у шиї, який обмежує працездатність, протягом життя виникає у 55—75 % людей. Здебільшого вдається швидко досягти помітного клінічного ефекту, однак у деякої частини хворих біль у шиї набуває хронічного характеру, що стає суттєвою медико-соціальною проблемою [3; 4]. Причиною хронізації болю є складні патофізіологічні процеси, в основі яких, як вважають деякі дослідники, лежить активація цитокінового каскаду, внаслідок чого підвищується вміст гострофазних білків та інших маркерів запалення [5]. Це стосується як спондилоартриту та спондиліту, так й наслідків хлистої травми.

Обговорюється роль психосоматизації у розвитку хронічної запальної відповіді при дегенеративно-дистрофічних захворювання хребта [6; 7]. Сприяють хронізації больового синдрому також психоемоційні та поведінкові чинники (стрес, депресія, куріння, недостатня фізична активність, неправильне харчування, ожиріння, цукровий діабет).

Втім, досі закономірності розвитку запальних процесів при дегенеративно-дистрофічних захворювання хребта досліджені недостатньо. Особливо це стосується випадків, коли переважно уражено шийний відділ хребта [3; 5; 8].

Метою дослідження було оцінення динаміки маркерів запалення у хворих на дегенеративно-дистрофічні захворювання шийного відділу хребта, що супроводжуються хронічним больовим синдромом.

Дослідження виконане на базі МЦ «Експерт Хелс» (м. Одеса) у 2020—2022 рр. Обстежено 94 пацієнти з хронічною цервікалгією віком від 20 до 70 років. Серед обстежених переважали жінки (59 осіб, або 62,8 %). Середній вік хворих становив $57,6 \pm 2,1$ років.

Критерії включення: цервікалгія тривалістю більше ніж три місяці, згода на участь у дослідженні. *Критерії виключення:* наявність злоякісних новоутворень, гострих інфекційних захворювань, ревматологічних захворювань, нейродегенеративних захворювань, демієлінізуючих захворювань, хронічного імунодефіциту будь-якої етіології, серцева недостатність, алергози, наявність показань до нейрохірургічного втручання, відмова від участі у дослідженні.

Усіх пацієнтів лікували відповідно до клінічного протоколу «Настанова 00398. Біль у ділянці шиї та плечового суглоба», створеного DUODECIM Medical Publications, Ltd на засадах доказової медицини [9].

Проводили аналіз інтенсивності больового синдрому у динаміці за Візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), функціональних показників за шкалами Neck Pain and Disability Scale (NPAD) та Neck Disability Index (NDI) [10—12]. Додатково оцінювали вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин (ФНП) у крові, а також вміст кортизолу у слині методом твердофазного імуноферментного аналізу [13—15].

Дослідження виконане з дотриманням сучасних біоетичних вимог [16].

Статистичне оброблення проводили методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного забезпечення Statistica 14 (TIBCO, США) [17].

Усі пацієнти скаржилися на тривалий біль у шиї, який мав характер цервікокраніалгії у 23 (24,5 %) хворих, цервікобрахіалгії — у 31 (33,0 %) хворих, цервікоторакалгії — у 14 (14,9 %), ізольованої цервікалгії — у 26 (14,9 %) хворих. Інтенсивність болю на момент звернення становила $6,8 \pm 0,3$ балів. Оцінка за NPAD становила $65,5 \pm 3,7$ балів, за NDI — $34,5 \pm 1,1$ балів.

Травми шиї в анамнезі були у 16 (17,0 %) пацієнтів, серед них у 9 (9,6 %) — хлистова травма унаслідок різкого перерозгинання шиї під час різкої зупинки при рівноприскореному русі. Основною причиною травми були дорожньо-транспортні пригоди (14,9 %), а також пірнання у необстежених водоймах (2,1%).

Професійні шкідливості у вигляді тривалого перебування у вимушеній позі визначені у 15 (15,96 %) пацієнтів. Важкою фізичною працею були зайняті 9 (9,6 %) з обстежених хворих. Сидячий спосіб життя практикували 49 (52,1 %) пацієнтів.

У значній кількості обстежених пацієнтів була надмірна маса тіла (45 осіб, або 47,9 %), а у 39 (41,5 %) — аліментарно-конституціональне ожиріння. У 22 (23,4 %) хворих був діабет 2 типу, з них лише у 11 (11,7 %) — компенсований за рівнем глікемії. Хронічний аутоімунний тиреоїдит був у 12 (12,8 %) пацієнтів.

Дисліпідемія 2a типу виявлена у 28 (29,8 %) пацієнтів, мультифокальний атеросклероз — у 13 (13,8 %) хворих.

Ішемічна хвороба серця виявлена у 20 (21,3 %) пацієнтів, гіпертонічна хвороба — у 43 (45,7 %). Хронічне обструктивне захворювання легень визначено у 11 (11,7 %) пацієнтів. Хронічна патологія органів шлунково-кишкового тракту виявлена у 24 (25,5 %) пацієнтів, серед них у 8 (8,5 %) — хронічний холецистит, у 5 (5,3 %) — хронічний панкреатит, у 12 (12,8 %) — хронічний гастрит та гастродуоденіт, у 2 (2,1 %) — виразкова хвороба шлунка. Сечокам'яна хвороба виявлена у 6 (6,4 %) пацієнтів, хронічний пієлонефрит — у 4 (4,3 %) пацієнтів. У 33 (35,1 %) хворих визначені прояви деформуючого остеоартрозу.

У всіх пацієнтів відзначався біль у шиї, серед них у 62 (66,0 %) — однобічний, та обмеження рухів шиї. У 37 (39,4 %) хворих біль був переважно у шиї ліворуч, у 25 (26,6 %) — праворуч. У 31 (33,0 %) біль у шиї супроводжувався болем у плечовому поясі або верхніх кінцівках. Характерним проявом було посилення болю у шиї у кінцевих діапазонах активних і пасивних рухів верхніх кінцівок.

Гоніометричне оцінювання обсягу рухів шиєю виявило його зменшення в усіх площинах (табл. 1), більш виражене у поперечній площині.

Крім зазначених рухів, утруднення виникало й при круговому русі (циркумдукції). Власне, циркумдукція шиї — це не суцільна дія, а серія з чотирьох окремих рухів, які виконують послідовно, не перериваючись: ліве бічне згинання, згинання вперед, праве бічне згинання та розгинання. Якщо ці рухи виконувати послідовно, по черзі, то голова рухається в межах прямокутника. Однак, якщо ці рухи виконують плавно, без розривів із заокругленими «кутами» рухів, то голова та шия рухаються у формі конуса, що змушує багатьох лікарів описувати рух як обертання. Однак циркумдукція не є обертанням — насправді при циркумдукції не відбувається повороту у поперечній (аксіальній) площині. Всі чотири рухи відбуваються виключно у сагітальній і фронтальній площинах.

Таблиця 1. Обсяг рухів у шийному відділі хребта у хворих

Площина	Вид рухів	Обсяг рухів, °	
Сагітальна	згинання шиї	46,6 ± 2,4	
	розгинання шиї	47,1 ± 1,9	
Корональна (фронтальна)	згинання	ліворуч	38,2 ± 1,4
		праворуч	37,7 ± 1,3
Аксіальна (поперечна)	ротація	ліворуч	63,3 ± 2,2
		праворуч	64,8 ± 2,5

Труднощі у пацієнтів виникали й з неаксіальними рухами. Як відомо, шийний відділ хребта може ковзати вперед і назад. Передній рух шийного відділу хребта також відомий як протракція; задній рух — як ретракція. Шийний відділ хребта також може ковзати латерально праворуч і латерально ліворуч (бічні рухи шийного відділу хребта часто називають «єгипетським» рухом, під час якого голова рухається з боку в бік в обох напрямках — цей рух можна побачити на давньоєгипетських фресках та у виконавиць східних танців). Шийний відділ хребта також може ковзати догори та донизу. При всіх цих рухах хворі відчували біль, що змушувало їх уникати неаксіальних ковзаючих рухів.

Під час оцінювання показників вмісту кортизолу у слині пацієнтів одержані дані, що свідчать про тенденцію до підвищення цього показника (в середньому — 6,5 ± 0,1 нг/мл). Вміст ІЛ-6 та ФНП також виявився підвищеним — 15,5 ± 0,8 та 8,6 пг/мл відповідно.

Кореляційний аналіз показав наявність значущого зв'язку між ступенем обмеження рухів, інтенсивністю болю та рівнями прозапальних цитокінів та кортизолу (табл. 2).

До того ж між вмістом цитокінів й кортизолу та обсягом рухів у шийному відділі хребта виявлено зворотний зв'язок, а між показниками інтенсивності больового синдрому за шкалами ВАШ та NPAD й функціональними обмеженнями за шкалою NDI — прямий.

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між вмістом прозапальних цитокінів, кортизолу та клінічними характеристиками інтенсивності болю та рухової функції

Показники	ІЛ-6, пг/мл	ФНП, пг/мл	Кортизол, нг/мл
Згинання вперед	-0,72	-0,74	-0,67
Розгинання	-0,71	-0,72	-0,65
Згинання вбік	-0,69	-0,70	-0,64
Обертання вбік	-0,68	-0,71	-0,63
Інтенсивність болю	0,71	0,73	0,68
NPAD	0,66	0,68	0,59
NDI	0,63	0,65	0,60

Хронічна цервікалгія залишається складним для лікування патологічним станом. Наявність системного запалення суттєво погіршує прогноз перебігу захворювання і потребує застосування адекватної терапії. Як показали наші дослідження, характерні прояви, як-от міотонічний синдром, обмеження активних та пасивних рухів, інтенсивність болю, міцно пов'язані із змінами цитокінового профілю.

Ці дані збігаються з попередніми дослідженнями інших дослідників. Речовина P і пептиди, пов'язані з геном кальцитоніну, також виявлені у тканинах міжхребцевих дисків при дискогенному болю в шиї. Вростання ноцицептивних нервових волокон у внутрішні частини міжхребцевого диску і навіть ядра уможлиблює виникнення дискогенного болю, але не всі дегенеративні диски спричиняють біль. Однією з причин можуть бути відмінності в експресії запальних цитокінів. Попередні дослідження показали, що запалення бере безпосередню участь у дегенерації міжхребцевих дисків, а підвищена експресія запальних цитокінів є характерною ознакою дегенеративних дисків. Ці підвищені цитокіни можуть сприяти деградації матриксу, виробленню хемокінів і зміні клітинного фенотипу. Дисбаланс між катаболічними та анаболічними реакціями призводить до дегенерації. Активація нитрергічних механізмів пов'язана із збільшенням продукування оксиду азоту (NO), інтерлейкінів ІЛ-1, ІЛ-6 та ФНП відіграють ключову роль у виникненні та прогресуванні дегенерації міжхребцевого диска та дискогенної цервікалгії [18; 19].

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

При хронічній цервікалгії спостерігається активація цитокінового каскаду, що призводить до підвищення рівнів ІЛ-6 та ФНП до 15,5 ± 0,8 та 8,6 пг/мл, відповідно, а також кортизолу — до 6,5 ± 0,1 нг/мл.

Ступінь тяжкості клінічних проявів корелює з вмістом цитокінів й кортизолу.

Вираженість запальної реакції при хронічній цервікалгії слід зважати під час вибору терапії та реабілітаційних заходів.

Список літератури / References

1. Cohen SP. Epidemiology, diagnosis, and treatment of neck pain. *Mayo Clin Proc.* 2015 Feb;90(2):284-99. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.09.008. PMID: 25659245.
2. Kazeminasab, S., Nejadghaderi, S.A., Amiri, P. et al. Neck pain: global epidemiology, trends and risk factors. *BMC Musculoskelet Disord.* 23, 26 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04957-4>.
3. Fandim JV, Nitzsche R, Michaleff ZA, Pena Costa LO, Saragiotto B. The contemporary management of neck pain in adults. *Pain Manag.* 2021 Jan;11(1):75-87. doi: 10.2217/pmt-2020-0046. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33234017.
4. Alagingi NK. Chronic neck pain and postural rehabilitation: A literature review. *J Bodyw Mov Ther.* 2022 Oct;32:201-206. doi: 10.1016/j.jbmt.2022.04.017. Epub 2022 Apr 20. PMID: 36180150.
5. Tan LA, Riew KD, Traynelis VC. Cervical Spine Deformity-Part 1: Biomechanics, Radiographic Parameters, and Classification. *Neurosurgery.* 2017 Aug 1;81(2):197-203. doi: 10.1093/neuros/nyx249. PMID: 28838143.
6. Elbinoune I, Amine B, Shyen S, Gueddari S, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Chronic neck pain and anxiety-depression: prevalence and associated risk factors. *Pan Afr Med J.* 2016 May 27;24:89. doi: 10.11604/pamj.2016.24.89.8831. PMID: 27642428; PMCID: PMC5012832.
7. Harvie DS, Vasco D, Sterling M, Low-Choy S, Niederstrasser NG. Psycho-sensory relationships in chronic pain. *Br J Pain.* 2021 May;15(2):134-146. doi: 10.1177/2049463720933925. Epub 2020 Jun 27. PMID: 34055335; PMCID: PMC8138622.
8. Farrell SF, de Zoete RMJ, Cabot PJ, Sterling M. Systemic inflammatory markers in neck pain: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Pain.* 2020 Oct;24(9):1666-1686. doi: 10.1002/ejp.1630. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32621397.
9. *Instruction 00398. Pain in the area of the neck and shoulder joint.* <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3261>.
10. Abdel-Aziem AA, Mohamed RR, Draz AH, Azab AR, Hegazy FA, Diab RH. The effect of McKenzie protocol vs. deep neck flexor and scapulothoracic exercises in subjects with chronic neck pain — a randomized controlled study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 May;26(9):3138-3150. doi: 10.26355/eurrev_202205_28731. PMID: 35587064.
11. Blozik E, Himmel W, Kochen MM, Herrmann-Lingen C, Scherer M. Sensitivity to change of the Neck Pain and Disability Scale. *Eur Spine J.* 2011 Jun;20(6):882-9. doi: 10.1007/s00586-010-1545-0. Epub 2010 Aug 8. PMID: 20694734; PMCID: PMC3099161.
12. Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991-2008. *J Manipulative Physiol Ther.* 2008 Sep;31(7):491-502. doi: 10.1016/j.jmpt.2008.08.006. PMID: 18803999.
13. Гоженко А. І. Предиктори атеросклерозу: нові досягнення / А. І. Гоженко, С. Г. Котужинська, Л. А. Ковалевська // Лікарська справа. [Gozhenko AI, Kotyuzhinskaya SG, Kovalevs-kaya LA.] [Predictors of atherosclerosis: new developments]. *Likarska sprava [Medical case]*. 2014 Dec;(12):18-25. doi: <https://doi.org/10.31640/LS-2014-12-03>. (In Ukrainian).
14. Agay D, Andriollo-Sanchez M, Claeysen R, Touvard L, Denis J, Roussel AM, Chancerelle Y. Interleukin-6, TNF-alpha and interleukin-1 beta levels in blood and tissue in severely burned rats. *Eur Cytokine Netw.* 2008 Mar;19(1):1-7. doi: 10.1684/ecn.2008.0113. Epub 2008 Feb 26. PMID: 18299267.
15. Blair J, Adaway J, Keevil B, Ross R. Salivary cortisol and cortisone in the clinical setting. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017 Jun;24(3):161-168. doi: 10.1097/MED.0000000000000328. PMID: 28375882.
16. Miller FG. Bioethics as a Vocation. *Perspect Biol Med.* 2020;63(3):429-443. doi: 10.1353/pbm.2020.0031. PMID: 33416617.
17. *TIBCO Statistica® User's Guide.* <https://docs.tibco.com/pub/stat/14.0.0/doc/html/UsersGuide/GUID-058F49FC-F4EF-4341-96FB-A785C2FA76E9-homepage.html>.
18. Ellrich J, Fischer A, Gilsbach JM, Makowska A, Spangenberg P. Inhibition of nitric oxide synthases prevents and reverses alpha,beta-meATP-induced neck muscle nociception in mice. *Cephalalgia.* 2010 Oct;30(10):1225-32. doi: 10.1177/0333102410361538. Epub 2010 Mar 26. PMID: 20855368.
19. Risbud MV, Shapiro IM. Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Jan;10(1):44-56. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24166242; PMCID: PMC4151534.

Надійшла до редакції 25.04.2024

Відомості про авторів:

ХРАМЦОВ Денис Миколайович, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичних дисциплін Державного вищого навчального закладу (ДВНЗ) «Чорноморський національний університет імені П. Могили», м. Миколаїв, Україна, e-mail: krot05091976@gmail.com

ВОРОХТА Юрій Миколайович, кандидат медичних наук, доцент кафедри терапевтичних дисциплін ДВНЗ «Чорноморський національний університет імені Петра Могили», м. Миколаїв, Україна, e-mail: yuri.vorokhta@gmail.com

КАЛАШНИКОВ Валерій Йосипович, кандидат медичних наук, доцент кафедри ультразвукової та функціональної діагностики Навчально-наукового інституту післядипломної освіти ДВНЗ «Харківський національний медичний університет», м. Харків, Україна; e-mail: dr.valkalash@gmail.com

Information about the authors:

KHRAMTSOV Denys, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Disciplines of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: krot05091976@gmail.com

VOROKHTA Yurii, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Therapeutic Disciplines of the Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolaiv, Ukraine; e-mail: yuri.vorokhta@gmail.com

KALASHNIKOV Valeriy, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics of the Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: dr.valkalash@gmail.com