

## РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРВИЧНЫХ ГОЛОВНЫХ БОЛЕЙ

*М.И. Карпова, Ю.С. Шамуров, Е.А. Мезенцева, А.В. Зуева\**  
ЧелГМА, \*ГМЛПУЗ ОКБ, г. Челябинск

У больных с первичными головными болями имеются расстройства нервной, иммунной, эндокринной регуляции, наиболее выраженные при хроническом течении цефалгий. Показатели функционального состояния регуляторных систем существенно различаются у больных с эпизодическим течением мигрени и головной боли напряжения. У пациентов с хроническими цефалгиями выявленные изменения сходны по направленности сдвигов и выраженности, что свидетельствует о наличии универсальных патогенетических механизмов хронизации первичных головных болей. Существуют взаимосвязи между факторами нейроиммунноэндокринной регуляции при первичных головных болях.

*Ключевые слова:* первичные головные боли, нервная система, иммунная система, эндокринная система.

**Введение.** Первичные головные боли являются часто встречающимися в популяции заболеваниями. Наиболее распространены из них головная боль напряжения и мигрень, реже диагностируются вегетативные тригеминальные прозопагии, включая кластерную головную боль и другие варианты цефалгий, не связанных со структурным повреждением мозга. Для первичных головных болей в рамках нозологических форм характерны полиморфизм клинических проявлений, возможность различных типов течения и трансформации. Однако биологические механизмы, участвующие в формировании клинических особенностей заболевания, недостаточно расшифрованы.

Нейрохимической основой первичных головных болей признана дисфункция медиаторных систем, при этом ключевая роль отводится нарушениям обмена серотонина. Последние годы активно изучается участие и других нейромедиаторов и нейропептидов в патогенезе первичных цефалгий [2, 4, 8-11, 13, 18]. В то же время известно, что ноцицептивные и антиноцицептивные системы, реализующие болевой синдром, подвержены влиянию ряда факторов, которые не рассматриваются как нейрогенные. Описаны многочисленные нейротропные эффекты гормонов, цитокинов, доказана модуляция данными агентами патологического болевого синдрома [6]. В этой связи определение возможной роли секреторных продуктов иммунных клеток и гормонов в развитии первичных головных болей может способствовать расширению представления о механизмах развития заболеваний и позволит найти новые мишени для терапевтических воздействий.

**Цель.** Изучение содержания факторов нейроиммунноэндокринной регуляции у больных мигре-

ню и головной болью напряжения в зависимости от течения заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 237 больных первичными головными болями, среди них было 184 женщины и 53 мужчины, медиана возраста составила 29 лет. Диагноз головной боли напряжения поставлен 79 больным, мигрению страдали 158 пациентов. Группу контроля составили 90 здоровых лиц.

Иммунологическое и биохимическое обследование выполнялось в лабораториях НИИ иммунологии ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава. В периферической крови определялись общее количество лейкоцитов, лейкоцитарная формула. Содержание субпопуляций лимфоцитов оценивали по методике иммунофенотипирования в модификации Сибиряк С.В. с соавт., 1997. Для изучения функционального состояния нейтрофилов оценивалась лизосомальная активность, фагоцитарная функция на модели поглощения частиц полистирольного латекса, кислородзависимый метаболизм с помощью спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Кроме того, изучались содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови. Концентрация цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-8, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, RAIL) определялась методом иммуноферментного анализа с использованием соответствующих тест-систем, произведенных ТОО "Цитокин" (г. Санкт-Петербург). Содержание серотонина,  $\beta$ -эндорфина, субстанции P, кортизола в периферической крови изучалось методом иммуноферментного анализа. Для исследования уровня  $\beta$ -эндорфина и субстанции P использовались тест-системы производства PENINSULA laboratories, inc. USA. Изучение уровня се-

ротонина проводилось с помощью тест-системы «серотонин-ELISA», производства IBL, Гамбург. Концентрация кортизола определялась при использовании тест-системы «СтероидИФА-кортизол-01» производства ЗАО «Акор-Био», Санкт-Петербург.

Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ «Statistica for Windows» и SPSS – 12 методами вариационной статистики. Учитывая то, что биологические показатели часто имеют распределение, отличное от нормального, для характеристики выборки использовались медиана, 5 и 95 процентиля. О достоверности различий показателей между группами судили по непараметрическим критериям Манна-Уитни (U-тест). Для корреляционного анализа был применен критерий Пирсона. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Известно, что хронические формы цефалгий наиболее значительно снижают качество жизни пациентов, сопровождаются затруднениями в диагностике и лечении. Согласно современным представлениям хронические головные боли, как правило, развиваются при трансформации эпизодических цефалгий. Хронизация головной боли сопровождается изменением клинических характеристик болевого синдрома, особенностей и выраженности сопутствующих вегетативных и аффективных нарушений. Обследованные больные были разделены на группы в зависимости от количества дней с наличием головной боли в течение месяца. Хроническое течение заболевания диагностировалось при наличии головной боли от 15 и более дней в месяц. Остальные случаи квалифицированы как эпизодические цефалгии [5]. Из 79 больных головной болью напряжения цефалгия имела хроническое течение у 49 пациентов, эпизодическое – у 30 человек. Среди 158 пациентов, страдающих мигренью, в 62 случаях заболевание носило хронический характер (трансформированная мигрень), у остальных 96 больных мигренозные атаки были эпизодическими.

Изучение уровня нейромедиаторов, нейропептидов позволяет сделать вывод об участии нервной регуляции в развитии головных болей. Считается, что сывороточный уровень нейромедиаторов, нейропептидов и их метаболитов косвенно отражает состояние их церебральных пулов, хотя не позволяет полно охарактеризовать исследуемые системы в целом.

Серотонинергическая система служит важным фактором интегративной деятельности мозга, осуществляя первичную обработку сигналов из внутренней и внешней среды организма и оказывая в дальнейшем влияние на структуры промежуточного и переднего мозга. Многообразные эффекты серотонина опосредованы 14 подтипами рецепторов. Исследователями подчеркивается важная роль серотонина как медиатора антиноци-

цептивных серотонинергических структур в центральных механизмах подавления боли [8, 11]. У больных мигренью и головной болью напряжения с эпизодическим течением в межприступном периоде содержание серотонина в периферической крови существенно не отличалось от значений в группе здоровых. У пациентов с хроническими формами цефалгий данный показатель был достоверно ниже, чем в контрольной группе.

Система эндогенных опиоидных пептидов, наиболее активным и полифункциональным представителем которой считается  $\beta$ -эндорфин, является еще одной системой, принимающей участие в торможении болевой информации. Опиоидные рецепторы и опиоидергические нейроны присутствуют на спинальном и стволовом уровнях, во всех вегетативных образованиях, но основное их количество находится в структурах лимбического круга, формирующих эмоционально-аффективный компонент болевой реакции [18]. Концентрация  $\beta$ -эндорфина в периферической крови также соответствовала нормальному уровню при эпизодических головных, но данный показатель достоверно снижался у пациентов с хронической мигренью, определялась тенденция к его уменьшению у больных хронической головной болью напряжения.

Субстанция Р, пептид из семейства тахикининов, обладает модулирующим действием в синапсах, регулируя высвобождение и эффекты нейротрансмиттеров [13]. Основной локализацией субстанции Р считаются сенсорные афференты. Концентрация субстанции Р в периферической крови во всех группах пациентов не отличалась от таковой у здоровых лиц. Сопоставление уровня серотонина,  $\beta$ -эндорфина и субстанции Р у больных с эпизодическими вариантами мигрени и головной боли напряжения достоверных различий не выявило. Также не было отличий при сравнении показателей в группах хронических головных болей.

Эпизодические первичные головные боли – заболевания с фазным развитием симптомов, поэтому каскад биохимических реакций преимущественно предшествует болевой атаке и сопровождает ее. Межприступный период можно расценивать как компенсацию состояния с включением противоболевых механизмов. Колебание содержания биологических активных веществ в зависимости от фазы болезни, вероятно, является основной причиной разноречивых литературных данных об уровнях биологических активных веществ у больных первичными головными болями [2, 4, 8–11, 13, 18]. Снижение содержания в периферической крови основных медиаторов антиноцицептивных систем, вероятно, свидетельствует об их функциональном истощении и служит лабораторным признаком возникновения стойкой дисфункции данных структур. Полученные данные согласуются с результатами нейрофизиологических тестов у больных первичными головными болями, которые отражают слабость тормозных процессов и облег-

чение прохождения сенсорных потоков в центральной нервной системе, повышение полисинаптической рефлекторной возбудимости, широкую иррадиацию возбуждения и неадекватность процессов переработки ноцицептивной информации [1]. Последние годы получены сведения о развитии анатомических изменений в противоболевых образованиях у пациентов с хроническими головными болями [16].

Иммунная система – это еще одна регулирующая система, оказывающая воздействие на активность ноцицептивных и антиноцицептивных структур [7, 19]. Лабораторные показатели состояния иммунной системы у больных эпизодической головной болью напряжения практически не отличались от показателей в группе здоровых, в то время как у пациентов с мигренью и хронической головной болью напряжения выявлен ряд отклонений от нормальных показателей (табл. 1). У больных мигренью как при эпизодическом, так и при хроническом течении отмечено достоверное снижение числа лейкоцитов в сравнении со здоровыми, у пациентов с хронической головной болью напряжения – тенденция к уменьшению количества лейкоцитов периферической крови. При мигрени и хронической головной боли напряжения определялись абсолютная лимфопения, сдвиги в субпопуляционном составе лимфоцитов. В данных группах наблюдалось снижение относительного содержания CD3+, CD 11b+. Более выраженные изменения отмечались при хронических формах мигрени и головной боли напряжения: регистрировалось уменьшение количества CD 4+ лимфоцитов и соотношения CD4+/CD8+ по сравнению с показателями здоровых. У больных мигренью и хронической головной болью напряжения определялось повышение НСТ-редуцирующей активности нейтрофилов в спонтанном и индуцированном

тестах, снижение лизосомальной активности нейтрофилов. У больных мигренью была снижена концентрация IgG в периферической крови. При мигрени и хронической головной боли напряжения в сравнении со здоровыми выявлено достоверное повышение содержания TNF- $\alpha$  и IL-4, тенденция к снижению уровня IL-2 в периферической крови.

В целом изменения лабораторных показателей в группах больных мигренью и головной болью напряжения были однонаправленными, более значительная их выраженность наблюдалась у пациентов с хроническими формами заболевания. Особенно четко проявлялись различия между иммунологическими показателями у больных хронической и эпизодической головной болью напряжения. При этом регистрировались существенные отличия показателей иммунного статуса в группах эпизодических головной болей, но не было различий при сопоставлении таковых у пациентов с хроническим течением мигрени и головной боли напряжения.

Эндокринная система наряду с нервной и иммунной системами обеспечивает поддержание гомеостаза в организме и приспособление его к условиям окружающей среды. Такие клинические особенности первичных головных болей, как гендерная обусловленность, частый дебют их во время полового созревания, зависимость от менструального цикла, указывают на активное участие гормонов в патогенезе заболевания. Так как тесная взаимосвязь первичных цефалгий со стрессом считается доказанной, то у больных был изучен уровень кортизола [13]. Кортизол вырабатывается клетками коры надпочечников и является одним из главных медиаторов стресс-реакции.

У больных с эпизодической головной болью напряжения уровень кортизола в периферической

Иммунологические показатели периферической крови больных мигренью

Таблица 1

Показатель	Группа больных		Здоровые, n = 90
	М, эпизодическое течение, n = 96	М, хроническое течение, n = 62	
Лейкоциты $\times 10^9$	5,2 3,5 8,3 *	5,1 3,3 8,9 *	6,2 4,1 8,7
Лимфоциты $\times 10^9$	1,22 0,6 2,37 *	1,21 0,59 2,4 *	1,43 0,69 3,37
CD 3+ %	35,18 62 *	33 18 62 *	48,45 22 72
CD 4+ %	29 13 52	25 14 44 *	32,68 18 48
CD 4+ / CD8+	1,38 0,69 2,1	1,2 12 38 *	1,42 0,85 2,29
НСТ-тест нейтрофилов спонтанный, активность, условные единицы	33,5 9 70 *	30 9 76 *	19 8 50
Лизосомальная активность нейтрофилов, условные единицы	231,5 107 376 *	228 104 384 *	248 175 389
Ig G, г/л	9,25 4,7 1,7 *	8,6 5,5 10,55 *	10,05 6,3 11,69

Примечание. Для описания показателей использованы медиана, 5 и 95 перцентили; \* – достоверность различий с показателями здоровых доноров  $p < 0,05$ .

крови находился в пределах нормальных значений, у пациентов с мигренью и хронической головной болью напряжения по сравнению с контролем он был снижен. Содержание кортизола было достоверно ниже при эпизодической мигрени, чем при эпизодической головной боли напряжения, показатели в группах хронических цефалгий не различались. Литературные сведения о содержании кортизола разноречивы. Некоторые авторы описывают повышение кортизола плазмы у больных мигренью, тенденцию к его повышению у больных головной болью напряжения [12, 15]. В.Е. Казмирчук и Д.В. Мальцев (2009) при обследовании больных тяжелой мигренью без ауры в межприступном периоде выявили чрезмерно низкие или высокие уровни кортизола (у 48,1 и 22,2 % пациентов соответственно), обратную корреляционную связь между содержанием кортизола и лимфоцитов в крови. Эти находки позволили авторам сделать вывод о наличии у больных тяжелой мигренью дисфункции коры надпочечников и нарушении гормональной регуляции [3].

Нервная, иммунная и эндокринная системы связаны на многих уровнях, биологические эффекты различных агентов дублированы. Нейроиммунноэндокринная регуляция представляет собой сеть многочисленных сигналов, которые динамически взаимодействуют. Расстройству в одном из компартментов приводят к дисфункции в сопряженных звеньях, что проявляется модификацией симптомов заболевания и может неблагоприятно влиять на его течение.

Взаимосвязь факторов нервной, иммунной и эндокринной регуляции у больных первичными головными болями подтверждается наличием корреляционных связей между биохимическими и иммунологическими показателями. У больных мигренью выявлены значимые положительные корреляции между уровнями серотонина и IL-2, β-эндорфина и кортизола, отрицательные корреляции концентраций серотонина и TNF-α (табл. 2). У пациентов с головной болью напряжения определялись значимые положительные корреляции между содержанием β-эндорфина и IL-4, β-эндорфина и IL-10.

**Таблица 2**  
**Корреляции между иммунологическими и биохимическими показателями у больных мигренью**

Массивы данных	Коэффициент корреляции Пирсона r	p
Серотонин и IL-2	0,997	0,01
β-эндорфин и кортизол	0,439	0,05
Серотонин и TNF-α	-0,445	0,05

Таким образом, первичные головные боли можно рассматривать как патологию регуляторных систем с заинтересованностью нервных, иммунных и эндокринных механизмов.

## Выводы

1. У больных первичными головными болями имеются расстройства нервной иммунной, эндокринной регуляции, наиболее выраженные при хроническом течении цефалгий.

2. Показатели функционального состояния регуляторных систем организма существенно различаются у больных с эпизодическим течением мигрени и головной боли напряжения. У пациентов с хроническими цефалгиями выявленные изменения сходны по направленности сдвигов и выраженности, что свидетельствует о наличии универсальных патогенетических механизмов хронизации первичных головных болей.

3. Существует тесная взаимосвязь между факторами нейроиммунноэндокринной регуляции при первичных головных болях.

## Литература

- Исмагилов, М.Ф. Головная боль напряжения / М.Ф. Исмагилов, Р.А. Якупов, А.А. Якупова. – Казань: Медицина, 2001. – 132 с.
- Иссати-заде, К.Ф. Роль серотонина в патогенезе и клинических проявлениях мигренозной атаки / К.Ф. Иссати-заде // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Т. 107, № 3. – С. 51–55.
- Казмирчук, В.Е. Исследование иммунного статуса у больных с тяжелой мигренью без ауры: иммунозависимая форма мигрени / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Аллергология и иммунология. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 333–339.
- Каракулова, Ю.В. Серотониновая система периферической крови больных головной болью напряжения (клинико-биохимическое исследование): автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Ю.В. Каракулова. – Пермь, 2006. – 47 с.
- Международная классификация головной боли / пер. В.В. Осиповой при участии Т.Г. Вознесенской; Международное общество головной боли. – 2-е изд. – М., 2003. – 326 с.
- Нейроиммунопатология / Г.Н. Крыжановский, С.В. Магаева, С.В. Макаров с соавт. – М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. – 438 с.
- An overview on immune system and migraine / P.P. Bruno, F. Carpino, G. Carpino, A. Zicari // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2007. – V. 11. – P. 245–248.
- Bendtsen, L. Serotonin metabolism in chronic tension-type headache / L. Bendtsen, R. Jensen, I. Hindberg et al. // Cephalalgia. – 1997. – V. 17. – P. 843–848.
- Edvinsson, L. Neuronal Signal Substances as Biomarkers of Migraine / L. Edvinsson // Headache. – 2006. – V. 46. – P. 1088–1094.
- Ferrari, M.D. On serotonin and migraine: a clinical and pharmacological review / M.D. Ferrari, P.R. Saxena // Cephalalgia. – 1993. – V. 13. – P. 151–165.
- Hamel, E. Serotonin and migraine: biology and clinical implications / E. Hamel // Cephalalgia. – 2007. – V. 27. – P. 1295–1300.

12. Hypothalamic involvement in chronic migraine / M.F. Peres, M. Sanchez del Rio, M.L. Seabra et al. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2001. – V. 71. – P. 747–751.

13. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods / E. Fusayasu, H. Kowa, T. Takeshima et al. // *Pain* 128. – 2007. – P. 209–214.

14. Leonard, B. HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system / B. Leonard // *Neuroimmunomodulation*. – 2006. – V. 13. – P. 268–276.

15. Leone, M. Leukocyte subsets and cortisol serum levels in patients with migraine without aura and chronic tension-type headache / M. Leone, M. Biffi, F. Leoni // *Cephalalgia*. – 1994. – V. 14. – P. 139–142.

16. May, A. Magnetic resonance-based morphometry: a window into structural plasticity of the brain / A. May, C. Gaser // *Curr Opin Neurol*. – 2006. – V. 19. – P. 407–411.

17. Meng, I.D. From migraine to chronic daily headache: the biological basis of headache transformation / I.D. Meng, L. Cao // *Headache*. – 2007. – V. 47(8). – P. 1251–1258.

18. Plasma and cerebrospinal fluid beta-endorphin in chronic tension-type headache. / F.W. Bach, M. Langemark, N.H. Secher et al. // *Pain*. – 1992. – V. 51. – P. 163–168.

19. The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine / I. Fidan, S. Yuksel, T. Ymir et al. // *J Neuroimmunol*. – 2006. – V. 171. – P. 184–188.

*Поступила в редакцию 15 марта 2010 г.*