

УДК 616-097+616.8-009.7

## ИССЛЕДОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ

М. А. Мягкова<sup>1</sup>, А. И. Левашова<sup>1,\*</sup>, академик РАН Л. Ф. Панченко<sup>2</sup>

Поступило 24.07.2018 г.

У больных с хронической болью в спине (ХБС) исследовали в динамике уровень естественных антител (е-Ат) против регуляторов боли ( $\beta$ -эндорфин, орфанин, серотонин, дофамин, гистамин, ангиотензин). У большинства пациентов в течение 21 дня при достоверном 3-кратном снижении выраженности боли, оценённой по визуально-аналоговой шкале при разных функциональных состояниях, титры е-Ат сохранились патологически повышенными по сравнению с нормой. Достоверное снижение уровня е-Ат в зависимости от используемого регулятора боли выявили у 4–20% пациентов. Эти наблюдения подтверждают гипотезу, что антитела могут быть фактором пролонгации боли, поэтому больным с ХБС можно рекомендовать индивидуальный анализ динамики е-Ат, который позволит прогнозировать дальнейшее течение заболевания.

*Ключевые слова:* хроническая боль в спине, естественные антитела, опиаты, биогенные амины, гистамин, ангиотензин.

DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869-56524855629-633>

Боль — самая частая причина обращения к врачу. Это серьёзная медицинская и социально-экономическая проблема. Болевой синдром является второй по частоте причиной временной нетрудоспособности и пятой по частоте причиной госпитализации. С болью в спине сталкиваются 60–90% населения, а у 20–25% процесс переходит в хроническую форму — в хроническую боль в спине (ХБС) [1]. Огромные ежедневные нагрузки на поясничный отдел позвоночника, а также малая физическая активность, избыточная масса тела, регулярные психоэмоциональные стрессы приводят к развитию морфологических патологических изменений, и к моменту появления боли также происходит нарушение гомеостатического равновесия.

Переход боли в хроническую форму является серьёзной проблемой в лечении ХБС, так как ХБС не всегда коррелирует с патологией структур позвоночника, выявляемой при нейровизуализации. Современная терапия боли в спине имеет в основном симптоматическую направленность на эффективное купирование болевого синдрома [2]. Следует признать, что диагностировать хронические боли не просто. Найти причину ХБС и патогенетические звенья сложно. В настоящее время выявлено, что процесс хронизации боли, являясь многофакторным

процессом, зависит в том числе от биохимических и иммунологических изменений [3–5]. Так, при возникновении ХБС происходит активация различных болевых и стресс-реализующих медиаторных путей [6] и в кровь поступают биологически активные вещества, активно включённые в контроль боли [4]. Также при хронизации боли происходит адаптация организма к непрерывной болевой импульсации, в том числе гуморальных сред, выражающаяся в устойчивом изменении уровней естественных антител (е-Ат) к различным регуляторам боли [5, 7]. В настоящее время е-Ат рассматривают как фактор обратной связи при взаимодействии ЦНС и иммунной системы [5]. Иммунная система через антитела к эндогенным регуляторам боли может модулировать компоненты опиоидергической системы (опиоидергическую, серотонинергическую и др.), активность которых при ХБС снижена. Однако влияние антител к регуляторам боли на развитие болевых синдромов различного генеза изучено недостаточно.

Цель нашего исследования заключалась в изучении изменения уровней е-Ат к некоторым регуляторам боли ( $\beta$ -эндорфин, орфанин, серотонин, дофамин, гистамин, ангиотензин) у больных с ХБС в процессе лечения, выявления их роли в ХБС и гендерных особенностей иммунопрофилей. Также мы оценивали динамику выраженности боли общепринятым методом интервью — опрос по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), модифицированный для четырёх функциональных состояний — и сравнивали

<sup>1</sup> Институт физиологически активных веществ  
Российской Академии наук, Черноголовка Московской обл.

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт  
общей патологии и патофизиологии, Москва

\*E-mail: [annalevashova3@gmail.com](mailto:annalevashova3@gmail.com)

динамику интенсивности боли с уровнем иммунологических показателей.

Обследовали 189 пациентов (88 мужчин и 101 женщина), имеющих в анамнезе хронический вертебральный болевой синдром и госпитализированных с острой болью в спине. Контрольную группу составили 44 здоровых лица, не страдающих ХБС.

Критерии включения в исследование: сильная боль в пояснично-крестцовом отделе (не менее 6 баллов) и отсутствие тяжёлых сопутствующих соматических, неврологических или психических заболеваний.

Оценку выраженности боли проводили методом опроса по дифференциальной ВАШ. Измерение показателей, выраженность боли и уровень е-Ат проводили через 1, 10 и 21 день наблюдений.

Определение уровня е-Ат против эндогенных биорегуляторов (ЭБ) в сыворотке крови проводили методом твёрдофазного иммуноферментного анализа [8]. Групповую динамику уровня е-Ат рассчитывали как изменение показателей группы через 21 день. Индивидуальную динамику рассчитывали как разницу конечных и начальных значений оптической плотности (ОП) каждого пациента.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0. Для оценки принадлежности полученных данных к нормальному распределению использовали критерий Шапиро—Уилка. При нормальном распределении признаков значимость их различий в группах определяли по критерию  $t$  Стьюдента. При отсутствии нормальности — по критерию  $\chi^2$ . При построении графика использовали программу SigmaPlot 11.0. Достоверными считали различия при  $p \leq 0,05$ .

Известно, что течение и восприятие болевого синдрома у мужчин и женщин происходит по-разному. Женщины чаще и сильнее страдают от ХБС [9]. Гендерные различия проявляются в выборе разных дескрипторов при описании боли, в невербально-эмоциональном реагировании [10], а также в строении корково-подкорковых структур головного мозга [11]. Поэтому мы изучали не только иммунологический статус в целом, но и гендерные особенности продукции е-Ат к ЭБ при ХБС.

На момент обострения ХБС (в 1-й день) уровни е-Ат к ЭБ в целом были выше нормы у большинства пациентов: 64–95% у мужчин и 56–84% у женщин (табл. 1 и 2). Сходной чертой была также высокая встречаемость повышенного титра е-Ат против гистамина, орфанина и  $\beta$ -эндорфина.

Однако у мужчин уровень е-Ат к орфанину, дофамину, серотонину и гистамину был выше на

**Таблица 1.** Распределение пациентов по группам по содержанию антител против регуляторов боли в начале обострения ХБС при поступлении в стационар

е-Ат против	Пол	Уровень е-Ат, число пациентов в группе, %		
		Норма	Понижен	Повышен
$\beta$ -эндорфина	Ж	11,8	5,9	82,3
	М	18,0	1,0	81,0
Орфанина	Ж	19,0	6,3	74,6
	М	18,0	0,0	82,0
Дофамина	Ж	25,9	9,9	64,2
	М	13,0	7,0	75,0
Серотонина	Ж	30,9	13,6	55,5
	М	28,0	8,0	64,0
Гистамина	Ж	12,7	3,2	84,1
	М	5,0	0,0	95,0
Ангиотензина	Ж	27,9	1,5	70,6
	М	28,0	2,0	70,0

**Таблица 2.** Распределение пациентов по группам по содержанию антител против регуляторов боли через 21 день лечения

е-Ат против	Пол	Уровень е-Ат, число пациентов в группе, %		
		Норма	Понижен	Повышен
$\beta$ -эндорфина	Ж	9,4	0,0	90,5
	М	13,6	2,3	84,1
Орфанина	Ж	10,6	0,0	89,4
	М	13,5	0,0	86,8
Дофамина	Ж	30,2	0,0	69,8
	М	28,6	4,8	66,6
Серотонина	Ж	34,0	3,8	62,3
	М	25,6	9,3	65,2
Гистамина	Ж	17,4	0,0	82,6
	М	20,0	0,0	80,0
Ангиотензина	Ж	32,1	0,0	67,9
	М	35,7	7,1	57,2

8–11%. Через 21 день показатели стали одинаковыми в обеих гендерных группах, за исключением более высоких титров е-Ат против  $\beta$ -эндорфина и ангиотензина у женщин. Также через 21 день мы зарегистрировали повышенный уровень е-Ат к опиоидам в обеих гендерных группах. У женщин это повышение было более выражено, чем у мужчин. Снижение титра наблюдали для е-Ат к гистамину и ангиотензину, причём у мужчин этот процесс был более выраженным (снижение на 13–15%), чем у женщин (2–3%). Групповые изменения титров е-Ат к биогенным аминам (дофамину и серотонину) имели разнонаправленный характер.

У некоторых пациентов (1–14%) обнаружены титры е-Ат к ЭБ ниже нормы. Наиболее часто по-

ниженные уровни антител встречались к дофамину и серотонину — регуляторам, которые являются частью нисходящих антиноцицептивных систем, недостаточность которых является одним из механизмов формирования хронической боли [6].

При анализе профилей е-Ат каждого отдельного пациента обнаружили индивидуальный характер изменений иммунологических параметров (рис. 1).

Анализ данных показал, что уровни е-Ат в зависимости от ЭБ значительно изменились у 11–36% женщин и у 8–3% мужчин. У женщин мы наблюдали заметное снижение титра е-Ат против гистамина,  $\beta$ -эндорфина и серотонина, у мужчин — против  $\beta$ -эндорфина, дофамина и серотонина (рис. 1а). Повышение содержания е-Ат мы зарегистрировали у 4–15% мужчин и 6–23% женщин. Наиболее существенное повышение выявили при исследовании уровня е-Ат против  $\beta$ -эндорфина, ангиотензина и серотонина у женщин и е-Ат против  $\beta$ -эндорфина, орфанина и серотонина у мужчин (рис. 1б).

Мы обнаружили разную динамику содержания е-Ат против опиоидных эндогенных регуляторов боли у женщин. Так, титр е-Ат против  $\beta$ -эндорфина изменился у 36% обследуемых, а против орфанина — только у 8% женщин, хотя оба опиоида принадлежат к одной, наиболее мощной антиноцицептивной системе.

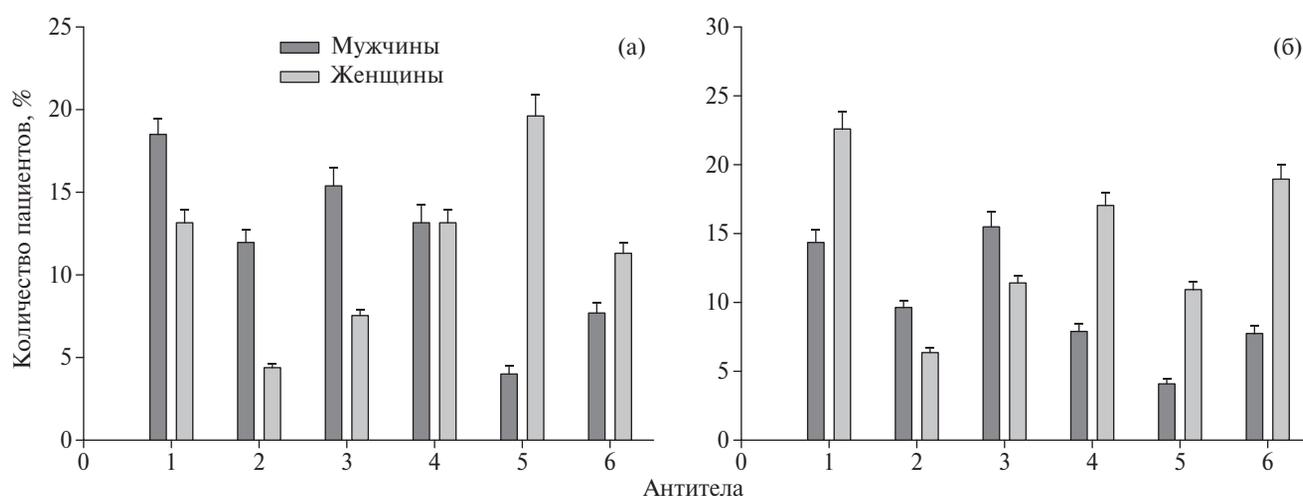
Мы также провели сравнение между группами мужчин и женщин изменений индивидуальных профилей е-Ат через 21 день (табл. 5). Обнаружили, что у женщин чаще встречаются случаи повышения содержания е-Ат к  $\beta$ -эндорфину (на 8,4%), серотонину (на 9,1%), к гистамину (на 6,9%) и ангиотензину

(на 11,2%), а у мужчин чаще встречается снижение к норме содержания е-Ат против  $\beta$ -эндорфина (на 5,2%), против орфанина (на 7,6%) и дофамина (на 7,8%). При этом у женщин чаще отмечены случаи снижения на 15,6% уровня е-Ат против гистамина. Это может свидетельствовать о более глубокой хронизации боли у этих женщин. Поскольку при длительной болевой импульсации происходит постоянная повышенная экспрессия противоболевых биорегуляторов, вслед за этим повышаются уровни антител к этим ЭБ, однако с разной степенью в зависимости от индивидуальной реакции организма.

В целом анализ различий изменений содержания исследуемых е-Ат между гендерными группами показал, что в группе мужчин чаще встречается снижение уровней е-Ат к 21 дню, а в группе женщин, наоборот, — повышение. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями, согласно которым в целом в исследуемой группе мужчин отмечены более благоприятные исходы лечения (уровни боли), чем в группе женщин.

Следует отметить, что через 21 день лечения у большинства пациентов, как мужчин, так и женщин, уровни е-Ат против ЭБ оставались в диапазоне повышенных и высоких значений, что, по-видимому, способствует поддержанию состояния хронической боли [5].

У обследуемых лиц мы также оценили степень выраженности боли с помощью ВАШ при четырёх наиболее значимых функциональных состояниях: при спонтанном возникновении боли (любое минимальное движение, чихание, вдох и т.д.); при активных действиях, когда пациент может контроли-



**Рис. 1.** Изменение индивидуального уровня е-Ат против регуляторов боли через 21 день наблюдения. (а) — количество пациентов, у которых уровни е-Ат понизились; (б) — количество пациентов, у которых уровни е-Ат повысились. Обозначения по оси абсцисс: 1 — е-Ат против  $\beta$ -эндорфина, 2 — против орфанина, 3 — против дофамина, 4 — против серотонина, 5 — против гистамина, 6 — против ангиотензина.  $M \pm 95\% CI$ ,  $n_{\square} = 101$ ,  $n_{\delta} = 88$ .

**Таблица 3.** Динамика распределения больных женщин по уровню боли (по группам от 0 до 10 баллов) при разных функциональных состояниях

Баллы	Число больных женщин, %											
	Спонтанная боль			Боль при активности			Боль в покое			Боль ночью		
	1 день	10 день	21 день	1 день	10 день	21 день	1 день	10 день	21 день	1 день	10 день	21 день
0	6,9	18,8	29,7	2,0	8,9	14,9	16,8	27,7	40,6	15,7	30,3	39,3
1	0,0	1,0	3,0	1,0	4,0	5,9	4,0	5,0	5,9	4,5	5,6	9,0
2	1,0	4,0	4,0	5,0	6,9	7,9	10,9	13,9	19,8	1,1	2,2	9,0
3	1,0	1,0	4,0	4,0	10,9	14,9	8,9	9,9	7,9	6,7	4,5	10,1
4	2,0	14,9	7,9	6,9	12,9	13,9	11,9	11,9	9,9	7,9	5,6	4,5
5	4,0	10,9	14,9	9,9	14,9	14,9	18,8	13,9	9,9	20,2	21,3	9,0
6	18,8	10,9	9,9	23,8	12,9	11,9	13,9	7,9	3,0	13,5	7,9	7,9
7	10,9	7,9	11,9	22,8	11,9	7,9	9,9	5,9	1,0	6,7	4,5	7,9
8	17,8	15,8	5,0	16,8	10,9	5,0	2,0	4,0	2,0	12,4	13,5	0,0
9	10,9	6,9	5,9	4,0	2,0	3,0	1,0	0,0	0,0	9,0	3,4	3,4
10	26,7	7,9	4,0	4,0	4,0	0,0	2,0	0,0	0,0	2,2	1,1	0,0

**Таблица 4.** Динамика распределения больных мужчин по уровню боли (по группам от 0 до 10 баллов) при разных функциональных состояниях

Баллы	Функциональные состояния											
	Спонтанная боль			Боль при активности			Боль в покое			Боль ночью		
	1 день	10 день	21 день	1 день	10 день	21 день	1 день	10 день	21 день	1 день	10 день	21 день
0	9,1	27,6	35,6	3,4	12,6	23,0	20,5	36,8	48,3	22,0	34,6	45,7
1	0,0	0,0	3,4	1,1	4,6	5,7	5,7	14,9	9,2	1,2	6,2	4,9
2	1,1	0,0	1,1	10,2	9,2	9,2	9,1	8,0	9,2	7,3	16,0	7,4
3	3,4	9,2	2,3	8,0	14,9	16,1	17,0	12,6	12,6	7,3	4,9	11,1
4	4,5	3,4	3,4	11,4	11,5	8,0	13,6	8,0	4,6	11,0	6,2	4,9
5	3,4	13,8	13,8	10,2	10,3	11,5	12,5	10,3	6,9	11,0	9,9	11,1
6	11,4	8,0	9,2	15,9	19,5	13,8	10,2	2,3	1,1	8,5	4,9	3,7
7	11,4	9,2	11,5	18,2	11,5	3,4	4,5	4,6	5,7	4,9	2,5	4,9
8	18,2	17,2	11,5	14,8	3,4	5,7	5,7	1,1	1,1	9,8	7,4	2,5
9	14,8	5,7	6,9	5,7	1,1	3,4	0,0	0,0	1,1	12,2	6,2	3,7
10	22,7	5,7	1,1	1,1	1,1	0,0	1,1	1,1	0,0	4,9	1,2	0,0

**Таблица 5.** Гендерные различия в уровне е-Ат против ЭБ в сыворотке крови пациентов с хронической дорсалгией через 21 день наблюдения

е-Ат против	Отличия (%) показателей мужчин от таковых у женщин	
	Случаи повышения содержания е-Ат	Случаи понижения содержания е-Ат
β-эндорфина	8,4 (2,7–14,0)	5,2 (0,6–10,5)
Орфанина	3,1 (0,3–7,1)	7,6 (3,7–11,6)
Дофамина	4,1 (0,1–9,0)	7,8 (1,0–14,7)
Серотонина	9,1 (4,4–13,8)	0
Гистамина	6,9 (3,1–10,6)	15,6 (11,1–20,0)
Ангиотензина	11,2 (6,4–16,0)	3,6 (0,6–7,9)

Примечание. Средние и (в скобках) 95%-е доверительные интервалы,  $n_{\text{ж}} = 101$ ,  $n_{\text{м}} = 88$ .

ровать боль; в состоянии покоя, когда пациент принимает антальгическую позу; ночью, когда боль нарушает нормальное течение сна и усугубляет патологическое воздействие ХБС на организм [12].

Результаты оценки боли пациентами в 1-й, 10-й и 21-й дни лечения представлены в табл. 3 и 4. По данным таблиц видно, что пациенты обоих полов больше всего страдали от спонтанной боли. В первый день обследования 66% женщин и 67% мужчины сообщили о сильной спонтанной боли (7–10 баллов). К концу наблюдения (21-й день) эти показатели снизились втрое.

В целом динамические наблюдения показали, что в процессе лечения количество пациентов с низким уровнем боли (0–4 балла) увеличилось, а показатели в группах с высокими баллами достоверно уменьшились, что свидетельствует о статистически значимом регрессе болевого синдрома. Так, к концу лечения об отсутствии спонтанной боли (0 баллов) сообщили 30% женщин, 15% женщин сообщили об отсутствии боли при активных действиях, 41% — об отсутствии боли в покое и 39% — об отсутствии боли ночью.

У мужчин регресс болевого синдрома был ярче выражен, и уже на 10-й день выраженность боли во всех функциональных состояниях была достоверно ниже, чем в женской группе. Однако через 21 день наблюдения уровни боли в гендерных группах статистически значимо не различались.

Следует отметить, что, несмотря на интенсивную терапию, к концу лечения боль оставалась достаточно выраженной. Так, у трети мужчин и женщин спонтанная боль оставалась на уровне 4–6 баллов, а у другой трети женщин — на уровне 7–10 баллов. Эти результаты показывают невысокую эффективность существующих методов обезболивания, что говорит о необходимости разработки более эффективных способов лечения ХБС. А это, в свою очередь, требует детального изучения механизмов хронизации боли и, в частности, иммунологических механизмов. Это позволит создать методы лечения, включающие модуляцию гуморального звена патогенетического механизма ХБС.

Таким образом, результаты исследования в целом свидетельствовали о длительном, патологически повышенном содержании е-Ат против ЭБ, несмотря на достоверное снижение выраженности боли. Мы установили различия профилей антител против исследуемых регуляторов боли в зависимости от пола пациентов. Эти наблюдения согласуются с литературными данными об отличии между мужчинами и женщинами ряда показателей, характеризующих болевой синдром [9–11]. Мы также оценили индивидуальную изменчивость иммунологических показателей у больных. На основе полученных нами дан-

ных для пациентов с ХБС можно рекомендовать определение уровней е-Ат к исследованным ЭБ и индивидуальный анализ динамики е-Ат в качестве средства в составе первичной диагностики ХБС. Это позволит прогнозировать дальнейшее течение заболевания и вероятность скорейшего выздоровления.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Nahin R.L.* // *J. Pain*. 2015. V. 16. № 8. P. 769–780.
2. *Кукушкин М.Л.* // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19. № 2. С. 110–117.
3. *Pan H.L., Wu Z.Z., Zhou H.Y., Chen S.R., Zhang H.M., Li D.P.* // *Pharmacol. Ther.* 2008. V. 117. № 1. P. 141–161.
4. *Овсянников В.Г., Бойченко А.Е., Алексеев В.В., Каплиев А.В., Алексеева Н.С., Котиева И.М., Шумарин А.Е.* // *Мед. вестн. Юга России*. 2014. № 3. С. 46–54.
5. *Игонькина С.И., Ветрилэ Л.А., Захарова И.А., Кукушкин М.Л.* // *Нейроиммунология*. 2015. Т. 12. № 1/2. С. 45–46.
6. *Вознесенская Т.Г.* // *Фарматека*. 2008. № 6. С. 10–15.
7. *Левашова А.И., Полювяная О.Ю., Морозова В.С., Петроченко С.Н., Мягкова М.А., Мосейкин И.А.* // *Биол. мембраны*. 2014. Т. 31. № 3. С. 218–225.
8. *Мягкова М.А., Лушников М.В., Полевая О.Ю.* // *Иммунология*. 1992. № 3. С. 45–47.
9. *Fillingim R.B., Christopher D.K., Ribeiro-Dasilva M.C., et al.* // *J. Pain*. 2009. V. 10. № 5. P. 447–485.
10. *Узлов Н.Д., Семенова М.Н.* // *Мед. психология в России*. 2015. № 1 (30). С. 11.
11. *Решетняк В.К.* // *Рос. журн. боли*. 2014. № 1 (42). С. 20–21.
12. *Решетняк В.К.* // *Рос. журн. боли*. 2013. № 2 (39). С. 42–48.

## STUDY OF HUMORAL IMMUNITY INDICATORS FOR EVALUATION OF CHRONIC PAIN STATE

**M. A. Myagkova<sup>1</sup>, A. I. Levashova<sup>1</sup>, Academician of the RAS L. F. Panchenko<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>*Institute of Physiologically Active Substances, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow Region, Russian Federation*

<sup>2</sup>*Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation*

Received July 24, 2018

189 patients with chronic low back pain (LBP) caused by vertebral pain syndrome were surveyed. Pain levels, measured by differential visual-analog scale, and variations of natural antibody levels to the pain bioregulators (nAbs) in blood serum at LBP were studied during 21 days. We revealed gender features of immuno-profiles: more elevated nAbs levels against opioids at women at 1st day and equal levels in both gender groups at 21 days. Generally nAbs levels remained above normal up to 21st day in most of patients despite a three-fold decrease of pain intensity. A significant decrease in nAb levels was found in 4–20% of patients, depending on the bioregulator. These observations support the hypothesis that antibodies can be a factor in the prolongation of pain, so the analysis of the dynamics of nAbs for patients with LBP can be recommended, which will be useful to predict the further course of the disease.

**Keywords:** chronic low back pain, natural antibodies, opioids, biogenic amines, histamine, angiotensin II.