

Распространенность клинических проявлений патологии иммунной системы у больных первичными головными болями

Карпова М.И.

Prevalence of clinical manifestations of immune system disorder in patients with primary headache syndrome

Карпова М.И.

Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск

© Карпова М.И.

У больных первичными головными болями выявлена высокая частота встречаемости соматических заболеваний, большой удельный вес среди которых имеют клинические проявления патологии иммунной системы. Ведущими иммунопатологическими синдромами у обследованных пациентов являются инфекционный и аллергический. Имеются различия в частоте данных расстройств между нозологическими группами, между хроническими и эпизодическими вариантами цефалгий.

Ключевые слова: первичные головные боли, мигрень, головная боль напряжения, кластерная головная боль, иммунные нарушения, инфекционный синдром, аллергический синдром.

High incidence of somatic diseases has been found in patients with primary headache syndrome, clinical manifestations of immune disorders being quite prevalent among them. The most common immune pathological syndromes in the studied patients are infectious and allergic ones. There have been revealed differences in the rates of the above disorders occurrence in various nosologic groups, between chronic and episodic cephalgia variants.

Key words: primary headache syndrome, migraine, tension-type headache, cluster headache, immune disorders, infectious syndrome, allergic syndrome.

УДК 616.857-036.13-07-097:612.017.1

Введение

Согласно Международной классификации головной боли (МКГБ) предусматривается выделение первичных головных болей (ПГБ) в тех случаях, когда головная боль (ГБ) и сопутствующие ей симптомы составляют основу клинической картины и головная боль не выступает проявлением другого заболевания или повреждения. ПГБ рассматриваются как самостоятельные нозологические формы, к ним относятся мигрень (М), головная боль напряжения (ГБН), кластерная головная боль (КГБ) и головные боли, не связанные со структурным повреждением [6].

Одной из клинических особенностей ПГБ считаются значительные различия в течении заболевания даже внутри одной нозологической

формы. Ряд больных имеют редкие эпизоды умеренной по интенсивности цефалгии. Однако у некоторых пациентов (5–30%) головная боль приобретает хроническое течение, возникают значительные трудности при подборе эффективного лечения, и курсы терапии занимают длительный срок. При использовании шкал качества жизни (КЖ) как важных интегральных показателей самооценки здоровья показано, что больные ПГБ могут иметь как высокое, так и низкое КЖ [7]. Все это диктует необходимость поиска факторов, определяющих тяжесть течения заболевания и КЖ у пациентов с ПГБ.

Как единая регулирующая система рассматривается нейроиммуноэндокринная, звенья ее действуют сопряженно. Дисрегуляция в одном из ее отделов способствует появлению нарушений в другом. Описаны многообразные аспекты

нейроиммунных взаимодействий в норме и при различных патологических состояниях. Доказано, что, с одной стороны, существующий в организме стойкий иммунологический дисбаланс способствует хронизации соматических и неврологических заболеваний, с другой – прогрессирующее заболевание истощает адаптационные механизмы организма, усиливая иммунные расстройства [4]. Данные литературы о состоянии иммунной системы у больных ПГБ разноречивы. Однако, несмотря на разнонаправленность выявляемых нарушений, большинство исследователей признают существование дисбаланса в иммунной системе у данной категории пациентов [3, 10–14]. При этом основное внимание уделяется анализу лабораторных показателей, а не оценке клинических проявлений иммунопатологии. В этой связи представляется важным изучить распространенность и структуру иммунных нарушений у больных первичными головными болями.

Материал и методы

Критерии включения в исследование: установленный согласно критериям МКГБ диагноз первичной головной боли, обращение на амбулаторный прием к неврологу по поводу ГБ, возраст от 16 до 50 лет, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: органические неврологические, психические заболевания, хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации, острые инфекции, беременность и лактация, травмы или оперативные вмешательства в течение последних 6 мес, использование больными иммуномодуляторов и вакцин в течение последних 6 мес, участие в других исследованиях.

За период с 2003 по 2008 г. обследовано 248 больных ПГБ, среди них 184 женщины и 64 мужчины, медиана возраста составила 29 лет. Диагноз эпизодической головной боли напряжения (ЭГБН) поставлен 30 больным, хронической головной боли напряжения (ХГБН) – 49. Мигренью страдали 99 пациентов, сочетание М и ГБН отмечалось у 59 больных. КГБ диагностирована в 11 случаях. Хронические цефалгии выявлены у 114 больных, из них 10 пациентов имели хроническую М, 51 – ХГБН, 53 – сочетание М и ГБН.

Учитывая возможность трансформации ПГБ в динамике, особое внимание уделялось анамнестическим данным о характеристиках цефалгии в дебюте заболевания. Абузусный фактор присутствовал у 57 пациентов (у 8 при М, у 18 при ХГБН, у 31 при сочетании М и ГБН). Наличие абузусной ГБ было верифицировано после отмены препарата, послужившего ее причиной. Группу контроля составили 50 здоровых лиц.

Выделение клинических форм иммунопатологии осуществлялось в соответствии с рекомендациями Р.В. Петрова и соавт. (1992), которые предусматривают выделение следующих иммунопатологических синдромов: инфекционного, аллергического, аутоиммунного и лимфопрролиферативного [8]. Основными клиническими критериями диагностики инфекционного синдрома служили следующие признаки: острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) более 4 раз в году, рецидивирующая герпетическая инфекция различной локализации, хронические инфекционные заболевания лор-органов различной этиологии, хроническая урогенитальная инфекция, хроническая патология желудочно-кишечного тракта, в том числе дисбактериоз кишечника, различные паразитарные инфекции, рецидивирующие бактериальные, вирусные и грибковые инфекции кожи, слизистых, подкожно-жировой клетчатки, в том числе фурункулез, инфекционный конъюнктивит, афтозный стоматит. Аллергический (атопический) синдром диагностировался при наличии у больного атопического дерматита, нейродермита, экземы, атопической бронхиальной астмы, аллергического ринита, пищевой аллергии, лекарственной аллергии. При диагностике клинических проявлений иммунопатологии учитывались только те расстройства, которые отмечались в течение 1 года и более (исключение составляли аллергические реакции) [8].

Обследование осуществлялось либо амбулаторно, либо в условиях неврологического отделения. С целью исключения симптоматических вариантов цефалгий выполнялась нейровизуализация (магнитно-резонансная томография, компьютерная томография) и в случае необходимости широкий круг инструментальных и ла-

бораторных методов. Особенностью организации исследования было широкое привлечение различных узких специалистов, включая иммунолога-аллерголога, для лучшего выявления сопутствующих соматических заболеваний.

Для оценки лабораторных признаков иммунных нарушений проводилось изучение содержания в периферической крови субпопуляций лимфоцитов методом CD-типирования (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD10⁺, CD11b⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD34⁺, CD56⁺, CD95⁺, HLA-DR⁺), количества и функциональной активности нейтрофилов и моноцитов, иммуноглобулинов А, М, G, циркулирующих иммунных комплексов, компонентов комплемента, интерлейкина (ИЛ) -1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-8, ИЛ-10, рецепторного антагониста ИЛ-1, фактора некроза опухоли- α , интерферона- γ .

Полученные результаты исследований обрабатывались с использованием лицензионного пакета прикладных статистических программ Statistica for Windows и SPSS 12. Данные обрабатывали методами вариационной статистики. Учитывая то, что биологические показатели часто имеют отличное от нормального распределение, для характеристики выборки использовались медиана, 10-й и 90-й перцентили. О достоверности различий показателей между группами судили по непараметрическому критерию Манна-Уитни (U-тест). В случаях множественных сравнений использовался критерий Краскала-Уоллиса. Для описания качественных признаков использовался точный критерий Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Целью настоящего исследования было определение частоты встречаемости, структуры клинических проявлений иммунопатологии у больных первичными головными болями.

Результаты и обсуждение

Первая задача исследования заключалась в анализе распространенности соматической патологии у больных ПГБ. Сопутствующие заболевания были выявлены у 66,5% обследованных пациентов с существенными различиями между нозологическими группами. У больных ЭГБН одно соматическое расстройство и более зарегистриро-

вано в 33,3% случаев, при ХГБН – в 75,5%, при М – 58,6%, при сочетании М и ГБН – у 84,7% больных.

Наиболее распространенными оказались частые ОРВИ (4 раза в год и более), хронические воспалительные заболевания лор-органов (синуситы, тонзиллиты, фарингиты, отиты), аллергические заболевания кожи, хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта, первичная артериальная гипотензия, заболевания половых органов, хронические инфекции мочевыделительной системы. Реже наблюдались гипертоническая болезнь (7,7%), хронический бронхит (6,0%), рецидивирующая герпетическая инфекция (6,0%), дисфункции билиарного тракта (5,24%), рецидивирующие гнойные инфекции кожи, подкожно-жировой клетчатки (4,8%), аллергический ринит (3,6%), заболевания щитовидной железы (3,6%), ожирение (3,6%), язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (2,4%). При сопоставлении групп больных эпизодическими и хроническими ГБ оказалось, что у больных хроническими ГБ достоверно чаще встречаются гипертоническая болезнь, хронический гастрит, хронический бронхит, аллергический ринит, аллергические заболевания кожи, частые респираторные инфекции, воспалительные заболевания лор-органов, хронические инфекции мочевыделительной системы, заболевания щитовидной железы (узловой зоб, диффузный нетоксический зоб I-II степени). Среди пациентов с хроническими ГБ было больше больных, имеющих соматическую патологию ($p < 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1
Соматическая патология у больных эпизодическими и хроническими первичными головными болями, абс. (%)

Сопутствующие заболевания	Эпизодическая ГБ (134 пациента)	Хроническая ГБ (114 пациентов)
Гипертоническая болезнь	4 (3,0)	15 (13,2)*
Хронический гастрит	7 (5,2)	23 (20,2)*
Хронический бронхит	4 (3,0)	12 (10,5)*
Аллергический ринит	2 (1,5)	7 (6,1)*
Аллергические заболевания кожи	20 (14,9)	38 (33,3)*
ОРВИ более 4 раз в год	17 (12,7)	37 (32,5)*
Хронические воспалительные инфекционные заболевания лор-органов	14 (10,4)	25 (21,9)*
Хронические инфекции	5 (3,7)	23 (20,2)*

мочевыделительной системы		
Заболевания щитовидной железы	1 (0,7)	8 (7,0)*
Без соматической патологии	66 (49,3)	15 (13,2)*

Примечание. Относительная частота встречаемости заболеваний рассчитывалась по отношению к количеству больных в группе; * – достоверность различий с показателями в группе больных эпизодическими головными болями $p < 0,05$; использован точный критерий Фишера, односторонний вариант.

Высокую частоту сопутствующих заболеваний у больных ПГБ отмечали и другие авторы [5]. В литературе обсуждался тот факт, что спектр выявляемой патологии существенно зависит от особенностей отбора пациентов для исследования и использования дополнительных методов диагностики [7]. Необходимо отметить, что приведенная частота соматических расстройств характерна именно для больных, обратившихся к неврологу по причине головной боли. Вероятно, что больные ПГБ, не обращающиеся к врачу либо курируемые другими специалистами по поводу соматических расстройств, могут иметь иную частоту и структуру сопутствующих заболеваний.

Таким образом, у больных ПГБ, особенно хроническими, установлена высокая частота аллергических и хронических воспалительных заболеваний, в патогенезе которых ведущими являются иммунные дисфункции. Поэтому была поставлена задача выделения и анализа основных клинических иммунопатологических синдромов.

Учитывая то, что у пациентов данной выборки не было диагностировано заболеваний, которые можно отнести к аутоиммунному и лимфопролиферативному синдрому, проводился анализ лишь инфекционных и аллергических проявлений иммунопатологии. Клинические признаки иммунных расстройств имелись у 121 (48,8%) обследованного (табл. 2). В группе пациентов с ЭГБН они встретились в 13,3% случаев. Наибольшая частота иммунопатологии отмечалась у больных с сочетанием М и ГБН – 66,1%, у больных ХГБН – 63,3%, меньше она была при М – 40,4%. Признаки иммунных дисфункций в 63,6% случаев выявлены при ПГБ за счет наличия

у этих больных хронической патологии лор-органов (синуситы). Однако в данном случае, учитывая малочисленность группы, результат требует уточнения.

Таблица 2

Распространенность клинических проявлений иммунопатологии у больных первичными головными болями, абс. (%)

Группа больных	Количество пациентов	С иммунопатологией	Без иммунопатологии
ЭГБН	30	4 (13,3)	26 (86,7)
ХГБН	49	31 (63,3)	18 (36,7)
М	99	40 (40,4)	59 (59,6)
ГБН и М	59	39 (66,1)	20 (33,9)
ПГБ	11	7 (63,6)	4 (36,4)
Всего	248	121 (48,8)	127 (52,2)

Примечание. Относительное количество больных с наличием или отсутствием клинических проявлений иммунопатологии рассчитывалось по отношению к числу больных в каждой нозологической группе.

При хронических ГБ клинические признаки патологии иммунной системы наблюдались достоверно чаще, чем при эпизодических, – у 66,7 и 35,2% больных соответственно. При оценке полученных результатов возникают затруднения ввиду того, что данные, характеризующие частоту аналогичных расстройств в популяции, весьма разноречивы. Исследования распространенности иммунопатологии, проведенные на территории Челябинской области, затронули группы населения, отличающиеся от представленной выборки по возрасту, полу, социальному статусу. Кроме того, авторы использовали различные методологические подходы. Так, частота встречаемости лиц с клиническими проявлениями иммунной недостаточности среди сельских жителей Южного Урала составила 5,9% [9]. По данным Н.Н. Абрамовой, при проведении медицинских осмотров студентов Челябинской государственной медицинской академии (средний возраст 21 год) инфекционный синдром выявлялся у 12,1% обследованных [1]. Среди персонала Красногорского филиала ООО «Уралтрансгаз» по результатам медицинских осмотров клинические проявления иммунопатологии диагностированы у 447,2 на 1 тыс. человек [2]. Тем не менее можно сделать вывод о том, что частота встречае-

мости клинических проявлений иммунопатологии среди больных ПГБ в целом выше, чем в популяции.

Ведущим из иммунопатологических синдромов у обследованных пациентов был инфекционный, который диагностирован у 13,3% больных ЭГБН, у 57,1% больных ХГБН, у 38,4% пациентов с М и у 62,7% пациентов с сочетанием М и ГБН. При хронических ГБ он встречался в 62,3% случаев, при эпизодических в 31,3%. Структура проявлений инфекционного синдрома была сходной во всех группах. Самыми распространенными заболеваниями являлись частые ОРВИ, хронические воспалительные болезни лор-органов (отиты, синуситы, тонзиллиты, фарингиты), хронический гастрит, хронические инфекции мочевыделительной системы. У большинства обследованных пациентов (65,2%) зарегистрировано два признака инфекционного синдрома и более.

Аллергический синдром диагностирован у 24,6% больных ПГБ. Ведущим его проявлением были аллергические заболевания кожи (23,4% обследованных больных), среди них встречались атопический дерматит, аллергический контактный дерматит, аллергическая крапивница, дерматиты, вызванные лекарственными средствами или пищей. Обращает на себя внимание большая распространенность дерматитов, вызванных приемом медикаментов или контактом с ними. Это может свидетельствовать о том, что больные цефалгиями имеют опыт применения многочисленных лекарственных препаратов и сенсбилизацию к некоторым из них. Наличие у пациента лекарственной аллергии затрудняет дальнейшее медикаментозное лечение и обязательно должно учитываться при назначении терапии. Атопическая форма бронхиальной астмы выявлена лишь у 1 (0,4%) пациентки, аллергический ринит у 3,6% больных. При эпизодических ГБ аллергический синдром встречался у 17,7% пациентов, при хронических – у 34,2%. В большинстве случаев аллергический синдром сочетался с инфекционным (у 42,7% больных, имеющих иммунопатологию) и лишь у 9 больных (7,3% имеющих иммунопатологию) встречался в изолированном варианте.

У всех больных ПГБ, имеющих клинические проявления иммунопатологии, обнаружены изменения лабораторных показателей состояния иммунной системы по сравнению с группой контроля. Отмечалось угнетение клеточного иммунитета со снижением содержания $CD3^+$, $CD4^+$, соотношения $CD4^+/CD8^+$, активности и интенсивности фагоцитоза нейтрофилов, спонтанной НСТ-редуцирующей активности, угнетение функционального резерва нейтрофилов, дисбаланс в системах комплемента и цитокинов. Наиболее выраженные сдвиги лабораторных показателей наблюдались при сочетании инфекционного и аллергического синдромов.

Выводы

Проведенное исследование позволило сделать следующие выводы.

1. Для больных ПГБ, обращающихся на амбулаторный прием к неврологу по поводу головной боли, характерна высокая частота сопутствующей соматической патологии.
2. В структуре соматических заболеваний наибольший удельный вес имеют расстройства, в патогенезе которых ведущую роль играют иммунные дисфункции.
3. Частота встречаемости клинических проявлений иммунопатологии у больных ПГБ высокая, особенно при хронических и сочетанных формах цефалгий, ведущими иммунопатологическими синдромами у обследованных пациентов являются инфекционный и аллергический.
4. Существуют достоверные различия в распространенности инфекционного, аллергического синдромов между больными эпизодическими и хроническими формами ПГБ.
5. При лабораторном исследовании у больных ПГБ, имеющих клинические проявления иммунопатологии, выявляются нарушения клеточного и гуморального иммунитета, наиболее выраженные при сочетании инфекционного и аллергического синдромов.

Полученные данные позволяют рассматривать иммунные дисфункции как один из факторов, возможно, влияющий на течение первичных головных болей.

Литература

Карпова М.И. Распространенность клинических проявлений патологии иммунной системы у больных ПГБ

1. **Абрамова Н.Н.** Влияние бестима и беталейкина на эффективность вакцинации против вирусного гепатита В: Дис. ... канд. мед. наук. Челябинск, 2005. 147 с.
2. **Бастрон А.С.** Особенности формирования патологии иммунной системы и оптимизация иммунологической помощи населению Челябинской и Тюменской областей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Челябинск, 2006. 46 с.
3. **Жулев Н.М., Яковлев Н.А.** Иммунные нарушения и окислительный гомеостаз при головной боли напряжения в позднем возрасте // *Материалы Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Головная боль-2007»*, 13-15 декабря 2007. Москва. С. 150-153.
4. **Крыжановский Г.Н., Магаева С.В., Макаров С.В., Сеппашвили Р.И.** Нейроиммунопатология: Руководство. М.: Изд-во НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. 438 с.
5. **Куцмелов И.Б.** Клинико-эпидемиологический анализ первичных головных болей взрослого городского населения: Дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2005. 25 с.
6. **Международная классификация головной боли.** 2-е изд. / Пер. с англ. В.В. Осиповой при участии Т.Г. Вознесенской. Международное общество головной боли, 2003. 326 с.
7. **Осипова В.В.** Мигрень: клинико-психологический анализ, качество жизни, коморбидность, терапевтические подходы: Дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2003. 250 с.
8. **Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др.** Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях: Методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения (разработаны сотрудниками Института иммунологии Минздрава России) // *Иммунология*. 1992. № 6. С. 51-62.
9. **Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Истамов Х.И.** Экологическая иммунология. М.: Изд-во ВНИРО, 1995. 219 с.
10. **Empl M., Straube A.** The immune system and primary headache syndromes // *Anaesthesist*. 2001. Oct. V. 50. № 10. P. 783-791.
11. **Fidan I., Yuksel S., Ymir T. et al.** The importance of cytokines, chemokines and nitric oxide in pathophysiology of migraine // *J. Neuroimmunol.* 2006. № 171. P. 184-188.
12. **Gallai V., Sarchielli P., Trequattrini A., Paciaroni M.** Monocyte chemotactic responses in migraine and tension-type headache patients // *Ital. J. Neurol. Sci.* 1993. Mar. V. 14. № 2. P. 153-164.
13. **Kemper R.H., Meijer W.J., Korf J., Terhorst G.J.** Migraine and function of the immune system: a metaanalysis of clinical literature published between 1996 and 1999 // *Cephalgia*. 2001. № 21. P. 549-557.
14. **Sarchielli P., Alberti A., Baldi A. et al.** Proinflammatory cytokines, adhesion molecules, and lymphocyte integrin expression in the internal jugular blood of migraine patients without aura assessed ictally // *Headache*. 2006. № 46. P. 200-207.

Поступила в редакцию 07.04.2009 г.

Сведения об авторах

М.И. Карпова – канд. мед. наук, доцент кафедры нервных болезней и детской неврологии Челябинской государственной медицинской академии (г. Челябинск).

Для корреспонденции

Карпова Мария Ильинична, адрес: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, кафедра нервных болезней и детской неврологии, тел.: +7-922-696-8388. e-mail: neuro@vita.chel.su, kmi_2008@mail.ru