

## ОЦЕНКА НА ЗАВИСИМОСТТА НА ПРАГА НА БОЛКАТА ОТ КОНЦЕНТРАЦИЯТА НА НЕВРОМЕДИАТОРИ В СЕРУМА – АДРЕНАЛИН, НОРАДРЕНАЛИН И СЕРОТОНИН, ПРИ БОЛНИ С ФИБРОМИАЛГИЯ (ПОЛОЖИТЕЛНИ ЗА IgG EPSTEIN-BARR ВИРУС)

В. Решкова<sup>1</sup>, Р. Рашков<sup>1</sup> и И. Миланов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по ревматология, УМБАЛ "Св. Ив. Рилски", МУ – София

<sup>2</sup>СБАЛНП "Св. Наум", МУ – София

**Резюме.** Проучването е направено в Клиниката по ревматология през периода от 1 септември 2010 г. до 1 ноември 2010 г. Изследван е прагът на болката при 21 болни с фибромиалгия (ФМ) – 3-ма мъже и 18 жени, възраст 22-58 г., с давност на ФМ 1-10 години. При всички болни концентрацията на Epstein-Barr IgM в серума е отрицателна, но всички са положителни за IgG Epstein-Barr вирус. Така се оформи само една група пациенти. В тази група преобладават пациентите с много висок титър за Epstein-Barr вирус – при 16/21 от тях титърът на IgG Epstein-Barr вирус е от 5 до 10 пъти над нормата. При 13/21 от болните с ФМ и висок титър на IgG Epstein-Barr вирус (65%) се установи ниска концентрация (под нормата) на адреналин. Само при 6/21 болни концентрацията на норадреналин в плазмата е под нормата. При изследване на концентрацията на серотонин в плазмата при болните се откриват ниски концентрации (до 50 нанограма/л) при 8 болни, а под нормалната граница – при 3-ма болни, т.е. общо с ниски плазмени концентрации на серотонин са 11/21 болни (50%). Полученият резултат доказва, че има връзка между понижения праг на болката и серотонина. Вероятно дори при болните с нормални плазмени концентрации на серотонин има нарушения при транспортирането му през кръвно-мозъчната бариера.

**Ключови думи:** фибромиалгия, серотонин, адреналин, норадреналин

**V. Reshkova, R. Rashkov and I. Milanov. EVALUATION OF THE DEPENDENCE OF PAIN THRESHOLD ON SERUM CONCENTRATION OF THE NEUROMEDIATORS ADRENALINE, NORADRENALINE AND SEROTONIN IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA (POSITIVE FOR IgG EPSTEIN-BARR VIRUS)**

**Summary.** The present clinic observation was conducted in the Rheumatology Clinic for the period September 1 2010-November 1 2010. The pain threshold scores were assessed in 21 patients using a Fisher dolorimeter and thus 3 men and 18 women aged 22-58 years were diagnosed with fibromyalgia (FM) (FM mean duration: 1-10 years). All patients were positive for IgG Epstein-Barr virus (EBV). In that way, only one group of patients was formed. In this group, there were prevailing patients with very high titer of IgG for EBV – in 16 of 21 patients the EBV IgG titers were 5 to 10 times above the normal control level. In 13 of 21 FM patients with high levels of EBV IgG titer (65%), a low concentration of adrenaline was observed (below the normal control level). Only in 6 of 21 patients, the concentration of noradrenaline in plasma was below the normal control level. In testing the concentration of serotonin in patients plasma, there were established low concentrations (up to 50 ng/l) in 8 patients and in 3 patients the concentrations were below the normal range, eg. 11 of 21 patients (50%) had low concentrations of serotonin. Therefore our results revealed a relationship between decreased pain threshold and serotonin. Perhaps even in patients with normal plasma concentrations of serotonin, disturbances in its transport through the blood-brain barrier (BBB) could be observed.

**Key words:** fibromyalgia, serotonin, adrenaline, noradrenaline

### ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

През 80-те години на ХХ в. много клинични проучвания показват връзка между персистираща инфекция с Epstein-Barr virus и синдрома на хроничната умора. Синдромът на хроничната умора наподобява фибромиалгия (ФМ) по отношение на някои клинични симптоми, но се различава съществено по критериите за поставяне на диагнозата – наличието на болезнени тригерни точки при ФМ [2]. Някои автори смятат, че се касае за хронично имунно медирано възпаление на централната нервна система, свър-

зано с реактивация на латентна инфекция, вследствие на имунна дисфункция [3].

ФМ често е предполагаема като диагноза при пациенти, които страдат от синдром на хроничната умора. Някои автори смятат, че е възможно ФМ да представлява клиничен вариант на синдрома на хроничната умора. Затова, на първо място, е необходимо да се направи диференциална диагноза на синдрома на хроничната умора с ФМ, депресията и тревожността. В проведени клинични изпитвания не се открива значителна разлика между титрите на антитела

срещу Epstein-Barr при пациенти с ФМ и здрави хора [4].

След направения обзор на литературата се установява, че при пациенти с фибромиалгия има дисрегулация в отделянето на невромедиатори и хормони и те са в различна от нормата концентрация в плазмата, в резултат на което прагът на болката е по-нисък. Предполага се също, че има връзка между клиничните оплаквания на болните и прекарана инфекция с Epstein-Barr вирус.

Няма никакви данни за изказаните предположения за българската популация.

След извършването на изследователската дейност по проекта установихме връзка между концентрацията на невромедиаторите серотонин, адреналин и норадреналин в плазмата и болковия праг при болни с фибромиалгия в България.

#### МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

В Клиниката по ревматология – София, са изследвани 21 болни с фибромиалгия – 3-ма мъже и 18 жени, на възраст 22-58 години. Използвани са следните методи:

**А. Оценка на болковия праг с долориметрия при болни с фибромиалгия.** Проследи се прецизно прагът на болката във всички тригерни точки (ТТ) с долориметрия, измерена в  $\text{kg}/\text{cm}^2$  с долориметър на Фишер, като се оцени с точна цифра стойността на болката. Единственият обективен метод за оценка на болката се извършва с долориметър на Фишер. Той представлява уред за измерване на налягането в болезнените ТТ с накрайник с площ  $1 \text{ cm}^2$ . Скалата на уреда е до  $9 \text{ kg}/\text{cm}^2$ . Натискът се упражнява със скорост  $1 \text{ kg}/\text{cm}^2/\text{s}$ . Болният отбелязва моментът, в който натискът прераства в усещане за болка.

Номерата на измерваните болезнени точки са:

1. Оксипитална област Л
2. Оксипитална област Д
3. Шиен отдел C5-C7 Л
4. Шиен отдел C5-C7 Д
5. Супраспинатус Л
6. Супраспинатус Д
7. Втора костохондрална става Л
8. Втора костохондрална става Д
9. Трапецовиден мускул Л
10. Трапецовиден мускул Д
11. Латерален епикондил Л
12. Латерален епикондил Д
13. Голям трохантер Л
14. Голям трохантер Д

15. Глутеус Л
16. Глутеус Д
17. Коляно Л
18. Коляно Д

#### Б. Лабораторни изследвания

1. Лабораторно изследване на концентрацията на невромедиатори в плазмата – серотонин, норадреналин и адреналин. Нормалната концентрация на адреналин в плазмата е 30-90 нанограма/л, на норадреналин – 165-460 нанограма/л, на серотонин – 25-250 нанограма/л.

2. Изследване на IgG и IgM за Epstein-Barr вирус в серум на 21 болни с фибромиалгия.

Изследванията са извършени в лаборатория LaborLimbach, Heidelberg – Germany, акредитирана от DAR/DIN EN ISO/IEC 17025, ISO 15189, сертификат – DAR DAC-ML-0057-98-10-01, чрез транспортиране на пробите от лаборатория „Бодимед“.

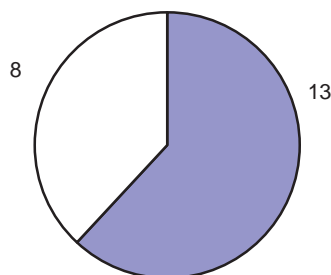
#### В. Анализирание на резултатите – статистически анализ и достоверност

#### РЕЗУЛТАТИ

Изследван е прагът на болката при 21 болни с ФМ – 3 мъже и 18 жени, възраст 22-58 години, с давност на ФМ 1-10 години. При всички болни концентрацията на Epstein-Barr IgM в серума е отрицателна, но всички болни са положителни за IgG Epstein-Barr вирус. Така се оформи само една група пациенти. В тази група преобладават пациентите с много висок титър за Epstein-Barr вирус – при 16/21 от тях титърът на IgG Epstein-Barr вирус е от 5 до 10 пъти над нормата.

При 13/21 от болните с ФМ и висок титър на IgG Epstein-Barr вирус (65%) се установява ниска концентрация (под нормата) на адреналин.

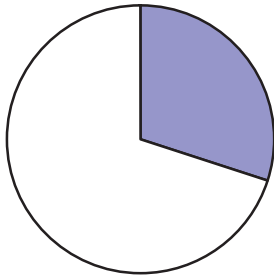
- по-малка от долната граница на нормата
- нормална концентрация на адреналин в плазмата



Фиг. 1. Концентрация на адреналин в плазмата на болни с ФМ

Само при 6/21 болни концентрацията на норадреналин в плазмата е под нормата.

- по-малка от долната граница на нормата
- нормална концентрация

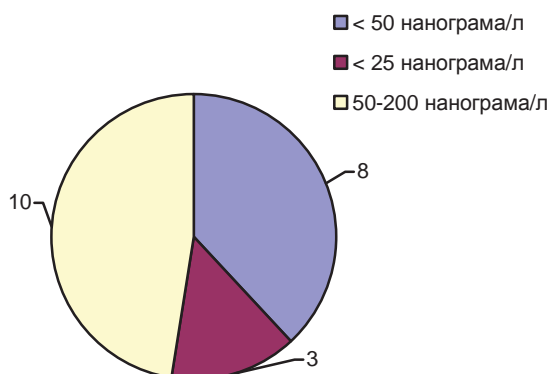


Фиг. 2. Концентрация на норадреналин в плазмата на болни с ФМ

През 1989 г. Russel пояснява, че е повишена експресията на норадреналин и адреналин при пациенти с ФМ. Повишените нива на норадреналин при ФМ са свързани с тревожност и повишена болезненост, но не с депресия [1]. Тези резултати се различават от проучването в българската популация. При изследването на нашите болни се установяват нормални стойности на норадреналин и дори при 6/21 болни – понижена концентрация на норадреналин в плазмата.

Може да се обобщи, че при тези болни друг е водещият патофизиологичен механизъм за развитието на алодиния и хипералгезия.

При изследване на концентрацията на серотонин в плазмата при болните се установяват ниски концентрации (до 50 нанограма/л) при 8 болни, а под нормалната граница е плазмената концентрация на серотонин при 3-ма болни, т.е. общо с ниски плазмени концентрации на серотонин са 11/21 болни (50%). Нормалната концентрация на серотонин в плазмата е от 50 до 200 нанограма/л.



Фиг. 3. Концентрация на серотонин в плазмата на болни с ФМ

## ОБСЪЖДАНЕ

По литературни данни при пациентите с ФМ се установява понижена концентрация на серотонин и 5-хидроксииндооцетна киселина в плазмата и ликвора [1, 6]. Серотонинът участва в централнонервната регулация при ФМ. Той се синтезира от аминокиселината триптофан чрез 5-хидроксилиране и декарбоксилиране. Инактивирането му се извършва чрез обратно захващане в пресинаптичния неврон и чрез оксидативно дезаминиране до 5-хидроксииндооцетна киселина. Намаленото ниво на серотонин при ФМ е свързано с редукция на norepinephrine съня и понижен праг на болката, соматични усложнения и депресия [1]. В клинично проучване на Yunus и сътр. през 1992 г. се установява статистически незначимо намаляване на триптофан в серума на пациенти с ФМ в сравнение със здрави контроли и сигнификантно намаление на степента на транспорта на триптофан през кръвно-мозъчната бариера при пациенти с ФМ [5].

От нашите резултати се установи, че половината от болните с ФМ имат ниски плазмени концентрации на серотонин. Това потвърждава факта, че има връзка между понижения праг на болката и серотонина, но не може да обясни защо хората с нормални стойности на серотонин в плазмата имат нисък праг на болка. Вероятно дори при болните с нормални плазмени концентрации на серотонин има нарушения при транспортирането му през кръвно-мозъчната бариера.

Получените данни за групата болни с ФМ от българската популация показват, че няма повишени стойности на норадреналин. В този случай може да се приеме, че механизмът на развитие на понижен праг на болка е свързан с ниските концентрации на серотонин.

## Изводи

От направеното клинично наблюдение може да се направи изводът, че има връзка между понижения праг на болка и ниската концентрация на серотонин в плазмата на болни с ФМ. Нормалните стойности на норадреналин вероятно не оказват влияние върху понижения праг на болка. При нашите болни основният медиатор, който играе роля за понижаването на прага на болката, е серотонинът.

### Библиография

1. Alnigenis, M. N. Y. et P. Barland. Fibromyalgia syndrome and serotonin. – Clin. Exp. Rheumatol., 19, 2001, 205, 210.
2. Briggs, N. C. et P. H. Levine. A comparative review of systemic and neurological symptomatology in 12 outbreaks collectively described as chronic fatigue syndrome, epidemic neuromyasthenia, and myalgic encephalomyelitis. – Clin. Infect. Dis., 18, 1994, S32-S42.
3. Buchwald, D. et al. A chronic illness characterized by fatigue, neurologic and immunologic disorders, and active human herpesvirus type 6 infection. – Ann. Intern. Med., 116, 1992, № 2, 103-113.
4. Fyе, K. H. et al. Absence of abnormal Epstein-Barr virus serologic findings in patients with fibromyalgia. – Arthritis Rheum., 31, 1988, 1455-1456.
5. Yunus, M. B. et al. Plasma tryptophan and aminoacids in primary fibromyalgia & a controlled study. – J. Rheumatol., 19, 1992a, 90-94.
6. Russel, I. J. et al. Cerebrospinal fluid biogenic amino metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. – Arthritis Rheum., 35, 1992, 550-556.

*Постъпила за печат на 12 септември 2011 г.*

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р В. Решкова  
Клиника по ревматология  
Медицински университет  
ул. "Урвич" № 13  
1612 София

✉ *Address for correspondence:*

V. Reshkova, M. D.  
Clinic of Rheumatology  
Medical University  
13, Urvitch Str.  
Bg – 1612 Sofia