

Тревожно-депрессивные расстройства и серотонин периферической крови у больных рассеянным склерозом при лечении бетафероном

Трушникова Т.Н., Байдина Т.В.

Depression, anxiety and blood serotonin in patients with multiple sclerosis during Betaferon treatment

Trushnikova T.N., Bajdina T.V.

Пермская государственная медицинская академия им. Е.А. Вагнера, г. Пермь

© Трушникова Т.Н., Байдина Т.В.

У 217 больных рассеянным склерозом (РС) в процессе лечения бетафероном установлены уровни тревоги и депрессии при помощи госпитальной шкалы тревоги и депрессии и шкалы Спилберга. У 71 из них определена концентрация серотонина в сыворотке крови при помощи иммуноферментного анализа. Установлено, что у больных РС имеются прогрессирующие аффективные расстройства в виде высокого уровня депрессии ($(7,55 \pm 3,61)$ балла; $p = 0,000$) и тревоги ($(7,55 \pm 3,61)$ балла; $p = 0,000$) и снижение концентрации серотонина в сыворотке крови ($(210 \pm 134,2)$ при норме $(269 \pm 98,8)$ нг/мл; $p = 0,036$), которое коррелирует с уровнем тревоги. Бетаферон не корректировал аффективные расстройства, за исключением снижения уровня тревоги, и не нормализовал содержание сывороточного серотонина, что предполагает возможность использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина в процессе иммуномодулирующей терапии.

Depression and anxiety were examined by Hospital Anxiety and Depression Scale and Spilberger Scale in 217 multiple sclerosis patients treated by Betaferon. The concentration of blood serotonin was determined by immunoenzyme analysis in 71 of them. The multiple sclerosis patients had progressive high levels of depression ($(7,55 \pm 3,61)$ points; $p = 0,000$) and anxiety ($(7,55 \pm 3,61)$ points; $p = 0,000$), and the decreased blood serotonin concentration ($(210 \pm 134,2)$ versus $(269 \pm 98,8)$ ng/ml; $p = 0,036$ in healthy people). The level of anxiety was related to the level of serotonin depression. Betaferon did not correct the affective disorders in multiple sclerosis patients, except the decreasing the degree of anxiety, and did not normalize the level of blood serotonin, that suggest the use of selective serotonin reuptake inhibitors during immunomodulating therapy.

Введение

Несмотря на то что дезадаптация больных рассеянным склерозом (РС) обусловлена в основном неврологическим дефицитом, немалую роль в ней играют тревожно-депрессивные расстройства, развивающиеся уже на ранних стадиях заболевания. Природа их, вероятно, многофакторна. Помимо очевидной при РС возможности органического происхождения, аффективные нарушения могут быть результатом действия различных социальных и личностных факторов. В частности, обсуждается роль изменения социального статуса, снижения физических и коммуникативных возможностей в результате заболевания. Определенное значение

для формирования депрессии имеют представления о некурабельности РС, а также преморбидные особенности личности. Преобладает мнение, что депрессия при РС в большей степени является неспецифической психогенной реакцией на болезнь, чем следствием структурного повреждения мозга. Депрессия является патологическим, субъективно тяжело переживаемым состоянием, во многом определяющим плохой психосоциальный исход РС и низкое качество жизни больных. Помимо этого, аффективные расстройства оказывают воздействие на течение патологического процесса, в частности, доказана их связь с частотой обострений РС [1]. С внедрением в клиническую

практику препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), эмоциональные нарушения у больных РС приобрели особую значимость, так как от них может зависеть приверженность лечению и, следовательно, прогноз заболевания. Актуальным представляется также исследование влияния ПИТРС на психоэмоциональный статус пациентов с РС. Так, известна возможность развития депрессии в процессе иммуномодулирующей терапии. Имеются сообщения о возможной связи интерфероновой депрессии с нарушением обмена серотонина [2].

Цель представленной работы — исследование уровня тревоги и депрессии, а также серотонина периферической крови у больных РС при лечении бетафероном.

Материал и методы

Обследовано 217 больных (150 женщин и 67 мужчин в возрасте $(33,08 \pm 9,97)$ года) с достоверным диагнозом РС по критериям Мак-Дональда. У 62% больных было ремиттирующее и у 38% пациентов вторично прогрессирующее течение заболевания. Продолжительность болезни колебалась от 0,2 до 29 лет (средняя продолжительность $(7,82 \pm 6,46)$ года), переход во вторично-прогредиентное течение наблюдался в среднем через $(4,61 \pm 4,86)$ года. Прослежена динамика тревоги и депрессии в процессе иммуномодулирующей терапии бетафероном (8 ММЕ подкожно через день) через 6 мес — у 139, через год — у 72 больных. Депрессию диагностировали согласно критериям МКБ-10. Психометрическое тестирование произведено при помощи шкалы Спилбергера и госпитальной шкалы тревоги и депрессии. Неврологический дефицит и его динамика оценены при помощи шкалы инвалидизации Куртцке (EDSS), исходное значение показателя составило $(4,04 \pm 1,39)$ балла. Концентрация серотонина в периферической крови определена методом конкурентного иммуноферментного твердофазного анализа с применением стандартного набора реактивов «Серотонин ELISA» (Германия) до назначения ПИТРС — у 71 больного, через 6 мес терапии — у 22, через год — у 26 больных.

Контрольную группу составили 34 здоровых человека, сопоставимых с больными по возрастному и половому составу.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью интегрированного пакета для статистического анализа Statistica 6.0. Изучаемые количественные признаки представлены в работе в виде $M \pm Sd$, где M — среднее арифметическое значение, Sd — стандартное отклонение. Парные сравнения проводили с помощью критерия Уилкоксона для зависимых выборок, сравнение независимых групп — непараметрическим методом Манна-Уитни, корреляционный анализ — с помощью непараметрического критерия Спирмена.

Результаты и обсуждение

У больных рассеянным склерозом выявлены тревожно-депрессивные расстройства. Уровень депрессии в основной группе ($(6,05 \pm 3,72)$ балла) был существенно выше, чем в группе контроля ($(3,02 \pm 1,71)$ балла; $p = 0,000$), и нарастал с возрастом ($R = 0,31$; $p = 0,000$) и длительностью заболевания ($R = 0,31$; $p = 0,000$). Показатель не зависел от пола (женщины — $(6,24 \pm 3,92)$ балла, мужчины — $(5,83 \pm 3,28)$; $p = 0,49$). Выявлена прямая корреляционная связь депрессии с тяжестью неврологического дефицита, оцененного по шкале EDSS ($R = 0,33$; $p = 0,000$), и группой инвалидности ($R = 0,30$; $p = 0,000$). Из всех подшкал EDSS достоверную связь с уровнем депрессии имели только тазовые ($R = 0,35$; $p = 0,05$) и когнитивные ($R = 0,49$; $p = 0,005$) расстройства. Выраженность депрессии не зависела от образования больных и социальной депривации.

Уровень тревоги у больных, установленный по госпитальной шкале тревоги и депрессии, составил $(7,55 \pm 3,61)$ балла, что превышало контрольное значение показателя ($(4,86 \pm 2,48)$ балла; $p = 0,000$). Так же как и депрессия, тревога нарастала с возрастом больных ($R = 0,19$; $p = 0,035$) и длительностью заболевания ($R = 0,19$; $p = 0,04$). Тревожные расстройства были более выражены у женщин ($(8,18 \pm 3,74)$ балла), чем у мужчин ($(6,75 \pm 3,08)$ балла);

$p = 0,014$). С выраженностью неврологического дефицита и подшкалами EDSS они не были связаны ($R = 0,12$; $p = 0,19$). Уровень тревоги не зависел от семейного положения больных и их образования. При анализе структуры тревожных расстройств по шкале Спилберга установлено, что у больных РС выражена и личностная ($47,45 \pm 10,11$), в контрольной группе ($41,30 \pm 6,77$) балла, $p = 0,0005$ и реактивная ($44,30 \pm 11,09$), в контрольной группе ($37,22 \pm 8,33$) балла; $p = 0,0003$) тревожность. Оба показателя были выше у женщин ($43,29 \pm 12,34$ и $49,33 \pm 9,99$ балла соответственно), чем у мужчин ($37,17 \pm 13,91$ балла, $p = 0,041$; $44,45 \pm 10,02$ балла, $p = 0,003$). Так же как и уровень тревоги, установленный по госпитальной шкале, реактивная и личностная тревожность коррелировала с возрастом больных, но не была связана с тяжестью неврологического дефицита. С длительностью болезни нарастала только личностная тревожность ($R = 0,21$; $p = 0,024$).

У больных РС был снижен уровень сывороточного серотонина: его концентрация составила ($210 \pm 134,2$) нг/мл (при нормальном значении ($269 \pm 98,8$) нг/мл; $p = 0,036$). Показатель не был связан с тяжестью неврологического дефицита ($R = -0,15$; $p = 0,28$), не зависел от пола ($216 \pm 139,4$) нг/мл — у женщин, ($212,9 \pm 136,7$) нг/мл — у мужчин; $p = 0,88$), но отрицательно коррелировал с возрастом больных ($R = -0,32$; $p = 0,015$) и длительностью заболевания ($R = -0,32$; $p = 0,013$). Концентрация серотонина не коррелировала с выраженностью депрессии, но отмечена отрицательная связь показателя с реактивной тревожностью ($R = -0,16$; $p = 0,040$).

Проведена оценка эффективности иммуномодулирующей терапии по количеству обострений и нарастанию степени инвалидизации пациентов по расширенной шкале инвалидизации Куртцке (EDSS). При сравнении числа обострений за год, предшествующий назначению бетаферона, с количеством обострений за один год терапии данным препаратом отмечено их уменьшение с $1,58 \pm 0,82$ до $0,58 \pm 0,71$ в год ($p = 0,000$). Оценка динамики степени инвалидизации проведена ме-

тодом парных сравнений. В процессе лечения показатель EDSS достоверно не изменился за 3 мес ($3,93 \pm 1,40$) балла; $p = 0,37$) и 6 мес ($3,94 \pm 0,56$) балла; $p = 0,17$). Статистическую достоверность тенденция к снижению приобрела при длительности лечения 12 мес ($3,90 \pm 1,67$) балла при исходном значении EDSS ($4,04 \pm 1,39$) балла; $p = 0,05$). В группе пациентов с легким неврологическим дефицитом (3 балла и менее по шкале EDSS) статистически значимый эффект терапии наблюдался через 12 мес лечения (показатель EDSS уменьшился с $2,38 \pm 0,67$ до $2,08 \pm 0,81$) балла; $p = 0,04$), а в группе с умеренным и выраженным неврологическим дефицитом (3,5 балла и более) значимый положительный эффект наблюдался уже через 3 ($4,62 \pm 1,05$) и 6 мес ($4,54 \pm 1,09$) балла; $p = 0,06$) и 6 мес лечения (с $4,73 \pm 1,03$ до $4,59 \pm 1,17$) балла; $p = 0,03$).

В процессе иммуномодулирующей терапии сохранялся высокий уровень депрессии: через 6 и 12 мес его значения, установленные по госпитальной шкале тревоги и депрессии, не отличались от исходного уровня и по-прежнему достоверно превышали контрольные (таблица). Снижение уровня депрессии коррелировало с возрастом больных ($R = 0,37$; $p = 0,027$) и выраженностью аффективных нарушений до лечения ($R = 0,54$; $p = 0,000$). Динамика показателя не была связана с количеством обострений в процессе лечения ($R = -0,86$; $p = 0,333$), с длительностью болезни ($R = 0,20$; $p = 0,254$), с исходным значением EDSS ($R = -0,009$; $p = 0,958$) и его изменением в процессе терапии ($R = -0,34$; $p = 0,23$). В процессе лечения у 16 больных произошло существенное углубление депрессии (3 из них потребовалась смена ПИТРС). Эта группа характеризовалась более высоким фоновым уровнем депрессии ($8,81 \pm 3,76$) балла), чем группа больных без последующего усугубления аффективных расстройств на фоне иммуномодулирующей терапии ($5,84 \pm 3,65$) балла; $p = 0,002$).

Динамика тревожно-депрессивных расстройств и сывороточного серотонина у больных РС при лечении бетаферном

Трушникова Т.Н., Байдина Т.В. Тревожно-депрессивные расстройства и серотонин периферической крови у больных РС...

Показатель	Контрольная группа	Больные РС до лечения	Больные РС при лечении бетафероном	
			через 6 мес	через 12 мес

1	2	3	4	5
Серотонин, нг/мл	269 ± 98,9	210 ± 134,2 $p_{2-3} = 0,036$	249 ± 150,4 $p_{2-4} = 0,50$ $p_{3-4} = 0,163$	179 ± 126,2 $p_{2-5} = 0,003$ $p_{3-5} = 0,33$ $p_{4-5} = 0,065$
Депрессия по госпитальной шкале, балл	3,02 ± 1,71	6,05 ± 3,72 $p_{2-3} = 0,000$	6,61 ± 6,21 $p_{2-4} = 0,001$ $p_{3-4} = 0,27$	5,62 ± 3,72 $p_{2-5} = 0,001$ $p_{3-5} = 0,38$ $p_{4-5} = 0,20$
Тревога по госпитальной шкале, балл	4,86 ± 2,48	7,55 ± 3,61 $p_{2-3} = 0,000$	8,11 ± 6,66 $p_{2-4} = 0,005$ $p_{3-4} = 0,295$	6,35 ± 3,63 $p_{2-5} = 0,030$ $p_{3-5} = 0,013$ $p_{4-5} = 0,035$

Тревога, оцененная по госпитальной шкале, через 6 и 12 мес лечения бетафероном оставалась высокой, по-прежнему превышая контрольные значения ($p = 0,030$), однако достоверно ($p = 0,013$) снизилась относительно исходного уровня (таблица). Снижение показателя произошло за счет реактивной тревожности (по шкале Спилбергера) ($41,00 \pm 10,62$; $p = 0,027$), личностная тревожность не достоверно не изменилась ($45,00 \pm 9,55$; $p = 0,007$). Степень снижения тревожных расстройств не была связана с возрастом ($R = -0,12$; $p = 0,481$), длительностью болезни ($R = 0,03$; $p = 0,853$), количеством обострений в процессе иммуномодулирующей терапии, но зависела от исходного уровня тревоги ($R = -0,49$; $p = 0,000$). Установлена отрицательная корреляционная связь динамики тревоги с исходным баллом EDSS ($R = -0,60$; $p = 0,029$) и положительная — с уменьшением выраженности неврологических расстройств по EDSS ($R = 0,59$; $p = 0,039$).

Динамика серотонина в сыворотке крови больных РС при лечении бетафероном отражена в таблице.

В первые 6 мес терапии отмечена тенденция к увеличению его концентрации в крови, не достигшая статистической значимости, однако в результате показатель приблизился к контрольным значениям. За 12 мес терапии уровень сывороточного серотонина вновь снизился ($p = 0,065$) и стал существенно ($p = 0,003$) ниже нормы. Содержание серотонина в сыворотке крови определено у 5 из 16 больных с «интерфероновой депрессией». Исходно оно было высоким — (331 ±

$\pm 127,1$) нг/мл. В процессе иммуномодулирующей терапии график его изменений соответствовал динамике показателя в группе в целом: через 6 мес — повышение ($(395 \pm 222,9)$ нг/мл; $p = 0,06$), через 12 мес (определено у 1 больного) — выраженное снижение ($(170 \pm 0,00)$ нг/мл; $p = 0,08$). Колебания показателя были существенными, но не достигли статистической значимости, возможно, вследствие малой выборки.

Заключение

Таким образом, у больных РС имеются выраженные, прогрессирующие с возрастом и течением заболевания тревожно-депрессивные расстройства. Отмеченная связь депрессии с EDSS, отражающей тяжесть органического поражения нервной системы, может указывать на ее органическую природу. Однако в равной степени эта закономерность может свидетельствовать и о нозогенной природе депрессии, т.е. о психогенной реакции, обусловленной психотравмирующим воздействием заболевания. Она связана с субъективно тяжелыми проявлениями болезни, ограничениями, налагаемыми соматическим страданием на бытовую и профессиональную деятельность. Отсутствие связи тревожных расстройств с EDSS, по-видимому, с большой достоверностью свидетельствует об их психогенной природе. У больных РС установлено прогрессирующее снижение уровня серотонина сыворотки крови, который отражает физиологическую активность серотонинергиче-

ской нейромедиаторной системы головного мозга (Каракулова). Выявленная связь тревожных расстройств со снижением сывороточного серотонина позволяет утверждать, что в формировании тревожного компонента аффективных нарушений у больных РС определенное значение имеет серотонинергическая недостаточность.

Терапия бетафероном благоприятно влияет на течение РС, однако не корректирует эмоциональные нарушения: депрессия не уменьшается, а тревога снижается, но не нормализуется. У ряда больных в ходе лечения происходит углубление депрессии, что с большой вероятностью можно ожидать при исходно более высоком ее уровне. Бетаферон через год терапии не нормализует содержания серотонина сыворотки крови. Больные РС на фоне лечения бетафероном могут нуждаться в дополнительном назначении антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, желателен с выраженным анксиолитическим эффектом.

Литература

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М.: Миклош, 2004. 540 с.
2. Завалишин И.А., Головкин В.И. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики. М., 2000. 637 с.
3. Каракулова Ю.В., Шутов А.А. Использование метода количественного определения серотонина сыворотки крови в диагностике и лечении хронических головных болей напряжения // Клинич. лаб. диагностика. 2006. № 1. С. 9–10.