

МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕХНОЛОГИИ

УДК 616.857-06:616.895.4+616.891.6

DOI 10.17816/pmj34634-39

ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНАЯ СИМПТОМАТИКА И УРОВЕНЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ НАПРЯЖЕНИЯ

К.В. Тян*, П.П. Калинин, А.В. Ракитова

Тихоокеанский государственный медицинский университет, г. Владивосток, Россия

ANXIOUS-DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR LEVEL IN PATIENTS WITH TENSION HEADACHE

K.V. Tyan*, P.P. Kalinsky, A.V. Rakitova

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russian Federation

Цель. Изучение корреляции уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в сыворотке крови с выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с головной болью напряжения.

Материалы и методы. В исследование были включены 82 пациента с головной болью напряжения. Для измерения концентрации BDNF в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа с применением тест-системы ELISA Kit.

Результаты. Уровень BDNF у пациентов с эпизодической нечастой и частой головной болью напряжения был сопоставим с группой контроля. При хронической головной боли напряжения выявлено снижение уровня BDNF в сравнении с первой, второй группами и группой контроля. Уровень BDNF изменяется в зависимости от продолжительности и интенсивности головной боли напряжения.

Выводы. При хронической головной боли напряжения происходит истощение не только медиаторных, но и нейротрофических систем головного мозга. Измерение концентрации BDNF в сыворотке крови позволит оценить активность церебральных нейропластических процессов и подобрать нейротрофическую терапию для более быстрого запуска серотонинергической системы и купирования тревожно-депрессивного синдрома.

Ключевые слова. Головная боль напряжения, нейропластичность, BDNF, тревога, депрессия.

© Тян К.В., Калинин П.П., Ракитова А.В., 2017

тел. +7 924 525 19 09

e-mail: tyan_ksusha@mail.ru

[Тян К.В. (*контактное лицо) – аспирант кафедры психиатрии и неврологии; Калинин П.П. – доктор медицинских наук, профессор кафедры психиатрии и неврологии; Ракитова А.В. – ассистент кафедры психиатрии и неврологии].

Aim. To study the correlation between the blood serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) level and the manifestation of anxious-depressive symptomatology in patients with tension headache.

Materials and methods. The study involved 82 patients with tension headache. The method of immune-enzyme assay with test-system ELISA kit was used to measure the blood serum BDNF concentration.

Results. The BDNF level in patients with episodic infrequent and frequent tension headaches was comparable with the group of control. Among patients with chronic tension headache, decrease in BDNF level as compared to group 1, group 2 and the control was revealed. The BDNF level is changed, depending on the duration and intensiveness of tension headache.

Conclusions. Chronic tension headache causes exhaustion of not only mediator, but of neurotrophic systems of the brain as well. Blood serum BDNF concentration measured permits to assess activity of cerebral neuroplastic processes and to choose neurotrophic therapy for a more rapid triggering of serotonergic system and arresting of anxious-depressive syndrome.

Key words. Tension headache, neuroplasticity, BDNF, anxiety, depression.

ВВЕДЕНИЕ

Головная боль напряжения (ГБН) – самая частая в клинической практике форма первичных цефалгий [1]. Пациенты испытывают головную боль сжимающего или давящего характера, двусторонней локализации, интенсивность боли от легкой до умеренной, головная боль не усиливается от обычной физической нагрузки, иногда присутствует фотофобия или фонофобия [4]. Согласно МКГБ-3 бета (2013), ГБН подразделяется на эпизодическую, которая в свою очередь бывает нечастой (менее 12 дней в год) и частой (12 дней в месяц и более, но менее 180 дней в год), и хроническую форму (более 180 дней в год). Головной болью напряжения с частотой более одного раза в месяц страдают от 18 до 37 %, еженедельными приступами – 10–20 % и от 2 до 6 % лиц в общей популяции имеют хроническую ГБН длительностью более полутода [7]. Пациенты с эпизодической ГБН редко обращаются за медицинской помощью и зачастую прибегают к самолечению. В то же время популяция пациентов с хронической ГБН (ХГБН) попадает к специалистам различного профиля, проходит большое количество лабораторных и инструментальных методов обследования, имеют низкий клинический эффект от

проводимого лечения. При этом одним из клинических проявлений ХГБН является тревожно-депрессивный синдром. Степень выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ГБН может варьироваться от легкой до тяжелой и проявляться в виде повышенной тревожности, снижения фона настроения, тоски, апатии, раздражительности, плохого качества сна. Наиболее часто у пациентов с ХГБН обнаруживается депрессия, которая поддерживает мышечное напряжение, болевой синдром и приводит к потере трудоспособности, снижению качества жизни и дезадаптации пациента [3].

Ведущая роль в формировании ХГБН принадлежит недостаточности антиноцицептивной, в частности серотонинергической системы. В исследовании, проведенном Ю.В. Каракуловой [2], доказано, что у больных с головной болью напряжения имеет место дефицит количественного содержания серотонина. Он изменяется в зависимости от частоты болевых дней от незначимого (относительно показателей контроля) при эпизодических видах цефалгии до существенного – при хронической головной боли напряжения.

В настоящее время большое внимание уделяется феномену нейропластичности. Важная роль в механизмах нейропластично-

сти на разных уровнях принадлежит факторам роста, в частности нейротрофическому фактору головного мозга (BDNF). BDNF является членом семейства нейротрофинов и известен как важный модулятор ноцицептивных механизмов, принимает участие в центральной сенситизации. Тесная взаимосвязь BDNF с серотонинергической (5-HT) системой мозга подтверждена многочисленными исследованиями как на клеточных культурах, так и *in vivo*. Доказано, что BDNF влияет на рост и выживание серотонинергических нейронов лимбических структур. Действуя через Trk-B-рецепторы, BDNF способствует регенеративным процессам прорастания серотонинергических волокон в условиях нейродегенерации у крыс [9]. На культуре клеток ядер шва 14-дневного эмбриона крысы было установлено, что 18-часового воздействия BDNF оказалось достаточно, чтобы почти вдвое увеличить число 5-HT-нейронов и рост аксонов [10]. Хроническое введение BDNF локально в область скопления клеточных тел 5-HT нейронов изменяло их электрофизиологическую активность [5]. BDNF оказывал защитное действие при повреждении 5-HT нейронов нейротоксином, главным образом увеличивая число 5-HT аксонов [8]. BDNF также потенцирует экспрессию серотониновых 5-HT_{1A}-рецепторов в гиппокампальных синапсах и усиливает их пре- и постсинаптические эффекты на фоне приема антидепрессантов, что доказано в опытах на мышах при интрацеребральном введении данного нейротрофина [6].

Целью исследования было изучение корреляции уровня нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) в сыворотке крови с выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с головной болью напряжения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование, проведенном на базе ФГКУ «1477 ВМКГ» МО РФ, были включены 82 пациента с головной болью напряжения в возрасте от 20 до 57 лет (средний возраст $32,1 \pm 9,4$ г.), из них 69 женщин (84 %) и 13 мужчин (16 %). Диагноз установлен в соответствии с Международной классификацией головной боли-3 бета (2013) Для оценки выраженности болевого синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Степень выраженности тревожно-депрессивной симптоматики оценивалась с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Спилбергера-Ханина. Для измерения концентрации BDNF в сыворотке крови использовали метод иммуноферментного анализа с применением тест-системы ELISA Kit. Микропланшет в наборе сорбирован антителами, конъюгированными с биотином и специфичными к BDNF. Стандарты или образцы добавлялись в определенные лунки планшета. Цвет изменяется только в лунках, содержащих BDNF. Ферментативная реакция прекращается добавлением раствора серной кислоты. Оптическая плотность измерялась фотометрическим методом на длине волны 450 ± 10 (калибровочной) кривой.

В зависимости от частоты приступов головной боли пациенты разделены на три группы. Первую группу составили 13 пациентов с эпизодической нечастой головной болью напряжения (средний возраст $27,2 \pm 3,7$ г.). Во вторую группу вошли 35 пациентов с эпизодической частой головной болью напряжения (средний возраст $31,4 \pm 5,7$ г.). В третьей группе – 34 пациента

с хронической головной болью напряжения (средний возраст $37,1 \pm 7,5$ г.). В контрольную группу вошли 14 относительно здоровых людей (средний возраст $34,5 \pm 4,7$ г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов первой группы имелись: головные боли слабой интенсивности (ВАШ = $2,3 \pm 1,7$), частотой менее 12 эпизодов в год, средняя продолжительность заболевания $1,1 \pm 0,7$ г. При отвлечении внимания или положительных эмоциях головная боль ослабевала или полностью купировалась. Мышечно-тонический синдром выражен в легкой степени, субклинический уровень тревоги (HADS = $8,5 \pm 1,1$), депрессия практически не выявлялась (HADS = $5,1 \pm 2,1$). Эти пациенты редко обращались за медицинской помощью с жалобами на головную боль, в основном были выявлены при диспансерном обследовании. Уровень BDNF = $24,5 \pm 3,1$, что несколько выше, чем в группе контроля ($23,1 \pm 3,7$), однако достоверных различий не получено.

У пациентов второй группы: головные боли умеренной интенсивности (ВАШ = $4,1 \pm 0,75$), с частотой менее 15 дней в месяц,

средняя продолжительность заболевания $1,8 \pm 1,3$ г., больные чаще отмечали болезненность и напряжение в мышцах головы и шеи – синдром «вешалки для пальто», клинически выраженную тревогу (HADS = $12,4 \pm 3,15$), диагностировалась субклиническая депрессия (HADS = $8,7 \pm 0,93$), уровень BDNF в сыворотке крови = $22,8 \pm 1,7$, что несколько ниже, чем в группе контроля ($23,1 \pm 3,7$), однако достоверных различий не получено.

У пациентов третьей группы: головные боли умеренной интенсивности (ВАШ = $5,5 \pm 1,4$), количество приступов головной боли более 15 дней в месяц на протяжении более трех месяцев, средняя продолжительность заболевания $3,3 \pm 2,1$ г., выявлялась выраженная дисфункция перикраниальных мышц, субклиническая тревога (HADS = $8,1 \pm 1,4$) и клинически выраженная депрессия (HADS = $13,7 \pm 1,9$). У 83 % обнаруживалось нарушение сна (сложности при засыпании, частые пробуждения). У пациентов с хронической головной болью напряжения выявлено снижение уровня BDNF по сравнению с контрольной группой ($18,4 \pm 5,1$ и $23,1 \pm 3,7$ соответственно) (рисунок).

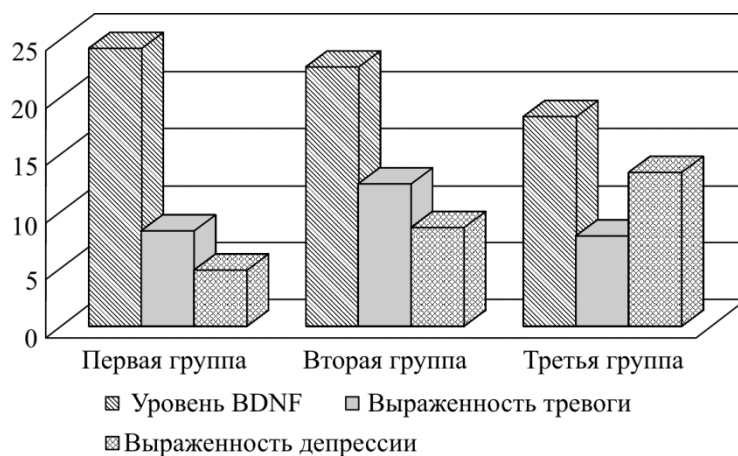


Рис. Взаимосвязь уровня BDNF и тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ГБН

У 82 % обследованных с ГБН в целом отмечен высокий уровень реактивной и личностной тревожности по тесту Спилбергера–Ханина (средние значения ситуативной тревожности $47,4 \pm 7,8$; личностной – $56,2 \pm 10,1$ балла). Из 82 пациентов у 54 (65,8 %) зафиксирована депрессия. При анализе результатов оценки по шкале депрессии Бека у обследованных легкая депрессия отмечалась у 12, средняя – у 24, выраженную депрессию имели 18 пациентов.

В данном исследовании были проанализированы клинические проявления головной боли напряжения, уровень BDNF в сыворотке крови у пациентов трех групп в зависимости от частоты приступов головной боли и параметров группы контроля. Обнаружено, что в клинической картине эпизодической нечастой головной боли напряжения мышечно-тонический синдром выражен в легкой степени, выявляется легкий уровень тревоги, отсутствует депрессия. С нарастанием частоты приступов головной боли происходит изменение клинической симптоматики данного заболевания. При эпизодической частой ГБН присутствует умеренно выраженное напряжение перикраниальных мышц, выявляется умеренная или выраженная тревога, появляется легкая степень депрессии. При хронизации процесса, как при хронической ГБН, чаще встречается выраженное напряжение перикраниальных мышц, уровень тревоги соответствует легкой степени, но преобладает умеренно выраженная или выраженная депрессия.

Уровень BDNF у пациентов с эпизодической нечастой и частой ГБН достоверно не отличался в сравнении с группой контроля. При этом у пациентов с хронической ГБН уровень BDNF был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в первой, второй группах и

группе контроля, а частота и выраженность тревожно-депрессивной симптоматики возрастала.

Выводы

В клинической картине хронической головной боли напряжения значительно чаще присутствует тревожно-депрессивная симптоматика, что обусловлено истощением не только медиаторных, но и нейротрофических систем головного мозга. Измерение концентрации BDNF в сыворотке крови позволяет оценить активность церебральных нейропластических процессов как биологического маркера развития тревожно-депрессивного синдрома при головной боли напряжения.

Библиографический список

1. Головная боль: руководство для врачей. Под ред. Г.Р. Табеева. М.: ГЭОТАР-Медиа 2014; 288.
2. Каракулова Ю.В. Серотониновая система периферической крови больных головной болью напряжения (клинико-биохимическое исследование): дис. ... д-ра мед. наук 2006; 159.
3. Осипова В.В., Табеева Г.Р. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство 2014; 143.
4. Стайнер Т.Дж. и соавт. Европейские принципы ведения пациентов с наиболее распространенными формами головной боли в общей практике: практическое руководство для врачей. Пер. с англ. Ю.Э. Азимовой, В.В. Осиповой; науч. ред. В.В. Осиповой, Т.Г. Вознесенской, Г.Р. Табеевой. – М.: ООО «ОГТИ. Рекламная продукция» 2010; 56.

5. *Celada P., Siuciak J.A., Tran T.M., Altar C.A., Tepper J.M.* Local infusion of brain-derived neurotrophic factor modifies the firing pattern of dorsal raphe serotonergic neurons. *Brain Res* 1996; 712: 293–298.

6. *Deltheil T., Guiard B.P., Cerdan J.* Behavioral and serotonergic consequences of decreasing or increasing hippocampus brain-derived neurotrophic factor protein levels in mice. *Neuropharmacology* 2008; 55 (6): 1006–1014.

7. *Jensen R., Symon D.* Epidemiology of tension-type headaches. In: *The Headaches*. 3rd ed. Olsen J., Goadsby P.J., Ramadan N.M., Tfelt-Hansen P., Welch K.M.A. (eds.). Lippincott Williams & Wilkins 2006; 621–624.

8. *Mamounas L.A., Altar C.A., Blue M.E., Kaplan D.R., Tessarollo L., Lyons W.E.* BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival of injured serotonergic axons in the adult rat brain. *J Neurosci* 2000; 20: 771–782.

9. *Mattson M.P., Maudsley S., Martin B.* BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27 (10): 589–584.

10. *Rumajogee P., Madeira A., Verge D., Hamon M., Miquel M.C.* Upregulation of the neuronal serotonergic phenotype in vitro: BDNF and cAMP share Trk B dependent mechanisms. *J Neurochem* 2002; 83: 1525–1528.

Материал поступил в редакцию 05.09.2017