

Нейротрофический фактор головного мозга как маркер тревожно-депрессивной симптоматики при головной боли напряжения

П.П. Калинин, К.В. Тян, А.В. Ракитова

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Введение. Головная боль напряжения (ГБН) – самая частая клиническая форма головной боли. Она является причиной снижения трудоспособности, социальной адаптации и качества жизни. Нейробиологическая природа патогенеза ГБН остается не до конца изученной. Существует нейротрофическая теория депрессии, которая постулирует, что низкий уровень нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), возникающий в результате атрофии специфических областей мозга, таких как гиппокамп и миндалина, приводит к снижению нейрогенеза, нейропластичности и развитию депрессии. В связи с этим изучение уровня BDNF и его участия в патогенезе ГБН представляет особый интерес.

Материалы и методы. В исследование включено 126 пациентов с ГБН. Для оценки выраженности болевого синдрома использовалась визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Тревожно-депрессивная симптоматика измерялась с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии, шкалы депрессии Бека, шкалы Спилбергер-Ханина. Количественная оценка содержания BDNF в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием реактивов фирмы ELISA Kit (USA).

Результаты. У пациентов с ГБН наблюдается снижение уровня BDNF в сыворотке периферической крови. Обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем BDNF в сыворотке периферической крови и выраженностью тревоги ($r=-0,797$, $p<0,05$) и депрессии по госпитальной шкале HADS ($r=-0,788$, $p<0,05$), шкале депрессии Бека ($r=-0,731$, $p<0,05$).

Выводы. В ходе проведенного исследования выявлена высокая коморбидность тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ГБН. Достоверно более высокий уровень эмоционально-аффективных расстройств был обнаружен у пациентов с дефицитом уровня BDNF. Уровень BDNF в сыворотке периферической крови можно рассматривать в качестве прогностического маркера развития тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ГБН.

Ключевые слова: головная боль напряжения, депрессия, тревога, нейротрофический фактор головного мозга – BDNF.

Адрес для корреспонденции: Тян Ксения Валериевна; tyan_ksusha@mail.ru

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.029

Brain-derived neurotrophic factor as a marker of anxiety-depressive symptoms in tension-type headache

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

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Introduction. Tension-type headache (TTH) is the most common clinical form of headache. The neurobiological nature of the TTH pathogenesis remains not fully understood. There is a neurotrophic theory of depression that postulates that a low level of BDNF resulting from the atrophy of specific areas of the brain, such as the hippocampus and amygdala, leads to a decrease in neurogenesis, neuroplasticity, and the development of depression. In this connection, the study of the level of BDNF and its participation in the pathogenesis of TTH is interesting.

Materials and methods. 126 patients with TTH were included in the study. Anxiety-depressive symptoms were assessed using the hospital anxiety and depression scale, Beck's depression inventory, the Spielberger-Hanin scale. A quantitative assessment of the serum level of BDNF was determined by ELISA using ELISA Kit (USA) reagents.

Results. The level of BDNF in the serum of peripheral blood was decreased in patients with TTH. The correlation was found between the level of BDNF in the serum of peripheral blood and the severity of anxiety ($r=-0.797$, $p<0.05$) and depression on the hospital anxiety and depression scale HADS ($r=-0.788$, $p<0.05$), Beck's depression inventory ($r=-0.731$, $p<0.05$).

Conclusions. The high anxiety and depressive symptoms comorbidity was revealed in patients with tension-type headache. A significantly higher level of emotional and affective disorders was found in patients with BDNF deficiency. The level of BDNF in the serum of peripheral blood can be considered as a prognostic marker for the anxiety-depressive symptoms development in patients with tension-type headache.

Keywords: tension-type headache, depression, anxiety, brain-derived neurotrophic factor – BDNF.

For correspondence: Tyan K.V.; tyan_ksusha@mail.ru

DOI: 10.25731/RASP.2018.04.029

Введение

Головная боль напряжения (ГБН) – самая частая клиническая форма головной боли, распространенность которой, по данным разных авторов, колеблется от 30 до 78% в общей популяции [1]. Она является причиной снижения трудоспособности, социальной адаптации и качества жизни [2]. Однако, несмотря на резкий скачок в понимании физиологических и биологических изменений при мигрени за последние десятилетия [3], то же самое нельзя сказать о понимании нейробиологической природы, лежащей в основе ГБН.

ГБН имеет коморбидность с тревогой и депрессией, которые могут быть объяснены аффективным дистрессом, личностными расстройствами и малоадаптивными копинг-стратегиями [4]. Тревожность приводит к катастрофизации боли, повышенной телесной бдительности и кинезиофобии, которые участвуют в поддержании хронического течения боли и сниженного качества жизни [5]. А наличие депрессии у пациентов с ГБН является одной из главных причин развития резистентных форм хронической ежедневной головной боли [6]. Доказано, что в патогенезе хронической формы ГБН ведущая роль принадлежит недостаточности антиноцицептивной, в частности серотонинергической системы. Дефицит количественного содержания серотонина в сыворотке и тромбоцитах периферической крови имеет место у пациентов с ГБН [7–11].

Понимание патогенеза депрессии до недавнего времени базировалось на моноаминовой теории, согласно которой депрессия ассоциируется с недостатком серотонина, норадреналина и дофамина в синаптической щели, а восстановление их нормального уровня приводит к снижению симптомов депрессии [12]. Моноаминовая теория была главной гипотезой патогенеза депрессии с 1980 до середины 1990 гг. [13]. Однако эта теория не объясняет всех механизмов, лежащих в основе депрессии. Дальнейшие исследования демонстрируют, что истощение предшественников серотонина и норадреналина не снижает настроения у здоровых людей, однако снижение настроения наблюдалось у пациентов, имеющих большое депрессивное расстройство в стадии ремиссии [14]. Действительно, мета-анализ исследований истощения моноаминов показал, что одних моноаминов недостаточно для развития депрессии [15]. В то же время данные научных наблюдений свидетельствуют о том, что антидепрессанты действуют не сразу, их эффект возникает в среднем только через 2 нед после начала терапии, что дает предположение о необходимости структурных и функциональных изменений в синапсах для достижения антидепрессивного эффекта. В частности, было высказано предположение, что причиной нейропластических преобразований в синапсах могут служить изменения экспрессии и секреции нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) [16, 17]. BDNF является главным нейротрофическим пептидом в организме, который участвует в процессах нейропластичности, включая рост аксонов, увеличение числа синапсов и выживание нейронов [18]. Так, снижение уровня BDNF ассоциируется с уменьшением синаптической пластичности и атрофией нейронов в лимбических структурах головного мозга [19], а повышение экспрессии BDNF связано с нейрональной выживаемостью и дифферен-

циацией [20]. Вдобавок ко всему BDNF ассоциируется с поздними стадиями долговременной потенциации, которая усиливает синаптическую передачу между двумя нейронами [21]. Вследствие этого существует нейротрофическая теория депрессии, которая постулирует, что низкий уровень BDNF, возникающий в результате атрофии специфических областей мозга, таких как гиппокамп и амигдала, приводит к снижению нейрогенеза и нейропластичности и развитию депрессии [17].

Цель исследования – изучить динамику выраженности тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ГБН в зависимости от уровня BDNF.

Материалы и методы

В исследование включено 126 пациентов с ГБН, проходивших обследование и лечение на базе неврологического отделения ФГКУ «1477» ВМKG МО РФ Владивостока за период с 2016 по 2018 гг. Диагноз был установлен в соответствии с критериями Международной классификации головной боли 3-го издания (2013 г.). Интенсивность головной боли оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ). Для оценки выраженности тревожно-депрессивной симптоматики применялись следующие шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала реактивной и личностной тревожности, шкала депрессии Бека. Для измерения концентрации BDNF в сыворотке периферической крови использовался метод ИФА с применением тест-системы ELISA Kit. В зависимости от типа головной боли пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – пациенты с эпизодической нечастой головной болью напряжения (ЭНГБН) (30 чел.), 2-я группа – пациенты с частой эпизодической головной болью напряжения (ЭЧГБН) (33 чел.) и 3-я группа – пациенты с хронической головной болью напряжения (ХГБН) (63 чел.). Группу контроля составили 20 относительно здоровых испытуемых.

Для обработки результатов исследования применялась программа Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

У больных с ГБН чаще выявлялась двусторонняя диффузная головная боль, монотонного, давящего, сжимающего характера по типу «шлема», «каска» или «обруча». Головная боль была умеренной интенсивности и не сопровождалась ни тошнотой, ни рвотой, редко выявлялись фото- или фонофобия. Выраженность цефалгии уменьшалась или купировалась полностью на фоне положительных эмоций и отвлечения внимания.

Наиболее частым провоцирующим фактором (у 92 пациентов, 73%) служило длительное психоэмоциональное перенапряжение, обусловленное конфликтными ситуациями на работе и в быту, сложностями в учебе, неудачами в личной жизни, рождением и воспитанием детей и т.п.

Большинство пациентов отмечали усиление головной боли после длительного позного напряжение в виде вынужденного положения головы и шеи во время работы за столом, за рулем автомобиля и др. Чаще всего это

Таблица 1. Показатели эмоционально-аффективной сферы у пациентов с ГБН

Table 1. Indicators of the emotional-affective sphere in patients with TTH

Показатели	ЭНГБН, n=30	ЭЧГБН, n=33	ХГБН, n=63
Ситуативная тревожность, баллы	41,9±1,97**	49,06±1,52**	52,56±2,44**
Личностная тревожность, баллы	41,93±1,48**	47,00±1,76**	53,97±2,64**
HADS тревога, баллы	7,33±1,24**	9,09±1,68**	11,7±1,96**
HADS депрессия, баллы	5,93±1,34**	6,91±1,31**	9,06±1,78**
Шкала Бека, баллы	5,67±0,96**	12,18±2,45**	22,43±3,02**

Примечание: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – статистически значимые различия при сравнении с группой контроля.

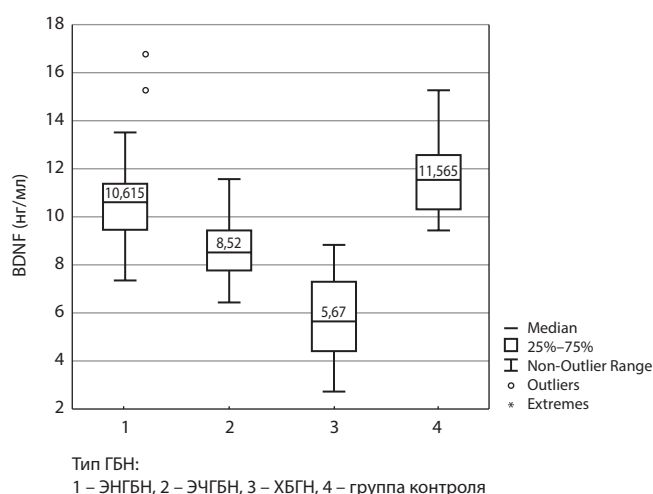


Рис. 1. Уровень BDNF в сыворотке крови пациентов с ГБН

Fig. 1. The serum level of BDNF in patients with TTH

было связано с выполняемым профессиональным видом деятельности – длительная работа за компьютером, работа водителем, бухгалтером и т.д.

Анализ интенсивности болевого синдрома по шкале ВАШ у пациентов с ГБН на момент первичного обследования выявил преобладание умеренно выраженной интенсивности (средний балл $5,3 \pm 1,26$).

Головные боли сопровождались напряжением перикраниальной мускулатуры у 101 пациента (80%). При пальпаторной оценке наиболее часто активные миофасциальные триггерные точки регистрировались в верхней порции трапециевидной мышцы, в подзатылочных мышцах, в височных мышцах, в ременных мышцах головы.

Помимо жалоб на головную боль наиболее частыми были жалобы на нарушение сна (98 чел., 78%) и повышенную утомляемость (55 чел., 44%), снижение фона настроения (53 чел., 42%), раздражительность (42 чел., 33%).

Тестирование психоэмоционального статуса больных ГБН выявило нарушения эмоционально-личностной сферы различной степени выраженности (табл. 1).

Выраженность снижения BDNF в сыворотке крови наблюдалась у больных с ГБН в зависимости от частоты дней цефалгии. При нечастой эпизодической ГБН уровень BDNF в сыворотке крови составил $10,615 \pm 1,54$ нг/мл, что было несколько ниже, чем в группе контроля ($11,565 \pm 1,34$ нг/мл), но эти различия не носили достоверного характера. При учащении эпизодов головной боли (частая ЭЧГБН) количество нейротрофического фактора головного мозга в сыворотке крови достоверно снижается до $8,71 \pm 1,01$ нг/мл, $p < 0,05$. А наиболее выраженное уменьшение уровня BDNF зафиксировано в группе больных с ХГБН ($p < 0,01$) (рис. 1).

Также обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем BDNF в сыворотке периферической крови и выраженностью тревоги ($r = -0,797$, $p < 0,05$) и депрессии по госпитальной шкале HADS ($r = -0,788$, $p < 0,05$), шкале депрессии Бека ($r = -0,731$, $p < 0,05$).

Заключение

В ходе проведенного исследования выявлена высокая коморбидность тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ГБН. Достоверно более высокий уровень эмоционально-аффективных расстройств был обнаружен у пациентов с дефицитом уровня BDNF. Уровень BDNF в сыворотке периферической крови можно рассматривать в качестве прогностического маркера развития тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ГБН.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Автор заявляет об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Список литературы

1. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия. Практическое руководство / В.В. Осипова, Г.Р. Табеева. М.: ООО «Изд-во «Медицинское информационное агентство», 2014, 143–144.
2. Steiner T.J., Birbeck G.L., Jensen R.H., et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 2015; 16: 544.
3. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75 (1): 365–91.
4. Хроническая боль и ее лечение в неврологии / В.А. Парфенов, В.А. Головачева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, 63–90.
5. Woo Adam K.M. Depression and Anxiety in Pain Reviews in pain. 2010; 4(1): 8–12.
6. Головная боль: руководство для врачей / Г.Р. Табеева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014, 94–95.
7. Каракулова Ю.В. Роль серотонинергической системы в формировании психоэмоциональных расстройств у больных головной болью напряжения / Ю.В. Каракулова // Пермский медицинский журнал. 2004; 3: 12–15.
8. Каракулова Ю.В. Серотонин сыворотки крови при головных болях напряжения / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Клиническая медицина. 2005; 6: 55–58.
9. Каракулова Ю.В. Использование метода количественного определения серотонина сыворотки крови в диагностике и лечении хронических головных болей напряжения / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Клиническая лабораторная диагностика. 2006; 1: 9–10.
10. Каракулова Ю.В. Серотонин периферической крови как показатель интенсивности боли и степени депрессии при хронической головной боли напряжения / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Боль. 2006; 2: 22–24.
11. Каракулова Ю.В. Серотонин сыворотки и тромбоцитов периферической крови и показатели болевого статуса у больных головной болью напряжения / Ю.В. Каракулова // Пермский медицинский журнал. 2006; 1: 61–72.
12. Hirschfeld R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2000; 61 Suppl 6, 4–6.
13. Owens M.J. Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, 65(Suppl 4), 5–10.
14. Delgado P.L., Price L.H., Miller H.L., et al. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 1991; 27(3): 321–330.
15. Ruhe H.G., Mason N.S., Schene A.H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol. Psychiatry*, 2007; 12(4): 331–359.
16. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 2006; 59(12): 1116–1127.
17. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity // *Eur Psychiatry*. 2002; 3: 306–310.
18. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // A.L. Lopresti, G.L. Maker, S.D. Hood, P.D. Drummond // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014; 48: 102–111.
19. Kuipers S. D., Trentani A., Den Boer J.A., Ter Horst G.J. Molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in response to chronic stress. *Journal of Neurochemistry* 85, 2003, 1312–1323.
20. Ventimiglia R., Mather P.E., Jones B.E., Lindsay R.M. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro. *European Journal of Neuroscience* 7, 1995, 213–222.
21. Gartner A., Staiger V. Neurotrophin secretion from hippocampal neurons evoked by long-term-potential-inducing electrical stimulation patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99, 2002, 6386–6391.

References

1. Osipova V.V., Tabeeva G.R. [Pervichnye golovnye boli: diagnostika, klinika, terapiya. Prakticheskoe rukovodstvo]. Moscow. ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agenstvo». 2014: 143–144 (In Russ).
2. Steiner T.J., Birbeck G.L., Jensen R.H., et al. Headache disorders are third cause of disability worldwide. *J Headache Pain* 2015; 16: 544.
3. Pietrobon D., Moskowitz M.A. Pathophysiology of migraine. *Annu Rev Physiol.* 2013; 75 (1): 365–91.
4. Parfenov V.A., Golovacheva V.A. [Khronicheskaya bol' i ee lechenie v neurologii]. Moscow. GEOTAR-Media, 2017: 63–90 (In Russ).
5. Woo Adam K.M. Depression and Anxiety in Pain Reviews in pain. 2010; 4(1): 8–12.
6. Tabeeva G.R. [Golovnaya bol': rukovodstvo dlya vrachey] Moscow. GEOTAR-Media, 2014: 94–95 (In Russ).
7. Karakulova Yu.V. [Rol' serotoninergicheskoy sistemy v formirovani psikhoemotsional'nykh rasstroystv u bol'nykh glavnoy bol'yu napryazheniya] Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2004; 3: 12–15 (In Russ).
8. Karakulova Yu.V., Shutov A.A. [Serotonin syvorotki krovi pri glavnykh bolyakh napryazheniya] Klinicheskaya meditsina [Clinical medicine]. 2005; 6: 55–58 (In Russ).
9. Karakulova Yu.V., Shutov A.A. [Ispol'zovanie metoda kolichestvennogo opredeleniya serotoninina syvorotki krovi v diagnostike i lechenii khronicheskikh glavnykh boly napryazheniya] Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical laboratory diagnostics]. 2006; 1: 9–10 (In Russ).
10. Karakulova Yu.V., Shutov A.A. [Serotonin perifericheskoy krovi kak pokazatel' intensivnosti boli i stepeni depressii pri khronicheskoy glavnoy boli napryazheniya] Bol' [Pain]. 2006; 2: 22–24 (In Russ).
11. Karakulova Yu.V. [Serotonin syvorotki i trombotsitov perifericheskoy krovi i pokazateli bolevoogo statusa u bol'nykh glavnoy bol'yu napryazheniya] Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2006; 1: 61–72 (In Russ).
12. Hirschfeld R.M. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry*, 2000; 61 Suppl 6, 4–6.
13. Owens M.J. Selectivity of antidepressants: from the monoamine hypothesis of depression to the SSRI revolution and beyond. *J. Clin. Psychiatry*, 2004, 65(Suppl 4), 5–10.
14. Delgado P.L., Price L.H., Miller H.L., et al. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol. Bull.*, 1991; 27(3): 321–330.
15. Ruhe H.G., Mason N.S., Schene A.H. Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies. *Mol. Psychiatry*, 2007; 12(4): 331–359.
16. Duman R.S., Monteggia L.M. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*, 2006; 59(12): 1116–1127.
17. Duman R.S. Pathophysiology of depression: the concept of synaptic plasticity // *Eur Psychiatry*. 2002; 3: 306–310.
18. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers // A.L. Lopresti, G.L. Maker, S.D. Hood, P.D. Drummond // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014; 48: 102–111.
19. Kuipers S. D., Trentani A., Den Boer J.A., Ter Horst G.J. Molecular correlates of impaired prefrontal plasticity in response to chronic stress. *Journal of Neurochemistry* 85, 2003, 1312–1323.
20. Ventimiglia R., Mather P.E., Jones B.E., Lindsay R.M. The neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4/5 promote survival and morphological and biochemical differentiation of striatal neurons in vitro. *European Journal of Neuroscience* 7, 1995, 213–222.
21. Gartner A., Staiger V. Neurotrophin secretion from hippocampal neurons evoked by long-term-potential-inducing electrical stimulation patterns. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 99, 2002, 6386–6391.