



Т. А. ДОВБОНОС, Ю. В. ХИЖНЯК

Національний медичний університет
ім. О. О. Богомольця, Київ

Втома і депресія у хворих на розсіяний склероз на тлі інтерферонотерапії

Мета — дослідити особливості розвитку втоми і депресії як побічної дії інтерферонотерапії у хворих на розсіяний склероз (РС).

Матеріали і методи. Обстежено 30 хворих із симптомами депресії та/або втоми, які виникли на тлі інтерферонотерапії ремітивного РС. Вираженість симптому втоми оцінювали за шкалою тяжкості втоми (FSS), наявність і вираженість депресії визначали за допомогою шкали депресії Бека.

Результати. Вираженість симптому втоми за шкалою FSS у разі терміну використання інтерферону- β (ІНФ- β) до 24 міс у середньому дорівнювала ($4,30 \pm 0,23$) бала, понад 24 міс — ($5,70 \pm 0,77$) бала ($p = 0,018$). Поєднання втоми і депресії спостерігали у 63,3% хворих. За наявності втоми легкого ступеня середня оцінка за шкалою депресії становила ($11,7 \pm 1,7$) бала, середнього ступеня — ($14,2 \pm 2,3$) бала, тяжкого — ($18,0 \pm 1,7$) бала ($p = 0,034$). Ознаки депресії виявлено у 81,8% жінок і 52,6% чоловіків, але суттєвої різниці між особами різних статей не зафіксовано ($p > 0,05$). Вияви депресії відзначено в усіх випадках застосування високих доз ІНФ- β , вони також корелювали з оцінкою за шкалою EDSS ($p < 0,01$).

Висновки. Виявлено часте поєднання втоми і депресії як побічної дії ІНФ- β , а також пряму залежність між рівнем депресивних порушень і ступенем тяжкості втоми на тлі інтерферонотерапії ремітивного РС. Тривалість імунотулювальної терапії понад 2 роки посилює симптом втоми, але суттєво не впливає на тяжкість депресії. Вираженість депресії корелює зі ступенем інвалідизації хворих на РС. Відзначено тенденцію до частішого розвитку депресії у жінок і на тлі застосування високих доз ІНФ- β .

Ключові слова: розсіяний склероз, інтерферон- β , побічна дія, втома, депресія.

Прихильність пацієнтів до тривалої превентивної терапії розсіяного склерозу (РС) значною мірою залежить від вираженості побічної дії, яка може обмежувати хворих у різних сферах їх життєдіяльності [7]. Окремі симптоми можуть бути виявом як самого хронічного демієлінізуючого захворювання, так і побічною реакцією на введення препаратів імунотулювальної дії. Так, симптом втоми трапляється у 55—75% хворих на РС незалежно від терапевтичних заходів, до 40% цих пацієнтів вважають його основним інвалідизуючим виявом захворювання [1, 18]. У певній когорті хворих цей симптом виникає лише після початку патогенетичного лікування, зокрема, інтерферонотерапії [11].

Роль превентивної терапії у розвитку симптому втоми (як вияву побічної дії) і, навпаки, у зменшенні

її виявів (як протективного ефекту патогенетичного лікування) трактують по-різному. R. Patejdl та співавт. вважають, що сучасна імунотерапія в цілому демонструє здатність до стабілізації або зменшення виявів втоми паралельно з нейроімунологічними терапевтичними ефектами [13]. M. Melanson та співавт. виявили суттєвіше поліпшення показників за шкалою втоми за умов підшкірного (порівняно з внутрішньом'язовим) введення інтерферону- β (ІНФ- β) 1a, а також у разі призначення ІНФ- β 1b [10]. На думку N. Putzki та співавт., у цілому сприятливий вплив превентивної терапії на імунну активність організму хворого на РС суттєво не зменшує виявів хронічної втоми [16]. За даними A. H. Gad та співавт., застосування імуносупресивних та імунотулювальних препаратів асоціюється з приблизно однаковим ризиком виникнення симптому втоми після початку лікування хворих на РС [7]. Дослі-

© Т. А. Довбонос, Ю. В. Хижняк, 2016

дження F. Manseau та співавт. виявило, що за оцінкою симптому втоми можна спрогнозувати сприйнятливості пацієнта до дії ІНФ- β і поглиблення неврологічного дефіциту [9]. В деяких дослідженнях симптом втоми асоціювався з іншими нейропсихічними порушеннями (депресія, тривожність, порушення сну (денна сонливість, інсомнія тощо)) [5].

Патогенез як первинної (РС-асоційованої), так і вторинної втоми (побічна дія (ПД) терапії) вважається недостатньо вивченим [3, 18]. З огляду на автоімунну природу захворювання у виникненні втоми певну роль відіграють, імовірно, імуноопосередковані механізми гострого і хронічного запалення речовини мозку. Дані експериментальних досліджень, проведених *in vitro* і на тваринних моделях, свідчать про роль цитокінів, зокрема, інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і фактора некрозу пухлини α . Визначення рівня найпоширеніших медіаторів запалення у хворих на РС із симптомом втоми продемонструвало чітке підвищення вмісту лише ІЛ-6 [8]. У ролі предиктора втоми може виступати певна локалізація вогнищ запалення, переважно двобічно у лобних частках або у підкірковій ділянці [13].

Закономірним є також припущення про значущість вторинних дегенеративних й атрофічних змін тканини мозку, але це не підтверджено за даними нейровізуалізації в деяких дослідженнях [13]. До важливих складових мультимодального патогенезу втоми відносять також функціональну кірково-підкіркову дезорганізацію, нейроендокринну дисфункцію, порушення циркадного ритму, депресію, когнітивні розлади, хронічні інфекції, побічну дію лікарських засобів [15].

Дослідницький інтерес викликає також депресія — найпоширеніший психічний розлад у хворих на РС, який трапляється у майже половині випадків цього демієлінізуючого захворювання, що втричі перевищує його частоту у загальній популяції. Депресія — відома ПД інтерферонотерапії [4, 9, 17]. Під депресивним станом розуміють відчуття суму, знижений настрій, втрату інтересу і задоволення у повсякденному житті (American Psychiatric Association, 2000). Дослідження останніх років не підтвердили збільшення випадків депресії та суїциду в разі проведення інтерферонотерапії, принаймні в межах трирічного терміну її застосування [2, 6, 14]. Огляд літературних джерел (2009) засвідчив зростання частоти депресії у хворих на РС через 6 міс після початку інтерферонотерапії лише за наявності депресії в анамнезі [19]. Водночас відміна інтерферону супроводжувалася суттєвим збільшенням бала за шкалою депресії. Доведена ефективність антидепресантів у лікуванні такої ПД спонукала авторів рекомендувати застосування інтерферонів у превентивному лікуванні РС навіть у хворих з депресією. Водночас N. Shatri та співавт. зафіксували випадки тяжкої (31—40 балів за шкалою Бека) й екстремальної (понад 40 балів) депресії у близько 10 % хворих на РС на тлі застосування ІНФ- β .

Отже, визначення предикторів розвитку, вираженості і взаємозалежності депресії та симптому втоми на тлі інтерферонотерапії у пацієнтів з ремітивним РС залишається проблемою, яка потребує подальшого вивчення.

Мета роботи — дослідити особливості розвитку втоми і депресії як побічної дії інтерферонотерапії у хворих на розсіяний склероз.

Матеріали і методи

Шляхом поперечного (крос-секційного) дослідження обстежено 30 хворих (11 жінок і 19 чоловіків віком від 29 до 56 років) із симптомами депресії та/або втоми, які виникли на тлі інтерферонотерапії ремітивного РС: 6 осіб приймали Бетаферон 1b (0,3 мг підшкірно через день), 6 — Бетфер 1a (12 млн МО підшкірно тричі на тиждень), 18 — Бетфер 1a плюс (6 млн МО внутрішньом'язово один раз на тиждень) за топографічними схемами. Тривалість інтерферонотерапії в середньому становила $(17,5 \pm 3,6)$ міс (від 1 до 48 міс).

Ступінь тяжкості виявів захворювання встановлювали за допомогою розширеної шкали інвалідизації Курцтке (Expanded Disability Status Scale, EDSS). Середній показник за шкалою EDSS становив $(4,40 \pm 0,19)$ бала. Вираженість симптому втоми оцінювали за шкалою тяжкості втоми (FSS): 1—4 бали — легкий ступінь, 4,1—4,9 бала — середній ступінь, 5 балів і більше — тяжкий ступінь. Наявність і вираженість депресії у хворих визначали за допомогою шкали депресії Бека: 0—9 — відсутність депресивних симптомів, 10—15 — легка депресія (субдепресія), 16—19 — помірна депресія, 20—29 — виражена депресія, 30—63 — тяжка депресія.

Для визначення чинників розвитку ПД урахували особистісні характеристики пацієнтів (вік, стать, освіта, професійна зайнятість, фізична активність), а також тривалість захворювання і застосування препарату до розвитку ПД, наявність інших побічних явищ превентивної терапії.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою статистичного пакета MedStat. Застосовували методи описової статистики. Дані щодо нормальності розподілу оцінювали за критерієм Шапіро—Уїлка. Статистично значущу різницю між групами з нормальним розподілом визначали за допомогою критерію Стюдента, між групами з розподілом, відмінним від нормального, — за Т-критерієм Вілкоксона. Наявність кореляційного зв'язку виявляли за допомогою кореляційного показника Пірсона або показника рангової кореляції Спірмена. Результати вважали статистично значущими у разі $p < 0,05$.

Результати та обговорення

У всіх пацієнтів на тлі інтерферонотерапії виявлено симптом втоми різного ступеня: легкий — у 6 пацієнтів, помірний — у 13, тяжкий — у 11. Ана-

Висновки

Виникнення симптому втоми як побічної дії інтерферонотерапії у хворих на розсіяний склероз нерідко супроводжується розвитком депресії із переважно помірною вираженістю обох симптомів.

Виявлено пряму залежність між рівнем депресивних порушень і ступенем тяжкості втоми на тлі інтерферонотерапії ремісивного розсіяного склерозу.

Тривалість проведення імуномодулювальної терапії препаратами інтерферону- β понад 2 роки асо-

ціюється з посиленням виявів втоми, але суттєво не впливає на ступінь тяжкості депресії таких хворих.

Поглиблення виявів депресії корелює зі збільшенням інвалідизації за шкалою EDSS.

Симптоми втоми і депресії суттєво не залежать від основних особистісних характеристик хворих на розсіяний склероз, а також від вибору препарату інтерферону- β , але виявлено тенденцію до частішого розвитку депресії у жінок і на тлі застосування високих доз інтерферону- β .

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір і обробка матеріалу, редагування тексту — Т. Д., Ю. Х.; статистичне опрацювання даних — Ю. Х.; написання тексту — Т. Д.

Література

- Gad A. H., Hegazy M. I., Hashem H. S., Hashem M. S. The effect of immunomodulator and immunosuppressant drugs on fatigue in multiple sclerosis // *Egyptian J. Neurol., Psych., Neurosurg.* — 2014. — Vol. 51 (4). — P. 439—444.
- Goeb J. L., Even C., Nicolas G. et al. Psychiatric side effects of interferon-beta in multiple sclerosis // *Eur. Psychiatry* — 2006. — Vol. 21. — P. 186—193.
- Heesen C., Nawrath L., Reich C. et al. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? // *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* — 2006. — Vol. 77. — P. 34—39.
- Kim S., Foley F. W., Picone M. et al. Depression levels and interferon treatment in patients with multiple sclerosis // *Int. J. MS Care.* — 2012. — Vol. 14 (1). — P. 12—16.
- Łabuz-Roszak B., Kubicka-Bączek K., Pierzchała K. et al. Fatigue and its association with sleep disorders, depressive symptoms and anxiety in patients with multiple sclerosis // *Neurol. Neurochir. Polska.* — 2012. — Vol. 46 (4). — P. 309—317.
- Lugaresi A., di Iorio M., Travaglini D. et al. Risk-benefit considerations in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* — 2013. — Vol. 9. — P. 893—914. doi: 10.2147/NDT.S45144
- Lugaresi A., Rottoli M. R., Patti F. Fostering adherence to injectable disease-modifying therapies in multiple sclerosis // *Exp. Rev. Neurotherap.* — 2014. — Vol. 14 (9). — P. 1029—1042. DOI:10.1586/14737175.2014.945523
- Malekzadeh A., Van de Geer-Peeters W. et al., and TREFAMS-ACE Study Group. Fatigue in patients with multiple sclerosis: Is it related to pro- and anti-inflammatory cytokines? // *Dis. Markers.* — 2015. 758314. doi: 10.1155/2015/758314
- Manceau F., Latache Cl., Pittion S. et al. Neutralizing antibodies and fatigue as predictors of low response to interferon-beta treatment in patients with multiple sclerosis // *BMC Neurology.* — 2014. — Vol. 14. — P. 215. DOI: 10.1186/s12883-014-0215-y.
- Melanson M., Grossberndt A., Klowak M., Leong C. et al. Fatigue and cognition in patients with relapsing multiple sclerosis treated with interferon β // *Int. J. Neurosci.* — 2010. — Vol. 120 (10). — P. 631—640. doi: 10.3109/00207454.2010.511732.
- Metz L. M., Patten S. B., Archibald C. J. et al. The effect of immunomodulatory treatment on multiple sclerosis fatigue // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 75 (7). — P. 1045—1047.
- Negahi A., Golmirzaei J., Hamed Y. et al. Prevalence and associated factors of depression in patients with multiple sclerosis // *Asian J. Med. Pharm. Res.* — 2014. — Vol. 4 (1). — P. 15—20.
- Patejdl R., Penner I. K., Noack T. K., Zettl U. K. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration // *Autoimmunity Reviews.* — 2016. — Vol. 15 (3). — P. 210—220. doi:10.1016/j.autrev.2015.11.005
- Patti F., Amato M. P., Trojano M. et al. Quality of life, depression and fatigue in mildly disabled patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving subcutaneous interferon beta-1a: 3-year results from the COGIMUS (Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis) study // *Mult. Scler.* — 2011. — Vol. 17. — P. 991—1001.
- Pravata E., Zecca C., Sestieri C. et al. Hyperconnectivity of the dorsolateral prefrontal cortex following mental effort in multiple sclerosis patients with cognitive fatigue // *Mult. Scler.* — 2016. — pii: 1352458515625806.
- Putzki N., Katsarava Z., Vago S. et al. Prevalence and severity of multiple sclerosis associated fatigue // *Eur. Neurol.* — 2008. — Vol. 59. — P. 136—142.
- Shatri N., Dakaj N., Blyta A. et al. Correlation between expanded disability status scale, depression, quality of life and age in patients with multiple sclerosis // *Stand. Research J. Med. and Med. Science.* — Vol. 3 (1). — P. 10—15.
- Yildiz M., Tettenborn B., Putzki N. Multiple sclerosis-associated fatigue during disease-modifying treatment with natalizumab, interferon-beta and glatiramer acetate // *Eur. Neurol.* — 2011. — Vol. 65. — P. 231—232. DOI: 10.1159/000324028
- Zervas I., Mitsionis C., Dimopoulos N. et al. P01—243 correlation between depression and interferon-beta therapy in patients with multiple sclerosis: a systematic review // *European Psychiatry.* — 2009. — Vol. 24. — Article S631.

Т. А. ДОВБОНОС, Ю. В. ХИЖНЯК

Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, Киев

Усталость и депрессия у больных рассеянным склерозом на фоне интерферонотерапии

Цель — исследовать особенности развития усталости и депрессии как побочного действия интерферонотерапии у больных рассеянным склерозом (РС).

Матеріали и методи. Обследовано 30 больных с симптомом депрессии и/или усталости, которые возникли на фоне интерферонотерапии ремиттирующего РС. Выраженность симптома усталости оценивали по шкале оценки тяжести усталости (FSS), наличие и выраженность депрессии определяли с помощью шкалы депрессии Бека.

Результаты. Выраженность симптома усталости по шкале FSS в случае использования интерферона- β (ИФН- β) в течение 24 мес в среднем составляла $(4,30 \pm 0,23)$ балла, более 24 мес — $(5,70 \pm 0,77)$ балла ($p = 0,018$). Сочетание проявлений усталости и депрессии наблюдали у 63,3% обследованных больных. При наличии усталости легкой степени средняя оценка по шкале депрессии составляла в среднем $(11,7 \pm 1,7)$ балла, средней степени — $(14,2 \pm 2,3)$ балла, тяжелой — $(18,0 \pm 1,7)$ балла ($p = 0,034$). Депрессию выявили у 81,8% женщин и 52,6% мужчин, но существенных различий между лицами разных полов не отмечено ($p > 0,05$). Признаки депрессии имели место во всех случаях применения высоких доз ИФН- β , а также коррелировали с оценкой по шкале EDSS ($p < 0,01$).

Выводы. Выявлены частое сочетание усталости и депрессии как побочного действия ИФН- β , а также прямая зависимость между уровнем депрессивных нарушений и степенью тяжести усталости при интерферонотерапии ремиттирующего РС. Продолжительность иммуномодулирующей терапии более 2 лет усиливает выраженность усталости, но существенно не влияет на тяжесть депрессии. Выраженность депрессии коррелирует со степенью инвалидизации больных РС. Отмечена тенденция к более частому развитию депрессии у женщин и на фоне применения высоких доз ИФН- β .

Ключевые слова: рассеянный склероз, интерферон- β , побочное действие, усталость, депрессия.

T. A. DOVBONOS, Yu. V. KHYZHNIAK
O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

Fatigue and depression in patients with multiple sclerosis treated with interferon

Objective — to investigate peculiarities of fatigue and depression as side effects of interferon therapy of relapsing remitting multiple sclerosis.

Methods and subjects. Thirty patients with multiple sclerosis were estimated to have symptoms of fatigue and/or depression, depicted after the beginning of interferon usage. Fatigue was scored by the Fatigue Severity Scale (FSS), and depression was assessed by The Beck Depression Inventory (BDI).

Results. The mean FSS score was 4.3 ± 0.23 and 5.7 ± 0.77 with duration of interferon- β treatment within 24 months and more than 24 months respectively ($p = 0.018$). The fatigue and depression combination was found in 63.3%. The mild, moderate and severe fatigue related to the mean depression score was 11.7 ± 1.7 , 14.2 ± 2.3 , 18.0 ± 1.7 respectively ($p = 0.034$). Depression was determined in 81.8% of females and 52.6% of mails with no significant difference in degree between the genders ($p > 0.05$). Depression signs were always depicted in patients, who received the high dose of interferon- β , and its degree depended on EDSS level ($p < 0.01$).

Conclusions. Frequent combination of fatigue and depression as side effects of interferon- β treatment was evaluated in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. The interferon therapy duration of more than 2 years is linked with more severe degree of fatigue, but doesn't correlate with depression. The results also showed the elevation of mean depression score with increasing of EDSS score. Depression was tended to be more frequent among females and in patients receiving high dose of interferon- β .

Key words: multiple sclerosis, interferon- β , side effects, fatigue, depression.