

Чернышова И.В. , Сандакова Е.А. , Шутов А.А.

Состояние серотонинтранспортной системы у больных генитальным эндометриозом

Кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО «ПГМА им.ак.Е.А.Вагнера»
Минздравсоцразвития России, г. Пермь

Chernyshova I.V., Sandakova E.A., Shutov A. A.

The state of serotonin transport system in patients with genital endometriosis

Резюме

Цель работы: исследовать статус серотонинтранспортной системы (по концентрации серотонина в сыворотке венозной крови) женщин с генитальным эндометриозом, отражающей состояние серотонинергической нейромедиации, которая определяет характер психоvegetативных и ноцицептивных проявлений заболевания. Материалы и методы: В исследование была включена 71 женщина репродуктивного возраста с различными формами и клиническими проявлениями генитального эндометриоза (средний возраст $34,97 \pm 0,7$). Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста (средний возраст $30,9 \pm 1,13$). Помимо общеклинического и эхографического исследований, изучение психоvegetативного статуса проводилось с использованием ряда методик: опросник самооценки депрессии А.Бека, госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, опросника Спилбергера-Ханина, опросник Мини-мульти, опросник качества жизни SF-36. «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений» и «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений». С целью количественного определения серотонина в сыворотке крови применен иммуноферментный тест Serotonin Elisa, Labor Diagnostika Nord GmbH&KG. Основные результаты и выводы. Наличие тревожно-депрессивной симптоматики является ядром в клинической семиотике женщин с генитальным эндометриозом, даже в случаях его бессимптомных форм. При этом существенно снижаются показатели качества жизни больных, в большей степени за счет психологического компонента здоровья. Гуморальная серотонинтранспортная система женщин с генитальным эндометриозом характеризуется объективно сниженными показателями запасов сывороточного серотонина. Уровень серотонина сыворотки крови больных генитальным эндометриозом коррелирует с выраженностью болевого синдрома, при отсутствии такового определяющее значение имеет наличие тревожно-депрессивной симптоматики.

Ключевые слова: эндометриоз, депрессия, боль, серотонин

Summary

Purpose: to investigate status of serotonin transport system (on the concentration of serotonin in the serum of venous blood) women with genital endometriosis, reflecting the state of serotonergic neuromediation, which determines the character of psychovegetative and nociceptive manifestations of the disease. Materials and methods: The study was included 71 woman of reproductive age with different forms and clinical manifestations of genital endometriosis (average age $34,97 \pm 0,7$). The comparison group consisted of 30 women of reproductive age (average age of $30,9 \pm 1,13$). In addition to routine clinical and echographic studies, the survey of the psychological status was carried out using a number of techniques: depression self-assessment questionnaire A.Beck, hospital rating scale of anxiety and depression, questionnaire Spielberger - Hanin, the questionnaire Mini-mult, quality of life questionnaire SF-36. «The Questionnaire for the detection of signs of vegetative changes» and «The schema of the study to detect signs of vegetative disorders». To quantify serotonin in the blood serum is applied immunoassay test Serotonin Elisa, Labor Diagnostika Nord GmbH&KG. Main results and conclusions. The presence of disturbing-depressive symptoms is the core of the clinical semiotics women with genital endometriosis, even in cases of asymptomatic. This significantly reduces the indicators of the quality of life of patients, mostly at the expense of the mental health component. Humoral serotonin transport system of women with genital endometriosis is characterized by objectively reduced in terms of serum serotonin. The level of serotonin blood serum of patients with genital endometriosis correlated with the severity of pain syndrome in the absence of decisive importance is the presence of disturbing-depressive symptoms.

Key words: endometriosis, depression, pain, serotonin

Введение

В последние годы отмечается тенденция к росту частоты эндометриоза, который занимает одно из лидирующих мест в структуре гинекологических заболеваний. По данным разных авторов, эндометриоз встречается в популяции у 7-15 % всех женщин репродуктивного возраста, у 25-40 % женщин с первичным и вторичным бесплодием, а при хронических тазовых болях – в 40-70% случаев [1, 2, 3, 4, 5]. Эпидемиология, этиология и патогенез эндометриоза остаются до конца не изученными и не во всех случаях характер заболевания определяется тяжестью клинических проявлений [1, 5, 6]. При этом многие исследователи подчеркивают наличие психопатологических реакций у больных эндометриозом. По данным Адамьян Л.В.(2006г.), психоэмоциональные нарушения отмечены у 77,2% больных, среди них: неустойчивое настроение, раздражительность, эмоциональная лабильность-55,6%, тревожность, фобии, бессонница – 12,3%, ипохондрия, истерия, депрессия – 9,3% [1]. Работы Старцевой Н.В. (1995г., 1997г.), Беды Ю.В. (1999), И.К.Богатовой и О.К.Семеновы (2008г.), Насыровой Р.Ф. (2009) подтверждают наличие невротической составляющей генитального эндометриоза [6, 7, 8, 9]. Важно также то, что эндометриоз сопровождается вегетативной дисфункцией [8, 10] и существенно отражается на качестве жизни больных, при этом в большей степени страдает эмоциональный компонент, нежели физический [11, 12, 13].

Согласно современным представлениям, основную роль в регуляции эмоций человека играет серотониновая нейротрансмиттерная система мозга, снижение серотонина в этой системе доказано при депрессиях. [14, 15, 16, 17]. Помимо этого, определена роль серотонинергической системы в функционировании лимбико-ретикулярного комплекса мозга – важнейшего звена нейроэндокринной, вегетативной, циркадной регуляции [14, 16, 17]. Кроме того, в настоящее время серотонину придается существенное значение в деятельности антиноцицептивной системы, центральной регуляции болевой чувствительности. Показана убедительная связь между тяжестью депрессии и интенсивности боли, которая имеет двустороннюю направленность: хроническая (более 3 месяцев) боль повышает риск развития депрессии, а депрессия может стать первопричиной боли [14, 19, 20, 21].

Поэтому, изучение состояния серотониновой системы женщины с генитальным эндометриозом, наиболее ярким проявлением которого является болевой синдром, имеет клинический интерес. Исследовать церебральную серотонинергическую систему напрямую в клинической практике не представляется возможным. () ее функциональном состоянии судят по изменению концентрации серотонина в транспортном звене системы. Гипотетически предполагается сходство системы «тромбоцит-плазма» с системой «пресинаптические окончания - экстрацеллюлярная жидкость». Тромбоцит и серотониновый нейрон практически идентичны по своим цитоморфологическим, биохимическим и

фармакологическим свойствам, при этом, известно, что структура тромбоцитарного и мозгового серотонинового транспортера кодируется одним и тем же геном. Поэтому тромбоцит и гуморальная серотонинтранспортная система представляют собой доступную и адекватную модель для характеристики содержания и биологической активности серотонина в церебральной серотониновой системе [20].

В связи с этим, *цель* данной работы: исследовать статус серотонинтранспортной системы (по концентрации серотонина в сыворотке венозной крови) женщин с генитальным эндометриозом, отражающей состояние серотонинергической нейромедиации, которая определяет характер психовегетативных и ноцицептивных проявлений заболевания

Материалы и методы

В исследование была включена 71 женщина репродуктивного возраста с различными формами и клиническими проявлениями генитального эндометриоза (средний возраст 34,97 ± 0,7). Группу сравнения составили 30 женщин репродуктивного возраста (средний возраст 30,9 ± 1,13). Помимо общеклинического и эхографического (Аппараты SonoScape 6000, Acuson S3200 SIEMENS) исследований, изучение психологического статуса проводилось с использованием ряда методик: опросник самооценки депрессии А.Бека, госпитальная шкала оценки тревоги и депрессии, опросника Спилбергера-Ханина, опросник Минни-мулт, представляющий собой сокращенный вариант MMPI, позволяющий выявить свойства личности: ипохондрию, депрессию, истерию, психопатию, паранойяльность, психастению, шизоидность, гипоманию [22, 23, 24, 25]. Оценка качества жизни проводилась с помощью неспецифического опросника SF-36, включающего 36 пунктов, сгруппированных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевая деятельность, телесная боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. С целью диагностики вегетативной дисфункции использовались анкеты двух типов: «Опросник для выявления признаков вегетативных изменений», заполняемый обследуемой, и «Схема исследования для выявления признаков вегетативных нарушений», заполняемая врачом (Вейн А.М. и соавт., 1998).

С целью количественного определения серотонина в сыворотке крови применен иммуноферментный тест Serotonin Elisa, Labor Diagnostika Nord GmbH&KG. Ожидаемые результаты: 80-450 нг/мл.

Результаты и обсуждение

В структуре эндометриоза преобладал диффузный аденомиоз (61 больная – 85,9%). Узловая форма аденомиоза диагностирована у 2 женщин (2,8%), эндометриодная киста у 5 (7,0%), сочетанные формы наружно-внутреннего генитального эндометриоза у 3 (4,2%). Основные жалобы больных эндометриозом объединены по синдромам и представлены в таблице №1.

Таблица 1. Ведущие клинические синдромы у больных эндометриозом в группе наблюдения (n=71)

| Синдром | Частота |
|----------------------------|------------|
| Бесплодие | 15 (21,1%) |
| Болевой синдром | 45 (63,4%) |
| Гиперменструальный синдром | 36(50,7%) |
| Отсутствие жалоб | 8 (11,3%) |

Таблица 2. Средние показатели (в баллах), полученные с помощью самоопросника депрессии Бека и Госпитальной шкалы тревоги и депрессии

| Группы | Самоопросник Бека | Госпитальная шкала | |
|-------------------------|-------------------|--------------------|------------|
| | | Тревога | Депрессия |
| Основная группа (n=71) | 9,21±1,09* | 6,83±0,46* | 4,45±0,34* |
| Группа сравнения (n=30) | 1,80±0,47 | 5,07±0,43 | 2,20±0,41 |

Как видно из таблицы №1, в подавляющем большинстве случаев эндометриоз имел яркие клинические проявления. Средний стаж бесплодия составил 6,4±4,6 лет (2-18 лет). Болевой синдром был представлен в виде дисменореи, ранжированной с помощью визуально-аналоговой шкалы боли в интервале от 3 до 9 баллов у 35 - 49,3% больных, диспареунии 2-8 баллов – у 18 (25,3%), хронических тазовых болей 1-9 баллов – у 16 (22,5%). В исследование были включены также женщины с различными формами инструментально подтвержденного генитального эндометриоза без клинических проявлений.

Предшествующее оперативное лечение по поводу генитального эндометриоза было проведено у 16 пациенток (22,5%), гормональная терапия – у 13 (18,3%). Взаимосвязь манифестации симптомов эндометриоза с конкретной психотравмирующей ситуацией отмечали 17 (23,9%) женщин (смерть мужа, развод, болезнь ребенка и др.).

С помощью опросника Бека почти у половины пациенток с эндометриозом выявлена депрессия: легкой степени – у 20 женщин (28,2%), умеренной степени – у 6 (8,5%), выраженной степени – у 2 (2,8%), тяжелая депрессия – у 2 (2,8%), во всех случаях в основном за счет когнитивно-аффективных проявлений. В группе контроля депрессии не выявлено вовсе. Также отмечена существенная разница между группами в оценках Госпитальной шкалы оценки тревоги и депрессии. Так в основной группе у 34 (47,9%) пациенток констатировалась субклинически и клинически выраженная тревога (32,4 и 15,5% соответственно), у 11 (15,5%) – депрессия

(12,7 и 2,8%). В контрольной группе выявлена субклиническая форма тревоги у 4 (13,3%) женщин. Средние показатели результатов двух тестов по группам представлены в таблице № 2.

По результатам теста Спилберга-Ханина определено достоверное повышение показателей тревожности у больных эндометриозом. Средние показатели представлены на рисунке 1. При этом обращают на себя внимание высокие значения личностной тревожности, которая характеризуется устойчивой склонностью воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие и реагировать на такие ситуации состоянием тревоги. Очень высокая личностная тревожность прямо коррелирует с наличием невротического конфликта, с эмоциональными и невротическими срывами и психосоматическими заболеваниями [26].

Наиболее значимые различия в оценке психологического статуса по группам констатированы при помощи методики Мини-мульт по шкале депрессии, высокие оценки по которой имеют чувствительные, сенситивные лица, склонные к тревогам, робкие, застенчивые [22]. Показатели акцентуации личности по группам представлены на диаграмме (рис.2).

При модулировании психологического состояния пациентки с эндометриозом по средним значениям, вырисовывается профиль типа «Психастения-Ипохондрия-Шизоидность-Депрессия» характерный для клинической картины тревожно-депрессивного состояния с ипохондрическими включениями. В связи с тем, что доминантная шкала (психастения) выявляет тревожность и как константное свойство личности, и как ситуативно



Рис. 1. Средние показатели тревожности в баллах у обследуемых женщин по методике Спилберга-Ханина.

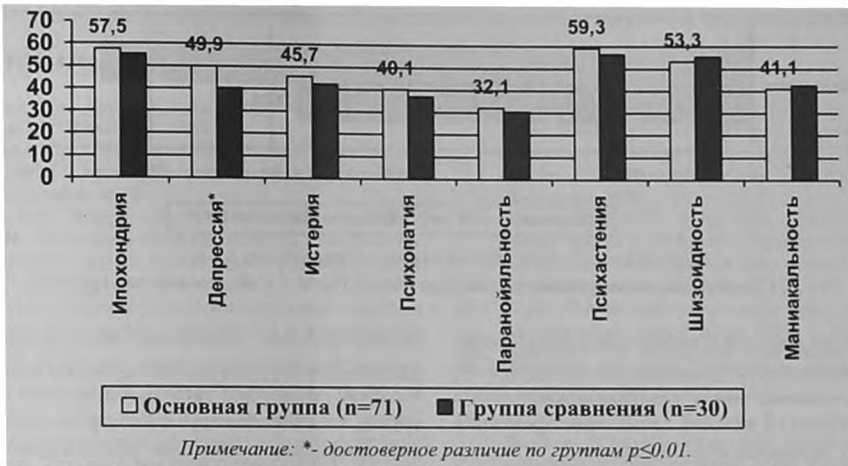


Рис. 2. Показатели акцентуации личности (в баллах) женщин с генитальным эндометриозом, в сравнении со здоровыми, Методика Мини-Мульт.

обусловленное состояние тревоги, сопутствующие повышения других шкал профиля указывают на механизмы защиты и способствуют трансформации тревоги в иную, качественно более определенную эмоцию. Повышение профиля по шкале ипохондрии выявляет усиление невротического самоконтроля и соматизацию тревоги, что можно квалифицировать, как биологический способ защиты; Сочетание психастении и шизоидности выявляет механизм интеллектуальной переработки и ограничительного поведения, направленного на избегание неуспеха и проявляющегося явлениями навязчивости (мысли, ритуалы, страхи). При этом выявляется проблема заниженной самооценки, чувство собственного несовершенства, повышенное чувство вины, самоуничижение, комплекс неполноценности, что является признаком хронической дезадаптации; Шкала депрессии отражает степень осознания психологических проблем и отказ от реализации своих намерений, что сопровождается

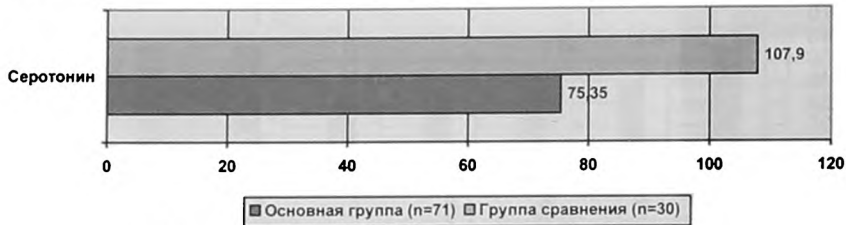
снижением настроения [22].

Опросник SF-36 позволил оценить качество жизни пациентов с эндометриозом, и степень влияния как физических, так и психологических составляющих болезни на степень удовлетворенности потребностей. На рис. 3 показаны средние показатели по шкалам опросника в испытуемых группах.

Как видно на диаграмме (рис.3), наблюдается достоверное снижение показателей качества жизни по всем шкалам среди больных эндометриозом. Помимо закономерно низких показателей интенсивности боли и физического функционирования, очевидно, значимое ухудшение психологических компонентов здоровья. Значительно снижено ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием. Низкие показатели по этой шкале интерпретируются, как ограничение в выполнении повседневной работы, обусловленное ухудшением эмоционального состояния. Низкие



Рис.3. Средние показатели по шкалам опросника SF-36 (в процентах)



Примечание: * - достоверная разница в показателях $p \leq 0,05$.

Рис. 4. Средние значения концентрации серотонина (нг/мл) в обследованных группах.

значения шкалы жизненной активности свидетельствуют об утомлении пациенток, снижении жизненной активности. И, наконец, низкие показатели психического здоровья отображают наличие депрессивно-тревожных переживаний, психическое неблагополучие.

Изучение вегетативного статуса позволило выявить наличие дисфункции у 54 (76,0%) испытуемых основной группы и 15 (50%) контрольной группы при использовании «Опросника для выявления признаков вегетативных изменений»; у 39 (54,9%) и 1 (3,3%), соответственно, с помощью «Схемы исследования для выявления признаков вегетативных нарушений». Средние показатели тестов в основной группе $26,07 \pm 1,56$ и $28,48 \pm 1,47$ достоверно отличались от таковых в группе контроля ($15,73 \pm 1,76$ и $14,77 \pm 1,16$; $p \leq 0,01$).

Определение серотонина в сыворотке крови испытуемых выявило достоверное его снижение у больных генитальным эндометриозом: средние значения $75,35 \pm 4,09$ нг/мл против $107,9 \pm 9,36$ нг/мл в группе сравнения ($p \leq 0,05$) (рис. 4).

При этом выявлена достоверная зависимость уровня серотонина от выраженности болевого синдрома ($K_i = 0,654$ при $p = 0,029$) и закономерная корреляция уровня серотонина с показателями Шкалы боли опросника качества жизни SF-36 ($K_i = 0,414$ при $p = 0,036$) [27]. С целью изучения возможного перекрестного влияния учетных показателей на уровень серотонина мы разделили пациенток с эндометриозом на две подгруппы: первую подгруппу составили 45 женщин с болевым синдромом, вторую – 26 больных без боли. В первой подгруппе зависимостей показателей серотонина от других факторов, помимо боли, выявлено не было. А во второй подгруппе показатели серотонина достоверно коррелировали с показателями депрессии госпитальной шкалы ($K_i = 0,715$ при $p = 0,009$) и личностной тревожности ($K_i = 0,691$ при $p = 0,016$) [27].

Помимо этого, наблюдалась умеренная обратно-пропорциональная связь между наличием предшествующего гормонального лечения и уровнем серотонина. Т.е. у женщин, в анамнезе которых имелись указания на получаемую гормональную терапию, констатировались более низкие показатели серотонина, что, возможно, связано с неудовлетворенностью лечением.

Заключение

Таким образом, наличие тревожно-депрессивной симптоматики занимает ведущее место в клинической

картине больных генитальным эндометриозом, даже в случаях бессимптомных форм. Все тесты выявили повышение показателей тревоги и депрессии в основной группе, в сравнении с группой контроля, что можно рассматривать, как реактивную невротизацию личности на фоне болезни. Но при этом имело место достоверное повышение показателей личностной тревожности у всех женщин с эндометриозом, даже в случаях бессимптомных форм, а также выявленный при применении методики Минни-мулт, психастенический профиль личности, что позволяет предположить наличие характерной невротической predisпозиции больных генитальным эндометриозом. При этом становится очевидной ассоциация эндометриоза с вегетативной дисфункцией и определяющая роль психологического дискомфорта в снижении показателей качества жизни и социального функционирования.

Закономерное снижение серотонина в сыворотке крови испытуемых основной группы, в сравнении со здоровыми женщинами, на биохимическом уровне подтверждает факт наличия депрессивной настроенности больных генитальным эндометриозом. Ожидаемые взаимозависимости показателей серотонина и боли объясняют несоответствие характера заболевания и тяжести клинической картины. При отсутствии болевого синдрома, на первый план в аспекте оценки серотонинергической системы, выходит наличие тревожно-депрессивной акцентуации. Образуется замкнутый круг психосоматических и соматопсихических взаимосвязей. Характерная невротическая predisпозиция личности, возможно, является предиктором возникновения генитального эндометриоза, определяет наличие серотониндефицитного состояния, которое в свою очередь усугубляет течение заболевания, ухудшая прогнозы и эффективность лечения. ■

Чернышова И.В., очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС «ПГМА им. Ак.Е.А.Вагнера», г. Пермь; **Сандакова Е.А.** – проф., д.м.н. кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС «ПГМА им. Ак.Е.А.Вагнера», г. Пермь; **Шутов А.А.** – заслуженный деятель науки РФ, проф., д.м.н., кафедра акушерства и гинекологии ФПК и ППС «ПГМА им. Ак.Е.А.Вагнера», г. Пермь; Автор, ответственный за переписку - Чернышова Ирина Викторовна, che-irina@list.ru

Литература:

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. М.: Медицина; 2006.
2. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: Мировой прорыв в медикаментозном лечении. Медиабюро Status Presens; 2012.
3. Линде В.А., Татарова Н.А., Лебедева Н.Е., Гришанина О.И. Эпидемиологические аспекты генитального эндометриоза (обзор литературы). Трудный пациент. 2010; 1.
4. Унанян А.Л. Эндометриоз и репродуктивное здоровье женщин. Акушерство, гинекология и репродукция. 2010; 3; 6-11.
5. Barbieri R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis. Am. J. Obstetr. Gynecol. 2000; Vol. 162; 2; 565-7.
6. Беда Ю.В., Швецов М.В. Болевой синдром и некоторые психологические особенности больных эндометриозом. Тез. докл. научной сессии ПГМА; Пермь; 1997.
7. Богатова И.К., Семенова О.К. Психологические особенности женщин с генитальным эндометриозом. Вестник новых медицинских технологий. 2008; Т.11; 1; 60-4.
8. Насырова Р.Ф., Сотникова Л.С., Новицкий В.В. и соавт. Состояние вегетативной регуляции при эндометриозе у женщин репродуктивного возраста с тревожно-депрессивными расстройствами. Бюллетень сибирской медицины. 2009; 3; 58-64.
9. Старцева Н.В. Эндометриоз как новая болезнь цивилизации. Пермь; 1997.
10. Радецкая Л.Е. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у больных эндометриозом. Медицинская консультация. 2000; 3; 12-6.
11. Чернуха Г.Е. Эндометриоз и хроническая тазовая боль: причины и последствия. Проблемы репродукции. 2011; 5.
12. Рухляда Н.Н., Цвелев Ю.В. Влияние хирургического лечения манифестного аденомиоза на качество жизни женщин. Журнал акушерство и женских болезней. 2002; 3; 63-9.
13. Кира Е.Ф., Рябцева М.В. Оценка качества жизни при эндометриозной болезни. Журнал акушерства и женских болезней. 2008; 1; 63-5.
14. Воробьева О.В. Хронические болевые синдромы в клинике нервных болезней: вопросы долговременной анальгезии. Consilium medicum. 2006; Т.8; 8.
15. Громова Е.А. Серотонин и его роль в организме. М.: Медицина; 1966.
16. Иззати-Заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. Нарушение обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2004; 9; 62-70.
17. Левода О.А. Нейробиология депрессии: серотониновая система мозга. Нейро News. 2008; 1; 25-9.
18. Мамедова Р.М. Рецепторы серотонина, биохимия и фармакология селективных серотонин-ингибиторов антидепрессантов. Медицинская консультация. 2002; 1; 8-11.
19. Каракулова Ю.В., Батуева Е.А., Кириченко С.А. Патогенетические механизмы формирования хронической нейропатической боли. Медицинские Интернет конференции: Межрегиональная научная конференция, посвященная 100-летию образования кафедры нервных и душевных и болезней медицинского факультета Императорского Николаевского Саратовского университета: "100 лет саратовской неврологии: достижения и перспективы". 2012-09-23-А-1636.
20. Каракулова Ю.В. Головная боль напряжения. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е.А.Вагнера Росздрава; 2008.
21. Кукушкин М.Л. Общая патология боли. М.: Медицина; 2004.
22. Собчик Л.Н. СМИЛ. Стандартизованный многофакторный метод исследования. М.: Речь; 2003.
23. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера. JL; 1976.
24. Beck A. An inventory for Measuring Depression. Archives of General Psychiatry. 1961; Vol.4; 561-71.
25. Zigmond A.S. The Hospital Anxiety and Depression scale. Acta Psychiatr.Scand. 1983; Vol.67; 361-70.
26. Астапов В.М. Функциональный подход к изучению тревоги // Прикладная психология. 1999;1;41-7.
27. Шелудько В.С., Подлужная М.Я. Теоретические основы медицинской статистики. Пермь; 2001.