

УДК 616.853:575.113:612.014.42:616-085

В.І. Смоланка, М.М. Орос, Н.В. Софілканич

КОРЕЛЯЦІЇ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ТА ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНОЇ СИМПТОМАТИКИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

Ужгородський національний університет

Резюме. За результатами статистичної обробки даних дослідження виявлено достовірні кореляції між поліморфізмами СС генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503, поліморфізмом ТТ гена SCN1A rs3812718 та депресивною і тривожною симптоматикою, тільки у групі пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії.

На основі проведеного дослідження можна стверджувати, що комбінація поліморфізмів СС генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 і ТТ поліморфізму гена SCN1A rs3812718 з депресивним та

тривожним розладом у конкретного хворого може слугувати критерієм неефективності використання антиконвульсантів у даному випадку. Цей критерій потрібно обов'язково враховувати для максимально швидкого визначення фармакорезистентності в пацієнта та вчасного (до розвитку епілептогенезу) вибору адекватної (у тому числі хірургічної) тактики лікування.

Ключові слова: епілепсія, фармакорезистентність, фармакогенетика, депресія.

Вступ. У наші дні епілепсія – це досить поширене захворювання. За даними ВООЗ, у світі на епілепсію страждає майже 50 млн осіб. В останні роки спостерігається зростання показників захворюваності на епілепсію [1]. В Україні за останні десять років захворюваність і поширеність нервових хвороб зросла майже вдвічі. Поширеність епілепсії в Україні у 2007 р. становила 65,8 на 100 тис. населення, а захворюваність – 6,7 на 100 тис. населення [2].

Поряд із чисто патологічними порушеннями, що пов'язані з хворобою, хворі зазнають ускладнення в соціальній адаптації, зумовлені негативним відношенням до них із боку суспільства. Тому саме ця група осіб досить часто страждає на депресивний розлад. Дані психологічні розлади заслуговують особливої уваги у зв'язку з небезпекою суїциду [3].

Депресія – це багатовидове захворювання, яке інколи важко піддається діагностиці, а тим більше швидкій та адекватній корекції. Тому деякі дослідження схильні до недооцінювання частоти депресивних розладів та актуальності ранньої діагностики маскованої депресивної симптоматики. Разом з тим високий рівень поширеності психічної патології при епілепсії зумовлює підвищення інтересу до вивчення депресивних розладів у цієї групи осіб. Особливий інтерес є у визначенні кореляційних взаємозв'язків між генетичними поліморфізмами генів, які впливають на ефективність дії протиепілептичних препаратів, та депресивно-тривожними розладами у хворих на епілепсію.

Мета дослідження. Встановити наявність кореляції між фармакогенетичними особливостями та наявністю депресивно-тривожних розладів у хворих на епілепсію.

Матеріал і методи. Клінічно обстежено 309 хворих на епілепсію. Усіх осіб протестовано за шкалами HADS та шкалою Гамільтона для встановлення наявності та тяжкості перебігу депресивних розладів. Всім проведено забір біологічного

матеріалу (цільна кров) для проведення полімеразно-ланцюгової реакції з визначенням алельного поліморфізму СС, СТ та ТТ генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718.

За допомогою статистичної обробки результатів згідно з методикою Пірсона, нами проведено аналіз наявності кореляції між частотою та ступенем вираженості тривожно-депресивного синдрому та генетичними поліморфізмами генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 залежно від ефективності фармакотерапії епілепсії. Для цього ми розподілили всіх обстежуваних пацієнтів на дві групи: групу осіб із добре контрольованими нападами епілепсії та групу пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії. За допомогою статистичного аналізу проведено визначення кореляції між поліморфізмами СС, СТ та ТТ генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 та наявністю тривожно-депресивної симптоматики в пацієнтів обох груп.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані про кореляції між поліморфізмом гена P – глікопротеїн rs1045642 та тривожними і депресивними розладами в осіб із добре контрольованою епілепсією наведено на рис. 1.

Аналізуючи рис. 1, ми бачимо, що найчастіше в групі осіб з добре контрольованою епілепсією трапляється СТ поліморфізм гена P – глікопротеїн rs1045642, статистично значущих кореляцій між СТ поліморфізмом та депресивними чи тривожними розладами, згідно зі шкалами HADS та HDRS, не виявлено.

На рис. 2 представлено частоту проявів СС, СТ та ТТ поліморфізмів гена P – глікопротеїн rs1128503 залежно від наявності тривожної та депресивної симптоматики в обстежуваній групі пацієнтів.

Відповідно до рис. 2 поліморфізм СТ гена P – глікопротеїн rs1128503 найчастіше трапляється в

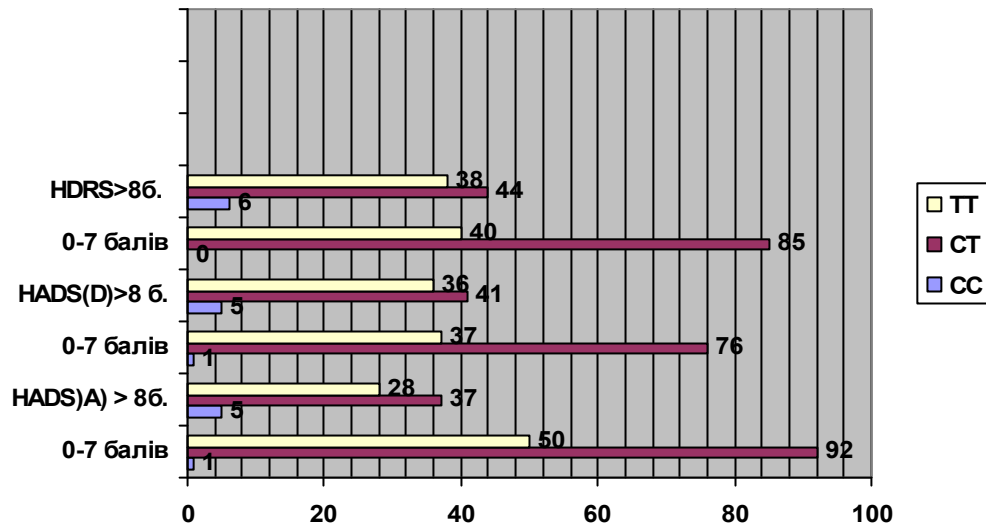


Рис. 1. Кореляція поліморфізмів гена P – глікопротеїн rs1045642 з депресивними та тривожними розладами в осіб із добре контрольованою епілепсією

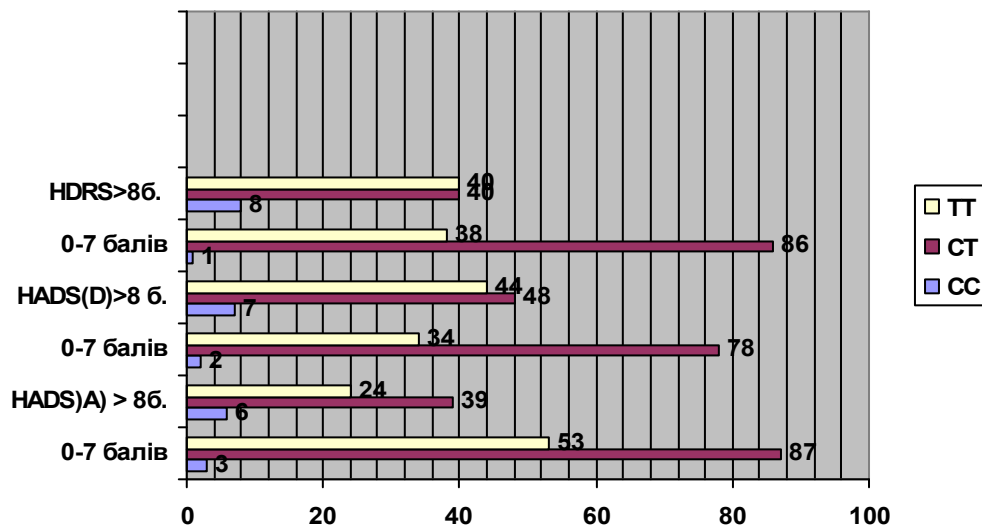


Рис. 2. Кореляція поліморфізмів гена P – глікопротеїн rs1128503 з депресивними та тривожними розладами в осіб із добре контрольованою епілепсією

групі осіб із добре контрольованою формою епілепсії, причому частота проявів депресивної та тривожної симптоматики в даній групі осіб не має статистично значущої кореляції з жодними поліморфізмами вище вказаного гена.

Нами також проведено аналіз кореляцій між поліморфізмами гена SCN1A rs3812718 та частотою депресивно-тривожної симптоматики в осіб із добре контрольованими епілептичними нападами (рис. 3).

Згідно з рис. 3 у групі осіб із добре контрольованою формою епілепсії найчастіше трапляється CT поліморфізм гена SCN1A rs3812718, але як і у двох попередніх випадках статистично значимої кореляції між даними генетичними поліморфізмами та депресивною чи тривожною симптоматикою в обстежуваних не виявлено.

На наступному етапі роботи нами проаналізовано кореляції між CC, CT та TT поліморфізма-

ми генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 та SCN1A rs3812718 та депресивно-тривожними розладами в групі осіб із фармакорезистентною формою епілепсії.

На рис. 4 наводимо дані про частоту проявів CC, CT та TT поліморфізмів гена P – глікопротеїн rs1045642 у пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії залежно від наявності чи відсутності депресивно-тривожної симптоматики.

У пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії найчастіше трапляється CC поліморфізм гена P – глікопротеїн rs1045642, причому даний поліморфізм має статистично достовірну кореляцію (індекс кореляції 0,9) із тривожною симптоматикою згідно зі шкалою HADS(D). Тому можна стверджувати, що хворі на епілепсію з поліморфізмом гена P – глікопротеїн rs1045642 та тривожним розладом швидше за все резистентні до дії антиконвульсантів.

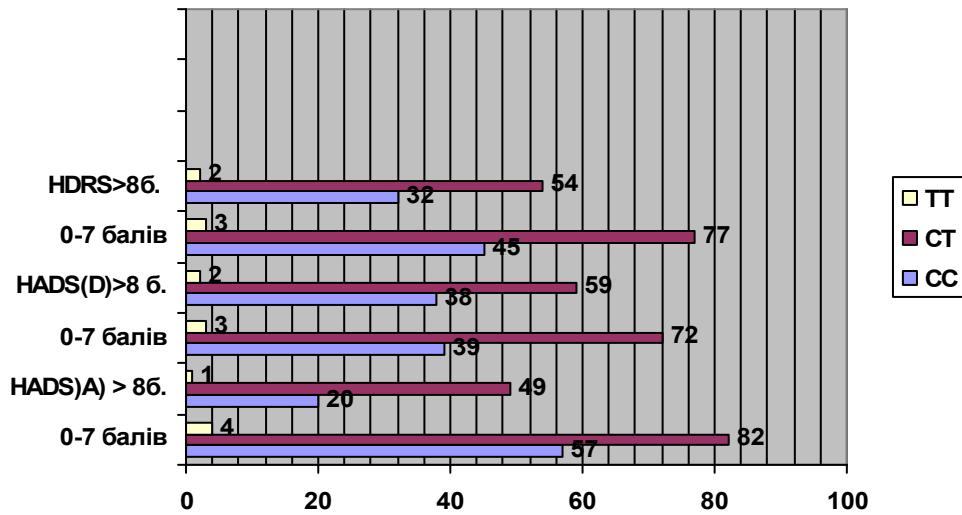


Рис. 3. Кореляція поліморфізмів гена SCN1A rs3812718 з депресивними та тривожними розладами в осіб із добре контрольованою епілепсією

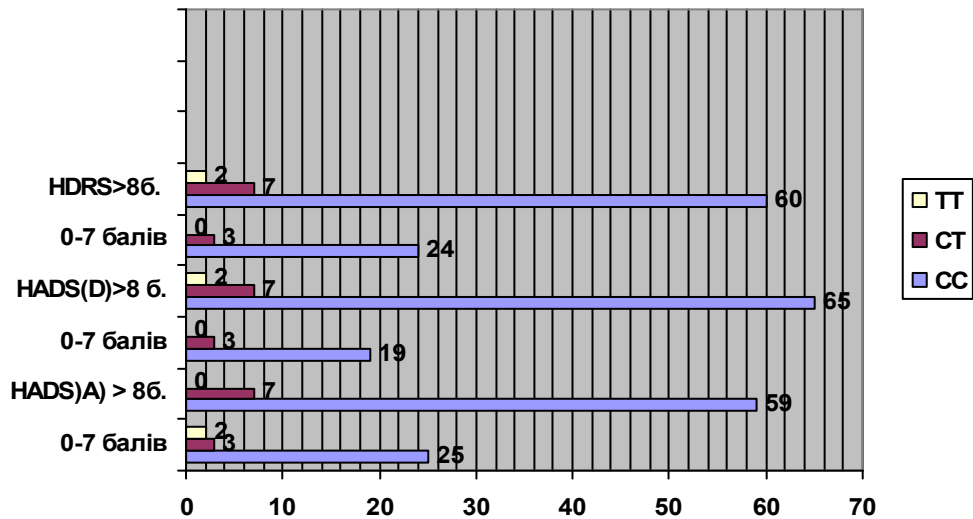


Рис. 4. Кореляція поліморфізмів гена P – глікопротеїн rs1045642 з депресивними та тривожними розладами в осіб із фармакорезистентною формою епілепсії

На рис. 5 представлено частоту проявів CC, CT та TT поліморфізмів гена P – глікопротеїн rs1128503 залежно від наявності тривожної та депресивної симптоматики в обстежуваній групі пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії.

Поліморфізм CC гена P – глікопротеїн rs1128503 найбільш поширений у даній групі обстежуваних пацієнтів. За допомогою статистичної обробки встановлено достовірно значимі кореляції між даним поліморфізмом CC та депресивною симптоматикою (індекс кореляції 0,9) та тривожною симптоматикою (індекс кореляції 0,92) в обстежуваних пацієнтів. Із наведених даних випливає, що наявність у конкретного пацієнта з епілепсією поліморфізму CC гена P – глікопротеїн rs1128503 у комбінації із тривожно-депресивним розладом може свідчити про фармакорезистентність у конкретного пацієнта.

Аналіз частоти проявів та співвідношення поліморфізмів гена SCN1A rs3812718 і депресивно-тривожної симптоматики в осіб із фармакорезистентною формою епілепсії наведено на рис. 6.

Аналізуючи рис.6, видно, що в даній групі пацієнтів частіше трапляється TT поліморфізм гена SCN1A rs3812718. У даній групі пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії при проведенні статистичної обробки результатів встановлено достовірну кореляцію між TT поліморфізмом гена SCN1A rs3812718 та наявністю депресії згідно з тестуванням за шкалою Гамільтона (індекс кореляції 0,92). Також доведено достовірну кореляцію (індекс кореляції 0,91) між TT поліморфізмом гена SCN1A rs3812718 та тривожно-депресивною симптоматикою згідно з результатами опитування за шкалою HADS. Тобто, наявність TT поліморфізму гена SCN1A rs3812718 у комбінації із тривожними та депресивними роз-

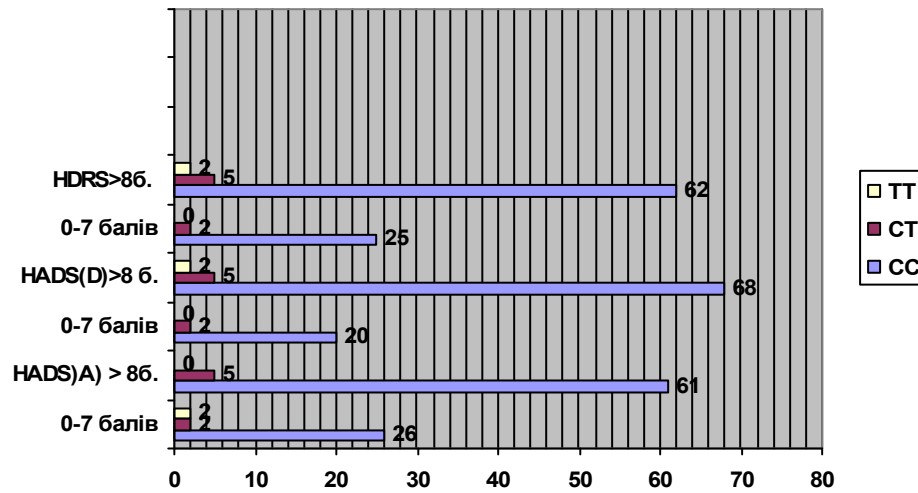


Рис. 5. Кореляція поліморфізмів гена P – глікопротеїн rs1128503 з депресивними та тривожними розладами в осіб із фармакорезистентною формою епілепсії

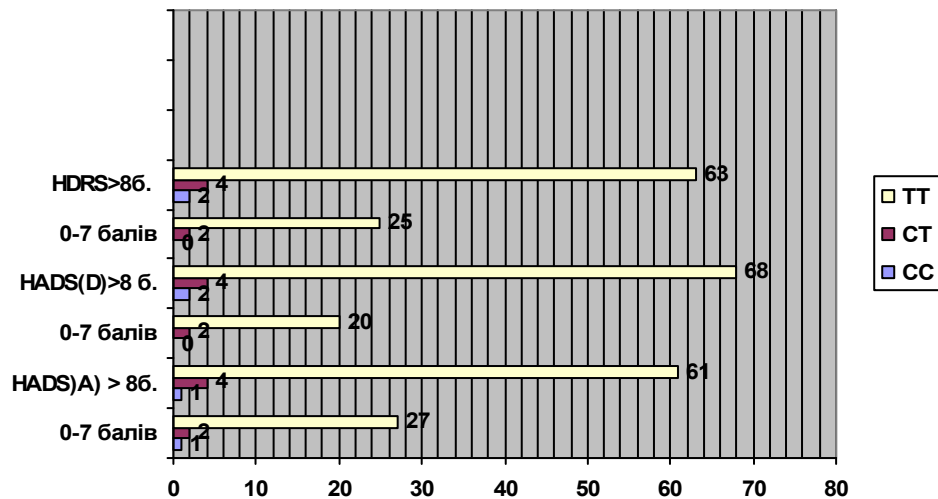


Рис. 6. Кореляція поліморфізмів гена SCN1A rs3812718 з депресивними та тривожними розладами в осіб із фармакорезистентною епілепсією

ладами може свідчити про фармакорезистентну епілепсію в даного пацієнта.

Аналізуючи дані проведеного дослідження, потрібно відмітити, що тривожні розлади частіше трапляються в осіб із фармакорезистентною формою епілепсії в 68,75 %, тоді як у пацієнтів із добре контрольованою формою епілепсії – тільки у 32,8 %. Депресивний синдром, як за результатами тестування за шкалою Гамільтона, так із шкалою HADS, також частіше виявляється в осіб із фармакорезистентною формою епілепсії (HADS-68,75 %, HDRS – 71,2 %), ніж у пацієнтів із добре контрольованою формою епілепсії(HADS – 45,1 %, HDRS-41,2 %). Осіб із великим депресивним епізодом, згідно з результатами тестування за шкалою Гамільтона, серед пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії майже у два з половиною рази більше (38,5 %), ніж серед пацієнтів із добре контрольованою формою епілепсії (15,1 %).

Висновок

Згідно з даними статистичної обробки виявлено достовірні кореляції між поліморфізмами CC генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503, поліморфізмом TT гена SCN1A rs3812718 та депресивною і тривожною симптоматикою тільки в групі пацієнтів із фармакорезистентною формою епілепсії.

Тому, на основі проведеного дослідження можна стверджувати, що комбінація поліморфізмів CC генів P – глікопротеїн rs1045642, P – глікопротеїн rs1128503 і TT поліморфізму гена SCN1A rs3812718 з депресивним та тривожним розладом у конкретного хворого може слугувати критеріями неефективності використання антиконвульсантів у даному випадку. Ці критерії потрібно обов'язково враховувати для максимально швидкого визначення фармакорезистентності в пацієнта та вчасного (до розвитку епілептогенезу) вибору адекватної (у тому числі хірургічної) тактики лікування.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі є можливість встановити необхідність використання антидепресантів у дебюті лікування хворих на епілепсію, залежно від фармакогенетичних критеріїв генів, що кодують механізми дії ПЕП.

Література

1. Андрианова Е. Руководство по диагностике и терапии эпилепсии / Е. Андрианова // НейроNEWS. – 2011. – № 5/3. – С. 58-62.
2. Литовченко Т.А. Резистентные эпилепсии: причины и методы лечения / Т.А. Литовченко // НейроNEWS. – 2010. – № 6 (25). – С. 21-28.
3. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А.Б. Смулевич. – М.: МИА, 2003. – 425с.

КОРРЕЛЯЦИИ ФАРАМАКОГЕНЕТИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ У БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ

В.И. Смоланка, М.М. Орос, Н.В. Софилканич

Резюме. По результатам статистической обработки данных исследования выявлено достоверные корреляции между полиморфизмом СС генов P – гликопротеин rs1045642, P – гликопротеин rs1128503, полиморфизмом ТТ гена SCN1A rs3812718 и депрессивной и тревожной симптоматикой, только в группе пациентов с фармакорезистентной формой эпилепсии.

Поэтому, на основе проведенного исследования можно утверждать, что комбинация полиморфизмов СС генов P – гликопротеин rs1045642, P – гликопротеин rs1128503 и ТТ полиморфизма гена SCN1A rs3812718 с депрессивным и тревожным расстройством у конкретного больного может служить критериями неэффективности использования антиконвульсантов в данном случае. Эти критерии нужно обязательно учитывать для максимально быстрого определения фармакорезистентности у пациента и своевременного (до развития эпилептогенеза) выбора адекватной (в том числе хирургической) тактики лечения.

Ключевые слова: эпилепсия, фармакорезистентность, фармакогенетика, депрессия.

CORRELATIONS OF PHARMACOGENETIC SPECIFIC CHARACTERISTICS AND ANXIETY-DEPRESSIVE SYMPTOMS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

V.I. Smolanka, M.M. Oros, N.V. Sofilkanych

Abstract. According to the results of statistical processing of the experimental data reliable correlations between SS polymorphism of the P gene – glycoprotein rs1045642, P – glycoprotein rs1128503, TT polymorphism of gene SCN1A rs3812718 and depressive as well as anxiety symptoms, only in the group of patients with the pharmacoresistant form of epilepsy have been revealed. Therefore, on the basis of a study carried out by the authors one can assert that a combination of polymorphism SS of genes P – glycoprotein rs1045642, P – glycoprotein rs1128503 and TT polymorphism of gene SCN1A rs3812718 with a depressive and anxiety disorder in a particular patient may serve as criteria of the inefficiency of using anticonvulsants in this particular case. These criteria must be taken into account without fail for a maximally rapid evaluation of pharmacoresistance in a patient and a timely (prior to the development of epileptogenesis) choice of an adequate (including a surgical one) therapeutic approach.

Key words: epilepsy, pharmacoresistance, pharmacogenetics, depression.

National University (Uzhgorod)

Рецензент – доц. Н.С.Карвацька

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 1 (61). – P. 68-72

Надійшла до редакції 20.12.2011 року