

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2021.— № 2.— С. 15—18.

Нейроендокринні аспекти формування депресивного розладу у підлітків



Е. А. Михайлова, Ю. В. Волкова, Д. А. Мітельов,
Т. М. Матковська

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

Мета роботи — вивчити рівень серотоніну, мелатоніну та кортизолу у підлітків із депресивними і тривожно-депресивними розладами поведінки.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на базі відділення психіатрії Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України. Обстежено 140 пацієнтів (68 хлопчиків і 72 дівчаток) віком 12–17 років з депресивними розладами поведінки та 128 (72 хлопчиків і 56 дівчаток) аналогічного віку — з тривожно-депресивними розладами. Застосовували клініко-психопатологічний, патопсихологічні, нейрогормональний і статистичний методи дослідження.

Результати та обговорення. Встановлено, що клінічні варіанти депресії у дітей у період статевого дозрівання мають гендерно-вікові відмінності. Маніфестація першого епізоду депресії в ранньому шкільному віці, особливо в препубертаті, є предиктором депресії на наступних етапах статевого дозрівання. Депресивні симптоми у підлітків асоційовані з інтерналізацією та екстерналізацією клінічних виявів. Доведено, що формування депресивного розладу у дітей у період статевого дозрівання запущається розвитком низки нейробіологічних порушень: підвищенням рівня кортизолу, дизрегуляцією нейробіологічних систем, відповідальних за розвиток афективної патології (серотонін, мелатонін), соматоневрологічною ослабленістю.

Висновки. Отримані дані свідчать про дизрегуляцію нейрогормонального обміну у пацієнтів із депресивним розладом і тривожно-депресивними розладами поведінки. Низький рівень екскреції та порушення ритму продукції мелатоніну може призвести до десинхронізації та дезадаптації дитини. Характер змін залежить від нозології та має гендерні особливості. Встановлено, що незалежно від нозологічної форми депресивного розладу у більшості підлітків психічні розлади супроводжуються підвищеним вмістом серотоніну, а у пацієнтів з депресивним розладом поведінки — також зниженою екскрецією мелатоніну.

Ключові слова: депресія, депресивний розлад поведінки, тривожно-депресивний розлад, мелатонін, серотонін, кортизол, підлітки.

Аналіз стану здоров'я дітей та підлітків в Україні за останнє десятиріччя свідчить про зростання їх патологічної ураженості, в структурі якої одне із провідних місць посідають психічні розлади та розлади поведінки. Існуюча система медико-психологічної та соціальної допомоги не враховує рішення низки проблем, які є значущими у формуванні порушень психічного здоров'я та девіантної поведінки у дітей. Діти шкільного віку

із депресивними розладами демонструють поступове зростання психопатології афективного регістру і тяжкості поведінкових девіацій з часом. Тяжкість депресивної симптоматики у підлітків поступово зростає за рахунок деструктивної поведінки.

Нині особливу увагу приділяють вивченню нейроендокринних механізмів виникнення, перебігу та прогресування депресивних розладів [1].

Стаття надійшла до редакції 10 травня 2021 р.

Михайлова Емілія Аурелівна, д. мед. н., зав. відділення психіатрії
61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. Тел. (0572) 62-41-47
E-mail: emiliam2013@ukr.net

Серед них провідне місце посідають механізми, пов'язані з дисфункцією моноамінергічної системи, зокрема з порушенням серотонінергічної активності [2] та дисбалансом синтезу мелатоніну [3]. Оскільки мелатонін володіє унікальними адаптивними можливостями, кількісні та якісні порушення ритму його продукції можуть призводити до десинхронозу і дезадаптації організму підлітка в умовах зміни довкілля та виникнення патології [3, 5, 6]. Відомо, що важливим механізмом розвитку психічних розладів є гіперактивація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі внаслідок дії стресу на організм, що супроводжується підвищенням концентрації кортизолу в крові [7, 8].

Мета роботи — вивчити рівень серотоніну, мелатоніну та кортизолу у підлітків із депресивними і тривожно-депресивними розладами поведінки.

Матеріали та методи

Обстежено 140 пацієнтів (68 хлопчиків і 72 дівчаток) віком 12–17 років з депресивними розладами поведінки та 128 (72 хлопчиків і 56 дівчаток) аналогічного віку — з тривожно-депресивними розладами.

Застосовували клініко-психопатологічний, патофизиологічний (опитувальник CDRS-R - шкала оцінки депресії у дітей віком від 6 до 18 років, тест Люшера, Колумбійська суїцидальна шкала, тест Б. Д. Менделевича для визначення рівня невротичного стану, тест Спілбергера для оцінки ситуативної та особистісної тривожності), нейрогормональний (визначення рівня серотоніну в цільній крові, добової екскреції мелатоніну, кортизолу у сироватці крові) методи дослідження.

Рівень екскреції мелатоніну з добовою сечею та концентрацію серотоніну в цільній крові визначали флуориметричним методом (за В. І. Кулінським і Л. С. Костюковською), концентрацію кортизолу в сироватці крові — методом імуноферментного аналізу. Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин отримано у лабораторіях Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України при обстеженні здорових школярів м. Харкова.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою програми «Statgraphics Plus 5.1» з використанням непараметричного методу Вілкоксона-Манна-Уїтні (U-критерій) та кутового перетворення Фішера (ϕ). Критичний рівень значущості приймали $< 0,05$.

Результати та обговорення

Установлено, що клінічні варіанти депресії у дітей у період статевого дозрівання мають гендерно-вікові відмінності: в препубертаті переважають поведінковий, тривожний, фобічний, у ран-

ньому пубертаті — тривожний, поведінковий, соматичний, дисморфофобічний, у власне пубертаті — тривожний, апатичний і поведінковий.

Виявлено, що маніфестація першого епізоду депресії в ранньому шкільному віці, особливо в препубертаті, є предиктором депресії на наступних етапах статевого дозрівання з формуванням психопатології високого рівня реєстра з акцентом на «класичному» депресивному симптомокомплексі. Наявність двох або трьох епізодів депресії у минулому формує ризик розвитку тривожного і поведінкового варіанта депресивного розладу у дітей у ранньому пубертаті та власне пубертаті.

Депресивні симптоми у підлітків асоційовані з інтерналізацією та екстерналізацією клінічних виявів. У дітей віком 12–14 років спостерігали перебіг депресії із збільшенням частки соматичних і когнітивних симптомів із тенденцією до інтерналізації виявів розладу. Для осіб чоловічої статі характернішою є тенденція до екстерналізації клінічних симптомів депресії з вираженими афективними порушеннями, дратівливістю та імпульсивністю.

Показники рівня невротичного стану (за даними шкали Б. Д. Менделевича) у підлітків з депресивним і депресивно-тривожними розладами поведінки мали аналогічний профіль: високі значення шкал, які відповідають рівню хвороби ($> -12,8$ балів), — депресії, тривоги, obsесивно-фобічних і вегетативних порушень. Установлено, що незалежно від клінічного варіанта депресивного розладу показник зниження психічної активності, пов'язаний із тривогою, має прямо пропорційний зв'язок з інтегральним показником стресу (тест Люшера) ($r = 0,656$ та $r = 0,744$ відповідно). Важливе значення для розвитку як депресивного розладу поведінки, так і депресивно-тривожного, у підлітків мають психотравматичні чинники (100 %). Рівень особистісної тривожності у підлітків як з депресивним розладом поведінки, так і з тривожно-депресивними розладами, прямо пропорційно залежав від рівня агресії та автоагресії ($r = 0,804$ та $r = 0,646$ відповідно).

Доведено, що формування депресивного розладу у дітей у період статевого дозрівання запускається розвитком низки нейробіологічних порушень — підвищенням рівня кортизолу, дизрегуляцією нейробіологічних систем, відповідальних за розвиток афективної патології (серотонін, мелатонін), соматоневрологічною ослабленістю.

Установлено, що середні значення рівня досліджуваних гормонів суттєво відрізнялися у підлітків з різними нозологіями. Значно вищу концентрацію кортизолу виявлено у підлітків з тривожно-депресивними розладами порівняно з пацієнтами з депресивними розладами поведінки ($(515,42 \pm 69,94)$ і $(369,4 \pm 17,3)$ нмоль/л відповідно, $p_n < 0,04$). Рівень серотоніну в групі підлітків з тривожно-депресивними розладами був нижчим

((0,547 ± 0,05) і (0,71 ± 0,05) мкмоль/л, $p_u < 0,02$). Значної різниці за екскрецією мелатоніну між пацієнтами з різною нозологічною формою депресивного розладу не виявлено ((34,2 ± 3,6) нмоль/добу при депресивному розладі поведінки та (40,36 ± 2,98) нмоль/добу при тривожно-депресивному розладі, $p_u < 0,09$).

Детальний аналіз отриманих даних дав змогу встановити, що більш ніж у половини (56,8 %) пацієнтів з депресивними розладами поведінки був підвищений рівень серотоніну, а у третини (35,8 %) — низький. Зниження рівня серотоніну у третини обстежених пацієнтів може бути пов'язане з виснаженням запасів серотоніну внаслідок участі у біохімічних реакціях, зменшенням його синтезу в умовах порушення метаболічних процесів, зниженням функціонування регуляторних структур головного мозку. У підлітків з депресивно-тривожними розладами спостерігали аналогічну картину: високий вміст серотоніну реєстрували вдвічі частіше, ніж низький (53,1 і 22,4 %, $p_\phi < 0,05$). Підвищення рівня серотоніну можливе внаслідок збільшення проникності гематоенцефалічного бар'єра для триптофану та стимуляції синтезу серотоніну для його участі насамперед в адаптаційно-приспосувальних реакціях.

У більшості обстежених пацієнтів з депресивними розладами поведінки (78,9 %) виявлено низький рівень екскреції мелатоніну, що підтверджує його участь у формуванні та прогресуванні афективного захворювання в підлітковому віці. Серед пацієнтів з тривожно-депресивними розладами знижений рівень мелатоніну в 3,5 рази частіше реєстрували у хлопчиків порівняно з дівчатками (у 81,3 та 23,3 %, $p_\phi < 0,01$).

Виявлено деякі статеві особливості коливань вмісту моноамінів. Так, у хлопчиків з депресивно-тривожними розладами зафіксовано нижчий рівень серотоніну порівняно з однолітками з депресивними розладами поведінки ((0,444 ± 0,090) і (0,746 ± 0,070) мкмоль/л, $p_u < 0,01$). У дівчаток інтенсивнішу екскрецію мелатоніну спостерігали за наявності тривожної складової депресивного регістру психопатології ((45,56 ± 3,69) нмоль/добу і (32,5 ± 4,9) нмоль/добу у пацієнток з депресивними розладами поведінки, $p_u < 0,01$), тоді як у

хлопчиків вищі середні значення рівня мелатоніну зареєстровано при депресивному розладі поведінки ((35,7 ± 5,3) нмоль/добу і (20,65 ± 4,28) нмоль/добу у хлопчиків з депресивно-тривожними розладами, $p_u < 0,04$).

Відомо, що зростання концентрації кортизолу спричиняє зниження активності серотонінергічної системи. Це спостерігали у підлітків з тривожно-депресивними розладами: на тлі більшої концентрації кортизолу (порівняно з показником при депресивному розладі поведінки) відзначено зниження рівня серотоніну в загальній вибірці за рахунок зменшення його вмісту у хлопчиків. Обмеження синтезу серотоніну призводить до зменшення у них екскреції мелатоніну. У хлопчиків з депресивними розладами поведінки виявлено зворотну залежність: підвищений рівень серотоніну, з одного боку, пригнічує зростання концентрації кортизолу, а з іншого — є основою для підвищення рівня екскреції мелатоніну.

Висновки

Отримані дані свідчать про дизрегуляцію нейрогормонального обміну у пацієнтів із депресивним і депресивно-тривожними розладами поведінки.

Низький рівень екскреції та порушення ритму продукції мелатоніну може призвести до десинхронозу і дезадаптації дитини в умовах хвороби. Характер змін залежить від нозології та має гендерні особливості. Встановлено, що незалежно від нозологічної форми депресивного розладу у більшості підлітків психічні розлади супроводжуються підвищеним вмістом серотоніну, а у пацієнтів з депресивним розладом поведінки — також зниженою екскрецією мелатоніну (у 79 %), що свідчить про вираженість психопатології депресивного регістру.

Серед підлітків з депресивно-тривожними розладами зниження рівня мелатоніну частіше спостерігали у хлопчиків (81 %), що вказує на несприятливий тип перебігу і прогноз захворювання.

При формуванні стратегії терапевтичного втручання у підлітків з депресивними розладами слід урахувувати особливості нейрогормонального стану.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Е. А. Михайлова, Ю. В. Волкова; збір матеріалу — Ю. В. Волкова, Д. А. Мітельов, Т. М. Матковська; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних — Д. А. Мітельов, Т. М. Матковська; написання тексту — Е. А. Михайлова, Ю. В. Волкова; редактування тексту — Д. А. Мітельов.

ЛІТЕРАТУРА

1. Романов Д. В., Петелин Д. С., Воель Б. А. Депрессии в неврологической практике // Медицинский совет. — 2018. — № 1. — С. 38–45.
2. Гаврилов В. Е. и др. Агонисты 5-HT_{1A}-рецепторов в лечении тревожных и депрессивных расстройств // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. — 2020. — № 2. — С. 27–31.
3. Котова О. В. Роль мелатонина в лечении депрессии // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2011. — С. 85–88.
4. Mondelli V. The effect of stress and its biological mediators on the onset and clinical outcome of psychosis // Eur. Arch. Psychiatry clinical neurosci. — 2013. — Vol. 263. — P. 7.
5. Маракушин Д. І. Вміст серотоніну та його попередника — триптофану у головному мозку щурів за тривалого впливу окситетильованих нонілфенолів та їхніх похідних // Довкілля та здоров'я. — 2015. — № 1. — С. 13–15.
6. Strous R. D. et al. Increased circulatory dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate in first-episode schizophrenia: relationship to gender, aggression and symptomatology // Schizophr. Res. — 2004. — Vol. 1, N 71. — P. 427–434.
7. Арушанян Э. Б. Хронобиологический подход к пониманию природы психической депрессии и антидепрессивного эффекта веществ. — СПб., 2009. — С. 38–44.
8. Арушанян Э. Б. Хронобиология депрессии: роль супрахиазматических ядер гипоталамуса и часовых генов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2011. — № 5. — С. 96–101.

Нейроэндокринные аспекты формирования депрессивных расстройств у подростков

Э. А. Михайлова, Ю. В. Волкова, Д. А. Мителёв, Т. Н. Матковская
ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучить уровень серотонина, мелатонина и кортизола у подростков с депрессивными и тревожно-депрессивными расстройствами поведения.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе отделения психиатрии Института охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины. Обследованы 140 пациентов (68 мальчиков и 72 девочки) в возрасте 12–17 лет с депрессивными расстройствами поведения и 128 (72 мальчика и 56 девочек) аналогичного возраста — с тревожно-депрессивными расстройствами. Применяли клинико-психопатологический, патопсихологические, нейрогормональный и статистический методы исследования.

Результаты и обсуждение. Установлено, что клинические варианты депрессии у детей в период полового созревания имеют гендерно-возрастные различия. Манифестация первого эпизода депрессии в раннем школьном возрасте, особенно в препубертате, является предиктором депрессии на следующих этапах полового созревания. Депрессивные симптомы у подростков ассоциированы с интернализацией и экстернализацией клинических проявлений. Доказано, что формирование депрессивного расстройства у детей в период полового созревания запускается развитием ряда нейробиологических нарушений: повышением уровня кортизола, дисрегуляцией нейробиологических систем, ответственных за развитие аффективной патологии (серотонин, мелатонин), соматоневрологической ослабленностью.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о дисрегуляции нейрогормонального обмена у пациентов с депрессивным расстройством и тревожно-депрессивными расстройствами поведения. Низкий уровень экскреции и нарушение ритма продукции мелатонина может привести к десинхронизации и дезадаптации ребенка. Характер изменений зависит от нозологии и имеет гендерные особенности. Установлено, что независимо от нозологической формы депрессивного расстройства у большинства подростков психические расстройства сопровождаются повышенным содержанием серотонина, а у пациентов с депрессивным расстройством поведения — также сниженной экскрецией мелатонина.

Ключевые слова: депрессия, депрессивное расстройство поведения, тревожно-депрессивное расстройство, мелатонин, серотонин, кортизол, подростки.

Neuroendocrine aspects of formation depressive disorder in adolescents

Е. А. Mykhailova, Yu. V. Volkova, D. A. Mitelov, T. M. Matkovska
SI «Institute of Health Care of Children and Adolescents of NAMS of Ukraine»

Objective — to study levels of serotonin, melatonin and cortisol in adolescents with depressive and depressive anxiety behavioral disorders.

Materials and methods. Research was conducted on the basis of the Psychiatry Department of SI “HCCA NAMN of Ukraine”. Examinations involved 140 patients with depressive disorders and 128 patients with depressive anxiety disorders. The following investigational methods were used: clinical and psychopathological, pathopsychological, neurohormonal and statistical.

Results. It has been established that clinical variants of depression in children in the period of puberty have gender- and age-related differences. The manifestation of the first depression episode in early school age, and especially in the prepuberty, is a predictor of depression at subsequent puberty stages. Depressive symptoms in adolescents were associated with internalization and externalization of clinical manifestations. It has been proved that the course of a depressive disorder in children during puberty is launched by the development of a number of neurobiological disorders — an increase in the level of cortisol, the dysregulation of neurobiological systems responsible for the development of affective pathology (serotonin, melatonin), somatic and neurological weakness.

Conclusions. The obtained data suggest the dysregulation of neurohormonal exchange in patients with depressive and depressive anxiety behavioral disorders. The low excretion level of melatonin and rhythm violations in its production can result in the desynchronization and maladjustment of a child. The nature of changes depends on the nosology and has gender specificities. It has been established that regardless of the nosological form of a depressive disorder, mental disorders in the most of adolescents are accompanied by the increased serotonin levels, and in the group of patients with depressive disorder of behavior with the reduced melatonin excretion as well.

Keywords: depression, depressive disorder of behavior, depressive anxiety disorder, melatonin, serotonin, cortisol, adolescents.