

Мелатонін і депресія в дітей у віковому аспекті



Т.Ю. Проскуріна, Е.А. Михайлова,
Н.Є. Решетовська

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

Мета роботи — вивчити рівень мелатоніну в підлітків із депресією на різних етапах статевого дозрівання.

Матеріали та методи. У 94 підлітків із депресивними розладами досліджено феноменологію синдромокомплексів афективної патології і показники рівня мелатоніну у віковому й гендерному аспектах. Вміст мелатоніну визначали методом Друєкса в модифікації Г.В. Зубкова. Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин отримані в лабораторіях ДУ «ІОЗДП НАМН» під час обстеження здорових школярів м. Харкова.

Результати та обговорення. У підлітків у період статевого дозрівання депресивні розлади мають деякі клінічні особливості й варіанти перебігу: у препубертатному віці — поведінковий, тривожний, фобічний варіанти депресії, рідше астеничний і соматичний клінічні типи; у ранньому пубертаті — тривожний, поведінковий, дисморфобічний варіанти; у власне пубертаті — тривожний, апатичний, поведінковий. У міру збільшення віку наростає ризик формування апатичного варіанта депресії як у хлопців, так і в дівчат; формування дисморфобічного варіанта в дівчат у ранньому пубертаті і зменшення питомої ваги фобічного варіанта. У ранньому пубертаті клінічна картина депресії менш структурована, симптоматика депресії маскується виявами негативної стадії підліткового пубертатного кризу. Депресивні розлади, що виникають у власне пубертаті, незважаючи на поліморфізм психопатології, мають усі типові компоненти депресивної тріади, причому в цілому спостерігається значна вираженість ідеаторного компонента порівняно з моторним і афективним компонентами. Визначено різноспрямовану векторність показників рівня мелатоніну в підлітків із депресією залежно від статі й віку, що суттєво для формування програм медико-терапевтичного втручання.

Висновки. Доведено існування зниженого вмісту мелатоніну у підлітків у препубертаті, у ранньому й у власне пубертаті (37,5, 42,9 і 31,0 % відповідно), що свідчить про його участь у формуванні депресивного розладу й демонструє його стримувальний, гальмівний характер щодо емоційних та поведінкових розладів. Вірогідно частіше у препубертаті низький рівень мелатоніну превалював у дівчат, ніж у хлопців (80,0 і 20,0 % відповідно; $p < 0,001$), таку ж закономірність простежено і в дівчат-підлітків у власне пубертаті (80,7 і 19,3 % відповідно; $p < 0,001$).

Ключові слова: депресивний розлад, підлітки, мелатонін, етапи статевого дозрівання.

Одна з важливих ділянок досліджень у межах проблеми афективних розладів — психонейроендокринологія. У центрі уваги в цій галузі багато років залишається гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система (ГНС). Щодо ГНС порушення в гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній, гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній та інших системах багато дослідників вважають вторинними [1–7]. Нині найадекватніший підхід до вивчення біологічних механізмів виникнення й перебігу афективних розладів — функціонально-системний [6], тобто не вивчення порушення секреції окре-

мих нейромедіаторів, гормонів та інших біологічно активних речовин, а оцінка дисфункції певних функціональних систем. Так, під час розгляду ролі ГНС у патогенезі депресії беруть до уваги функцію всієї системи адаптації та реакції на стрес із урахуванням функціональних наслідків [8–10].

Останніми десятиліттями тривали численні дослідження, в яких виявлено порушення секреції епіфізарного мелатоніну при депресії [11–14]. У пацієнтів із депресією встановлено зниження вмісту мелатоніну у плазмі крові вночі з відповідним зниженням екскреції його метаболітів [9, 10, 13].

Стаття надійшла до редакції 6 листопада 2015 р.

Проскуріна Тетяна Юріївна, д. мед. н., завідувач відділення психіатрії
61153, м. Харків, просп. 50-річчя ВЛКСМ, 52-А
Тел. (0572) 62-41-42

Деякі дослідники вважають, що низький рівень мелатоніну в пацієнтів із депресією, будучи ознакою зниження рівня норадреналіну й серотоніну в головному мозку, може бути використаний як маркер балансу цих нейромедіаторів на мозковому рівні [10]. У результаті інтенсивного вивчення секреції мелатоніну при афективних розладах виникла концепція «синдрому низького мелатоніну» [13–14]. Але пізніші дослідження показали, що порушення продукції мелатоніну на тлі депресії складніші, ніж просто його дефіцит; більше того, кількість праць, у яких було констатовано підвищення рівня мелатоніну при депресії, також виявилось значним. R. Rubin і співавт. виявили, що як у чоловіків, так і в жінок з діагнозом «великий депресивний розлад» нічна секреція мелатоніну була значно вищою порівняно зі здоровими [13]. При цьому автори не виявили зв'язку між рівнем мелатоніну й вираженістю депресії. У дослідженні A. Szymanska та співавт. встановлено, що в пацієнтів із депресією підвищені як денний, так і нічний вміст мелатоніну [15]. Дані щодо варіабельності рівня мелатоніну досить суперечливі і, на думку деяких авторів, можуть бути пояснені існуванням біохімічно різних типів депресії [1, 14]. Оскільки зниження або підвищення рівня мелатоніну відбувається паралельно зі змінами рівня серотоніну, це може вказувати на два біохімічних типи депресії: перший — із низьким рівнем лише дофаміну, другий — зі зниженим рівнем дофаміну й серотоніну [13, 14–18]. Останній тип тяжчий, і пацієнти із таким типом депресії мають значно більший суїцидальний ризик, ніж пацієнти з депресією першого типу. Автори наголошують, що ідентифікація цих типів депресії дуже важлива для диференційованої фармакотерапії. Є підстави передбачати, що в загальній популяції пацієнтів із депресією існує підгрупа пацієнтів із генералізованим дефектом ендокринної сфери, центральне порушення в якому, мабуть, — дисфункція ГГНС [2, 7, 8]. Порушення функції епіфіза в цьому випадку вторинні, хоч не можна відкидати можливість існування пацієнтів з афективними розладами, зумовленими первинними порушеннями епіфізарних функцій. Іншим поясненням суперечності даних про секрецію мелатоніну в пацієнтів із депресією може бути те, що при цьому розладі змінюється не так амплітуда секреції мелатоніну, як добовий ритм цієї секреції. Аналізу ритму секреції мелатоніну при депресії також присвячено чимало досліджень. У низці праць показано, що у хворих із депресією і з типовою для таких випадків відсутністю реакції на дексаметазоновий тест спостерігалася тенденція до значно більш раннього піку секреції мелатоніну порівняно з пацієнтами з нормальною реакцією на вказаний тест та зі здоровими людьми [11]. Зсув фази секреції мелатоніну — характерна особливість пацієнтів із депресією, але спрямованість цього зсуву може бути різною.

У дослідженні J. Arendt [10] виявлено тенденцію до затримки піку секреції мелатоніну в пацієнтів із депресією (максимальна концентрація мелатоніну припадала на час від 3 до 5 годин ночі, тоді як у здорових випробовуваних пік концентрації мелатоніну спостерігався о 2 годині ночі). У цій роботі також показано, що в пацієнтів із депресією секреція мелатоніну починається раніше, ніж у здорових осіб, випробовуваних у цих же умовах. Узагальнюючи результати проведених досліджень, варто стверджувати, що один з основних шляхів участі мелатоніну у виникненні й перебігу депресії — його роль у внутрішній десинхронізації біоритмів організму. У дітей з депресивними розладами характер продукції мелатоніну практично не вивчений.

Мета роботи — вивчити рівень мелатоніну в дітей із депресією на різних етапах статевого дозрівання.

Матеріали та методи

У 94 підлітків (24 пацієнти у препубертаті, 28 — у ранньому пубертаті, 42 — у власне пубертаті) із депресивними розладами досліджено феноменологію синдромокомплексів афективної патології і показники рівня мелатоніну у віковому й гендерному аспектах. З метою поглиблення вивчення патогенетичних механізмів формування депресії в підлітків досліджено особливості екскреції гормона епіфіза — мелатоніну. Вміст мелатоніну в добовій сечі визначали методом Друєкса в модифікації Г.В. Зубкова. Нормативні показники гормонів і біологічно активних речовин отримані в лабораторіях ДУ «ІОЗДП НАМН» під час обстеження здорових школярів м. Харкова.

Результати та обговорення

Клінічні варіанти депресії в дітей у період статевого дозрівання мають низку вікових та гендерних особливостей. У препубертаті виявлено поведінковий, тривожний, фобічний варіанти депресії, рідше астенічний і соматичний клінічні типи. У ранньому пубертаті — тривожний, поведінковий, соматичний, дисморфобічний варіанти. У власне пубертаті — тривожний, апатичний, поведінковий.

У міру збільшення віку наростає ризик формування апатичного варіанта рекурентної депресії як у хлопців, так і в дівчат; формування дисморфобічного варіанта в дівчат у ранньому пубертаті і зменшення питомої ваги фобічного варіанта. У ранньому пубертаті клінічна картина депресій більш структурована, симптоматика депресії маскується виявами негативної стадії підліткового пубертатного кризу. Депресивні розлади, що виникають у власне пубертаті, незважаючи на поліморфізм психопатології, мають усі типові компоненти депресивної тріади, причому в цілому спостеріга-

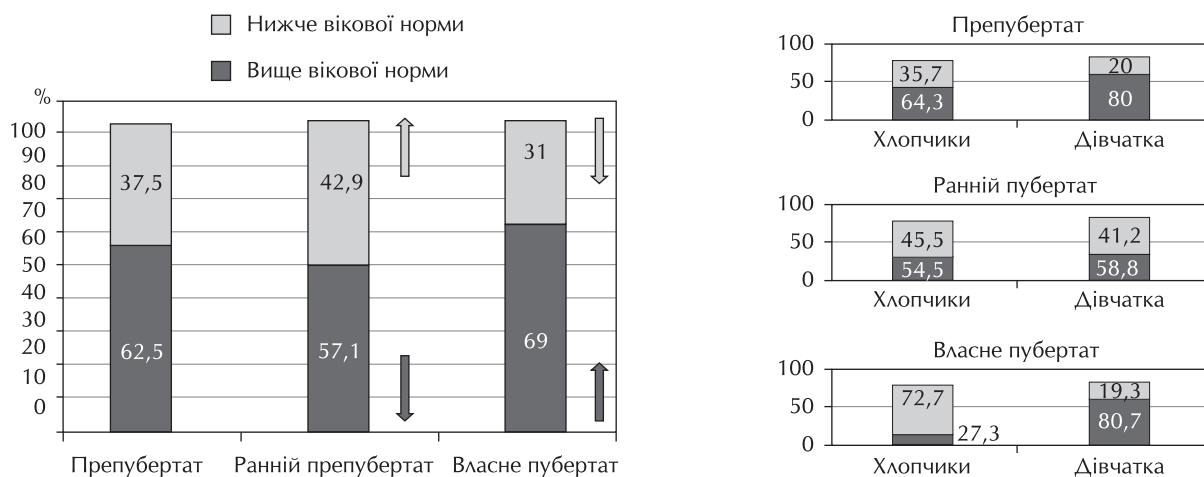


Рисунок. Рівень мелатоніну в підлітків із депресією залежно від етапу статевого дозрівання і статі

ється значна вираженість ідеаторного компонента порівняно з моторним і афективним компонентами.

На рисунку представлено дані щодо варіабельності рівня мелатоніну в підлітків у віковому й гендерному аспектах.

Дітей у ранньому пубертаті з високим рівнем мелатоніну було вірогідно більше, ніж із низьким (62,5 та 37,5 % відповідно), незалежно від статі. У хлопців і дівчат цього віку зберігалася таке ж саме співвідношення (64,3 і 35,7 %; 80,0 і 20,0 % відповідно).

Тенденція щодо превалювання вищих за вікову норму значень мелатоніну поширювалася на пацієнтів у ранньому пубертаті в цілому, а також зберігалася у хлопців та дівчат, але з різним діапазоном розбіжностей (57,1 і 42,9 % у цілому, 54,5 і 45,5 % у хлопців, 58,8 і 41,2 % у дівчат відповідно).

Загалом по групі пацієнтів власне пубертатного віку відзначалося вірогідне превалювання вищих над нижчими за вікову норму значень рівня мелатоніну (69,0 і 31,0 % відповідно), але серед хлопців цієї групи було зафіксовано превалювання низьких значень (27,3 і 72,7 % відповідно). У дівчат із високою вірогідністю розбіжностей відмічався вищий відсоток високого рівня вмісту мелатоніну (80,7 і 19,3 % відповідно).

Тенденція щодо превалювання вищих за вікову норму значень мелатоніну поширювалася на пацієнтів у ранньому пубертаті в цілому, а також зберігалася у хлопців та дівчат, але з різним діапазоном розбіжностей (57,1 і 42,9 %; 54,5 і 45,5 %; 58,8 і 41,2 % відповідно).

Під час аналізу клінічних особливостей перебігу депресивного розладу в трьох вікових групах було з'ясовано, що в дітей у ранньому пубертаті найпоширенішим був тривожний варіант депресії (37,5 %), рідше траплялися іпохондричний, поведінковий та фобічний (по 12,5 %), астеничний та апатичний (16,4 і 20,8 % відповідно), соматичний та дисморфофобічний з анорексією (по 4,2 % варіанти депресії).

У віковій групі раннього пубертату частота різних варіантів депресії не мала особливої переваги в бік будь-якої з них. Так, тривожний, апатичний, поведінковий варіанти діагностовано практично в рівній кількості — по 17,5 %. На даному етапі статевого дозрівання простежується тенденція до зменшення виявів тривоги в структурі депресивного розладу, тимчасом як поведінковий та апатичний варіанти стають поширенішими.

У групі власне пубертату привертало увагу те, що підлітків із фобічним та соматичним варіантами депресії не реєстрували, але вірогідно частіше, ніж у пацієнтів у ранньому пубертаті, відмічали поведінковий варіант депресії (30,9 %). Таку ж саме тенденцію спостерігали щодо дисморфофобічного з анорексією варіанта (21,4 %), який діагностували лише в дівчат.

У клінічній групі з поведінковим варіантом депресії рівень мелатоніну суттєво не відрізнявся у хлопців та дівчат і був представлений як високими, так і нижчими за вікову норму значеннями. Водночас у 77,8 % дівчат із дисморфофобічним з анорексією варіантом депресії реєстрували вищий за вікову норму рівень мелатоніну.

Отримані дані дають підстави вважати, що на етапах статевого дозрівання важливу діагностичну значущість мають «стартові» співвідношення низького і високого рівнів мелатоніну як таких, що визначатимуть специфіку афективного розладу. Крім того, можливо, визначеність діапазону відхилень мелатоніну від вікової норми відіграватиме провідну роль у зарахуванні показників до тих чи тих відрізків розбіжностей значень, значущих для діагностики депресії. Саме трансформації клінічної окресленості депресивних виявів, поширеність тривожності з поведінковими порушеннями та дисморфофобією з анорексією створюють підґрунтя для кола симптомів, подібних до паніки в її психологічній суті, що корелює із високим рівнем мелатоніну. Крім того, викликає зацікавленість і потребує подальшого вивчення тенденція щодо

превалювання рівня мелатоніну вище вікової норми в пацієнтів раннього пубертату, що, за даними літератури, скоріше відмічено у хворих із невротичними, які виникли на психопатичному фоні. Можливе пояснення цього — безперечна роль особової акцентуації (психастеничного типу) як певного ґрунту, на якому виникає депресивний розлад, або сучасний патоморфоз психічних розладів, їх патогенез та виникнення синдромів визначається саме тим, що серотонінергічна нейромедіаторна система належить до нейротрансмітерних систем, які активно функціонують, що забезпечує множинні фізіологічні ефекти та клінічні трансформації, а нейропротекторні ефекти мелатоніну при підвищенні його рівня можуть свідчити про позитивну динаміку перебігу депресії.

Висновки

1. Мелатонін відіграє роль у формуванні депресивних розладів у підлітків на етапах статевого

дозрівання. У підлітків у препубертаті, ранньому і у власне пубертаті виявлено знижений вміст мелатоніну (37,5, 42,9 і 31,0 % відповідно), що свідчить про його участь у формуванні депресивного розладу та демонструє його стримувальний, гальмівний характер щодо емоційних та поведінкових розладів.

2. У дівчат у препубертаті низький рівень мелатоніну превалював вірогідно частіше, ніж у хлопців (80,0 і 20,0 % відповідно; $p < 0,001$), таку ж закономірність простежено і в дівчат-підлітків у власне пубертаті (80,7 і 19,3 % відповідно; $p < 0,001$).

3. Виникнення синдромів клінічних варіантів депресії у підлітків не завжди відповідає концепції «низького мелатоніну». Превалювання високого рівня мелатоніну в підлітків незалежно від етапу статевого дозрівання вказує на тенденцію до соматизації депресивного розладу в підлітковому віці, що має значення для формування програм медико-терапевтичного втручання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Арушанян Э.Б. Эпифиз и депрессия // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1991. — Т. 91, № 6. — С. 108—112.
2. Арушанян Э.Б., Чудновский В.С. Депрессия и нарушения суточного ритма // Журн. невропатологии и психиатрии. — 1988. — Т. 88, № 4. — С. 126—131.
3. Белкин А.И., Лакуста В.И. Биологическая терапия психических заболеваний. — Кишинев: Штица, 1983. — 30 с.
4. Кочетков Я.А., Бельтикова К.В., Горобец Л.Н. Анаболическо-катаболический баланс при депрессии: влияние коаксила // Журн. невропатологии и психиатрии. — 2006. — Т. 106, № 10. — С. 47—52.
5. Кочетков Я.А. Депрессия и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система: новые стратегии изучения // Современные проблемы психиатрической эндокринологии. — М., 2004. — С. 161—175.
6. Подвигин С.Н. Клинико-экспериментальные исследования влияния эпифизарного гормона мелатонина на состояние высших психических функций больных с невротической депрессией и здоровых лиц. Новые направления в психиатрической эндокринологии. — М., 1999. — С. 86—90.
7. Проскурина Т.Ю. и др. Нейроэндокринный аспект невротических расстройств у детей // Укр. мед. альманах. — 2011. — Т. 14, № 4. — С. 90—93.
8. Проскурина Т.Ю., Михайлова Е.А. Клинико-нейрогормональный аспект депрессии у детей в возрастном аспекте // Эндокринная патология в возрастном аспекте: матер. науч.-практ. конф. с междунар. участ. — Х., 2012. — С. 72—73.
9. Судаков К.В. Функциональные системы организма. — М.: Медицина, 1987. — 205 с.
10. Arendt J. Melatonin: a new problem psychiatric investigation // Br. J. Psychiat. — 1989. — N 155. — P. 585—590.
11. Dinan T.G. Glucocorticoids and the genesis of depressive illness: a psychological model // Br. J. Psychiat. — 1994. — N 164. — P. 365—371.
12. Proskurina T. Mechanisms of the psychogenic depression formation in adolescents // Pan-Slavic Congress of Child Neurology (Bled, Slovenia). — 2012. — P. 61.
13. Rubin R.T., Heist E.K., McGeoy S.S. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. Serum melatonin measures in patients and matched control subjects // Arch. Gen. Psychiat. — 1992. — N 49. — P. 558—569.
14. Srinivasan V., Smits M., Spence V. Melatonin in mood disorders // World J. Biol. Psychiat. — 2006. — Vol. 7, N 3. — P. 138—152.
15. Szymanska A., Rabe-Jabtonska J., Karasek M. Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment // Neuroendocr. Tol. Lett. — 2001. — N 22. — P. 192—198.
16. Wetterberg L. Clinical importance of melatonin // Prog. Brain Res. — 1979. — N 52. — P. 539—547.
17. Wetterberg L. Melatonin and application // Reproduction Nutrition Development. — 1999. — N 39. — P. 367—382.
18. Wirz-Justice A., Graw P., Krauchi K. Morning or night-time melatonin is ineffective in seasonal affective disorder // J. Psychiat. Res. — 1990. — N 24. — P. 129—137.

Мелатонин и депрессия у детей в возрастном аспекте

Т.Ю. Проскурина, Э.А. Михайлова, Н.Е. Решетовская

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель работы — изучить уровень мелатонина у подростков с депрессией на разных этапах полового созревания.

Материалы и методы. У 94 подростков с депрессивными расстройствами исследована феноменология синдромокомплекса аффективной патологии и показатели уровня мелатонина в возрастном и гендерном аспектах. Содержание мелатонина определяли методом Друкса в модификации Г.В. Зубкова. Нормативные показатели гормонов и биологически активных веществ получены в лабораториях ГУ «ИОЗДП НАМН» при обследовании здоровых школьников г. Харькова.

Результаты и обсуждение. У подростков в период полового созревания депрессивные расстройства имеют некоторые клинические особенности и варианты течения: в препубертатном возрасте — поведенческий, тревожный, фобический варианты депрессии, реже астенический и соматический клинические типы; в раннем пубертате — тревожный, поведен-

ческий, дисморфофобический варианты; в собственно пубертате — тревожный, апатичный, поведенческий. По мере увеличения возраста нарастает риск формирования апатичного варианта депрессии как у юношей, так и у девушек; формирование дисморфофобического варианта у девушек в раннем пубертате и уменьшение удельного веса фобического варианта. В раннем пубертате клиническая картина депрессии менее структурирована, симптоматика депрессии маскируется проявлениями негативной стадии подросткового пубертатного криза. Депрессивные расстройства, возникающие в собственно пубертате, несмотря на полиморфизм психопатологии, имеют все типичные компоненты депрессивной триады, причем в целом наблюдается значительная выраженность идеаторного компонента по сравнению с моторным и аффективным компонентами. Определена разнонаправленная векторность показателей уровня мелатонина у подростков с депрессией в зависимости от пола и возраста, что имеет существенное значение для формирования программ медико-терапевтического вмешательства.

Выводы. Доказано существование пониженного содержания мелатонина у подростков в препубертате, в раннем и в собственно пубертате (37,5, 42,9 и 31,0 % соответственно), что свидетельствует о его участии в формировании депрессивного расстройства и демонстрирует его сдерживающий, тормозной характер относительно эмоциональных и поведенческих расстройств. Достоверно чаще в препубертате низкий уровень мелатонина превалировал у девушек, чем у юношей (80,0 и 20,0 % соответственно; $p < 0,001$), такая же закономерность прослеживается и у девушек-подростков в собственно пубертате (80,7 и 19,3 % соответственно; $p < 0,001$).

Ключевые слова: депрессивное расстройство, подростки, мелатонин, этапы полового созревания.

Melatonin and depression in children depending on age

T.Yu. Proskurina, E.A. Mykhailova, N.E. Reshetovska

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of the NAMS of Ukraine», Kharkiv

The aim — to study melatonin levels in various stages of puberty in adolescents with depression.

Materials and methods. Phenomenology of syndromocomplexes of the affective pathology and indicators of melatonin levels depending on age and gender have been studied in 94 adolescents with depressive disorders. Melatonin content was determined according to Druks method in modification of G.V. Zubkov. Regulatory indicators of hormones and bioactive substances were obtained in laboratories of the SI «IOZDP NAMS» during the examination of healthy schoolchildren of Kharkiv.

Results and discussion. Depressive disorders in adolescents in pubertal period have certain clinical features and variants of its course: in prepuberty — behavioral, anxious, and phobic variants of depression, less frequent — asthenic and somatic clinical types; in early puberty — anxious, behavioral, and dysmorphophobic variants; in the actual puberty — anxious, apathetic and behavioral. With age, the risk of the apathetic depression increases in both (boys and girls), and formation of dysmorphophobic variant in girls in early puberty and decreasing the frequency of phobic variant have been registered. In early puberty clinical picture of depression is less structured, symptoms of depression are masked by manifestations of the pubertal crisis negative stage. Depressive disorders, which occur in actual puberty, despite the polymorphism of psychopathology, have all typical components of the depressive triad with a significantly expression of ideatory component, compared to the motor and affective components. Multidirectional vectors of melatonin level, depending on gender and age, have been determined in adolescents with depression, which is essential for the formation of programs of medical and therapeutic intervention.

Conclusions. A decreased melatonin content have been proved in adolescents in prepuberty, early puberty, and actual puberty (37.5, 42.9 and 31.0 %, accordingly), suggesting about its involvement in formation of depressive disorders. This demonstrates its deterrent, inhibitory character regarding emotional and behavioral disorders. Melatonin low levels more often prevailed significantly in girls vs boys (80.0 and 20.0 %, accordingly; $p < 0.001$) in prepuberty, the same pattern is traced in adolescent girls in actual puberty (80.7 and 19.3 %, accordingly; $p < 0.001$).

Key words: depressive disorders, adolescents, melatonin, stages of puberty.