

ОБМІН КАТЕХОЛАМІНІВ ПРИ МАНІАКАЛЬНО-ДЕПРЕСИВНОМУ ПСИХОЗІ

Л. С. Ушеренко

*Відділ патології вищої нервової діяльності Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця АН УРСР, Київ*

Вивчення обміну катехоламінів (КА) при маніакально-депресивному психозі (МДП) має особливе значення у з'ясуванні його патогенезу, оскільки це захворювання у своїй соматичній симптоматиці характеризується переважанням тону симпатичної нервової системи, а в психопатологічній картині — приматом афективних розладів.

Літературні дані вказують на різкі зміни в екскреції адреналіну (А) і норадреналіну (НА) у МДП хворих [1, 4, 9, 13—15], проте уявлення про обмін КА при цьому захворюванні ще не склались.

Беручи до уваги, що показники екскреції ДОФА і дофаміну (ДА), як попередників А і НА, можуть відбивати наявність резервів, необхідних для синтезу КА, а показники екскреції ванілил-мигдальної кислоти (ВМК) як одного з основних кінцевих продуктів метаболізму можуть відбивати інтенсивність їх розпаду, ми вважали необхідним для вивчення обміну КА у хворих на МДП дослідити не тільки вміст А і НА, а й їх попередників і ВМК.

Усі згадані показники досліджували у тій самій порції добової сечі, причому у кожного хворого багаторазово в динаміці захворювання у різних клінічних станах, а також у періоди ремісії.

Всього обслідувано 93 хворих на МДП, з них 85 жінок і 8 чоловіків віком від 13 до 60 років, абсолютна більшість середнього віку.

У маніакальній фазі обслідувано 33 особи, у депресивній — 62, в обох фазах — 20 хворих, у ремісії — 23. Для контролю обслідувані 23 здорові жінки середнього віку.

Визначення А, НА, ДОФА і ДА провадили флуориметричним методом в модифікації Матліної та ін. [5]. ВМК визначали за методикою, розробленою Меншиковим та ін. [7], з використанням електрофорезу на папері при напрузі 380—420 в.

З табл. 1 видно, що особливо закономірним для маніакального і гіпоманіакального стану є значно більш високе щодо норми виділення НА із сечею.

Відмінності у кількісному відношенні спостерігались залежно від вираженості клінічної картини.

Рівень екскреції А також високий при чітко вираженому маніакальному збудженні і незначно підвищений або в межах норми при гіпоманії.

Водночас з високим рівнем екскреції КА у хворих в маніакальній фазі виявляється підвищена екскреція попередників (ДОФА і ДА), а також ВМК. Отже, тут відзначена однаправленість усіх показників у бік значного підвищення, що свідчить про високу інтенсивність обміну КА як щодо їх синтезу, так і розпаду.

При депресивних станах відмінності в екскреції КА залежать від

Таблиця 1

Екскреція КА, їх попередників і ВМК у МДП хворих

Клінічний стан	А, мкг/добу	НА, мкг/добу	ДОФА, мкг/добу	ДА, мкг/добу	ВМК, мг/добу
Маніакальний стан ($M \pm m$)	13,9±2,1	149±13,1	97,2±10,7	766±49,2	5,5±0,56
<i>p</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Гіпоманіакальний стан ($M \pm m$)	6,9±0,58	87,7±10,5	100,5±12,3	814±94,8	5,6±0,55
<i>p</i>	<0,02	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Депресія з вираженою психомоторною загальмованістю ($M \pm m$)	4,0±0,5	11,3±1,2	29,2±3,2	390±49,9	2,7±0,33
<i>p</i>	>0,2	<0,001	<0,001	>0,5	>0,5
Астенічна депресія ($M \pm m$)	4,6±0,5	20,2±2,1	51,0±5,8	558±73,7	5,0±0,86
<i>p</i>	>0,5	<0,001	>0,5	<0,01	<0,001
Афективна депресія ($M \pm m$)	8,4±1,2	83,6±6,3	67,8±7,7	476,6±42,0	3,60±0,39
<i>p</i>	<0,02	<0,001	<0,02	<0,01	<0,05
Ремісія ($M \pm m$)	4,3±0,36	30,5±2,4	52,0±3,6	452±24,4	3,80±0,31
<i>p</i>	>0,2	>0,2	>0,5	<0,01	<0,001
Норма	5,1±0,49	35,7±2,17	47,1±3,1	356±40,9	2,65±0,12

характеру депресивного синдрому. При депресії з вираженою психомоторною загальмованістю і при так званій астенічній депресії, у клінічній картині якої переважають явища загальної млявості, підвищеної втомлюваності, затримки у психомоториці, виділення НА значно знижене. Виділення А у межах норми.

При першому варіанті депресивного синдрому як щодо екскреції А і НА, так і інших показників виявляється повна протилежність тому, що спостерігається в маніакальній фазі. При астенічній депресії при зниженій екскреції НА підвищене виділення попередників, особливо ДА, а також ВМК.

Відносна кількість А до суми КА особливо значно збільшується при депресії з вираженою психомоторною загальмованістю (26,1% при нормі 12,5%).

При афективній депресії виділення НА значно підвищене. Меншою мірою, хоч і статистично достовірно ($p < 0,02$) збільшена екскреція А. За середніми даними, кількісні показники нижчі, ніж у хворих в маніакальній фазі, проте в окремих хворих з різко вираженим афективним напруженням, тривогою, страхом виділення А і НА може бути навіть вище, ніж в маніакальній фазі. При цьому варіанті депресивного стану також збільшене виділення попередників і ВМК. Отже, характер обміну КА при афективній депресії найбільше наближається до хворих в маніакальній фазі.

При афективній депресії кількість А до суми КА така сама, як і при маніакальних станах (9% у першому випадку і 8,5% — у другому).

Щодо екскреції А і НА наші дані збігаються з результатами інших авторів.

лиця 1

ВМК,
мг/добу5,5±0,56
< 0,0015,6±0,55
< 0,0015,7±0,33
> 0,55,0±0,86
< 0,0015,0±0,39
< 0,055,0±0,31
< 0,001

5,5±0,12

психо-
у клі-
двигне-
значноекскреції
в тому,
сії при
обливоується
(26,1 %Мен-
а екс-
ніж у
раже-
і НА
ріанті
ВМК.
набли-, як і
дру-

ми ін-

Високий рівень НА свідчить, на думку Бару [1], про медіаторний генез симпатикотонії у фазі манії, проте його концепція про переважну активацію гормональної ланки при депресії не підтверджується за нашими даними в цілому, хоч у окремих хворих і на окремих етапах розвитку депресивного стану при зниженому рівні НА екскреція А буває різко підвищена.

Різнонаправленість в екскреції КА (висока екскреція А при зниженій НА) у депресивних хворих, як гадають Утевський і Бару [12], пояснюється тим, що між центральними адренергічними і адреномодулярними механізмами існує такий взаємозв'язок, коли виснаження вищих відділів (різке зниження НА в мозку, особливо в гіпоталамічній області) приводить до розгальмування нижчих (активації мозкової речовини надниркових залоз).

Наші дослідження, так само як і дані інших авторів [3, 11], вказують на певний взаємозв'язок між рівнем екскретованих КА і афективною патологією. При цьому стан емоційної сфери більше визначає НА.

На підставі дослідження метаболізму КА автори «катехоламінової гіпотези» [15] приходять до висновку про єдину суть, але біполярність афективних порушень. На їх думку, манія і депресія — це зв'язані між собою полярні стани, при цьому депресія супроводжується зниженням, а манія — збільшенням НА в центральних адренергічних нервових закінченнях. Щодо афективних депресивних станів, за нашими даними, ця гіпотеза не підтверджується.

Високий рівень екскреції попередників КА — ДОФА і ДА, а також ВМК у хворих в маніакальному і гіпоманіакальному стані може свідчити про активне включення в процес усіх ланок КА обміну. Проте відзначається кількісна відмінність у співвідношенні попередників і КА при даних станах. Так, відношення ДОФА + ДА до А + НА в гіпоманіакальному стані зберігає ту саму пропорційність, що у

Таблиця 2

Співвідношення попередників (ДОФА + ДА) і катехоламінів (А + НА) у МДП хворих

Клінічний стан	ДОФА+ДА НА+А	
	мкг/добу	у пропорції
Норма	$\frac{403,0}{40,8}$	≈ 10 : 1
Гіпоманіакальний стан	$\frac{914,6}{94,6}$	≈ 10 : 1
Маніакальний стан	$\frac{863,2}{162,9}$	≈ 5 : 1
Депресія з вираженою психомоторною загальмованістю	$\frac{419,8}{15,3}$	≈ 28 : 1
Астенічна депресія	$\frac{609}{24,8}$	≈ 28 : 1
Афективна депресія	$\frac{543}{92}$	≈ 6 : 1
Ремісія	$\frac{504}{34,8}$	≈ 14 : 1

групі здорових: $\approx 10:1$ (табл. 2), але абсолютні показники цих речовин у даному випадку вдвоє вищі, ніж у нормі. При маніакальних станах це відношення становить $\approx 5:1$.

Можна припустити, що посилений синтез А і НА забезпечується у даних хворих ще більш високим обмінним перетворенням їх попередників.

Інтенсифікація процесів синтезу КА супроводжується посиленням процесів їх розпаду, що відбиває високий рівень ВМК.

При афективній депресії відношення ДОФА + ДА до А + НА $\approx 6:1$, тобто майже вдвоє вище норми і наближається до показників при маніакальних станах.

Такого роду дані узгоджуються з працями Протопопова [10], Бірюковича [2], Поліщука [8], які показали, що загальною закономірністю у сфері обміну речовин при цьому психозі є його інтенсифікація (гіперенергізм) у хворих в маніакальному стані і афективній депресії.

Гіпоенергізм, що проявляється в клінічній картині хворих на астеничну депресію і депресію із загальмованістю, корелює зі зниженням інтенсивності обмінних перетворень попередників у КА. І в першому, і в другому випадку це відношення приблизно однакове: $\approx 28:1$ (тобто майже в три рази нижче норми). Відмінності стосуються тільки абсолютних показників цих речовин (табл. 2).

Наявність таких взаємовідношень між КА та їх попередниками, а також КА і ВМК може бути пов'язана до деякої міри з порушенням активності ферментних систем на різних етапах їх синтезу і розпаду.

Так, у хворих при астеничній депресії і депресії з вираженою психомоторною загальмованістю виявлено ряд варіантів співвідношень між КА і попередниками. Особливо це стосується НА і ДА.

Для прикладу наводимо крайні варіанти співвідношень різних показників КА обміну (табл. 3). З таблиці видно, що при депресії, в клінічній картині якої найбільш виражені явища загальмованості, спостерігаються однонаправлені зміни всіх показників обміну КА у бік пригнічення. Такий варіант обміну КА є повною протилежністю маніакальному стану. В інших варіантах депресії з загальмованістю і астеничної депресії низький або знижений екскреції НА відповідає підвищений і високий рівень ДА. Саме при цьому варіанті депресивних станів взаємовідношення між різними показниками КА обміну можуть бути пов'язані з порушенням активності ферментних систем, які каталізують перетворення ДА на НА; не виключена можливість гальмування одного з шляхів розпаду (ДА на гомованілінову кислоту) або стимуляції іншого (А і НА на ВМК).

Таблиця 3

Крайні варіанти співвідношень різних показників КА обміну

Клінічна картина	Статистичні показники	А, мкг/добу	НА, мкг/добу	ДОФА, мкг/добу	ДА, мкг/добу	ВМК, мкг/добу
------------------	-----------------------	----------------	-----------------	-------------------	-----------------	------------------

Варіант, спостережуваний у хворих з вираженою психомоторною загальмованістю

$M \pm m$ 3,4 $\pm$ 0,81 11,3 $\pm$ 2,2 26,3 $\pm$ 5,8 150,1 $\pm$ 35,6 1,88 $\pm$ 0,40

Варіант, спостережуваний у хворих з вираженою психомоторною загальмованістю і астеничною депресією

$M \pm m$ 3,3 $\pm$ 0,96 12,1 $\pm$ 1,7 30,2 $\pm$ 7,1 743 $\pm$ 37,3 3,39 $\pm$ 0,195
 p >0,5 >0,5 >0,5 <0,001 <0,01

Будь-яке з цих припущень потребує додаткових досліджень, зокрема визначення активності ферментних систем, що беруть участь у процесах синтезу і розпаду КА.

Крім того, зміна в екскреції ДОФА і ДА може відбивати не тільки порушення синтезу КА, оскільки відомо, що ДОФА, зазнаючи дії фенолоксидази, може бути джерелом утворення меланінів [14]. ДА є не тільки ключовим етапом у синтезі КА, але виконує самостійні функції, будучи медіатором екстрапірамідної системи. Патологічні зміни в базальних гангліях можуть впливати на симпатичну нервову систему і отже на екскрецію ДА із сечею [6]. Але найімовірніше, що висока або низька екскреція ДА вказує на дефект в обміні КА більш загальної природи при афективній патології.

Наші дослідження також показали, що відмінності в рівні екскреції КА і ВМК спостерігаються не тільки у різних депресивних хворих, але можуть відзначатися у одного і того ж хворого у певні періоди перебігу депресивної фази у відповідності з переважанням афективної або гальмівної симптоматики.

Залежність між направленістю обміну КА і станом емоціональної сфери наочно проявляється при дослідженні тих самих хворих на МДП в обох фазах, саме коли манія змінюється на депресію, яка характеризується переважанням гальмівної симптоматики. При цьому зміни в екскреції КА не тільки збігалися з клінічною картиною (підвищення при манії і зниження при депресії), але й передували переходу у протилежну фазу.

Таблиця 4

Обмін КА у хворих в передприступному періоді

Прізвище	Клінічний стан	Дата дослідження	А, мкг добу	НА, мкг добу	ДОФА, мкг добу	ДА, мкг добу	ВМК, мкг добу
Ф—с	Передприступний період	1/XI—66	0	12,0	39,4	192	10,0
	Маніакальний стан	24/XII—66	6,7	235,2	121,4	744	4,36
В—н	Передприступний період	30/V—66	0,8	5,6	51,6	165	1,84
	Афективна депресія	29/VIII—66	2,9	66,6	31,9	710	4,95
С—а	Передприступний період	19/X—66	6,0	0	49,7	750	4,75
	Афективна депресія	2/XI—66	7,6	73,2	149,1	330	6,79
Р—н	Передприступний період	5/XI—65	3,2	16,0	54,4	625	—
	Депресія з вираженою психомоторною загальмованістю	23/XI—65	4,8	4,0	34,4	175	—
С—ва	Передприступний період	26/X—65	4,4	23,2	48,2	625	—
	Депресія з психомоторною загальмованістю	1/XI—65	1,2	18,0	47,1	620	—
Ф—х	Передприступний період	5/VI—65	2,7	8,5	16,1	232	—
	Астенічна депресія	1/VII—65	2,3	13,1	37,4	425	—
С—я	Передприступний період	30/III—65	6,0	0	58,4	518	—
	Астенічна депресія	26/IV—65	1,9	20,0	13,0	900	—

Дослідження обміну КА в ремісії показало, що виділення А, НА, ДОФА наближається до норми. Щодо виділення ДА і ВМК, відзначається велика варіабільність даних. Обидва показники статистично достовірно підвищені щодо норми (табл. 1), проте такі співвідношення між КА, їх попередниками і ВМК залежать від того, в який період ремісії проведені дослідження, тобто від загального стану обмінних процесів у даного хворого.

Найбільш значні порушення екскреції КА у бік зниження виявлені в міру наближення приступу (у так званому передприступному періоді), що узгоджується з даними Бірюковича [2], який показав, що у цей період знижується тонус симпатичної нервової системи та інтенсивність енергетичного обміну.

Розвиток приступу психозу позначається змінами в екскреції КА насамперед у протилежну сторону, тобто у бік підвищення, що відповідає виникненню симпатикотонічного синдрому; найбільш чітко це проявляється при маніакальному стані і депресії з афективним напруженням (табл. 4). Причому, зміни в екскреції КА у згаданому напрямку можуть передувати появі психотичної симптоматики і, отже, служити одним з об'єктивних критеріїв початку приступу психозу.

У тих випадках, коли початок приступу депресії характеризується переважанням загальмованості і астенії, екскреція КА незначно підвищується або буває ще нижче, ніж у передприступному періоді (табл. 4).

Отже, встановлені нами закономірності в обміні КА при різних фазах МДП, різних варіантах перебігу депресії у тих самих хворих у приступі і ремісії підтверджують існуюче уявлення про те, що в основі МДП лежить патологія підкоркових (гіпоталамічних) регуляторних механізмів з розладами вегетативних і обмінних процесів, в яких патологія КА обміну складає одну з важливих ланок патогенезу.

Література

1. Бару А. М.— В кн.: Адреналин и норадреналин, М., 1964, 179.
2. Бирюкович П. В.— Патопфизиол. характеристика больных МДП в приступе и ремиссии и пути профилактики приступов этого психоза, Докт. дисс., К., 1958.
3. Бирюкович П. В.— Биогенные амины, М., 1967.
4. Бирюкович П. В., Зеленский С. П., Недбайлова Т. Н.— Эндогенные нарушения при эндогенных психозах, К., «Наукова думка», 1969.
5. Матлина Э. Ш.— Катехоламины при заболеваниях нервной системы, Докт. дисс., М., 1965.
6. Матлина Э. Ш., Киселева З. М., Софиева И. Э.— В сб.: Методы биохимии гормонов и медиаторов, М., 1966, 60.
7. Меньшиков В. В., Большакова Т. Д.— В сб.: Методы клин. биохимии гормонов и медиаторов, М., 1966, 64.
8. Полищук И. А.— Журн. невропатол. и психиатр., 1958, 58, 6, 55.
9. Попович Н. М.— Врач. дело, 1968, 11, 90.
10. Протопопов В. П.— Обмен веществ при МДП, терапия и профилактика этого психоза, Избр. труды, К., 1955.
11. Скугаревская Е. И.— Аффективные расстройства и уровень биогенных аминов у больных хронич. алкоголизмом, Автореф. канд. дисс., М., 1968.
12. Утевский А. М., Бару А. М.— Вопросы биохимии мозга, АН АрмССР, 1967, 3, 281.
13. Bergsman A.— Acta psychiat. a. neurol. Scand., 1959, 34, Suppl. 133, 1.
14. Mason S.— J. Biol. Chem., 1948, 70, 1184.
15. Schildkraut J.— J. Psychiat., 1965, 5, 509.
16. Shinfuku N., Michio O., Masao K.— Yonago Acta Med., 1961, 5, 109.
17. Weil-Malherbe H., Ström-Olsen R.— In: Clinical Pathol. of the Nervous System, 1961, 617.

Надійшла до редакції
4.XI 1969 р.

CATECHOLAMINE METABOLISM IN MANIAC-DEPRESSIVE PSYCHOSIS

L. S. Usherenko

Department of Pathology of Higher Nervous Activity, the A. A. Bogomoletz Institute of Physiology, Academy of Sciences, Ukrainian SSR, Kiev

Summary

In patients with maniac-depressive psychosis essential disturbances are observed in catecholamine excretion. They correlate with a degree of manifestation of the affective disturbances at different stages of the pathological process.

The maniacal state is characterised by an increase of a mediator and hormonal link. Similar changes are noted during affective-saturated depressions. The depression with a pronounced psychomotor inhibition and astenic depression proceed against a background of an essential inhibition of a mediator link. Noradrenaline metabolism in the patients during the remission is the closest to norm. Disturbances in catecholamine metabolism are mostly pronounced before the attack and correlate with the changes in metabolic and other somato-vegetative indices.

The data obtained broaden the idea of the disorder in the sympathicoadrenal system with maniac-depressive psychosis, similarity and difference between the phases of the disease being established, which is of great importance for differential diagnostics and pathogenetic therapeutics.