ХАРАКТРИСТИКА ЕКСКРЕЦІЇ ВІЛЬНОГО КОРТИЗОЛУ З ДОБОВОЮ СЕЧЕЮ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ДЕПРИВАЦІЇ

Пеньков А.Ю., Макєєва Н.І., Ріга О.О.

Харківський національний медичний університет

Кафедра педіатрії №1 та неонатології

ХАРАКТРИСТИКА ЕКСКРЕЦІЇ ВІЛЬНОГО КОРТИЗОЛУ З ДОБОВОЮ СЕЧЕЮ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РІЗНИМ СТУПЕНЕМ ДЕПРИВАЦІЇ

Пеньков А.Ю., Макєєва Н.І., Ріга О.О.

Харківський національний медичний університет

Резюме. У 79-ти дітей дошкільного віку з різним ступенем деривації проведено дослідження концентрації вільного кортизолу в добовій сечі. Результати дослідження показали підвищену екскрецію вільного кортизолу з сечею у дітей, позбавлених батьківського піклування з найбільшими значеннями та їх частотою у дітей, яких після перебування в будинках дитини було віддано до виховання у родини у порівнянні з дітьми, які виховуються в повних родинах. Діагностика гіперкортизолізма у дітей дошкільного віку з деривацією рівня у вигляді збільшення рівня вільного кортизолу сечі понад двох стандартних відхилень від середнього значення виявила володіє низькою цінністю метода. Автори припускають, що у дітей, які виховуються в умовах інституції, має місце пристосування до існуючих умов існування, (стадія резистентності хронічного стресу) або виснаження резервних спроможностей організму.

Ключові слова: вільний кортизол, сеча, діти, депривація

ХАРАКТРИСТИКА ЭКСКРЕЦИИ СВОБОДНОГО КОРТИЗОЛА С СУТОЧНОЙ МОЧОЙ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С РАЗНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДЕПРИВАЦИИ

Пеньков А.Ю., Макеева Н.И., Рига Е.А.

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме. У 79-ти детей дошкольного возраста с различной степенью депривации проведено исследование концентрации свободного кортизола в суточной моче. Результаты исследования показали повышенную экскрецию свободного кортизола с мочой у детей, лишенных родительской опеки, с наибольшими значениями и частотой у детей, которых после пребывания в домах ребенка было отдано на воспитание в семьи, в сравнении с детьми, воспитывающихся в полных семьях. Диагностика гиперкортизолизма у детей дошкольного возраста с депривацией в виде увеличения уровня свободного кортизола обладает низкой ценностью метода. Авторы предполагают, что у детей, воспитывающихся в условиях институции, имеет место приспособление к существующим условиям (стадия резистентности хронического стресса) или истощение резервных возможностей организма.

Ключевые слова: свободный кортизол, моча, дети, депривация

THE FREE CORTISONE URINE EXRETION’S CHARACTERISTIC IN PRESCHOOL AGED CHILDREN WITH DIFFERENT DEPREVATION DEGREE

Penkov A.Y., Makieieva N.I., Riga O.O.

Kharkiv National Medical University

Summary. The daily urine free cortisone concentration in 79 preschool aged children with different degree of deprivation has been investigated. The results of research have shown significance elevation of daily urine free cortisone excretion in deprived children especially in the children who were adopted to foster families compare with children from full family. The diagnosis of hypercortisolism in deprived children preschool age by over two standard deviation free cortisone of daily urine has poor diagnostic value of the method.

Key words: free cortisole, urine, children, deprivation

**Вступ.** Головним регулятором стресових реакцій організму є гіпоталамо-гіпофізарна-надниркова вісь [1]. Мозок, що тривало розвивається в стресових умовах в дитинстві, слабко реагує на стресові ситуації протягом усього життя в подальшому. На теперішній час існують докази «програмування» хвороб в дорослому віці з дитинства: серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та ін. [2]. Ефекти підвищеного рівня кортизолу в дитинстві виходять далеко за межі кров'яного тиску та гіперглікемії в дорослому віці. Кортизол відіграє множинну роль в процесах адаптації людини до існуючих умов, формує базові вегетативні функції, когнітивні, поведінкові та емоційні реакції, тому в останні роки іноземними дослідниками приділяється значна увага визначенню зв’язку між рівнем гормону стресу – кортизолу та когнітивним розвитком дитини [3]. Відомо, що вкрай важливим для розвитку мозку є також сприятливе оточення дитини, а саме, присутність батьків та їх опікування. Без регулярної близькості до батьків, дитина не тільки страждає від підвищених гормонів стресу, що впливає на анатомію і перманентне функціонування мозку, емоційних, поведінкових здібностей дитини, алей й формує інтелектуальну недостатність [2, 3]. Як показали дослідження вмісту кортизолу в слини серед немовлят гаїтянської дитячого будинку, рівні його були набагато вищими ніж у немовлят, які виховувалися в родинах. Більш того, в роботі показано зв'язок між недостатнім когнітивним розвитком дітей та підвищеним рівнем кортизолу [4]. Існує гіпотеза, що кортизол грає певну роль у підготовці організму до викликів майбутнього дня, активує перспективну пам'ять, а також сприяє просторової орієнтації [5, 6, 7]. Хронічний стрес призводить до так званого синдрому вигорання, синдрому хронічної втоми, депресії, що порушує соціальну адаптацію людини [8]. Тому метою дослідження було вивчити рівні вільного кортизолу в сечі у дітей дошкільного віку з різним ступенем деривації.

**Об’єкт і методи дослідження.** Рівні екскреції вільного кортизолу визначалися упродовж 2012-2013 років у 79-ти дітей 5-6-ти річного віку, які мали три ступеня деривації, та в залежності від неї, були розподілені на групи: 1-а група - 22 дитини – вихованці будинків дитини м.Харкова; 2-а група – 27 дітей, яких було усиновлено або обрано під опікування в будинки дитини «сімейного типу»; 3-я група - 30 дітей відповідного віку, які не були позбавлені батьківського піклування та виховувалися в повних родинах. Проводилась колекція сечі за добу з підрахунком добового діурезу. Вільний кортизол в сечі у дітей визначали шляхом його абсорбції на окису алюмінію з наступним визначенням концентрації за інтенсивністю флюоресценції [9]. Підрахунок вільного кортизолу добової сечі проводився з урахуванням екскреції креатиніну сечі. Визначали медіану (Me), інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль), мінімальне (min) та максимальне значення (max), арифметичне середнє (Mean) та стандартне відхилення від середнього значення (SD). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U - критерій Манна-Уітні (MW). Для множинного порівняння груп використовували критерій Краскла-Уолліса Н для непараметричного дисперсійного аналізу (KW ANOVA by Ranks). Різницю параметрів вважали статистично значущою при р<0,05. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакету STATISTICA 7.0. Розрахунок діагностичної цінності тесту визначали за допомогою статистичного калькулятора з розрахунком чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату та їхні довірчі інтервали [9].

**Результати дослідження та їх обговорення.** Медіани, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення вільного кортизолу сечі наведені на рис. 1.



Рис. 1. Медіана, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення вільного кортизолу в добовій сечі у дітей груп спостереження.

Як видно з рис.1, найбільшою медіана та максимальні значення добової екскреції вільного кортизолу набували у дітей 2-ої групи спостереження, а найменші їх значення у дітей 3-ої групи.

Результати аналізу множинного та попарного порівняння вмісту вільного кортизолу в добовій сечі, результати якого наведені в табл.1.

Таблиця 1

Результати статистичного аналізу дослідження вмісту вільного кортизолу в сечі у дітей груп спостереження

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Вільний кортизол,  нмоль/нмоль креатиніну | Групи спостереження | | |
| 1-а група  n=22 | 2-а група  n=27 | 3-я група  n=30 |
| Ме (min; max) | 17,3 (16,8; 18,3) | 18,2 (16,0; 18,6) | 16,7 (15,5; 17,7) |
| KW ANOVA by Ranks: H (2, N=79) =42,67; p=0,0001  MW test: p1,2=0,0001; p1,3=0,0004; p2,3=0,0001. | | | |

Варто зазначити, що з високою розбіжністю відбувалася екскреція вільного кортизолу в сечі в бік збільшення у дітей в з деривацією з найвищим рівнем у дітей 2-ої групи, які мали «подвійний» стрес – депривацію та адаптацію в родині. Подальший аналіз проводився в напрямку визначення частоти змін екскреції вільного кортизолу на 2 стандартних відхилення (±1,2) в групах спостереження (рис.2). Середнє значення вмісту вільного кортизолу в добовій сечі у дітей 3-ої групи спостереження було 16,1нмоль/нмоль креатиніну, стандартне відхилення ±0,6.

Рис. 2. Гістограма частотного розподілу 2-х стандартних відхилень від середнього значення екскреції вільного корти золу з добовою сечею у дітей груп спостереження.

За даними частотного розподілу стандартних відхилень від середнього значення кортизолу сечі у дітей груп спостереження визначено статистичне значуще збільшення частоти 2-х стандартних відхилень у дітей 1-ої групи (23%) та у дітей 2-ої групи (81%), (р1,2=0,0002).

Беручи до уваги виявлені зміни в частотах (відхиленнях від 2-х стандартних значень) добової екскреції вільного кортизолу з сечею, проведено аналіз визначення чутливості та специфічності їх вмісту понад 2-х стандартних відхилень в добовій сечі у дітей 5-6-ти річного віку з різним ступенем деривації, розраховано прогностичну цінність діагностичного тесту з окремим розрахунком прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату, поширеності (звичайної та зваженої), відношення правдоподібності та довічних інтервалів до зазначених статистичних показників. За «золотий стандарт» взято наявність деривації «de facto» та включено дані 22-х дітей, позбавлених батьківського піклування (1-ої групи) та дані 30-ти дітей, які виховуються з народження в повних родинах (3-ої групи). Першим кроком аналізу було побудування чотирьохпільної таблиці спряженості (табл.2).

Таблиця 2

Вихідні дані для таблиць спряженості з метою розрахунку діагностичної цінності визначення двох стандартних відхилень від середнього значення вільного кортизолу сечі (нмоль/нмоль креатині ну) у дітей з різним ступенем депривації

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Тест  Усього | Депривація | | Усього |
| Відсутня | Присутня |
|  | | | |
| Позитивний тест | 1 | 17 | 5 |
| Негативний тест | 29 | 5 | 47 |
| Усього | 30 | 22 | 52 |

Результати аналізу специфічності, чутливості, поширеності (звичайної та зваженої), відношення правдоподібності прогностичної цінності (позитивного та негативного результату), змін екскреції вільного кортизолу з сечею понад 2-х стандартних відхилень у дітей з деривацією наведені в табл. 3.

Таблиця 3

Статистична характеристика діагностичної цінності збільшення вільного кортизолу на два стандартних відхилення у добовій сечі дітей при деривації

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Статистична характеристика | Показник | | |
| Розрахунковий показник | 95% Довірчий інтервал | |
| Нижня границя | Верхня границя |
| Поширеність | 0,4230 | 0,2901 | 0,5673 |
| Чутливість | 0,2272 | 0,0868 | 0,4582 |
| Специфічність | 0,9666 | 0,8094 | 0,9982 |
| Для будь-якого конкретного результату тесту, ймовірність того, що це буде: | | | |
| Позитивний | 0,1153 | 0,0477 | 0,2412 |
| Негативний | 0,8846 | 0,7587 | 0,9522 |
| Для будь-якого конкретного позитивного результату тесту, ймовірність того, що це: | | | |
| Істинно-позитивний | 0,8333 | 0,3648 | 0,9912 |
| Хибнопозитивний | 0,1666 | 0,0087 | 0,6351 |
| Для будь-якого конкретного негативного результату тесту, ймовірність того, що це: | | | |
| Істинно-негативний | 0,6304 | 0,4752 | 0,7640 |
| Хибнонегативний | 0,3695 | 0,235 | 0,5247 |
| Відношення правдоподібності: [C] - звичайне,  [W]- зважене за поширеністю | | | |
| Позитивне[C] | 6,8181 | 0,8557 | 54,3226 |
| Негативне [C] | 0,7993 | 0,6358 | 1,0049 |
| Позитивне [W] | 5,0000 | 0,8063 | 31,0022 |
| Негативне [W] | 0,5862 | 0,3919 | 0,8766 |

Таким чином, аналіз статистичних даних довів, що зміни рівня вільного кортизолу в сечі у дітей дошкільного віку понад 2 стандартних відхилення, володіють діагностичною цінністю з низькою чутливістю метода у 22%, специфічністю – 96%, прогностичною цінністю позитивного результату - 11%, прогностичною цінністю негативного результату – 88%. Автори припускають, що у дітей, які виховуються в умовах інституції, має місце пристосування до існуючих умов існування, (стадія резистентності хронічного стресу) або виснаження резервних спроможностей організму вже у дошкільному віці.

**Перспективи подальших досліджень** стосуватимуться визначенню загальних метанефринів, адреналіну, норадреналіну, 5 – оксиіндолоцетової кислоти в сечі у дітей дошкільного віку з різним ступенем деривації та в залежності від когнітивного розвитку дитини, частоти захворюваності соматичною патологією. Рівні вільного кортизолу в сечі у дітей мають бути визначені в залежності від тривалості перебування дитини у новій родині.

**Висновки:**

* Екскреція вільного кортизолу з сечею у дітей дошкільного віку в умовах деривації вища у порівнянні з екскрецією вільного кортизолу у дітей відповідного віку, що виховуються в повних родинах.
* Найвищі значення вільного кортизолу в сечі спостерігалися у дітей, яких було усиновлено та/або передано на виховання в будинки дитини сімейного типу, тобто мали «подвійний» стрес – депривацію та адаптацію в родині.
* Зміни рівня вільного кортизолу в сечі у дітей дошкільного віку понад 2-х стандартних відхилень від середнього значення 16,1нмоль/нмоль креатиніну володіють низькою діагностичною цінністю метода.

**Література:**

* *Вільям Ф. Ганонг.* Фізіологія людини [Текст] / Вільям Ф. Ганонг. //Львів: БаК, 2002. - 784с. (ISBN 966-7065-38-3.).
* *Palmer Linda Folden.* Stress in infancy [Електронний ресурс]/ Linda Folden Palmer// Режим доступу: <http://www.naturalchild.org/guest/linda_folden_palmer2.html>
* *Beth Azar.* The bond between mother and child [Електронний ресурс] /Beth Azar// Режим доступу:   
  [httpHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"://HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"wwwHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html".HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"thelizlibraryHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html".HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"orgHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"/HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"lizHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"/HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html" APAHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"-HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"MonitorHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"-HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"attachmentHYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html".HYPERLINK "http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html"html](http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html)
* JoLynne Lyon. Lessons from orphanages around the world: babies need interaction/[Електронний ресурс]/JoLynne Lyon// Режим доступу: [http://www.cpdusu.org/blog/2012/06/lessons-from-orphanages-around-the-world-babies-need-interaction/*Quevedo*](http://www.cpdusu.org/blog/2012/06/lessons-from-orphanages-around-the-world-babies-need-interaction/Quevedo) *K.* The Confluence of Adverse Early Experience and Puberty on the Cortisol Awakening Response [Text]/[Karina HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quevedo%20K%5Bauth%5D"Quevedo](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Quevedo%20K%5Bauth%5D), [Anna Johnson](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Johnson%20A%5Bauth%5D), [Michelle HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Loman%20M%5Bauth%5D"Loman](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Loman%20M%5Bauth%5D) [et al]// [IntHYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html" J HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html"BehavHYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html" DevHYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html".-HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html" 2012. HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html"-HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html" HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html"36(1).HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html" HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html"– HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html"PHYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html".HYPERLINK "http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html"19–28.](http://jbd.sagepub.com/content/36/1/19.full.pdf+html)
* *Fries E.* The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions [Text] / Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C.//International Journal of Psychophysiology.- 2009. - 72(1). – P. 67–73.
* *Adam EK.* Prospective prediction of major depressive disorder from cortisol awakening responses in adolescence[Text]/ Adam EK, Doane LD, Zinbarg RE, Mineka S [et al]// Psychoneuroendocrinology.- 2010. -35(6). – P. 921–931.
* *Mangold D*. Acculturation, childhood trauma and the cortisol awakening response in Mexican-American adults[Text]/ Mangold D, Wand G, Javors M, Mintz J.//Hormones and Behavior. – 2010. - 58(4). – P.637–646.
* *Карцова Л.А.* Электрофоретическое определение биогенных аминов в биологических жидкостях/ Карцова Л.А., Сидорова А.А., Иванова А.С.// Журнал аналит. химии. - 2007. т. 62, № 10. - С. 1066-1072.
* [HYPERLINK "http://vassarstats.net/clin1.html%20Clinical%20calculator%201"ClinicalHYPERLINK "http://vassarstats.net/clin1.html%20Clinical%20calculator%201" HYPERLINK "http://vassarstats.net/clin1.html%20Clinical%20calculator%201"calculatorHYPERLINK "http://vassarstats.net/clin1.html%20Clinical%20calculator%201" 1](http://vassarstats.net/clin1.html%20Clinical%20calculator%201)/[Електронний ресурс]/Режим доступу: <http://vassarstats.net/clin1.html>