А.Ю.Пеньков, Н.І.Макєєва, О.О.Ріга

ХАРАКТРИСТИКА ЕКСКРЕЦІЇ КАТЕХОЛАМІНІВ З ДОБОВОЮ СЕЧІЕЮ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ДЕПРИВАЦІЄЮ

*Харківський національний медичний університет, Харків*

**ВСТУП**

Згідно сучасним уявленням про стрес, основну роль в контролі фізіологічних процесів в організмі та адаптацією до умов зовнішнього середовища, виконує симпато-адреналова система та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь [1, 2]. В дитячому віці, регуляція поведінки та розвитку, контролюється гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою та симпато-адреналовою системами, та тісними відносинами «вихователь-дитина» [5]. Чуйні ранні стосунки між вихователем та дитиною в свою чергу допомагають розвитку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі [4, 7,8] Красномовним прикладом досвіду індукованих нейропластичних реакцій щурят є збільшення материнської турботи, що в експерименті викликає тривале скорочення кортикотропін-рилізінг гормону та сприяє. довічному ослабленню гормональних реакції на стрес [7].

В той же самий час етапи фізіологічних реакцій на стрес, пускові фактори активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпато-адреналових систем, механізми взаємозв’язку симпатичної нервової системи та ролі катехоламінів все ще викликають інтерес багатьох дослідників, оскільки все ще існують сумніви про переваги кортиколіберин-інгібуючі або кортиколіберин-стимулюючі їх ефекти [1, 2]. Все вище викладене підкреслює актуальність досліджень, які б вирішували питання закономірностей реакцій симпато-адреналової системи на стрес. Тому мета даного дослідження полягала у вивченні продукції катехоламінів та їх екскреція з добовою сечею у дітей дошкільного віку, які були позбавлені в ранньому віці батьківського піклування.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ.

Рівні екскреції катехоламінів визначали впродовж 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», фостерні родини; 3-я група - 30 дітей відповідного віку, які не були позбавлені батьківського піклування та виховувалися в повних родинах. Критеріями виключення з дослідження були патологічні зміни з боку сечостатевої системи та генетичні захворювання у дітей. Проводилась колекція сечі за добу з підрахунком добового діурезу. Визначалися рівні загальних метанефрінів, адреналіну та норадреналіну сечі біохімічним методом шляхом визначення їх абсорбції на окису алюмінію з наступним визначення концентрації за інтенсивністю флюоресценції [3]. Для статистичної обробки отриманих результатів 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). З метою 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 [6]

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ**

Медіани, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення загальних метанефринів, адреналіну та норадреналіну в добовій сечі у дітей груп спостереження наведені на рис. 1, рис.2, рис.3.



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



Рис. 2. Медіана, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення адреналіну в добовій сечі у дітей груп спостереження.



Рис. 3. Медіана, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення норадреналіну в добовій сечі у дітей груп спостереження.

Як видно з рис. 1 та 2, медіанні значення загальних метанефринів та адреналіну не відрізнялися у дітей 1-ої та 2-ої груп спостереження. Найбільші варіації (мінімальні та максимальні значення) загальних метанефринів в добовій сечі набували у дітей 2-ої групи спостереження. Медіанні значення норадреналіну в добовій сечі були меншими у дітей 1-ої та 2-ої груп спостереження в порівнянні з дітьми 3-ої групи. Статистичний непараметричний однофакторний аналіз, де за фактор, який визначає різницю в екскреції рівнів катехоламінів, була означена ступінь деривації у дітей, довів значущі зміни (табл. 1).

Таблиця 1

**Результати статистичного аналізу дослідження вмісту метанефринів, адреналіну та норадреналіну в сечі у дітей груп спостереження**

|  |  |
| --- | --- |
| Катехоламіни та їх проміжні продукти (мкг/добу) | Групи спостереження |
| 1-а групаn=22 | 2-а групаn=27 | 3-я групаn=30 |
| МетанефринМе (min; max) | 9,0 (8,0; 12,0) | 9,0 (7,0; 12,0) | 8,0 (16,0; 11,0) |
| KW ANOVA by Ranks: H (2, N=79) =11,7; p=0,0029MW test: p1,2=0,8034; p1,3=0,0062; p2,3=0,0030. |
| Адреналін Ме (min; max) | 14,9 (13,1; 16,2) | 15,2 (13,0; 16,1) | 13,5 (12,3; 14,7) |
| KW ANOVA by Ranks: H (2, N=79) =36,7; p=0,0001 MW test: p1,2=0,3130; p1,3=0,0001; p2,3=0,0001. |
| Нордреналін Ме (min; max) | 15,9 (11,0; 17,1) | 15,6 (14,9; 16,9) | 18,2 (16,5; 20,3) |
| KW ANOVA by Ranks: H (2, N=79) =50,1; p=0,0001 MW test: p1,2=0,1966; p1,3=0,0001; p2,3=0,0001. |

Визначено статистичні розбіжності вмісту загальних метанефринів та адреналіну в добовій сечі при множинному порівнянні, але попарне їх порівняння не визначило розбіжностей їх екскреції у дітей 1-ої та 2-ої груп спостереження. Взагалі,

Вміст загальних метанефрінів та адреналіну в мав високі значення у дітей-сиріт та дітей-вихованців будинків дитини. Не виявлено різниці в екскреції з сечею норадреналіну у дітей 1-ої та 2-ої груп спостереження, але значення його у дітей 3-ої групи, на відміну від адреналіну та його проміжних продуктів метаболізму в означених групах був меншим у порівнянні з дітьми 3-ої групи.

Отже, визначений рівень екскреції катехоламінів у дітей, позбавлених батьківського піклування в ранньому дитинстві, відрізняється від дітей, які мали батьків, навіть після надання дитині родини. У дітей з деривацією в ранньому дитинстві рівні екскреції адреналіну та його проміжних метаболітів з сечею вище за аналогічним рівнем у дітей без деривації, а рівень норадреналіну – навпаки.

Подальший аналіз стосувався виявлення частоти понад двох стандартних відхилень катехоламінів та їх проміжних продуктів в групах спостереження. У дітей 3-ої групи спостереження обчислювалася арифметична середня та стандартне відхилення від середнього значення загальних метанефринів (8,3±1,2 мкг/добу), адреналіну (13,6±0,67 мкг/добу) та норадреналіну (18,2±1,1 мкг/добу). Частоти понад двох стандартних відхилень катехоламінів сечі в групах спостереження наведені на рис.4, рис.5, рис.6.

Рис.4. Гістограма частотного розподілу 2-х стандартних відхилень від середнього значення екскреції загальних метанефринів з добовою сечею у дітей груп спостереження.

 Зменшення рівня загальних матенефринів на 2 стандартних відхилення не відбувалося в групах спостереження. Натомість частота його збільшення набувала лише у дітей 2-ої групи спостереження у порівнянні з дітьми 3-ої групи (p1,2=0,7303; p1,3=0,0723; p2,3=0,0317).

У кожної другої дитини з 1-ої групи спостереження (55%) та 2-ої групи спостереження (55%) спостерігалося збільшення екскреції адреналіну з сечею у порівнянні з дітьми 3-ої групи спостереження понад 2 стандартних відхилення (р1,3=0,0001; р2,3=0,0001) (рис.5).

Рис. 5. Гістограма частотного розподілу 2-х стандартних відхилень від середнього значення екскреції адреналіну з добовою сечею у дітей груп спостереження.

Рис.6. Гістограма частотного розподілу 2-х стандартних відхилень від середнього значення екскреції нарадреналіну з добовою сечею у дітей груп спостереження.

На відміну від екскреції адреналіну, частота зменшення екскреції норадреналіну на 2 стандартних відхилення в добовій сечі була найбільшою у дітей 2-ої (80%) та 1-ої (64%) груп спостереження у порівнянні з частотою відхилень норадреналіну сечі дітей 3-ої групи ((р1,3=0,0001; р2,3=0,0001).

Беручи до уваги виявлені зміни в частотах (відхиленнях від 2-х стандартних значень) добової екскреції гормонів та катехоламінів надниркових залоз нами проведено аналіз визначення чутливості та специфічності їх вмісту понад та/або менше 2-х стандартних відхилень в добовій сечі у дітей 6-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 та дані 30-ти дітей, які мають повну родину. Для кожного гормону надниркових залоз добової сечі використовували метод таблиць спряженості (табл.2).

Таблиця 2

**Вихідні дані для таблиць спряженості з метою розрахунку діагностичної цінності визначення гормонів та катехоламінів надниркових залоз в сечі у дітей з різним ступенем депривації**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тест Усього | Стан | Усього |
| Відсутній | Присутній |
| Загальні метанефрини сечі, мкг/добу +2 SD |
| Позитивний тест  | 1 | 4 | 5 |
| Негативний тест | 29 | 18 | 47 |
| Усього  | 30 | 22 | 52 |
| Адреналін, мкг/добу (+2 SD) |
| Позитивний тест  | 1 | 12 | 13 |
| Негативний тест | 29 | 10 | 39 |
| Усього  | 30 | 22 | 52 |
| Норадреналін, мкг/добу (-2 SD) |
| Позитивний тест  | 1 | 14 | 15 |
| Негативний тест | 29 | 8 | 37 |
| Усього  | 30 | 22 | 52 |

Результати аналізу специфічності, чутливості, відношення правдоподібності прогностичної цінності (позитивного та негативного результату), змін катехоламінів надниркових залоз у сечі понад та/або менше двох стандартних відхилень у дітей з деривацією наведені в табл. 3, табл.4, табл.5.

Таблиця 3

**Статистична характеристика діагностичної цінності збільшення загальних метанефринів на два стандартних відхилення у добовій сечі дітей при депривації**

|  |  |
| --- | --- |
| Статистична характеристика | Показник |
| Розрахунковий показник | 95% Довірчий інтервал |
| Нижня границя  | Верхня границя |
| Чутливість | 0,1818 | 0,0599 | 0,4100 |
| Специфічність | 0,9666 | 0,8094 | 0,9982 |
| Для будь-якого конкретного результату тесту, ймовірність того, що це буде: |
| Позитивний | 0,0961 | 0,0359 | 0,2179 |
| Негативний | 0,9038 | 0,7820 | 0,9640 |
| Для будь-якого конкретного позитивного результату тесту, ймовірність того, що це: |
| Істинно-позитивний | 0,8000 | 0,2987 | 0,9894 |
| Хибнопозитивний | 0,2000 | 0,0105 | 0,7012 |
| Для будь-якого конкретного негативного результату тесту, ймовірність того, що це: |
| Істинно-негативний | 0,6170 | 0,4638 | 0,7512 |
| Хибнонегативний | 0,3829 | 0,2487 | 0,5361 |

Таблиця 4

**Статистична характеристика діагностичної цінності збільшення адреналіну на два стандартних відхилення у добовій сечі дітей при депривації**

|  |  |
| --- | --- |
| Статистична характеристика | Показник |
| Розрахунковий показник | 95% Довірчий інтервал |
| Нижня границя  | Верхня границя |
| Чутливість | 0,5454 | 0,3267 | 0,7492 |
| Специфічність | 0,9666 | 0,8094 | 0,9982 |
| Для будь-якого конкретного результату тесту, ймовірність того, що це буде: |
| Позитивний | 0,2500 | 0,1447 | 0,3923 |
| Негативний | 0,7500 | 0,6076 | 0,8552 |
| Для будь-якого конкретного позитивного результату тесту, ймовірність того, що це: |
| Істинно-позитивний | 0,9230 | 0,6208 | 0,9959 |
| Хибнопозитивний | 0,0769 | 0,0040 | 0,3791 |
| Для будь-якого конкретного негативного результату тесту, ймовірність того, що це: |
| Істинно-негативний | 0,7435 | 0,575654 | 0,8639 |
| Хибнонегативний | 0,2564 | 0,136006 | 0,4243 |

Таблиця 5

**Статистична характеристика діагностичної цінності зменшення норадреналіну на два стандартних відхилення у добовій сечі дітей при депривації**

|  |  |
| --- | --- |
| Статистична характеристика | Показник |
| Розрахунковий показник | 95% Довірчий інтервал |
| Нижня границя  | Верхня границя |
| Чутливість | 0,6363 | 0,4082 | 0,8197 |
| Специфічність | 0,9666 | 0,8094 | 0,9982 |
| Для будь-якого конкретного результату тесту, ймовірність того, що це буде: |
| Позитивний | 0,2884 | 0,1754 | 0,4327 |
| Негативний | 0,7115 | 0,5672 | 0,8245 |
| Для будь-якого конкретного позитивного результату тесту, ймовірність того, що це: |
| Істинно-позитивний | 0,9333 | 0,6603 | 0,9965 |
| Хибнопозитивний | 0,0666 | 0,0349 | 0,3396 |
| Для будь-якого конкретного негативного результату тесту, ймовірність того, що це: |
| Істинно-негативний | 0,7837 | 0,6133 | 0,8957 |
| Хибнонегативний | 0,2162 | 0,1042 | 0,3866 |

Найбільшими чутливістю (63%) та специфічністю (96%) володіє норадреналін добової сечі. Взагалі, збільшення (або зменшення) катехоламінів добовій сечі у дітей на два стандартних відхилення не можна вважати методом діагностики порушень симпато-адреналової системи при деривації дітей.

**ВИСНОВКИ**

1. Рівень екскреції загальних метанефринів, адреналіну, норадреналіну у дітей, позбавлених батьківського піклування в ранньому дитинстві, відрізняється від дітей, які мали батьків, навіть після надання дитині родини.
2. У дітей з деривацією в ранньому дитинстві рівні екскреції адреналіну та його проміжних метаболітів з сечею вище за аналогічним рівнем у дітей без деривації, а рівень норадреналіну – навпаки.
3. Зменшення норадреналіну в добовій сечі на два стандартних відхилення у дітей, позбавлених батьківського піклування, та таких, що не виховуються в родинах спостерігалася з частотою 64%, з чутливістю метода 63% та специфічністю метода 96%.
4. У дітей, яких було усиновлено, або прийнято до фостерних родин, але які в ранньому віці потерпали відсутності батьківського піклування відбувається така ж сама підвищена екскреція загальних метанефринів та адреналіну, та зменшена екскреція норадреналіну, як й у дітей, що перебувають в умовах будинку дитини.

Перспективи подальших досліджень мають стосуватися визначення екскреції катехоламінів надниркових залоз та їх проміжних метаболітів в залежності від тривалості перебування дітей в родинах після деривації в ранньому дитинстві та в залежності від психосоматичного розвитку дітей.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. *Ворохобина Н.В.* Заболевания надпочечников [Текст]/ Ворохобина Н.В., Сильницкий П.А. - СПб.:Изд-во Политех.ун-та, 2009. - 330с. ISBN 978-5-7422-2347-4
2. *Ганонг В.* Фізіологія людини [Текст] / Вільям Ф. Ганонг. //Львів: БаК, 2002. - 784с. (ISBN 966-7065-38-3.).
3. *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.
4. *Beth Azar.* The bond between mother and child [Електронний ресурс] /Beth Azar// Режим доступу:
[http://www.thelizlibrary.org/liz/ APA-Monitor-attachment.html](http://www.thelizlibrary.org/liz/%20%20APA-Monitor-attachment.html)
5. [*Calkins SD*](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Calkins%20SD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18814182)*.* Predicting cardiac vagal regulation in early childhood from maternal-child relationship quality during toddlerhood [Текст]/[Calkins SD](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Calkins%20SD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18814182), [Graziano PA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Graziano%20PA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18814182), [Berdan LE](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Berdan%20LE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18814182), [Keane SP](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Keane%20SP%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18814182), [Degnan KA](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Degnan%20KA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=18814182).// [Dev Psychobiol.](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18814182) – 2008. - №50(8). – Р.751- 766.
6. [Clinical calculator 1](http://vassarstats.net/clin1.html%20Clinical%20calculator%201)/[Електронний ресурс]/Режим доступу: <http://vassarstats.net/clin1.html>
7. *Fenoglio K.* Neuroplasticity of the Hypothalamic–Pituitary–Adrenal Axis Early in Life Requires Recurrent Recruitment of Stress-Regulating Brain Regions [Текст]/Kristina A. Fenoglio,Yuncai Chen, Tallie Z. Baram// JNEUROSCI. – 2006. - №26(9). – Р. 2434-2442.
8. 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/>

**РЕЗЮМЕ**

**Характристика экскреции катехоламинов с суточной мочой у детей дошкольного возраста с депривацией**

**А.Ю.Пеньков, Н.И.Макєєва, Е.А.Рига**

В статье представлены результаты исследования содержания в суточной моче общих метанефринов, адреналина и норадреналина у детей дошкольного возраста в зависимости от окружающей среды: воспитание в условиях дома ребенка, воспитание в семье после пребывания в доме ребенка, воспитание в семье с рождения. Обнаружены различия уровней экскреции с мочой катехоламинов и их промежуточных продуктов обмена у детей с разной степеню депривации. У детей с депривацией в раннем детстве уровни экскреции общих метанефринов и адреналина выше, чем у детей, воспитывающихся с рождения в семьях, а уровни экскреции норадреналина – ниже.

Ключевые слова: дети, надпочечники, катехоламины, моча, депривация

**SUMMARY**

**The urine catecholamine’s excretion characteristic in preschool age children with deprivation.**

**А.Y.Penkov, N.I. Makieieva, O.O.Riga**

The results of general metanephrines, epinephrine, norepinephrine daily urine levels in children of preschool age depending on environment (stay in orphan institutions, stay in foster families, parent’s family) were investigated and had presented at this article. The differences of catecholamine’s urine excretion and theirs medium metabolites have been detected. There was elevation of general metanephrine and epinephrine and depression of norepinephrine excretion in orphans.

Key words: children, adrenal gland, catecholamine, urine, deprivation