

А.Ю. Пеньков, Н.І. Макєєва, О.О. Ріга

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСКРЕЦІЇ КАТЕХОЛАМІНІВ ІЗ ДОБОВОЮ СЕЧЕЮ У ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З ДЕПРИВАЦІЄЮ

Харківський національний медичний університет, Харків

ВСТУП

Згідно із сучасними уявленнями про стрес, основну роль у контролі фізіологічних процесів в організмі та адаптації до умов довкілля виконують симпато-адреналова система та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь [1, 2]. У дитячому віці регуляція поведінки та розвитку контролюється гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковою та симпато-адреналовою системами й тісними взаєминами «вихователь-дитина» [5]. Чуйні ранні стосунки між вихователем і дитиною, у свою чергу, допомагають розвитку гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі [4, 7, 8]. Красномовним прикладом благотворних змін в індукованих нейропластичних реакціях щурят є тривале зменшення рівня кортикотропін-рилізінг гормону та довічне ослаблення гормональної реакції на стрес, викликані в експерименті підвищеною материнською турботою [7].

Водночас етапи фізіологічних реакцій на стрес, пускові чинники активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпато-адреналової систем, механізми зв'язків симпатичної нервової системи та ролі катехоламінів викликають інтерес багатьох дослідників, оскільки все ще існують сумніви щодо переваг кортиколіберин-інгібуючих або кортиколіберин-стимулюючих їх ефектів [1, 2]. Все викладене вище обґрунтовує актуальність досліджень закономірностей реакцій симпато-адреналової системи на стрес. Тому мета даного дослідження полягала у вивченні продукції катехоламінів та їх екскреції 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 дітей 5-6-річного віку, які мали три ступеня депривації та залежно 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 виховувались у повних родинах. Критеріями виключення з дослідження були патологічні зміни з боку сечостатевої системи та генетичні захворювання у дітей. Проводили колекцію сечі за добу з підрахунком добового діурезу. Визначали рівні загальних метанефринів, адреналіну та норадреналіну у сечі біохімічним методом шляхом їх абсорбції на окису алюмінію з наступним визначенням концентрації за інтенсивністю флюоресценції [3]. Для статистичної обробки отриманих результатів обчислювали медіану (Me), інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль), мінімальне (min) і максимальне (max) значення, середнє арифметичне (Mean) і стандартне відхилення від середнього значення (SD). Для порівняння двох вибірок використовували непараметричний U-критерій Манна-Уїтні (MW). З метою множинного порівняння груп використовували критерій Краскла-Уолліса H для непараметричного дисперсійного аналізу (KW ANOVA by Ranks). Різницю параметрів вважали статистично значущою за $p < 0,05$. Статистичний аналіз даних проводили за допомогою статистичного пакету STATISTICA 7.0. Діагностичну цінність тесту визначали за допомогою статистичного калькулятора з розрахунком чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату та їх довірчі інтервали [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Медіани, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення рівнів загальних метанефринів, адреналіну та норадреналіну в добовій сечі дітей наведено на рис. 1-3.

Як видно з рис. 1 і 2, медіанні значення рівнів загальних метанефринів та адреналіну не відрізнялися у дітей 1-ої та 2-ої груп спостереження. Найбільші варіації (мінімальні та максимальні зна-

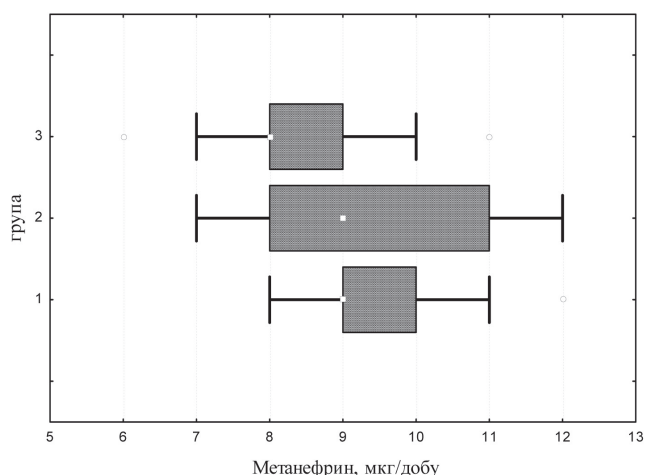


Рис. 1. Медіана, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення вмісту загальних метанефринів у добовій сечі дітей.

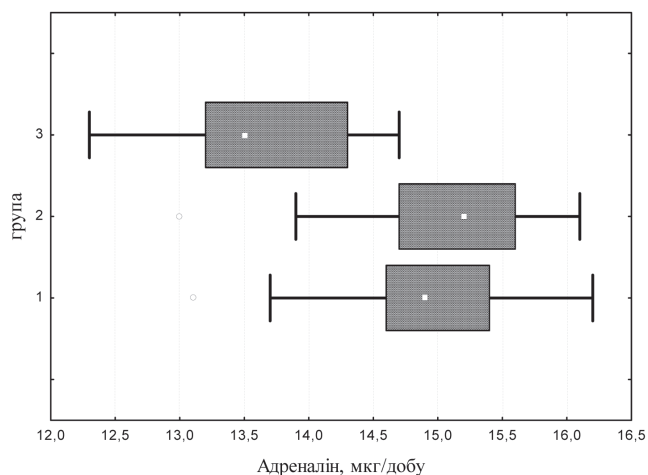


Рис. 2. Медіана, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення вмісту адреналіну в добовій сечі дітей.

чення) вмісту загальних метанефринів у добовій сечі були у дітей 2-ої групи. Медіанні значення вмісту норадреналіну в добовій сечі були меншими у дітей 1-ої та 2-ої груп порівняно з дітьми 3-ої групи. Статистичний непараметричний однофакторний аналіз, де фактором, який визначає різницю у рівнях екскреції катехоламінів, було обрано ступінь депривації у дітей, довів значущі зміни (табл. 1).

Шляхом множинного порівняння визначено статистичні розбіжності вмісту загальних метанефринів та адреналіну в добовій сечі, але попарне їх порівняння не визначило розбіжностей їх екскреції у дітей 1-ої та 2-ої груп.

Вміст загальних метанефринів та адреналіну був високим у дітей-сиріт і дітей – вихованців будинків дитини. У дітей 1-ої та 2-ої груп не виявлено різниці в екскреції з сечею норадреналіну, проте його вміст,

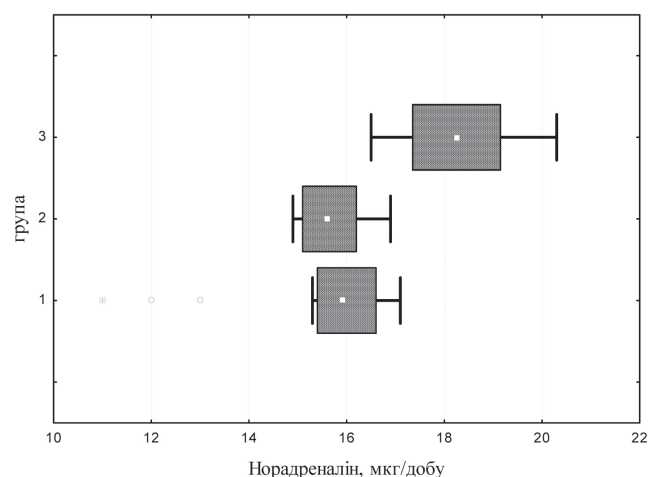


Рис. 3. Медіана, верхній, нижній квартилі, мінімальні та максимальні значення вмісту норадреналіну в добовій сечі дітей.

Таблиця 1

Результати статистичного аналізу дослідження вмісту метанефринів, адреналіну та норадреналіну в сечі дітей, Ме (min; max)

Катехоламіни та їх проміжні продукти (мкг/добу)	Групи спостереження		
	1-а група (n=22)	2-а група (n=27)	3-я група (n=30)
Метанефрин	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=0,0029 MW test: p _{1,2} =0,8034; p _{1,3} =0,0062; p _{2,3} =0,0030.			
Адреналін	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: p _{1,2} =0,3130; p _{1,3} =0,0001; p _{2,3} =0,0001.			
Нордреналін	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: p _{1,2} =0,1966; p _{1,3} =0,0001; p _{2,3} =0,0001.			

на відміну від адреналіну та його проміжних продуктів метаболізму, в обох групах був меншим, ніж у дітей 3-ої групи.

Отже, визначений рівень екскреції катехоламінів у дітей, позбавлених батьківського піклування у ранньому дитинстві, відрізняється від такого у дітей, які мали батьків, навіть після надання дитині родини. У дітей із депривацією в ранньому дитинстві рівні екскреції адреналіну та його проміжних метаболітів із сечею є вищими за такі у дітей без депривації, а рівні екскреції норадреналіну – навпаки.

Подальший аналіз стосувався виявлення частоти понад двох стандартних відхилень рівнів катехоламінів та їх проміжних продуктів. У дітей 3-ої групи обчислювали середнє арифметичне та стандартне відхилення від середнього значення вмісту загальних метанефринів ($8,3 \pm 1,2$ мкг/добу), адреналіну ($13,6 \pm 0,67$ мкг/добу) та норадреналіну ($18,2 \pm 1,1$ мкг/добу). Частоти понад двох стандартних відхилень вмісту катехоламінів у сечі по групах спостереження наведено на рис. 4-6.

Зменшення рівня загальних метанефринів на 2 стандартні відхилення в обстежених групах не відбувалося. Натомість частота його збільшення набувала вірогідності лише у дітей 2-ої групи порівняно з дітьми 3-ої групи ($p_{1,2}=0,7303$; $p_{1,3}=0,0723$; $p_{2,3}=0,0317$).

У кожної другої дитини з 1-ої групи (55%) та 2-ої групи (55%) спостерігалось збільшення екскреції адреналіну з сечею порівняно з дітьми 3-ої групи понад 2 стандартні відхилення ($p_{1,3}=0,0001$; $p_{2,3}=0,0001$; рис. 5).

На відміну від екскреції адреналіну, частота зменшення екскреції норадреналіну на 2 стандарт-

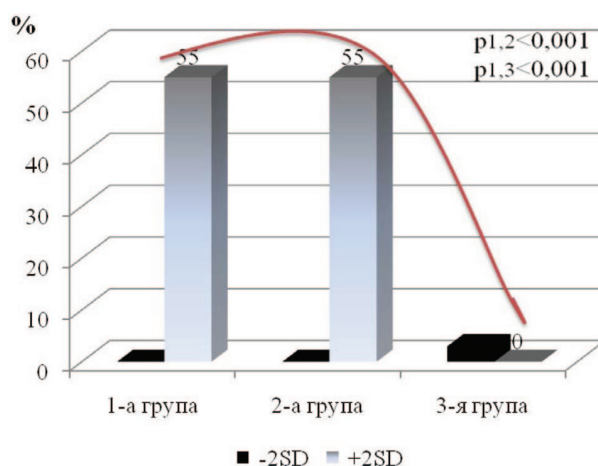


Рис. 5. Гістограма частотного розподілу 2 стандартних відхилень від середнього значення екскреції адреналіну з добовою сечею у дітей.

ні відхилення в добовій сечі була найбільшою у дітей 2-ої (80%) та 1-ої (64%) груп ($p_{1,2}=0,0001$; $p_{2,3}=0,0001$).

Беручи до уваги виявлені зміни в частотах (відхиленнях від 2 стандартних значень) добової екскреції гормонів і катехоламінів надниркових залоз, ми провели аналіз чутливості та специфічності їх вмісту понад та/або менше двох стандартних відхилень у добовій сечі дітей 6-річного віку з різним ступенем депривації, розрахували прогностичну цінність діагностичного тесту з окремим розрахунком прогностичної цінності позитивного результату, прогностичної цінності негативного результату, поширеності (звичайної та зваженої), відношення правдоподібності та довірчих інтервалів до зазначених статистичних показників. За

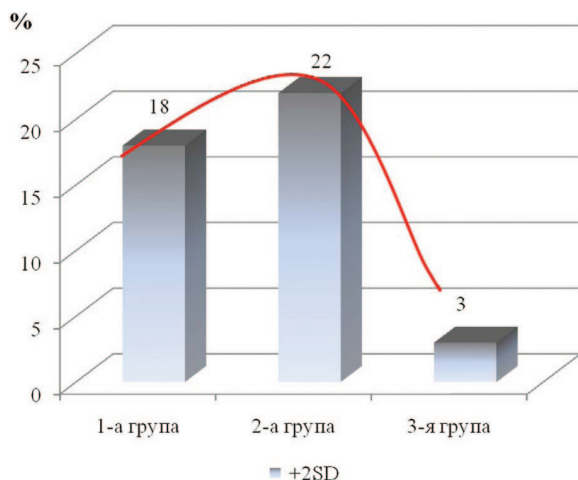


Рис. 4. Гістограма частотного розподілу 2 стандартних відхилень від середнього значення екскреції загальних метанефринів з добовою сечею у дітей.

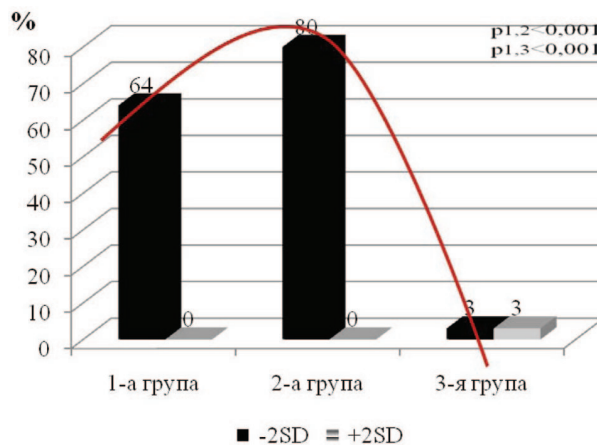


Рис. 6. Гістограма частотного розподілу 2 стандартних відхилень від середнього значення екскреції норадреналіну з добовою сечею у дітей.

«золотий стандарт» взято наявність депривації «de facto», включено дані 22 дітей, позбавлених батьківського піклування, та дані 30 дітей, які мають повну родину. Для вмісту кожного гормону надниркових залоз у сечі використовували метод таблиць спряженості (табл. 2).

Результати аналізу специфічності, чутливості, відношення правдоподібності прогностичної цінності (позитивного та негативного результату), змін рівня катехоламінів надниркових залоз у сечі понад та/або менше двох стандартних відхилень у дітей із депривацією наведено у табл. 3-5.

Найбільші чутливість (63%) і специфічність (96%) має тест на вміст норадреналіну в добовій сечі. Взагалі, визначення збільшення (або зменшення) вмісту катехоламінів у добовій сечі на два стандарт-ні відхилення не можна вважати методом діагностики порушень симпато-адреналової системи дітей із депривацією.

ВИСНОВКИ

1. Рівень екскреції загальних метанефринів, адреналіну, норадреналіну у дітей, позбавлених батьківського піклування у ранньому дитинстві, відрізняється від таких у дітей, які мали батьків, навіть після надання дитині родини.

Таблиця 2

Вихідні дані для таблиць спряженості з метою розрахунку діагностичної цінності визначення вмісту гормонів і катехоламінів надниркових залоз у сечі у дітей із різним ступенем депривації

Тест	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

Таблиця 3

Статистична характеристика діагностичної цінності збільшення вмісту загальних метанефринів на два стандартних відхилення у добовій сечі дітей із депривацією

Статистична характеристика	розрахунковий	Показник	
		95% довірчий інтервал	
		нижня межа	верхня межа
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
хибно-позитивний	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
хибно-негативний	0,3829	0,2487	0,5361

Статистична характеристика діагностичної цінності збільшення вмісту адреналіну на два стандартних відхилення у добовій сечі дітей із депривацією

Статистична характеристика	Показник		
	розрахунковий	95% довірчий інтервал	
		нижня межа	верхня межа
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
хибно-позитивний	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
хибно-негативний	0,2564	0,136006	0,4243

Статистична характеристика діагностичної цінності зменшення вмісту норадреналіну на два стандартних відхилення у добовій сечі дітей за депривації

Статистична характеристика	Показник		
	розрахунковий	95% довірчий інтервал	
		нижня межа	верхня межа
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
хибно-позитивний	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
хибно-негативний	0,2162	0,1042	0,3866

2. У дітей із депривацією в ранньому дитинстві рівні екскреції адреналіну та його проміжних метаболітів із сечею перевищують такі у дітей без депривації, а рівні екскреції норадреналіну – навпаки.
3. Зменшення рівня норадреналіну в добовій сечі на два стандартні відхилення у дітей, позбавлених батьківського піклування, та таких, які не виховуються в родині, спостерігалось з частотою 64%, із чутливістю методу 63% і специфічністю методу 96%.
4. У дітей, яких було усиновлено або прийнято до фостерних родин, але які в ранньому віці потерпали від відсутності батьківського піклування, мають місце такі ж самі підвищені екскреції загальних метанефринів та адреналіну та зменшена екскреція норадреналіну, як і у дітей, які перебувають в умовах будинку дитини.

Перспективи подальших досліджень мають стосуватися визначення екскреції катехоламінів надниркових залоз та їх проміжних метаболітів залежно від тривалості перебування дітей у родині після депривації в ранньому дитинстві та залежно від психосоматичного розвитку дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ворохобина Н.В.* Заболевания надпочечников / Ворохобина Н.В., Сильницкий П.А. – СПб.: Изд-во Политех. ун-та, 2009. – 330 с. ISBN 978-5-7422-2347-4.
2. *Ганонг В.* Фізіологія людини / Вільям Ф. Ганонг // Львів: БаК, 2002. – 784 с. 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 / Beth Azar // Режим доступу: <http://www.thelizlibrary.org/liz/APA-Monitor-attachment.html>.
5. *Calkins S.D.* Predicting cardiac vagal regulation in early childhood from maternal-child relationship quality during toddlerhood / Calkins S.D., Graziano P.A., Berdan L.E., Keane S.P., Degnan K.A. // Dev. Psychobiol. – 2008. – № 50 (8). – P. 751-766.
6. *Clinical calculator 1* / 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 / K.A. Fenoglio, Yuncai Chen, T.Z. Baram // JNEUROSCI. – 2006. – № 26 (9). – P. 2434-2442.
8. *JoLynne Lyon.* Lessons from orphanages around the world: babies need interaction / Режим доступу: <http://www.cpdusu.org/blog/2012/06/lessons-from-orphanages-around-the-world-babies-need-interaction>.

РЕЗЮМЕ

Характеристика екскреції катехоламінів с суточною мочою у дітей дошкільного візраста с депривацією

А.Ю. Пенков, Н.И. Макеева, 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 степенью 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 characteristics in preschool age children with deprivation

A. Penkov, N. Makieieva, 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 their medium metabolites have been detected. There was elevation of general metanephrine and epinephrine and depression of norepinephrine excretion in orphans.

Keywords: children, adrenal gland, catecholamine, urine, deprivation.

Дата надходження до редакції 27.01.2014 р.