

**НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ КОРРЕЛЯТЫ
ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ****ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» (г. Харьков)****emiliam2013@ukr.net**

Данная работа выполнена в рамках НИР «Изучить возрастные особенности механизмов формирования тревожно-фобических расстройств у детей» (2016-2018 гг.), № государственной регистрации 01164003036.

Вступление. Современные социально-экономические условия жизни населения не способствуют в достаточной мере стабилизации состояния психического здоровья населения [17,18,21]. Тревожные и депрессивные расстройства относят к наиболее распространенным проблемам психического здоровья. Сложность и многообразие проблемы депрессии и тревоги, их социальная значимость обуславливают поиск чувствительных и специфических маркеров ранней диагностики [13,16]. В литературе приводятся многочисленные исследования о нарушениях в нейроэндокринных и медиаторных системах при депрессии и тревоге [4,23]. В современной зарубежной психиатрии до настоящего времени существует неопределенность в отношении нозологической принадлежности тревожных расстройств, что во многом обусловлено преобладанием синдромологического подхода у детей [8-10,19,20,22]. Одной из сложных проблем в исследовании тревоги у детей является феномен коморбидности. С каких бы позиций не изучалась тревога – с точки зрения клиники, биологии, эпидемиологии, терапии – тот факт, что у большинства больных имеется сочетанный диагноз, крайне затрудняет интерпретацию научных данных [9,10,20]. Соответствующие показатели существенно зависят и от использованных диагностических критериев: применение МКБ-10 или DSM-IV-R дает несовпадение, достигающее 50 %. Значение имеет и то, что информация о психопатологической структуре нарушений в детстве обычно бывает получена ретроспективно, естественно искажая истинную картину заболевания [11,12,15,24,25]. Из сказанного выше следует, что достаточно длительное время проявления тревоги у детей остаются недооцененными, так как могут быть феноменами нормального развития и в значительно меньшей степени привлекают внимание окружающих и могут оставаться вне поля зрения специалистов.

Исследования роли биологических механизмов в формировании психических нарушений ведутся довольно давно. На сегодняшний день в психиатрии особое внимание уделяется изучению нейроэндокринных механизмов возникновения, течения и прогрессирования психических, в том числе тревожных, расстройств. Среди них ведущее место занимают механизмы, связанные с нарушением функции нейротрансмиттеров и хронобиологические концепции,

в рамках которых основное значение придается расстройствам секреции мелатонина и его предшественника – серотонина. Кроме того, наиболее изученной нейрогормональной системой, участвующей в психических расстройствах является гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось. Дизрегуляторные процессы данной оси ассоциируются с предрасположенностью к ряду психических заболеваний, включая тревожные состояния [14]. В этом контексте особый интерес представляет гормон кортизол. Известно, что основной функцией повышения его уровня в крови является адаптивный ответ организма на острый или хронический стресс [1].

Целью данного исследования явился поиск информативных клинических, психологических и биологических маркеров тревожных расстройств у детей.

Объект и методы исследования. В отделении детской психиатрии на базе клиники ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» проведено комплексное клинко-психопатологическое исследование 98 детей с тревожными расстройствами 7–18 лет (из них 44 ребенка в препубертатном возрасте, 20 – в раннем пубертате и 34 — в пубертатном периоде). Дизайн исследования включал клинко-психопатологический, соматоневрологический, нейрофизиологический, нейропсихологический и нейрогормональный методы. Проявления тревожности оценивали с помощью шкалы самооценки личностной и реактивной тревоги (тест Спилбергера-Ханина), а также многомерной методики оценки детской тревожности – МОДТ. Оценка депрессии проводилась методом CDRS-R (Children's Depressive Rating Scale Revised- CDRS-R). Диагностика когнитивных функций (памяти, внимания, наличия минимальной мозговой дисфункции) реализовывалась пробами на заучивание 10 слов, использованием таблиц Платонова-Шульте и теста Тулуз-Пьерона. Уровень интенсивности симптомов оценивался методом использования шкалы общего клинического впечатления (CGI). Анализ ЭЭГ проведен с помощью системы компьютерной ЭЭГ модуль NeuroResearcher (детерминистский хаос, нелинейный показатель – энтропия Колмогорова-Синяя (эКС)) [6,7]. Для оценки суточной экскреции мелатонина с мочой и содержания серотонина в цельной крови использовали флюорометрический метод [2,5]. Концентрацию кортизола в сыворотке крови устанавливали посредством иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов фирмы «НПЛ Гранум» (Харьков, Украина). Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с помощью пакетов программ

«Microsoft Excell 2010» и «Statgraphics Plus 5.0». Для оценки достоверности отличий применялись непараметрические методы: для независимых выборок – критерий «U» Вилкоксона-Манна-Уитни, для сравнения парных выборок – Критерий Вилкоксона.

Результаты исследований и их обсуждение.

Анализ субъективных жалоб детей с тревожными расстройствами показал значительную вариабельность и полиморфизм клинических симптомов, которые носили часто неспецифический характер. Преимущественными субъективными жалобами были головная боль (100 %), нарушение глубины сна (50,0 %), затрудненное засыпание из-за беспокойства (68,4 %), плаксивость (47,9 %), раздражительность (100 %), снижение памяти и внимания (53,1 %), тревога (100 %), страх (70,4 %), снижение мотивации к обучению (43,9 %), утомляемость (100 %). Соматические жалобы (100 %) – затруднение дыхания (32 %), ощущение комка в горле (8 %), абдоминальный дистресс (44 %), боль и дискомфорт в области груди (4 %), учащенное сердцебиение (9 %), дрожь (3 %). Среди других жалоб зарегистрированы следующие: мышечное напряжение (42,3 %), агрессия (43,8 %), снижение энергии (37,6 %), апатия (16,3 %), нарушение аппетита (39,8 %), навязчивые действия (16,3 %). Также проявлялись симптомы тревожного спектра – ощущение покалывания, либо онемение отдельных участков тела (9,2 %), затруднения в сосредоточении внимания (70,4 %), усиленное реагирование на неожиданности (60,2 %), учащенное мочеиспускание (6,1 %), грусть (35,7 %), повышенная возбудимость (100 %), ухудшение памяти (32,6 %), снижение успеваемости в школе (50,0 %), снижение аппетита (39,8 %). Кластеризация симптомов в возрастном аспекте показала, что психопатологическая симптоматика тревожных расстройств у детей гетерогенна и имеет возрастные отличия. Тревожно-фобические расстройства (ТФР) у детей коморбидны с когнитивными расстройствами (нарушениями внимания и памяти), а у подростков с эмоциональными (депрессия) и поведенческими нарушениями (избегающее поведение). Выделены типологические варианты развития ТФР у детей в зависимости от возраста: у детей препубертатного возраста – конституционально-невропатический вариант, у подростков в раннем пубертате и собственно пубертате – типопатический вариант. Среди факторов предикции развития ТФР у детей выделены: инфантилизм, личностная тревога, полиакцентуация характера; резидуально-органическая патология ЦНС; генетиче-

ская предрасположенность; социально-семейные факторы (нарушения семейного взаимодействия с формированием симбиотических отношений ребенка и тревожного родителя, ригидный тип семейных отношений). Прослежена возрастная специфика фобий: у детей младшего школьного возраста – природные страхи и социальные, у подростков – социальные и витальные. Установлено, что структура и уровень психологических показателей тревоги у детей характеризовалось высоким уровнем ситуативной и общей тревоги, тогда как у подростков – высоким уровнем личностной тревоги.

Проведен анализ показателей уровня серотонина, мелатонина и кортизола у детей с тревожными расстройствами в зависимости от возраста и пола. Значения уровня указанных гормонов в возрастном и гендерном аспекте представлены в **таблице 1**.

Установлено, что в целом по группе у детей в препубертате достоверно чаще регистрировался уровень серотонина ниже возрастной нормы по сравнению с показателями отражающими его высокие значения (75,0 % и 25,0 % соответственно; $p < 0,001$).

Такая же тенденция прослеживалась и в отношении концентрации кортизола (66,7 % и 33,3 % соответственно; $p < 0,05$). Уровень экскреции мелатонина у детей с тревожным расстройством чаще превышал возрастную норму (62,5 % и 37,5 % соответственно), что, скорее всего, является признаком уменьшения уровня его предшественника – серотонина. Следует отметить, что у мальчиков препубертатного возраста содержание серотонина достоверно чаще было снижено по сравнению со значениями указывающими на его высокий уровень (92,9 % и 7,1 % соответственно; $p < 0,001$). Угнетение секреции серотонина может свидетельствовать о сниженной функциональной активности серотонинергической системы. Известно,

Таблица 1.

Уровень серотонина, мелатонина и кортизола относительно возрастной нормы, %

Показатели		Препубертат, n = 44 18 мальчиков, 14 девочек		Ранний пубертат, n = 20 12 мальчиков, 8 девочек		Собственно пубертат n = 34 10 мальчиков, 24 девочки	
		Выше возрастной нормы	Ниже возрастной нормы	Выше возрастной нормы	Ниже возрастной нормы	Выше возрастной нормы	Ниже возрастной нормы
Серотонин	в общем	25,0	75,0*	46,4	53,6	57,1	42,9
	мальчики	7,1	92,9*	54,5	45,5	81,8	18,2
	девочки	50,0	50,0	41,2	58,8	54,8	45,2
Кортизол	в общем	33,3	66,7**	87,9	12,1	73,8	26,2
	мальчики	35,7	64,3	54,5	45,5	81,8	18,2
	девочки	30,0	70,0	76,5	23,5	71,0	29,0
Мелатонин	в общем	62,5	37,5	57,1	42,9	69,0	31,0
	мальчики	64,3	35,7	54,5	45,5	27,3	72,7
	девочки	80,0	20,0	58,8	41,2	80,7	19,3

Примечание. * $p < 0,001$ по отношению к показателям выше возрастной нормы; ** $p < 0,05$ по отношению к показателям выше возрастной нормы.

что нарушение обмена серотонина является важным биохимическим фактором формирования и поддержания хронических болевых синдромов, коморбидных, как правило, с развитием эмоциональных и вегетативных нарушений [3].

У 87,9 % подростков в период собственно пубертата зарегистрирован высокий уровень кортизола, что связано, по всей вероятности с обострением психопатологической симптоматики на данном этапе полового созревания.

Определен факторный вес нейромедиаторных нарушений, отражающих дисфункцию регуляторных систем мозга у детей с тревожными расстройствами. Снижение уровня серотонина, симптомов тревожно-депрессивного спектра (снижения настроения и импульсивного контроля, расстройства сна и аппетита, снижения супрессии боли, агрессия) составило

Таблица 2.
Значимые корреляции показателей еКС и уровня кортизола у детей с тревогой в состоянии спокойного бодрствования

Показатели еКС	Корреляции с клиническими симптомами тревожного спектра	Коэффициент корреляции
F3	Кортизол (алгии)	0,38
T4	Кортизол (алгии)	0,37
P3	Кортизол (алгии)	0,39

– 0,6762; повышение уровня кортизола, нарушение формулы сна, ухудшение концентрации внимания и снижение памяти – 0,4003, что существенно в развитии тревожных расстройств и поддержании психопатологии.

Проведен корреляционный анализ между показателями нейродинамических систем мозга у детей (показатели эКС) и уровнем кортизола (табл. 2 и 3).

Выявлены значимые корреляции у подростков с тревожно-депрессивным симптомокомплексом, как в состоянии спокойного бодрствования, так и при

Таблица 3.
Значимые корреляции показателей еКС и уровня кортизола у детей с тревогой в состоянии ментального напряжения

Показатели еКС	Корреляции с клиническими симптомами тревожного расстройства	Коэффициент корреляции
F3	Кортизол (алгии)	0,51
T5	Кортизол (алгии)	0,49
P4	Кортизол (алгии)	0,47
O1	Кортизол (алгии)	0,53
	Кортизол (тревожное напряжение)	0,41

ментальной нагрузке ($r=0,39$, $r=0,51$ соответственно). Следует подчеркнуть, что определение уровня показателей нейрогормональной системы (серотонина, мелатонина, кортизола) является важным для определения особенностей развития, течения и прогрессирования тревожного расстройства в детском возрасте.

Выводы

1. Установлено, что психопатологическая симптоматика тревожных расстройств у детей гетерогенна и имеет возрастные различия.

2. Выделены факторы предикции тревожного расстройства в детском возрасте: высокий уровень личностной тревоги, хронический стресс с превалированием проблем в школьной среде, патологический тип семейных отношений, тревожный кластер у одного из родителей.

3. Выделены информативные диагностические клинические и гормональные маркеры тревожного расстройства у детей, что могут стать основой при разработке эффективных программ терапевтического вмешательства.

Перспективы дальнейших исследований: дальнейшее изучение механизмов взаимосвязи нейрогормональных систем организма с течением тревожного расстройства у детей и подростков.

Литература

- Beltikova K.V. Sovremennyye problemy psichiatricheskoy endokrinologii / K.V. Beltikova, Ya.A. Kochetkov // Sbornik nauchnykh trudov. – 2004. – S. 77-90.
- Zubkov G.V. Metod opredeleniya melatonina (N-atsetil-5-metoksitriptamina) v moche / G.V. Zubkov, V.D. Petrushin, V.A. Chipizhenko, A.A. Aniskina // Sb. nauch. tr. Hark. med. instituta. – Harkov, 1974. – V. 109. – S. 77-81.
- Karakulova Yu.V. Patogeneticheskie mehanizmy formirovaniya hronicheskoy neyropaticheskoy boli / Yu.V. Karakulova, E.A. Batueva, S.A. Kirichenko // Bulletin of Medical Internet Conferences. – 2012. – Vol. 2. – S. 620-621.
- Kopeyko G.I. Smeshannyye affektivnyye sostoyaniya v yunosheskom vozraste (istoricheskiy aspekt, sovremennoye sostoyanie problemy, psichopatologiya) / G.I. Kopeyko // Zhurnal nevrologi i psichiatrii im. S.S.Korsakova. — 2011. — № 10. — S. 4-11.
- Kulinskiy V.I. Opredelenie serotonina v tselnoy krovi cheloveka i laboratornykh zhivotnykh / V.I. Kulinskiy, A.S. Kostyukovskaya // Lab. delo. – 1969. – № 7. – S. 390-394.
- Mayorov O.Yu. Otsenka dinamicheskikh sistem mozga v sostoyanii spokojnogo boдрstvomaniya i pri intellektualnoy nagruzke na osnove entropii Kolmogorova-Sinaya po EEG / O.Yu. Mayorov [i dr.] // Eksperimentalna i klinichna meditsina. – 2006. – № 3. – S. 143-148.
- Mayorov O.Yu. Povyshenie nadezhnosti issledovaniy determinirovannogo haosa v bioelektricheskoy aktivnosti (EEG, EKG i variabelnosti serdechnogo ritma) metodami nelineynogo analiza / O.Yu. Mayorov, V.N. Fenchenko // Klinicheskaya informatika i telemeditsina. – 2009. – Vol. 5, № 6. – S. 10-17.
- Martsenkovskiy I.A. Depressivnyye i dismorfnyye narusheniya u detey: vzglyad cherez prizmu psichiatrii razvitiya / I.A. Martsenkovskiy, Ya.B. Bikshaeva // Zdorov'ya Ukraini. □ 2007. □ № 11 (1). □ S. 52-54.
- Mihaylova E.A. Algicheskie rassstroystva u detey s depressiyey (ontogeneticheskiy aspekt) / E.A. Mihaylova [i dr.] // Russian Course on Pediatric Neurology and Related Specialities: materialy IV Baltiyskogo kongressa po nevrologii. – S.-Pb., 2014. – S. 36.
- Mihaylova E.A. Suitsidy i depressiya u detey (genderno-vozzrastnoy, psichoprofilakticheskiy aspekt) / E.A. Mihaylova [i dr.] // Aktualni pitannya suchasnoy psichiatriyi, narkologiyi ta nevrologiyi: materialy nauk.-prakt. konf. z milzhnar. uch. – H., 2014. – S. 72-74.

11. Bellantuono C. Adolescent depression: clinical features and therapeutic strategies / C. Bellantuono // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2013. – № 17. – P. 1546-1551.
12. Dubicka B. Combined treatment with cognitive-behavioural therapy in adolescent depression: meta analysis / B. Dubicka [et al.] // Br J Psychiatr. – 2010. – № 197 (6). – P. 433-440.
13. From childhood to adult age: 18-year longitudinal results and prediction of the course of mental disorders in the community / M.M. Fichter [et al.] // Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol. – 2009. – № 44. – P. 792-803.
14. Howell M.P. Effects of genetically altered brain glucocorticoid receptor action on behavior and adrenal axis regulation in mice / M.P. Howell, L.J. Muglia // Front. Neuroendocrinol. – 2006. – Vol. 27, № 3. – P. 275-284.
15. Kuba T. Suicide-related events among child and adolescent patients during short-term antidepressant therapy / T. Kuba [et al.] // Psychiatr Clin Neurosci. – 2011. – № 65. – P. 239-245.
16. Lang N.D. Predictors of future depression in early and late adolescence / N.D. Lang, R.F. Ferdinand, F.C. Verhulst // J Affect Disord. – 2007. – № 97. – P. 137-144.
17. Lieb R. The association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: an update / R. Lieb, G. Meinlschmidt, R. Araya // Psychosom Med. – 2007. – № 69. – P. 860-863.
18. Mental health outcome of a long-term and episodic adolescent depression: 15-year follow-up of a community sample / U. Jonsson [et al.] // J Affect Disord. – 2011. – № 130. – P. 395-404.
19. Minor depression in adolescence: Phenomenology and clinical correlates / E. Sihvola [et al.] // J Affect Disord. – 2007. – № 97. – P. 211-218.
20. Muris P. The pathogenesis of childhood anxiety disorders: Consideration from a developmental psychopathology perspective / P. Muris // Int J Behav Devel. – 2006. – № 30 (1). – P. 5-11.
21. Negative association of concomitant physical symptoms with the course of major depressive disorder: a systematic review / K.M. Huijbregts [et al.] // J Psychosom Res. – 2010. – № 68 (6). – P. 511-519.
22. Somatic symptoms as a marker for severity in adolescent depression / H. Bohman [et al.] // Acta Paediatr. – 2010. – № 99. – P. 1724-1730.
23. Sourander A. Childhood predictors of externalizing and internalizing problems in adolescence. A prospective follow-up study from age 8 to 16 / A. Sourander, L. Helsta // Eur Child Adolesc Psychiatry. – 2005. – № 14. – P. 415-423.
24. Tuisku V. Suicidal ideation, deliberate self-harm behaviour and suicide attempts among adolescent outpatients with depressive mood disorders and comorbid axis I disorders / V. Tuisku [et al.] // Eur Child Adolesc Psychiatry. – 2006. – № 15. – P. 199-206.
25. Vitiello B. Prevention and treatment of child and adolescent depression: Challenges and opportunities / B. Vitiello // EPS. – 2011. – № 20. – P. 37-43.

УДК: 616.89-008.44-053.2/.5:577.17

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНІ КОРЕЛЯТИ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ

Михайлова Е. А., Волкова Ю. В.

Резюме. Метою даного дослідження став пошук інформативних клінічних, психологічних та біологічних маркерів тривожних розладів у дітей. Описано клініко-психопатологічні, нейрогормональні особливості тривожних розладів у дітей, виділені маркери ризику прогресування тривожного розладу.

Ключові слова: діти, тривога, клінічна феноменологія, серотонін, кортизол, мелатонін.

УДК: 616.89-008.44-053.2/.5:577.17

НЕЙРОГОРМОНАЛЬНЫЕ КОРЕЛЯТЫ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ

Михайлова Е. А., Волкова Ю. В.

Резюме. Целью данного исследования явился поиск информативных клинических, психологических и биологических маркеров тревожных расстройств у детей. Описаны клинико-психопатологические, нейрогормональные особенности тревожных расстройств у детей, выделены маркеры риска прогрессирования тревожного расстройства.

Ключевые слова: дети, тревога, клиническая феноменология, серотонин, кортизол, мелатонин.

UDC: 616.89-008.44-053.2/.5:577.17

NEUROHORMONAL CORRELATES OF ANXIOUS DISORDERS IN CHILDREN

Mikhailova E. A., Volkova Yu. V.

Abstract. The purpose of this study was to search for informative clinical, psychological and biological markers of anxiety disorders in children. Clinical-psychopathological, neurohormonal features of anxiety disorders in children are described, and risk markers for the progression of anxiety disorder are identified. The analysis of complaints from children with anxiety disorders showed significant variability and polymorphism of clinical symptoms. It has been established that anxiety-phobic disorders in children are comorbid with cognitive disorders (attention and memory disorders), and in adolescents with emotional (depressed) and behavioral disorders (avoiding behavior).

Serotonin, melatonin and cortisol were analyzed in children and adolescents with anxiety disorders, depending on age and sex. The factor weight of neurotransmitter disorders, reflecting the dysfunction of brain regulatory systems in children with anxiety disorders, has been determined.

Significant correlations were found in the states of calm wakefulness and with mental load in adolescents with an anxiety-depressive symptom complex. It is established that the psychopathological symptomatology of anxiety disorders in children is heterogeneous and has age differences.

Factors of predication of anxiety disorder in childhood were highlighted: high level of personal anxiety, chronic stress with prevalence of problems in the school environment, pathological type of family relations, anxious cluster in one of the parents. Significant clinical and hormonal markers have been identified in the development and progression of anxiety disorder in children, which is important for the formation of programs of medical and social support.

Keywords: children, anxiety, clinical phenomenology, serotonin, cortisol, melatonin.

Рецензент — проф. Скрипніков А. М.

Стаття надійшла 12.06.2017 року