

Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В., Веремеев А.В.

*Кемеровская государственная медицинская академия,
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН,
г. Кемерово*

СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА НЕЙРОМЕДИАТОРОВ ПРИ ТИКОЗНЫХ ГИПЕРКИНЕЗАХ У ДЕТЕЙ

Обследованы 74 ребенка с тикозными гиперкинезами в возрасте от 3 до 16 лет. Об обмене нейромедиаторов судили по содержанию норадреналина и серотонина в сыворотке периферической крови. Сравнивали содержание серотонина в различных возрастных подгруппах детей с тиками, в подгруппах с различными клиническими формами тиков и у детей группы контроля. Тикозные гиперкинезы у детей характеризуются изменением метаболизма нейромедиаторов, проявляющимся снижением уровня норадреналина и серотонина в сыворотке крови, не зависящим от пола и возраста больных, что подтверждает патогенетическое значение выявленного признака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тикозные гиперкинезы; дети; норадреналин; серотонин.

Fedosееva I.F., Poponnikova T.V., Veremeev A.V.

Kemerovo State Medical Academy,

Scientific research institute of complex problem of cardiovascular diseases SB RAMS, Kemerovo

THE CONDITION OF METABOLISM OF NEUROTRANSMITTERS IN CHILDREN WITH TIC DISORDERS.

74 children with tic disorders aged from 3 to 16 years were surveyed. The metabolism of neurotransmitters was characterized by the content of noradrenaline and serotonin in the serum of peripheral blood. It was compared the contents of serotonin in the different age subgroups of children with tics, subgroups with different clinical forms of tics and in children of the control group. Tic disorders in children are characterized by changing metabolism of neurotransmitters, exemplified by the decline in the level of noradrenaline and serotonin in the blood serum, which do not depend on age and sex of patients, which confirms the pathogenetic significance identified characteristic.

KEY WORDS: tic disorders; children; noradrenaline; serotonin.

Рост заболеваемости нервно-психическими расстройствами у детей и подростков обусловлен возрастающим влиянием внешних социальных и экологических факторов в сочетании с увеличением распространенности перинатальных поражений центральной нервной системы. Тики являются самым распространенным видом гиперкинезов у детей [1-3] и представляют собой одну из наиболее сложных в лечении нозологических форм [4, 5].

Тикозные гиперкинезы у детей в большинстве случаев сопровождаются эмоционально-волевыми расстройствами и поведенческими нарушениями: синдромом дефицита внимания с гиперактивностью, обсессивно-компульсивным синдромом, другими коморбидными состояниями, что значительно затрудняет процесс школьной адаптации ребёнка и определяет медико-социальную значимость проблемы [6].

Несмотря на большой интерес к проблеме тикозных гиперкинезов у детей и достигнутые успехи в клинической диагностике, исследовании нейропсихологических и терапевтических аспектов проблемы тиков [7-10], этиология и патогенез этого заболевания остаются недостаточно изученными [11]. В последние годы значительное количество исследований было проведено с целью выяснения патохимических механизмов тиков и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью. Было показано, что изменения в

центральных моноаминергических системах (дофаминергических, норадренергических, серотонинергических) играют важную роль в патогенезе этих заболеваний [12]. Тем не менее, окончательное представление о нейромедиаторных основах заболевания не сформировано. Локализация основных реакций нейромедиаторов в коре головного мозга и базальных структурах определяет возможность изучения нейрохимических процессов у больных лишь по остаточному содержанию нейромедиаторов в биологических жидкостях, а также по продуктам метаболизма основных нейромедиаторов.

Цель исследования — определение состояния метаболизма катехоламинов при различных клинических вариантах тикозных гиперкинезов у детей для оптимизации диагностики и лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 74 ребенка с тикозными гиперкинезами в возрасте от 3 до 16 лет, находившихся на лечении в отделении для детей с поражением центральной нервной системы, психики и опорно-двигательного аппарата Кемеровской областной клинической больницы и в психоневрологическом отделении № 2 Детской городской клинической больницы № 5 г. Кемерово.

Критерии включения в исследование: возраст детей до 16 лет, наличие тикозных гиперкинезов, информированное согласие родителей ребенка. Критериями исключения из исследования служило наличие гиперкинезов другого вида, эпилептических приступов, возраст больных 17 лет и старше. Исследование

Корреспонденцию адресовать:

ФЕДОСЕЕВА Ирина Фаисовна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КеМГМА Минздравсоцразвития России.
Тел.: 8 (3842) 73-48-56.
E-mail: irenf1@rambler.ru

соответствует этическим стандартам, одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских научных исследований Кемеровской государственной медицинской академии.

Средний возраст больных составил $9,7 \pm 2,9$ лет, мальчиков — $9,7 \pm 2,9$ лет, девочек — $9,7 \pm 3,2$ лет. Распределение больных по возрастным группам и полу представлено в таблице.

Таблица
Распределение больных по возрасту и полу

Пол	Возраст			Всего:
	3-6 лет	7-11 лет	12 лет и старше	
Мальчики	5 (6,8 %)	35 (47,3 %)	13 (17,5 %)	53 (71,6 %)
Девочки	3 (4,0 %)	11 (14,9 %)	7 (9,5 %)	21 (28,4 %)
Всего:	8 (10,8 %)	46 (62,2 %)	20 (27,0 %)	74 (100 %)

Длительность заболевания к моменту исследования составляла от 1 до 11 лет, в среднем среди девочек $3,7 \pm 2,7$ года, среди мальчиков $3,1 \pm 2,3$ года. Группа контроля включала 24 здоровых ребенка (14 девочек и 10 мальчиков) в возрасте от 7 до 15 лет. Средний возраст детей группы контроля — $12,3 \pm 2,8$ лет.

По клиническим проявлениям тикозного расстройства было выполнено разделение больных на группы согласно клинической систематизации тиков детского возраста (Зыков В.П., 1999) и критериям синдрома Туретта (DSM-IV, 1994). Были выделены 3 подгруппы больных: дети с локальным тиком, у которых наблюдали тикозные гиперкинезы мимических мышц — 44 человека (59,5 %), дети с распространенным тиком (с гиперкинезами мышц лица, головы, шеи и плечевого пояса) — 27 больных (36,5 %) и больные с синдромом Туретта (с выраженными моторными и вокальными тиками) — 3 человека (4 %). Для диагностики синдрома дефицита внимания и гиперактивности использовали DSM-IV критерий диагностики СДВГ (1994) и МКБ-10.

Об обмене нейромедиаторов судили по содержанию норадреналина и серотонина в сыворотке периферической крови. Забор материала проводили в утренние часы (с 8 до 9 часов), натощак. Полученную из кубитальной вены кровь больных центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, после чего сыворотку помещали в пластиковые пробирки и замораживали при температуре -25°C . Определение концентрации исследуемого вещества выполняли одномоментно во всех пробах методом иммуноферментного анализа в экспериментальном отделе биотехнологий НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Содержание серотонина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, использовали

тест-системы Serotonin-ELISA. Содержание норадреналина в сыворотке крови определяли также методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Noradrenalin(e)-ELISA. Процедуру анализа и расчет результатов во всех случаях проводили в соответствии с инструкцией производителя. Результаты данных исследований в группе больных с тикозными гиперкинезами сравнивали с аналогичными показателями в сыворотке крови здоровых детей группы контроля.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0». При отклонении распределения от нормального описание признаков осуществляли с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-й; 75-й процентиля). Статистическую значимость различия признаков в сравниваемых группах измеряли с помощью непараметрического U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Для сравнения нескольких групп, не подчиняющихся нормальному распределению, использовали дисперсионный анализ (ANOVA, критерий Краскелла-Уоллеса). Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Медиана содержания серотонина в сыворотке крови у детей группы контроля — 1466,98 нмоль/л, интерквартильный размах от 1018,03 нмоль/л до 1585,28 нмоль/л. В то же время, во всех подгруппах детей с тиками по результатам исследования выявлено снижение данного показателя ($p = 0,197$). В подгруппе дошкольников медиана содержания серотонина в сыворотке крови — 1091,74 нмоль/л, интерквартильный размах от 739,74 нмоль/л до 1146,64 нмоль/л. В подгруппе младших школьников (7-11 лет) медиана содержания серотонина в сыворотке крови — 1172,73 нмоль/л, интерквартильный размах от 799,31 нмоль/л до 1580,73 нмоль/л. В подгруппе подростков (старше 12 лет) медиана содержания серотонина в сыворотке крови составила 1116,92 нмоль/л, интерквартильный размах от 919,74 нмоль/л до 1241,29 нмоль/л. Наиболее ярко эта тенденция проявляется в подгруппе подростков: 1116,92 нмоль/л у больных, 1345,03 нмоль/л у здоровых подростков группы контроля. Таким образом, содержание серотонина в сыворотке крови подростков с тикозными гиперкинезами на 228,11 нмоль/л (на 20,4 %) ниже, чем у здоровых подростков контрольной подгруппы, сопоставимой по возрасту.

Учитывая возможное влияние на обмен нейромедиаторов со стороны половых гормонов, все дети

Сведения об авторах:

ФЕДОСЕЕВА Ирина Фаисовна, ассистент, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, г. Кемерово, Россия. E-mail: irenf1@rambler.ru

ПОПОННИКОВА Татьяна Владимировна, доктор мед. наук, профессор, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ГБОУ ВПО КемГМА Минздравсоцразвития России, г. Кемерово, Россия. E-mail: 211998@kemtel.ru

ВЕРЕМЕЕВ Алексей Владимирович, науч. сотрудник, НИИ КП ССЗ СО РАМН, г. Кемерово, Россия. E-mail: al.veremeev@gmail.ru

были разделены на 2 группы: дети в возрасте до 12 лет и подростки 12 лет и старше, которые, в свою очередь, подразделялись по половому признаку. В возрастной подгруппе больных от 12 лет и старше статистически значимой разницы уровня серотонина в сыворотке крови в зависимости от пола не выявлено (мальчики — 1078,9; девочки — 1037,7; $p = 0,5$), что свидетельствует об отсутствии влияния половых гормонов на метаболизм серотонина у больных с тиками. Разноречивые результаты, полученные при сравнении уровня серотонина в сыворотке крови у больных с различной продолжительностью заболевания, не позволяют выявить единую тенденцию.

Анализ содержания серотонина в сыворотке крови детей с различными по степени распространенности клиническими формами тикозных гиперкинезов выявил тенденцию к снижению этого показателя при всех клинических вариантах тиков (локальный тик — 1146,644 нмоль/л; распространенный тик — 1076,875 нмоль/л; генерализованный тик — 964,334 нмоль/л), составляя от 964,3 нмоль/л (интерквартильный размах 430,6-1386,3 нмоль/л) до 1146,6 нмоль/л (интерквартильный размах 919,7-1391,1 нмоль/л) у больных, при уровне серотонина в сыворотке крови у детей группы контроля 1466,9 нмоль/л (интерквартильный размах 1018,0-1585,3 нмоль/л) ($p = 0,19$).

При сравнении содержания серотонина в сыворотке крови детей с тиками в зависимости от клинической формы тика, выявлена тенденция снижения уровня серотонина у больных в зависимости от степени распространенности тика ($p = 0,44$).

При сравнении уровня серотонина в сыворотке крови между больными мужского и женского пола в подгруппах больных с различными формами тиков выявлено статистически значимое различие между уровнем серотонина в сыворотке крови девочек и мальчиков с локальными тиками ($p = 0,03$). У девочек с локальными тиками отмечено большее снижение показателей серотонина, что составило 1005,3 нмоль/л (интерквартильный размах 625,5-1391,7 нмоль/л), у мальчиков — 1213,9 нмоль/л (интерквартильный размах 963,4-1557,4 нмоль/л).

В подгруппе больных с распространенными тиками сравнение уровня серотонина в сыворотке крови не позволило выявить статистически достоверные различия в зависимости от пола ($p = 0,65$).

Содержание норадреналина в сыворотке крови определялось у 28 детей с тиками. В исследуемую группу входили больные в возрасте от 6 до 16 лет, средний возраст $9,8 \pm 2,1$ лет, 18 мальчиков (64 %) и 10 девочек (35,7 %). Длительность заболевания составляла от 1 до 9 лет, среди девочек в среднем $4,0 \pm$

3,0 года, среди мальчиков — $2,4 \pm 1,7$ года. Группа контроля включала 24 ребенка (14 девочек и 10 мальчиков) в возрасте от 7 до 15 лет, средний возраст — $12,3 \pm 2,8$ лет.

По клиническим проявлениям преобладали локальные тики (14 детей — 50 %) и распространенные (12 больных — 42,9 %), генерализованные тики отмечены у 2 больных (7,1 %). По тяжести преобладали единичные тики (24 человека — 85,7 %), серийные тики наблюдались у 2 больных (7,1 %). В большинстве случаев заболевание имело хроническое ремиттирующее течение (17 больных — 60,7 %). По длительности заболевания больные распределялись следующим образом: до 1 года включительно тикозными гиперкинезами страдали 11 больных (39,3 %), 2-4 года — 8 (28,6 %), 5-7 лет — 5 (17,9 %), 8-9 лет — 4 больных (14,3 %).

В сыворотке крови детей контрольной группы медиана уровня содержания норадреналина составляла 101,000 пг/мл (интерквартильный размах 4,44000-733,6000 пг/мл). В сыворотке крови детей с тикозными гиперкинезами медиана содержания норадреналина была значительно ниже данного показателя в контрольной группе и составляла 0,067000 пг/мл (интерквартильный размах 0,001326-3,348000 пг/мл).

При анализе полученных результатов выявлено значительное статистически значимое снижение уровня содержания норадреналина в сыворотке крови больных, по сравнению с содержанием норадреналина в сыворотке крови здоровых детей ($p = 0,0066$). В то же время, по нашим данным, достоверных различий уровня норадреналина у больных разного пола не определено ($p = 0,3881$). Сравнение данного показателя у больных с различными клиническими формами тиков также не позволило выявить статистически значимых различий ($p = 0,5391$). Корреляции между содержанием норадреналина в сыворотке крови и возрастом больных, а также длительностью заболевания у детей с тиками выявить не удалось ($p = 0,6513$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, тикозные гиперкинезы у детей характеризуются изменением метаболизма нейромедиаторов, проявляющегося снижением уровня норадреналина и серотонина в сыворотке крови, не зависящим от пола и возраста больных, что подтверждает патогенетическое значение данного признака. Выявленные особенности нейромедиаторного обмена у детей с тиками могут быть положены в основу дифференцированного подхода к комплексному патогенетическому лечению данного заболевания.

Information about authors:

FEDOSEEVA Irina Faisovna, assistante, department of neurology, neuro-surgery and medical genetics, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: irenf1@rambler.ru

POPONNIKOVA Tatjana Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, department of neurology, neuro-surgery and medical genetics, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: 211998@kemtel.ru

VEREMEEV Alexej Vladimirovich, research worker, Scientific research institute of complex problem of cardiovascular diseases SB RAMS, Kemerovo, Russia. E-mail: al.veremeev@gmail.ru

ЛИТЕРАТУРА:

1. Суворинова, Н.Ю. Тики у детей /Суворинова Н.Ю. //Леч. врач. – 2007. – № 8. – С. 43-47.
2. Залялова, З.А. Тикозные гиперкинезы: современные представления /Залялова З.А., Богданов Э.И., Мунасипова С.Э. //Неврол. вестник. – 2010. – Т. ЧЛII, № 3. – С. 77-84.
3. Jankovic, J. Clinic of tics /Jankovic J. //Adv. Neurol. – 2001. – V. 85 – P. 15-29.
4. Антропов, Ю.Ф. Гиперкинетические расстройства как вариант психосоматических нарушений у детей /Антропов Ю.Ф., Балабанова В.А., Савин Д.А. //Детская больница. – 2003. – № 4. – С. 40-43.
5. Кабанова, С.А. Клинико-электроэнцефалографические критерии эффективности терапии у больных тикозными гиперкинезами /С.А. Кабанова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2005. – 23 с.
6. Чутко, Л.С. Тики у детей /Чутко Л.С. – СПб., 2008. – 88 с.
7. Бегашева, О.И. Когнитивные нарушения у больных тикозными гиперкинезами и синдромом Туретта детского возраста /О.И. Бегашева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 23 с.
8. Зыков, В.П. Клиническая систематизация тиков у детей /Зыков В.П. //Журн. неврол. и психиатрии им. Корсакова. – 2003. – № 6. – С. 64-67.
9. Зыков, В.П. Церебролизин в лечении тикозных гиперкинезов у детей /Зыков В.П., Новикова Е.Б., Швабрина Т.В. //РМЖ. – 2008. – Т. 16, № 5. – С. 326-329.
10. Колчанова, М.И. Клинико-электрофизиологическая и нейропсихологическая характеристика тикозных гиперкинезов у детей, методы комплексной терапии /М.И. Колчанова: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 18 с.
11. Петрухин, А.С. Современные представления об этиологии и патогенезе тиков /Петрухин А.С., Бобылова М.Ю. //Неврол. журнал. – 2004. – № 4. – С. 47-52.
12. Иззати-заде, К.Ф. Нарушения обмена серотонина в патогенезе заболеваний нервной системы /Иззати-заде К.Ф., Баша А.В., Демчук Н.Д. //Журн. неврол. и психиатрии им. Корсакова. – 2004. – № 9. – С. 62-70.

* * *