

Таблица 2

Отношение провоспалительных цитокинов к IL4 у детей с ХГД

Показатели	Здоровые дети	Больные ХГД	
		до лечения	после лечения
IL1 β /IL4	0,87 \pm 0,09	8,83 \pm 1,39 ¹⁾	9,28 \pm 2,64 ¹⁾
IL2/IL4	1,38 \pm 0,14	5,32 \pm 0,76 ¹⁾	6,49 \pm 2,05 ¹⁾
TNF α /IL4	0,87 \pm 0,12	6,87 \pm 0,93 ¹⁾	6,30 \pm 1,24 ¹⁾
IFN α /IL4	1,13 \pm 0,12	9,18 \pm 1,49 ¹⁾	10,55 \pm 3,40 ¹⁾

достиг показателей здоровых детей. По окончании терапии коэффициенты отношения цитокинов практически не изменились. Нормализация уровня интерлейкинов является отражением стабильности иммунных реакций, способствующих заживлению слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Поэтому отмеченное после проведения курса общепринятого лечения сохранение повышен-

ного уровня цитокинов свидетельствует не только о недостаточной его эффективности, но и указывает на наиболее вероятный механизм хронизации патологического процесса у больных ХГД.

Таким образом, цитокины играют важную роль в патогенезе ХГД у детей. Они синтезируются в повышенном количестве под влиянием *H. pylori* и запускают иммунный ответ организма. Определенные цитокины имеют большое значение для диагностики патологического процесса у детей с ХГД, и эти исследования следует внедрять в широкую клиническую практику.

Выводы

1. У детей, больных ХГД, увеличено содержание провоспалительных цитокинов IL1 β , IL2, TNF α и IFN α .
2. Уровень противовоспалительного IL4 остается в норме, что следует расценить как неблагоприятную реакцию.
3. Установлена тесная корреляционная связь между содержанием цитокинов и уровнем антител к *H. pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatrjournal.ru> № 5/2005, приложение № 1.

© Мальцев С.В., Ишкина Л.А., 2004

С.В. Мальцев, Л.А. Ишкина

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ МЕЛАТОНИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРОДУОДЕНИТЕ У ПОДРОСТКОВ

Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, РФ

Динамическое исследование уровня мелатонина у 40 детей, страдающих хроническим гастродуоденитом (ХГД), и 15 практически здоровых детей 12—15 лет показало, что в периоде обострения ХГД происходит повышение содержания данного гормона адекватно тяжести и характеру прогрессирования заболевания. Показана возможность использования мелатонина в качестве диагностического и прогностического критерия течения ХГД.

Chromatophorotropic hormone (CTH) level was studied in dynamic in 40 children with chronic gastroduodenitis (CGD) and in 15 practically healthy children in the age 12—15 years old. Authors showed that hormone level was increased during CGD relapse, and these increasing correlated with severity and character on CGD progress. They proved the possibility of CTH usage and diagnostic and prognostic criterion of CGD course.

Долгое время считалось, что выработка мелатонина целиком осуществляется эпифизом и только через 20 лет появились данные о продукции данного гормона эндокринными клетками других органов, в частности энтерохромафинными клетками (ЕС-клетки) желудка и двенадцатиперстной кишки [1, 2]. Существуют данные, доказывающие

центральную регуляцию периферического гастропротективного эффекта путем активации выработки эндогенного мелатонина ЕС-клетками [3, 4]. Немногочисленные исследования, касающиеся роли мелатонина в регуляции функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проведены в основном у взрослых больных.

Установлено угнетающее действие мелатонина на моторику ЖКТ, микроциркуляцию и пролиферацию клеток слизистой оболочки гастроуденальной области. Интенсивность ингибирующего эффекта мелатонина на моторную активность ЖКТ прямо пропорциональна предшествующему тону и интенсивности сокращения данных органов [5, 6]. Выявлено, что данный гормон тормозит действие других биологически активных веществ, вырабатываемых апудоцитами (серотонина, гастрин), блокируя их рецепторы [6, 7].

Влияние мелатонина на микроциркуляцию обусловлено его расслабляющим действием на гладкую мускулатуру сосудов путем регуляции активности Ca^{++} - и K^{+} -каналов клеточных мембран, что увеличивает и восстанавливает кровоток в слизистой оболочке гастроуденальной области [8].

Различные концентрации мелатонина оказывают разнонаправленное действие на пролиферацию клеток слизистой оболочки ЖКТ: низкий уровень (дневной) угнетает, а высокий (ночной) — усиливает пролиферативную активность клеток. Также мелатонин влияет на клеточную пролиферацию, стимулируя продукцию простагландинов группы E [5, 9].

За счет фракции мелатонина, синтезируемой ЕС клетками гастроуденальной области, осуществляется ингибирующее действие на секрецию слизистой оболочки желудка соляной кислоты и пепсина и стимулирующее — на секрецию бикарбонатов [5].

Тот факт, что мелатонин активно участвует в функционировании ЖКТ, доказывает перспективность изучения его значения при патологии органов ЖКТ у детей.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 55 детей в возрасте от 12 до 15 лет, из них 40 с хроническим гастроуденитом (ХГД) (с эритематозно-экссудативной формой — 24, узловатой — 6, эрозивной — 10), 15 детей составили контрольную группу. В исследование не входили дети, имеющие сопутствующую хроническую почечную патологию, ЛОР-заболевания в период обострения.

Диагноз верифицирован в соответствии с существующей классификацией ХГД (г. Нижний Новгород, 2000) [10]. Всем больным проводили эзофагогастроуденоскопию. Состояние адаптации оценивали методом кардиоинтервалографии (КИГ).

Содержание мелатонина оценивали по уровню его главного метаболита 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Изучали динамику уровня данного гормона в течение 4 недель с периода обострения по понедельно, первую пробу мочи собирали до проведения терапии гастроуденита.

При математической обработке использовали критерий t Стьюдента и корреляционный анализ из пакета прикладных программ «Statistica 5,0».

Результаты и их обсуждение

У всех детей с ХГД в период 1-й недели обострения установлено максимальное содержание мелатонина по сравнению с контрольной группой и с последующими неделями заболевания (табл. 1). Через неделю от начала лечения ХГД по стандартной схеме (диета, антисекреторные препараты, трехкомпонентная терапия по эрадикации *Helicobacter pylori*) определялось заметное снижение уровня мелатонина, которое продолжалось при дальнейшем лечении и достигло значений контрольной группы на 4-й неделе. К этому времени у подавляющего числа детей наблюдалась клиническая ремиссия заболевания (отсутствие жалоб, купирование пальпаторной болезненности в области живота).

Прослеживалась прямая взаимосвязь между уровнем данного гормона на 1-й неделе обострения ХГД и выраженностью клинической симптоматики. У детей с поздними и интенсивными болями в животе, при их локализации в эпигастральной области, выявляется более высокое содержание мелатонина (на 21—23% выше уровня контрольной группы). Тенденция к повышению уровня мелатонина наблюдалась и при выраженных диспептических явлениях (таких, как рвота и жидкий стул) — на 24—34% по сравнению с уровнем контрольной группы.

Достоверной разницы содержания мелатонина в острый период ХГД в зависимости от формы заболевания не установлено (табл. 2). Но выявлена разница в динамике снижения его до уровня контрольной группы: уже на 3-й неделе это отмечено у детей с эритематозно-экссудативной формой ХГД и лишь на 4-й неделе — при узловатой форме ХГД. Наиболее стойким является повышение уровня мелатонина в динамике течения ХГД с эрозиями: тенденция к нормализации при этой форме заболевания в течение всего времени наблюдения была

Таблица 1

Динамика содержания мелатонина в периоде обострения ХГД

Мелатонин, нг/мл				
Контрольная группа (n=15)	Обострение ХГД			
	1-я неделя (n=26)	2-я неделя (n=18)	3-я неделя (n=20)	4-я неделя (n=13)
16,95±0,01	19,61±0,41*	17,43±0,17*	17,16±0,05*	17,00±0,04

* $p < 0,01$ при сравнении показателей с контрольной группой.

Таблица 2

**Динамика содержания мелатонина в периоде обострения ХГД
в зависимости от его эндоскопической формы**

Эндоскопическая форма ХГД	Мелатонин, нг/мл			
	Обострение ХГД			
	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
Эритематозно-экссудативная	19,06±0,47***	17,17±0,07**	17,02±0,03	16,93±0,01
Узловатая	20,06±1,13*	17,80±0,70	17,26±0,08**	16,92±0,02
Эрозивная	20,45±0,97**	18,33±0,81	17,46±0,09***	17,16±0,09*

Достоверность различия показателей по сравнению с контрольной группой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

наименее выражена и даже через 4 недели от начала лечения содержание мелатонина не достигает уровня контрольной группы. Это связано с тем, что центральная стимуляция продукции мелатонина ЕС-клетками с протективной целью происходит в ответ на воспалительный процесс в гастродуоденальной области [4, 7, 8], а выраженные изменения в слизистой оболочке требуют более длительного времени для восстановления ее структуры.

Нами выявлены определенные взаимосвязи уровня мелатонина с областью преимущественного поражения при ХГД (табл. 3). Вне зависимости от формы ХГД максимальное содержание данного гормона определялось при преимущественной локализации воспаления в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки. Оно было достоверно выше уровней этого гормона при более выраженном воспалительном процессе в антральном отделе и при равномерном поражении слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. Это обусловлено наибольшим количеством ЕС-клеток, вырабатывающих мелатонин, в данной области. Учитывая, что дуоденальная локализация вос-

паления при ХГД носит чаще эрозивный характер и является местом наиболее частого образования язвенных дефектов у детей, можно сделать вывод, что более высокое содержание мелатонина предотвращает развитие тяжелых форм гастродуоденальной патологии, обладая антиульцерозным эффектом [9, 11]. Достоверной разницы между уровнем мелатонина при антральной локализации воспаления при ХГД и равномерном поражении всей гастродуоденальной зоны не выявлено, в обоих случаях у детей с ХГД регистрировался умеренный диапазон повышенных значений мелатонина.

Наблюдается прямая взаимосвязь между уровнем мелатонина и продолжительностью болей в животе. У детей с длительностью болевого абдоминального синдрома в течение одной и 2 недель от начала обострения ХГД концентрация мелатонина была соответственно на 15% и 17% выше уровня контрольной группы. У детей, отмечавших боли в животе 3 и более недель обнаруживалось исходное повышение данного гормона на 30% от уровня контроля (22,02±2,25 нг/мл).

Наличие дуоденогастрального рефлюкса не влияло на уровень мелатонина в период обострения ХГД.

С помощью корреляционного анализа обнаружена обратная взаимосвязь между содержанием мелатонина и длительностью заболевания ($r = -0,50$; $p < 0,05$). У детей с продолжительностью ХГД до 2 лет его концентрация в 1-ю неделю периода обострения была равной 18,75±0,45 нг/мл, при длительности ХГД 3 года и более — 20,39±0,58 нг/мл ($p < 0,05$).

Непрерывно рецидивирующее течение ХГД сопровождается повышением содержания мелатонина на 1-й неделе заболевания на 29% от уровня контрольной группы (21,93±1,41 нг/мл) и на 25% от уровня, определяющегося при редком характере рецидивирования заболевания (не более одного раза в год) (17,54±0,12 нг/мл).

Положительное действие регулярной противорецидивной терапии у детей с ХГД получило отражение в наличии обратной взаимосвязи с уровнем мелатонина в период обострения ХГД ($r = -0,56$; $p < 0,05$).

Таблица 3

Содержание мелатонина в течение 1-й недели периода обострения ХГД в зависимости от преимущественной локализации воспаления слизистой оболочки

Локализация преимущественного поражения слизистой оболочки	Мелатонин, нг/мл	Превышение уровня мелатонина в контрольной группе, %
Гастральная	18,52±0,35 ^{1), 2)}	9,26
Дуоденальная	21,80±0,69 ¹⁾	28,61
Равномерная	18,42±0,28 ^{1), 2)}	8,67

Достоверность различия: ¹⁾ при сравнении показателей с контрольной группой, ²⁾ при сравнении показателей у больных с дуоденальной локализацией воспаления.

При ее отсутствии содержание данного гормона на 21,4% выше уровня детей, получавших своевременный и полный объем профилактического лечения ($21,10 \pm 0,66$ нг/мл и $17,36 \pm 0,02$ нг/мл соответственно).

Наличие сопутствующей патологии ЖКТ, кристаллурии, предрасположенности к аллергическим заболеваниям, не влияло на содержание мелатонина у детей с ХГД.

Выявлено незначительное преобладание уровня мелатонина у мальчиков, что объясняется их более поздним половым созреванием и отражает ингибиторные связи между мелатонином и половыми гормонами [12]. Так, в группе больных детей у девочек содержание мелатонина составляло $19,63 \pm 0,58$ нг/мл, а у мальчиков — $20,70 \pm 0,80$ нг/мл; в группе здоровых детей — $16,93 \pm 0,01$ и $16,98 \pm 0,02$ нг/мл соответственно. Возможно, этим и объясняется наиболее частое обнаружение данной патологии у лиц женского пола.

Астеновегетативный синдром при ХГД, являясь неотъемлемой частью данного заболевания, обуславливает наличие большого количества взаимосвязей между уровнем мелатонина и состоянием напряжения адаптации, которое выявлялось с помощью параметров КИГ. Так, выявлена прямая взаимосвязь между содержанием данного гормона и такими показателями функционирования сердечно-сосудистой системы, как частота сердечных сокращений ($r=0,50$; $p<0,05$), систолическое артериальное давление ($r=0,75$; $p<0,05$), диастолическое артериальное давление ($r=0,87$; $p<0,05$). Определена достоверная корреляция с типом вегетативной реактивности — отношение индекса на-

пряжения в ортостазе к индексу напряжения, определяемому в положении лежа, находилось в обратной зависимости от концентрации мелатонина ($r=-0,57$; $p<0,05$).

Заключение

Таким образом, определение уровня мелатонина у детей с ХГД позволяет получить информацию о наличии факторов, определяющих более тяжелое течение заболевания — длительно не купируемых интенсивных поздних болях в эпигастральной области, выраженных диспептических расстройствах в виде рвоты и поноса, эрозивном характере морфологических изменений в слизистой оболочке гастродуоденальной области, большей длительности и непрерывно рецидивирующем течении болезни, отсутствии профилактических мероприятий, выраженности астеновегетативного синдрома, наличия срыва адаптационных механизмов. При постановке диагноза, оценке эффективности лечения и определении прогноза заболевания мелатонин может выступать маркером прогрессирования воспалительных изменений слизистой оболочки гастродуоденальной области и длительности патологического процесса при ХГД. Определение уровня мелатонина в качестве биомаркера неблагоприятного течения и прогноза ХГД у детей можно рассматривать как метод выбора в плане исследования динамических характеристик заболевания, учитывая его неинвазивность и достоверность, что особенно ценно в диагностике у детей, не всегда реально оценивающих свои жалобы и длительность патологии, а также при анализе действенности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

См. online-версию журнала <http://www.pediatricjournal.ru> № 5/2005, приложение № 2.

© Коллектив авторов, 2005

Е.Е. Краснова, В.В. Чемоданов, Э.С. Акайзин, Е.Ю. Егорова

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ДЕТЕЙ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Иваново, РФ

Впервые проведено исследование концентраций короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) в крови и слюне методом газожидкостной хроматографии у детей с хроническим гастродуоденитом и функциональной диспепсией в сравнении со здоровыми. Установлено, что заболевания гастродуоденальной зоны сопровождаются значительным повышением уровней изучаемых КЖК в биологических субстратах, что коррелирует с клиническими проявлениями заболеваний. Достоверные количественные и спектральные различия содержания КЖК в слюне при воспалительных и функциональных заболеваниях гастродуоденальной зоны, неинвазивность и быстрота выполнения