



Клинико-функциональное значение мелатонина при хроническом гастродуодените у детей подросткового возраста

С. В. МАЛЬЦЕВ, Л. А. ИШКИНА

Казанская государственная медицинская академия, Казань

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 гастродуоденальной 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 слизистых гастродуоденальной области [8].

Различные концентрации мелатонина оказывают разнонаправленное действие на пролиферацию клеток слизистой 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 энтерохромафинными клетками гастродуоденальной области, осуществляется ингибирующее действие на секрецию слизистой желудка соляной кислоты и пепсина и стимулирующее — на секрецию бикарбонатов [5].

Тот факт, что мелатонин активно участвует в функционировании ЖКТ, доказывает перспективность изучения мелатонина при патологии органов данной системы у детей.

Нами обследованы 55 детей в возрасте от 12 до 15 лет. Из них 40 — с хроническим гастродуоденитом (ХГД) (с эритематозно-экссудативной формой — 24 детей, узловой — 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 г.) [10].

У всех больных проводилась эзофагогастродуоденоскопия. Состояние адаптации оценивалось методом кардиоинтервалографии.

Содержание мелатонина оценивалось по уровню его главного метаболита 6-сульфатоксимелатонина в суточной моче с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). Изучалась динамика уровня данного гормона в течение 4 недель с периода обострения по понедельно, первая проба мочи собиралась до проведения терапии гастродуоденита.

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

У всех детей с хроническим гастродуоденитом 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).

Прослеживались 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 выявлялось более высокое содержание мелатонина (на 21-23% выше уровня контрольной группы). Тенденция к повышению уровня мелатонина наблюдалась и при выраженных диспептических явлениях (на 24-34% по сравнению с уровнем контрольной группы).

Достоверной разницы содержания мелатонина в острый период ХГД в зависимости от формы заболевания не установлено. 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 узловой 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 наименее выражена и даже через четыре 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 слизистых оболочках требуют более длительного времени для восстановления их структуры.

Таблица 1. Динамика содержания мелатонина в течение периода обострения ХГД, нг/мл (M±m)

Контрольная группа (n=15)	Уровень мелатонина в динамике обострения 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*

* — достоверность разницы средних по сравнению с контрольной группой (p<0,01);

^ — достоверность результатов между группами больных (p<0,05).

Таблица 2. Взаимосвязь содержания мелатонина в течение первой недели периода обострения ХГД и области его преимущественной локализации

Область преимущественного поражения	Уровень мелатонина	
	M±m (нг/мл)	Превышение уровня КГ (%)
Гастральная	18,52±0,35**	9,26
Дуоденальная	21,80±0,69*	28,61
Равномерная	18,42±0,28**	8,67

* — достоверность разницы средних по сравнению с контрольной группой (p<0,001);

^ — достоверность разницы средних по сравнению с преимущественно дуоденальной локализацией ХГД (p<0,05).

Нами выявлены определенные взаимосвязи уровня мелатонина с областью преимущественного поражения при гастродуодените (табл. 2). Вне зависимости от формы ХГД максимальное содержание данного гормона определялось при преимущественно дуоденальном воспалении слизистых оболочек. Оно было достоверно выше уровней этого гормона при более выраженном антральном процессе и при равномерном поражении слизистых оболочек гастродуоденальной зоны. Это обусловлено наибольшим количеством ЕС-клеток, вырабатывающих мелатонин, в данной области. Учитывая, что дуоденальная локализация при ХГД носит чаще эрозивный характер и является местом наиболее частого образования язвенных дефектов у детей, можно сделать вывод, что более высокое содержание мелатонина предостерегает развитие тяжелых форм гастродуоденальной патологии, обладая антиульцерозным эффектом [9, 11]. Достоверной разницы между уровнем мелатонина при антральной локализации ХГД и равномерном поражении всей гастродуоденальной зоны не выявлено, в обоих случаях у детей с ХГД регистрировался умеренный диапазон повышенных значений.

Отмечена прямая взаимосвязь между уровнем мелатонина и продолжительностью болей в животе. У детей с длительностью болевого абдоминального синдрома в течение одной и двух недель от начала обострения ХГД, концентрация мелатонина была, соответственно, на 15% и 17% выше уровня контрольной группы. У детей, отмечавших боли в животе три и более недели 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 двух лет его концентрация в 1-ю неделю периода обострения была равной 18,75±0,45 нг/мл, при длительности ХГД три года и более — 20,39±0,58 нг/мл (p<0,05).

Непрерывно рецидивирующее течение ХГД сопровождается повышением содержания мелатонина на I-ой 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). При ее отсутствии содержание данного гормона на 21,4% выше уровня детей, получавших своевременный и полный объем профилактического лечения (21,10±0,66 нг/мл и 17,36±0,02 нг/мл соответственно).

Наличие сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта, 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±0,58 нг/мл, а у мальчиков — 20,70±0,80 нг/мл; в группе здоровых детей — 16,93±0,01 и 16,98±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 кардиоинтервалографии. Так, выявлена прямая взаимосвязь между содержанием данного гормона и такими показателями функционирования 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 напряжения в ортостазе к индексу напряжения, определяемому в положении лежа, находилось в обратной зависимости от концентрации мелатонина (r=-0,57; p<0,05).

Таким образом, определение уровня мелатонина у детей с ХГД позволяет получить информацию о наличии факторов, определяющих более тяжелое течение заболевания: длительно некупируемых интенсивных поздних болях в эпигастральной области, выраженных диспептических расстройствах в виде рвоты и поноса, эрозивном характере морфологических изменений в слизистой 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 слизистых гастродуоденальной области и длительности патологического процесса при ХГД. Определение уровня мелатонина в качестве биомаркера неблагоприятного течения и прогноза хронического гастродуоденита 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 так же при анализе действенности проводимой терапии.



ЛИТЕРАТУРА

1. Арендт Дж. / Проблемы эндокринологии. — 1999. № 3. — С. 33-35.
2. Мальцев С. В., Ишкина Л. А. // Казанский медицинский журнал. — 1999. — № 5. — С. 390-393.
3. Kato K., Asai S., Murai I. et al. // J Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36, № 2. — P. 91-95.
4. Otsuka M., Kato K., Murai I. et al. // J Pineal Res. — 2001. — Vol. 30, № 2. — P. 82-86.
5. Малиновская Н. К., Рапопорт С. И. // Клиническая медицина. — 1999. — № 8. — С. 4-9.
6. Storr M., Schusdziarra V., Allescher H.D. et al. // Can J Physiol Pharmacol. — 2000. — Vol. 78, № 10. — P. 799-806.
7. Motilva V., Cabeza J., Alarcon De La Lastra C. et al. // Curr Pharm Des. — 2001. — Vol. 7, № 10. — P. 909-931.
8. Cabeza J., Motilva V., Martin M. J. et al. // Life Sci. — 2001. — Vol. 68, № 12. — P. 1405-1415.
9. Bandyopadhyay D., Biswas K., Bandyopadhyay U. et al // J Pineal Res. — 2000. — Vol. 29, № 3. — P. 143-151.
10. Копейкин В. Н., Саралов С. Н., Абрамов С. А. Эндоскопия желудочно-кишечного тракта у детей. — Н. Новгород, 2001.
11. Sener-Muratoglu G., Paskaloglu K., Arbak S. et al. // Dig Dis Sci. — 2001. — Vol. 46 (2). — P. 318-30.
12. Ninomiya T., Iwatani N., Tomoda A., Miike T. // Clin Physiol. — 2001. — Vol. 21 (3). — P. 292-9.

Синдром диабетической стопы

Л. Е. СЛАВИН, Б. Н. ГОДЖАЕВ, Л. И. АНЧИКОВА
 НУЗ Отделенческая больница на ст. Казань «ОАО РЖД»
 Казанская государственная медицинская академия

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира насчитывается более 120 млн. больных сахарным диабетом (СД) (Международное соглашение по диабетической стопе, 2000). Синдром «диабетической стопы» является наиболее частым осложнением заболевания, с ним связано около трети всех госпитализаций больных сахарным диабетом.

Возникая у 80% больных, синдром диабетической стопы в половине случаев приводит к ампутации одной или обеих нижних конечностей. При этом две трети больных погибают вследствие гангрены (Светухин А. М., Земляной А. Б., 2002).

Согласно определению ВОЗ, синдром диабетической стопы (СДС) — это инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, связанная с неврологическими нарушениями и снижением магистрального кровотока в артериях нижних конечностей, различной степени тяжести.

Приблизительно 40-60% всех нетравматических ампутаций нижних конечностей также проводится больным сахарным диабетом, причиной которых в 85% случаях является трофическая язва стопы. Следует отметить, что пребывание больных с подобной патологией в стационаре на 50% дольше, чем больных с неосложненными формами сахарного диабета. Сроки заживления язв на амбулаторном этапе составляют от 6 до 14 недель (М. С. Любарский, А. И. Шевела, О. А. Шумков, В. В. Нимаев и др., 2001).

Таким образом, «синдром диабетической» стопы является осложнением сахарного диабета, которое требует дорогостоящего лечения, необходимости длительной госпитализации, реабилитации, а также дополнительных расходов, связанных с осуществлением ухода в домашних условиях. Большая социальная значимость заболевания состоит еще и в том, что оно приводит к ранней инвалидизации пациентов (А. П. Калинин, 1995, Международное соглашение по диабетической стопе, 2000; И. И. Дедов, О. В. Удовиченко, Г. Р. Галстян, 2005).

Патогенез (СДС) определяется совокупностью ряда факторов.

Макро- и микроангиопатии. Под микроангиопатией подразумевается поражение только мелкой сосудистой сети. Основные изменения происходят в базальной мембране капилляров. Это характеризуется накоплением в ней PAS-положительных веществ, в том числе мукополисахаридов, гликопротеидов, липидов. При этом мембрана капилляров утолщается в 2-5, а иногда в 8-10 раз. Отмечается ее расщепление на слои, между которыми располагаются коллагеновые волокна. Указанные изменения мембраны и эндотелия капилляров приводят к нарушению селективной фильтрации биологических жидкостей и обменной диффузии, что препятствует удалению продуктов обмена, обеспечению тканей питательными веществами и кислородом. Гипоксия вызывает деструктивные изменения тканей вплоть до развития гангренозно-некротического процесса. Макроангиопатия — это атеросклеротические поражения у больных сахарным диабетом, которые развиваются на 10 лет раньше и протекают более злокачественно. Особенностью атеросклероза у больных сахарным диабетом является относительно редкое поражение крупных сосудов, частое поражение артерий среднего и мелкого калибра и артериол. Атеросклеротические поражения встречаются в подколенной, большеберцовой области и в артериях стопы. Специфическим и наиболее частым проявлением диабетических ангиопатий является медиокальциноз. Его частота и интенсивность нарастают по направлению к дистальным артериям конечностей.

Полинейропатия возникает за счет нарушения метаболизма глюкозы в нервной ткани, гликолизирования мембран нервных клеток и повреждения vasa nervorum. Соматическая и автономная нейропатии могут рассматриваться как самостоятельные факторы развития трофической язвы. Соматическая, длительно протекающая сенсомоторная нейропатия приводит к характерной деформации