



УДК 616.72-002.27: 616.43: 577.17

СКОРОМНАЯ Н.Н.

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

РОЛЬ ЭПИФИЗАРНОГО ГОРМОНА МЕЛАТОНИНА В РЕГУЛЯЦИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗВЕНЬЕВ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Резюме. В работе представлены данные исследования состояния эпифизарно-гипофизарно-кортикальной, гипофизарно-тиреоидной систем у больных ювенильным ревматоидным артритом. Выявлена взаимосвязь функциональной активности эпифиза со степенью активности воспалительного процесса и длительностью заболевания. Показано, что при выраженных нарушениях в гипофизарно-кортикальной оси включается эпифизарный контроль.

Ключевые слова: ювенильный ревматоидный артрит, дети, эпифиз, мелатонин.

Ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА) является одной из наиболее актуальных проблем в современной ревматологии, что объясняется значительной распространенностью, тяжестью и длительностью течения заболевания, отчетливой тенденцией вовлечения в патологический процесс внутренних органов и к ранней инвалидизации детей [2, 5, 10, 14].

Согласно современным представлениям, ЮРА — хроническое системное заболевание соединительной ткани с аутоиммунным механизмом развития [3, 6].

Одним из важных составляющих звеньев в общей сложной концепции патогенеза заболевания является нейроэндокринный комплекс. Эндокринная регуляция воспаления и иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях осуществляется следующими звеньями:

1) ключевую роль играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС), при ее стимуляции происходит секреция глюкокортикоидов, обладающих противовоспалительным эффектом [1, 12, 17];

2) весомое значение принадлежит гипофизарно-тиреоидной оси, обусловленное участием тиреоидных гормонов во многих клеточных процессах [7, 12];

3) несомненно, большую роль в иммунном ответе играют и половые гормоны, секретлируемые гипофизарно-гонадным комплексом. В ряде ис-

следований показано влияние половых гормонов не только на дебют, но и на течение аутоиммунных заболеваний [8, 15];

4) значительный интерес представляет эпифизарно-гипофизарный комплекс [9, 13]. Хорошо известно, что ЮРА является заболеванием с четко выраженной суточной периодичностью: такие клинические симптомы, как утренняя скованность, припухлость и боль в суставах, наиболее выражены в ранние утренние часы [3, 14]. Эти данные дают основания полагать, что в формировании этих симптомов важную роль играет изменение активности эпифиза.

Цель настоящего исследования — изучить особенности эпифизарной регуляции различных звеньев эндокринного комплекса у больных ЮРА.

Материалы и методы исследования

Обследовано 133 ребенка с ЮРА в возрасте от 4 до 16 лет, поступивших на лечение в санаторий «Здравница» (г. Евпатория), и 36 практически здоровых сверстников. Среди больных ЮРА количество мальчиков составило 69 (51,88 %), девочек — 64 (48,12 %). Суставная форма заболевания наблюдалась у 109 (81,96 %) больных, суставно-висцеральная форма ЮРА — у 24 (18,04 %) больных. На период обследования у 26 (19,55 %) больных диагностирована умеренная степень активности процесса, у 71 (53,38 %) — минимальная и 36 (27,07 %) детей находились в стадии ремис-

сии. По длительности течения ЮРА больные распределены следующим образом: у 56 (42,11 %) детей стаж болезни составил от 1 до 3 лет, у 29 (21,80 %) — от 3 до 6 лет и у 48 (36,09 %) — более 6 лет.

Кровь брали натощак, с 7 ч 30 мин до 8 ч, сыворотку хранили при -20°C . Определение уровня гормонов: адренокортикотропного (АКТГ), кортизола, тиреотропного (ТТГ), тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), в сыворотке крови — проводили с использованием метода иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью стандартных наборов тест-систем ООО «Хема-Медика» (г. Москва) и ООО «Компания «Алкор Био» (г. Санкт-Петербург). Об уровне мелатонина в организме судили по концентрации его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМТ) в дневной (с 8:00 до 20:00 часов) и ночной (с 20:00 до 8:00 часов) порции мочи. Исследуемые образцы хранились в пластиковых контейнерах по 10 мл в замороженном состоянии при $t = -20^{\circ}\text{C}$. Методом иммуноферментного анализа (тест-система IBL, Hamburg, Germany) определяли содержание 6-СОМТ.

Полученные в процессе исследования данные обрабатывались методом математической статистики с использованием сертифицированного компьютерного пакета обработки данных Statistica-6 для работы в среде Windows. Результаты подвергали традиционной статистической обработке. Определялись основные статистические характеристики: среднее (M), ошибка среднего (m) и стандартное отклонение, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Для оценки степени взаимосвязей проводился корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции (r) Спирмена.

Результаты и их обсуждение

Проведенное исследование состояния гипофизарно-кортикальной оси свидетельствовало о том, что у больных ЮРА наблюдалась дисрегуляция в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе по следующим параметрам (рис. 1):

— содержание АКТГ оказалось сниженным ($p < 0,05$) практически в два раза по сравнению со здоровыми детьми, причиной чего является низкая секреция в ответ на воспаление;

— в то же время выявлено достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня кортизола. Однако стимулированная секреция глюкокортикоида хотя и являлась повышенной, но в условиях хронического воспаления оказалась неэффективной в противодействии провоспалительным стимулам и недостаточной для купирования патологического процесса. К тому же длительное сохранение повышенного уровня кортизола в крови снижает активность иммунной системы, еще более усиливая проявления заболевания [11, 16].

Проведенный корреляционный анализ выявил отсутствие связи между содержанием АКТГ и содержанием кортизола у больных ЮРА, тогда как у здоровых детей между этими показателями наблюдалась обратная корреляционная связь ($r = -0,385$; $p < 0,05$). Данный факт свидетельствовал о нарушении внутреннего механизма регуляции (по принципу обратной связи) в системе «гипофиз — кора надпочечников» и предполагал существование иного (не гипофизарного) регулятора кортикальной активности. Между уровнем кортизола и длительностью ЮРА выявлена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,409$; $p < 0,01$), которая указывает на снижение содержания гормона при увеличении давности болез-

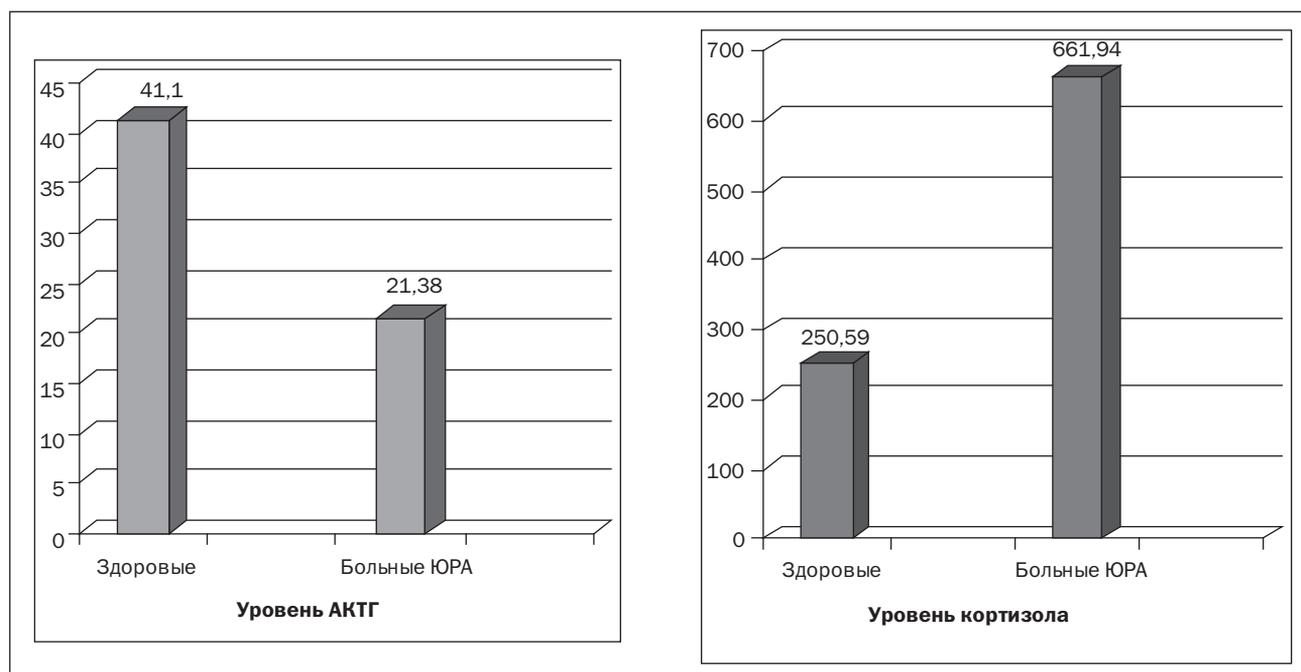


Рисунок 1. Содержание гормонов гипофизарно-кортикальной оси

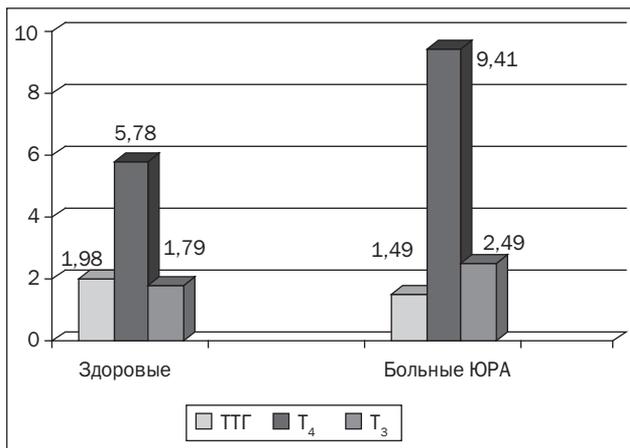


Рисунок 2. Содержание гормонов гипоталамо-тиреоидной оси

ни. Уменьшение содержания кортизола ассоциировалось с развитием суставно-висцеральной формы заболевания ($r = 0,237$; $p < 0,001$), что дает основание полагать, что более низкое содержание кортизола является маркером неблагоприятного развития ЮРА. Содержание T₃ было связано прямой корреляционной связью с уровнем кортизола ($r = 0,337$; $p < 0,001$), что говорит об активации гипоталамо-тиреоидной оси.

Проведенное исследование уровней гормонов гипоталамо-тиреоидной системы у детей, страдающих ЮРА, показало, что на фоне достоверно сниженного уровня ТТГ концентрация T₃ и тироксина была повышенной, причем отмечено значительное преобладание содержания T₄ (рис. 2).

Для выяснения взаимного влияния исследуемых показателей был проведен корреляционный анализ. Выявлена положительная связь между содержанием T₃ и T₄ ($r = 0,248$; $p < 0,05$), что указывает на взаимосвязь механизмов синтеза тиреоидных гормонов. Между уровнем T₃ и длительностью ЮРА выявлена отрицательная корреляционная связь ($r = -0,661$; $p < 0,001$), что указывает на снижение содержания гормона при увеличении давности болезни и, вероятно, связано с уменьшением функциональной активности щитовидной железы. Корреляционные связи T₄

свидетельствовали о том, что степень активности ЮРА ($r = 0,450$; $p < 0,01$), утренняя скованность ($r = 0,425$; $p < 0,01$) и уровень СОЭ ($r = 0,539$; $p < 0,01$) находятся в прямой зависимости от содержания T₄, т.е. чем выше уровень данного гормона, тем активнее протекает ревматоидное воспаление. Полученные результаты дают основание полагать, что при активном воспалительном процессе растет потребность в тиреоидных гормонах, которые способны в этих условиях поддержать надлежащий уровень метаболических процессов.

На основании полученных данных можно заключить, что в результате антигенного воздействия у больных ЮРА наблюдались комплексные изменения функциональной активности эндокринных желез, сопровождающиеся нарушением регулирующего влияния гипофиза на кортизол-продуцирующую функцию надпочечников. Эти данные дают нам право рассматривать ЮРА как заболевание, связанное с дисрегуляцией в нейро-эндокринном комплексе.

Известно, что центральные эндокринные механизмы находятся под контролем эпифиза, который обеспечивает только поправочную модуляцию их реакции в ответ на стимуляцию. Согласно исследованиям Э.Б. Арушаняна, при нормальной сбалансированной работе ГГНС нет необходимости в эпифизарной коррекции и только в случае резких отклонений в состоянии эндокринного комплекса включается эпифизарный контроль. В этих условиях мелатонин прямо или опосредованно вмешивается в функцию эндокринных желез, причем направленность его влияний, вероятно, определяется многими факторами (степенью повышения уровня гормона в крови, исходной функциональной активностью желез и самого эпифиза) [4].

Согласно результатам проведенного исследования, у больных ЮРА выделение мелатонина с мочой было сниженным ($p < 0,001$), при этом дневная концентрация гормона преобладала над ночной, что является следствием инверсии циркадианного ритма секреции мелатонина (табл. 1).

Полученные данные свидетельствуют, что низкое содержание мелатонина имело место на фоне нарушенного регулирующего влияния гипофиза

Таблица 1. Общий уровень и суточное распределение содержания мелатонина у больных с различной формой ЮРА

Показатели	Здоровые, n = 10	Больные ЮРА, n = 40	Клиническая форма ЮРА	
			Суставная форма, n = 25	Суставно-висцеральная форма, n = 15
Мелатонин — сутки, нг/мл	447,17 ± 5,67	231,35 ± 13,34 ($p < 0,001$)	247,42 ± 17,03 ($p < 0,001$)	204,57 ± 20,28 ($p < 0,001$)
Мелатонин — день, нг/мл	30,77 ± 2,78	210,04 ± 12,45 ($p < 0,001$)	224,76 ± 15,56 ($p < 0,001$)	185,50 ± 19,78 ($p < 0,001$)
Мелатонин — ночь, нг/мл	416,40 ± 3,96	21,31 ± 2,07 ($p < 0,001$)	22,66 ± 2,91 ($p < 0,001$)	19,07 ± 2,66 ($p < 0,001$)

Примечание: p — достоверность различия показателей при сравнении с КГ.

на активность коры надпочечников, что говорит о нарушении деятельности центральных звеньев эндокринной регуляции. По-видимому, в данной ситуации модулирующее действие мелатонина, направленное на поддержание гомеостаза и осуществление адаптации, реализуется за счет повышения его дневного содержания.

При суставно-висцеральной форме ЮРА наблюдались более низкие показатели ночного, дневного и суточного содержания мелатонина, чем при суставной, что, вероятно, связано с ослаблением эпифизарного контроля при тяжелом системном течении болезни.

Изменение содержания мелатонина у больных ЮРА в зависимости от степени активности воспалительного процесса представлено в табл. 2.

Нами выявлено, что с увеличением степени активности патологического процесса прослеживаются изменения как ночного, так и дневного уровня мелатонина (в сторону снижения данных показателей) у больных с наиболее низкими его уровнями и с умеренным воспалением, что дает возможность предположить, что более высокое содержание мелатонина препятствует развитию тяжелого ревматоидного поражения.

При увеличении длительности заболевания наблюдались достоверные отличия всех изучаемых параметров от показателей контрольной группы (табл. 3).

Отмечено прогрессивное снижение суточной концентрации мелатонина у больных с минимальным его значением и с давностью ЮРА более 6 лет; монотонно сниженные уровни ночной секреции мелатонина и уменьшение его дневного содержания по сравнению с начальным периодом

болезни, что, вероятно, связано с уменьшением функциональной активности эпифиза в результате продолжительной гиперактивации.

Проведенный корреляционный анализ у больных ЮРА выявил отсутствие достоверных корреляционных связей между содержанием мелатонина, полом, возрастом и формой заболевания (рис. 3). Тогда как у здоровых детей возраст был связан обратной корреляционной связью средней силы с ночной концентрацией мелатонина ($r = -0,731$; $p < 0,05$).

В то же время нами были выявлены достоверные отрицательные связи средней силы между ночным содержанием мелатонина и такими показателями, как длительность заболевания ($r = -0,502$; $p < 0,01$), степень активности процесса ($r = -0,363$; $p < 0,05$), длительности утренней скованности ($r = -0,347$; $p < 0,05$), между показателем СОЭ ($r = -0,371$; $p < 0,05$) и уровнем IgM ($r = -0,384$; $p < 0,05$). Эти данные дают основа-

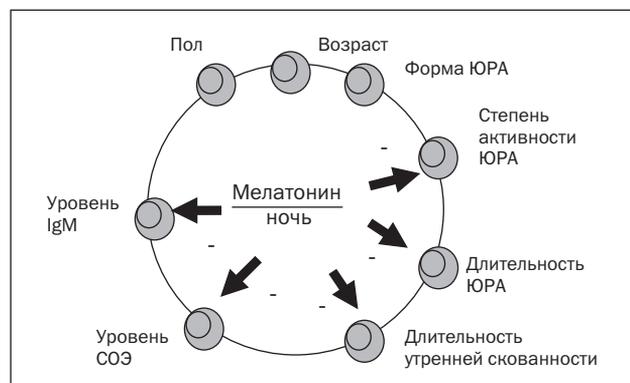


Рисунок 3. Корреляционные связи мелатонина у больных ЮРА

Таблица 2. Общий уровень и суточное распределение содержания мелатонина у больных с различной активностью ЮРА

Показатели	Здоровые, n = 10	Активность		
		Ремиссия, n = 14	I степень, n = 17	II степень, n = 9
Мелатонин — сутки, нг/мл	447,17 ± 5,67	264,96 ± 23,66 ($p < 0,001$)	215,62 ± 20,84 ($p < 0,001$)	208,78 ± 21,41 ($p < 0,001$)
Мелатонин — день, нг/мл	30,77 ± 2,78	238,68 ± 21,40 ($p < 0,01$)	194,12 ± 19,92 ($p < 0,001$)	195,56 ± 21,41 ($p < 0,001$)
Мелатонин — ночь, нг/мл	416,40 ± 3,96	26,29 ± 4,44 ($p < 0,001$)	21,50 ± 2,65 ($p < 0,001$)	13,22 ± 1,87 ($p < 0,001$)

Примечание: p — достоверность различия показателей при сравнении с КГ.

Таблица 3. Общий уровень и суточное распределение содержания мелатонина у больных с различной длительностью ЮРА

Показатели	Здоровые, n = 10	Длительность заболевания		
		1–3 года, n = 15	3–6 лет, n = 13	Более 6 лет, n = 12
Мелатонин — сутки, нг/мл	447,17 ± 5,67	270,20 ± 20,31 ($p < 0,001$)	242,54 ± 18,31 ($p < 0,001$)	170,67 ± 23,08 ($p < 0,001$)
Мелатонин — день, нг/мл	30,77 ± 2,78	244,93 ± 17,92 ($p < 0,001$)	222,35 ± 16,80 ($p < 0,001$)	153,08 ± 23,25 ($p < 0,001$)
Мелатонин — ночь, нг/мл	416,40 ± 3,96	25,27 ± 4,36 ($p < 0,001$)	20,19 ± 3,14 ($p < 0,001$)	17,58 ± 2,39 ($p < 0,001$)

Примечание: p — достоверность различия показателей при сравнении с КГ.

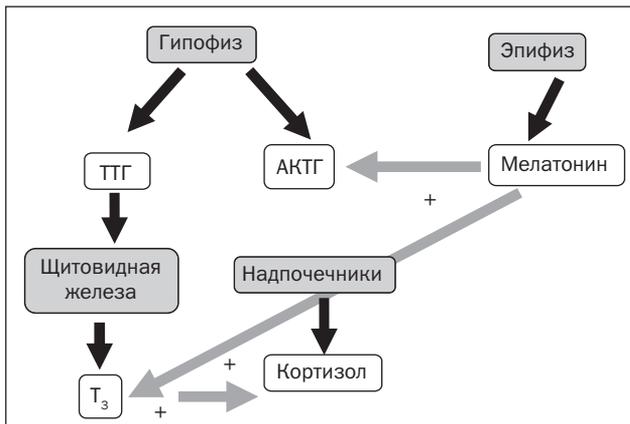


Рисунок 4. Внутрисистемные корреляционные связи мелатонина у больных ЮРА

ние полагать, что мелатонин является противовоспалительным гормоном, так как чем ниже его уровень содержания, тем выше клинические и лабораторные маркеры воспаления, но возможно, что его более высокое содержание уменьшит выраженность воспалительной активности.

Корреляционный анализ внутрисистемных отношений эпифизарно-гипофизарно-надпочечникового комплекса у детей, страдающих ЮРА, выявил прямую взаимосвязь между трийодтиронином и кортизолом ($r = 0,337$; $p < 0,001$), трийодтиронином и суточным содержанием мелатонина ($r = 0,328$; $p < 0,05$), что свидетельствовало о возможном стимулирующем влиянии повышенного уровня тиреоидного гормона на синтез кортизола, а мелатонина — на синтез трийодтиронина (рис. 4).

Также выявлено нарушение взаимосвязи между эпифизом и гипофизом: вместо ингибирующего действия эпифиз оказывал стимулирующее влияние на продукцию АКТГ. В то же время между кортизолом и АКТГ отсутствовала корреляционная связь, что указывало на нарушение регулирующего влияния гипофиза на активность коры надпочечников, что в целом свидетельствовало о десинхронизации в работе эндокринной системы, обусловленном течением основного заболевания.

Выводы

1. У больных ЮРА выявлены изменения функционирования гипофизарно-надпочечниковой системы, характеризующиеся уменьшением содержания АКТГ, повышением уровня кортизола, что свидетельствовало об активации гипофизарно-кортикальной оси в результате антигенной стимуляции.

2. У больных ЮРА определялись изменения функциональной активности гипофизарно-тиреоидной системы, характеризующиеся снижением уровня ТТГ и повышением содержания T_3 и T_4 .

3. У больных ЮРА имело место снижение количественной продукции мелатонина и нарушение циркадного ритма его секреции (за счет по-

вышения дневного и снижения ночного уровня), что свидетельствовало о корригирующем действии эпифиза, направленном на поддержание гомеостаза и осуществление адаптации в условиях хронического воспалительного процесса.

4. При выраженных нарушениях в гипофизарно-адренокортикальной оси включается эпифизарный контроль. Эпифиз оказывает стимулирующее влияние на гипофиз с целью усиления противовоспалительного эффекта, но так как нарушено регулирующее влияние гипофиза на активность коры надпочечников, то эпифизарная коррекция осуществляется через гипофизарно-тиреоидную ось, что и приводило к стимуляции кортизолпродуцирующей функции коры надпочечников.

Это в целом свидетельствует о глубоком вовлечении эпифизарно-гипофизарно-надпочечникового комплекса в механизмы формирования и прогрессирования симптоматики ЮРА, и при этом особое значение имеют изменения секреции мелатонина и кортизола, что делает актуальными дальнейшие исследования в этом направлении.

Список литературы

1. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия: их роль в дисрегуляторной патологии / И.Г. Акмаев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2001. — № 4. — С. 3-10.
2. Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: проблемы и пути их решения / Е.И. Алексеева // Вопросы современной педиатрии. — 2004. — № 3(1). — С. 7-11.
3. Алексеева Е.И. Ювенильный ревматоидный артрит: этиология, патогенез, клиника, алгоритмы диагностики и лечения / Е.И. Алексеева, П.Ф. Литвицкий. — М.: ВЕДИ, 2007. — 368 с.
4. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга / Э.Б. Арушанян // Успехи физиол. наук. — 1996. — Т. 27, № 3. — С. 31-50.
5. Бережний В.В. Особливості лікування ювенільного ідіопатичного артриту на сучасному етапі / В.В. Бережний, Т.В. Марушко, О.О. Гармаш // Современная педиатрия. — 2011. — № 6(40). — С. 77-83.
6. Бережний В.В. Клінічна ревматологія дитячого віку / В.В. Бережний, Т.В. Марушко, Ю.В. Марушко. — Черкаси: Видавець Чабаненко Ю., 2009. — 192 с.
7. Богатова Н.В. Нейроиммуно-эндокринные взаимоотношения в развитии ювенильного ревматоидного артрита / Н.В. Богатова // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2005. — № 4. — С. 82-84.
8. Бочкарева М.А. Половые гормоны и их влияние на течение ювенильного идиопатического артрита у детей и подростков / М.А. Бочкарева // Дис... канд. мед. наук. — Самара, 2009. — 24 с.
9. Влияние мелатонина на клинические и эндокринные показатели при раннем ревматоидном артрите / Е.Ю. Погосева, А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев [и др.] // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 5. — С. 26-31.
10. Коваленко В.Н. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: значение инструментальных и лабораторных методов исследования / В.Н. Коваленко, Д.Г. Рекалов // Укр. ревматол. журнал. — 2009. — № 1. — С. 53-55.
11. Корнева Е.А. Гормоны и иммунная система / Е.А. Корнева, Э.К. Шхинек. — Л.: Наука, 1988. — 251 с.
12. Мелыхова Н.И., Корешков Г.Г. Длительные каталитические наблюдения за функциональным состоянием желез внутренней секреции больных ювенильным ревматоидным артритом // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С. 42-46.

13. Погожева Е.Ю. Мелатонин и его роль в регуляции циркадного ритма воспалительной реакции при ревматоидном артрите / Е.Ю. Погожева, А.Е. Каратеев, Д.Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. — 2008. — № 3. — С. 54-61.

14. Самсыгина Г.А. Кардиология и ревматология детского возраста / Г.А. Самсыгина, М.Ю. Щербакова. — М.: Москва, 2004. — 736 с.

15. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Т.Ф. Татарчук // Международный эндокринологический журн. — 2006. — № 3(5). — С. 2-9.

16. Neuroendocrine immune mechanisms in rheumatic diseases / J.W. Bijlsma, R.H. Straub, A.T. Masi [et al.] // Trends Immunol. — 2002. — № 23. — P. 59-61.

17. Straub R.H. Involvement of the hypothalamic-pituitary-adrenal/gonadal axis and peripheral nervous system in rheumatoid arthritis: viewpoint based on a systemic pathogenetic role / R.H. Straub, M. Cutolo // Arthr. Rheum. — 2001. — Vol.44. — P. 493-507.

Получено 05.10.12 □

Скоромна Н.М.

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», м. Симферополь

РОЛЬ ЕПІФІЗАРНОГО ГОРМОНА МЕЛАТОНІНУ В РЕГУЛЯЦІЇ РІЗНИХ ЛАНОК ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ЮВЕНІЛЬНИЙ РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Резюме. У роботі наведені дані дослідження стану епіфізарно-гіпофізарно-кортикальної, гіпофізарно-тиреоїдної систем у хворих на ювенільний ревматоїдний артрит. Виявлено взаємозв'язок функціональної активності епіфіза зі ступенем активності запального процесу та тривалістю захворювання. Показано, що при значних порушеннях у гіпофізарно-кортикальній осі вмикається епіфізарний контроль.

Ключові слова: ювенільний ревматоїдний артрит, діти, епіфіз, мелатонін.

Skoromnaya N.N.

State Institution «Crimean State Medical University named after S.I. Georgiyevsky», Simferopol, Ukraine

ROLE OF THE EPIPHYSEAL HORMONE MELATONIN IN REGULATION OF VARIOUS PARTS OF THE ENDOCRINE SYSTEM IN PATIENTS WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

Summary. This paper presents the findings on the state of the epiphyseal-pituitary-cortical, pituitary-thyroid system in patients with juvenile rheumatoid arthritis. The correlation between the functional activity of the epiphysis and degree of inflammatory activity and disease duration was revealed. It is shown that epiphyseal control activates in expressed violations of pituitary-cortical axis.

Key words: juvenile rheumatoid arthritis, children, epiphysis, melatonin.