

Вміст мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA *Helicobacter pylori*-інфекцією



М.М. Корнев, А.В. Камарчук,
Т.М. Кварацхелія

ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
НАМН України», Харків

Мета дослідження — визначити характер екскреції мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA *Helicobacter pylori*-інфекцією.

Матеріали та методи. Обстежено 56 підлітків віком 12–18 років з неуточною шлунковою диспепсією. Усім хворим визначали рівень добової екскреції мелатоніну флюорометричним методом та антитіла до CagA HP в сироватці крові імуноферментним методом.

Результати та обговорення. Встановлено різноспрямований характер коливань екскреції мелатоніну в переважній більшості (67,7 %) пацієнтів. Простежено чіткий статевий диморфізм вмісту мелатоніну із суттєвим зниженням його рівня у хлопців ($p < 0,05$). Доведено, що в інфікованих CagA HP пацієнтів статеві відмінності стають ще більш вираженими ($p < 0,001$).

Висновки. Шлункова диспепсія в підлітків супроводжується різноманітними відхиленнями вмісту мелатоніну в добовій сечі підлітків. Характерне для хлопців зниження екскреції мелатоніну зумовлює статеві особливості цієї патології в підлітковому віці.

Ключові слова: шлункова диспепсія, підлітки, мелатонін, CagA *Helicobacter pylori*.

Протягом останніх років спостерігається значний інтерес до вивчення функціональних ефектів мелатоніну і його ролі у формуванні соматичної патології людини [5, 6]. Мелатонін — це синхронізатор добових біоритмів, адаптоген, який реалізується на різних функціональних рівнях і зачіпає більшість органів і систем, а порушення його продукції в організмі може супроводжуватися формуванням низки патологічних станів. Досить довго вважали, що вироблення мелатоніну здійснюється цілком епіфізом. Нині доказано, що цей гормон продукується також ендокринними клітинами інших органів, зокрема ентерохромафінними клітинами (ЕС-клітини) шлунка та дванадцятипалої кишки [4, 9].

Вважається, що саме за рахунок фракції мелатоніну, котрий синтезується в ЕС-клітинах, відбувається його переважний вплив на функціонування шлунково-кишкового тракту (ШКТ), зокрема запускаються механізми, що призводять до розвитку десинхрозу, інгібіції соляної кислоти й пепсину, а в подальшому до розвитку органічної патології травної системи.

Останнім часом доведена етіологічна роль *Helicobacter pylori* (HP) в розвитку запальних і деструктивних захворювань гастродуоденальної зони. Саме ця бактерія слугує одним із найбільш значущих чинників агресії у формуванні зазначеної патології, а найбільш виражені патологічні процеси, пов'язані з виразкоутворенням та підви-

Стаття надійшла до редакції 6 грудня 2013 р.

щеною ймовірністю пухлинної трансформації, викликають штами НР, які експресують цитотоксин CagA [9, 11]. Цей білок визнаний одним із основних факторів патогенності НР і вважається відповідальним за порушення цілісності епітелію слизової оболонки шлунка, проліферацію епітеліальних та лімфоїдних клітин, секрецію прозапальних цитокинів та ін. [10, 11].

Оскільки гастродуоденальні захворювання — це мультифакторіальна патологія, у розвитку якої беруть участь численні екзо- та ендogenous чинники, ми проаналізували показники обміну одного із чинників захисту слизової оболонки гастродуоденальної ділянки в підлітків — мелатоніну з урахуванням найбільш значущого фактора агресії цієї патології — НР, зокрема його найбільш патогенних, цитотоксин-асоційованих (CagA) штамів. У доступній нам літературі праця, присвячених вивченню обміну мелатоніну у хворих з НР-інфекцією з урахуванням цитотоксичності НР, не виявлено.

Дослідження становить собою фрагмент першого етапу науково-дослідної роботи, присвяченої вдосконаленню діагностики асоційованих із НР гастродуоденальних захворювань у підлітків.

Мета дослідження — визначити характер екскреції мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією, асоційованою з CagA Helicobacter pylori-інфекцією.

Матеріали та методи

Вивчено рівень добової екскреції мелатоніну у 56 хворих (30 дівчат і 26 хлопців) віком 12–18 років з неуточненою шлунковою диспепсією, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у відділенні педіатрії і реабілітації клініки ДУ «ІОЗДП НАМНУ». Визначення вмісту мелатоніну в добовій порції сечі проводилось флюорометричним методом за методикою Друкса в модифікації Г.В. Зубкова (1974), затвердженій на засіданні Вченої ради ДУ «ІОЗДП НАМНУ» 20.06.2006 р., протокол № 6 [3]. Наявність анти-титл до CagA НР визначали імуноферментним методом за допомогою набору реагентів для виявлення сумарних хелікобест-антител G (виробник — ЗАО «Вектор-Бест», Новосибірськ, РФ). Критерії оцінки серопозитивності та серонегативності досліджуваних зразків сироватки крові вибрані відповідно до інструкції із застосування тест-системи. Діагностичними титрами вважали співвідношення титру хворого до контролю не менше ніж 1 : 5. Статистичне опрацювання даних проводилося за допомогою прикладного пакета програм Microsoft Excel і Statgrafics 6.0 для Windows непараметричними методами статистики (M, m). Вірогідність відмінностей результатів у порівнюваних групах визначали за критерієм кутового перетворення Фішера.

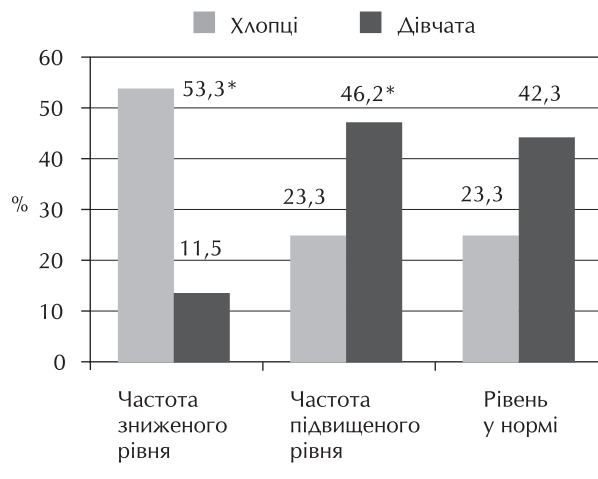


Рис. 1. Частота відхилень рівня мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від статі (%)

Примітка. * $p < 0,05$ тут і на рис. 2.

Результати та обговорення

Під час індивідуального аналізу вмісту мелатоніну в добовій сечі хворих із синдромом недослідженої шлункової диспепсії з урахуванням вікових норм встановлено різноспрямований характер його коливань, що може віддзеркалювати різний загальний адаптаційно-компенсаторний стан організму підлітків. Так, у хворих у цілому по групі без урахування інфікування CagA НР рівень цього гормона відповідав нормативним значенням лише у третини із них (32,1 %). У переважній ж більшості пацієнтів (67,9 %) спостерігалось відхилення його вмісту від норми, причому частка дітей зі зниженим та підвищеним його рівнем була однаковою (33,9 %).

Привертали увагу статеві особливості продукції мелатоніну в обстежених дітей підліткового віку: якщо для більшості хлопчиків характерне зниження його рівня в добовій сечі (у 53,3 проти 11,5 % у дівчат; $p < 0,05$), то дівчатам, навпаки, більш притаманне підвищення його концентрації (у 46,2 проти 23,3 % у хлопців; $p < 0,05$) (рис. 1).

Отримані нами результати щодо статевих диморфізму з характерним зниженням рівня мелатоніну у хлопчиків збігаються з даними роботи О.І. Плехової та співавт. (2008) [7], які виявили такі ж відмінності в нащадків ліквідаторів аварії на ЧАЕС, що страждали на хронічні гастродуоденіти, і підтверджують думку авторів про важливу роль та особливості обміну цього гормону в патогенезі захворювань верхніх відділів ШКТ у дітей. Можна припустити, що такі ознаки також можуть належати до чинників, які зумовлюють більш несприятливий перебіг гастродуоденальної патології в осіб чоловічої статі в підлітковому віці.

Ми визначили особливості продукції мелатоніну в підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від характеру анти-CagA-імунної відповіді. Так, серед CagA-позитивних хлопців ще більше зроста-

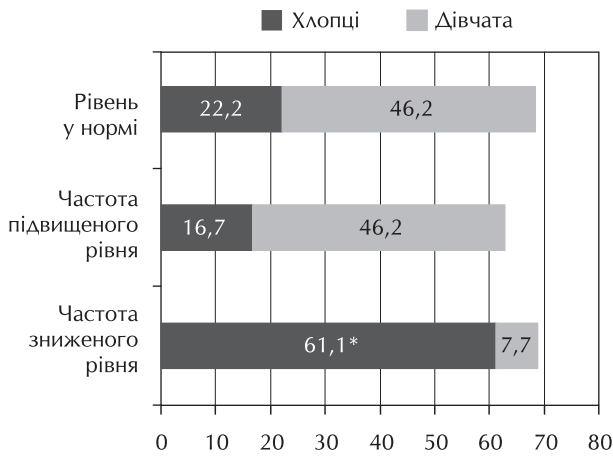


Рис. 2. Частота відхилень рівня мелатоніну в CagA HP-позитивних підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від статі (%)

ла частка дітей зі зниженою екскрецією мелатоніну (61,1 %), у той час як серед інфікованих CagA HP дівчат переважали хворі з підвищеними (46,2 %) та нормальними (46,2 %) показниками його обміну, а зниження вмісту цього гормону в добовій сечі було зареєстровано лише в одному випадку (7,7 %) (рис. 2).

Варто зазначити, що подібна тенденція відмічалась і в групі CagA-негативних хворих, але відмінності в частоті відхилень вмісту мелатоніну поміж дівчатами та хлопцями не мали статистичної значущості ($p > 0,05$) (рис. 3).

Тобто вірогідно значущі статеві відмінності в екскреції цього гормону простежувалися лише в групі CagA-позитивних хворих зі шлунковою диспепсією, причому частка хлопців зі зниженим його рівнем була ще більш істотною порівняно з CagA-позитивними дівчатами (61,1 проти 7,7 % у дівчат; $p < 0,05$), а розбіжності поміж хлопцями та дівча-

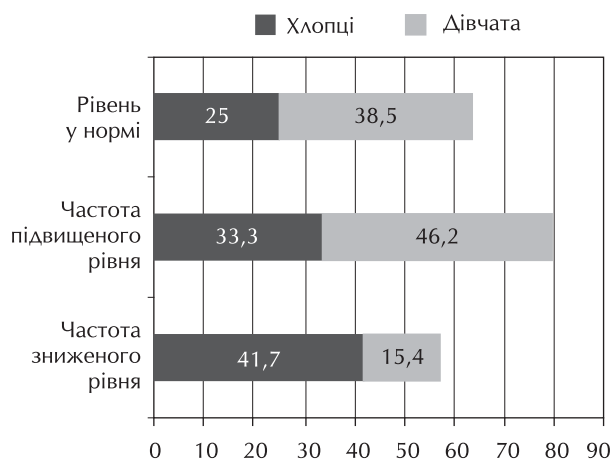


Рис. 3. Частота відхилень рівня мелатоніну в CagA HP-негативних підлітків зі шлунковою диспепсією залежно від статі (%)

тами в разі їх інфікування CagA HP ставали ще суттєвішими ($p < 0,001$) (див. рис. 2).

Що стосується вікових характеристик екскреції мелатоніну, то частота відхилень рівня цього гормону від фізіологічних значень у 12–15-річних та 16–18-річних пацієнтів із серопозитивним та серонегативним статусом відносно CagA HP та в цілому по групі без урахування інфікування HP згідно з нашими даними була ідентичною.

За даними літератури, існують сезонні та добові коливання продукції мелатоніну [4, 5]. Оскільки захворювання верхніх відділів ШКТ у більшості підлітків також характеризуються сезонністю загострень, а сезонні коливання цього гормону збігаються із сезонністю гастроудоденальної патології, ми проаналізували показники мелатоніну в CagA-позитивних і CagA-негативних підлітків, які чітко вказували на наявність або відсутність у них сезонних загострень хвороби.

З'ясувалося, що в інфікованих CagA HP хворих відхилення рівня мелатоніну в бік його зниження або підвищення зустрічалися з однаковою частотою як за наявності, так і за відсутності сезонних загострень (рис. 4).

Стосовно пацієнтів з негативним результатом на анти-CagA HP, для яких сезонність загострень була нехарактерною, то в більшості з них спостерігалось підвищення рівня цього гормону (66,7 %), а зниження концентрації мелатоніну виявлялося лише у 16,7 % випадків ($p = 0,05$) (рис. 5). Водночас у CagA-негативних підлітків, у яких чітко визначалась наявність сезонності загострень, відхилення вмісту мелатоніну від фізіологічних меж зустрічалися з однаковою частотою (див. рис. 5).

Отримані результати щодо особливостей вмісту мелатоніну в добовій сечі CagA-позитивних та CagA-негативних хворих із синдромом неуточної шлункової диспепсії залежно від наявності в них сезонних загострень хвороби дають змогу припустити, що відсутність сезонності загострень у неінфікованих CagA HP підлітків є наслідком підвищення в них рівня цього гормону. Тобто мелатонін відіграє суттєву роль у попередженні сезонних загострень хвороби саме у вільних від CagA HP-інфекції пацієнтів підліткового віку.

Нами підтверджено, що зміни продукції мелатоніну, які виходять за фізіологічні межі, поряд з іншими чинниками здатні відігравати значущу роль у патогенетичних механізмах розвитку захворювань, що супроводжуються синдромом шлункової диспепсії, та зумовлювати особливості їх розвитку й перебігу в підлітковому віці. У першу чергу це стосується моторних розладів ШКТ, так як саме вони переважно зумовлюють клінічний симптомокомплекс захворювань верхніх відділів травного каналу. Існують переконливі докази, які свідчать про існування збалансованої системи регуляції шлунково-кишкової моторики, так званої «серотонін-мелатонінової системи», що регулюєть-

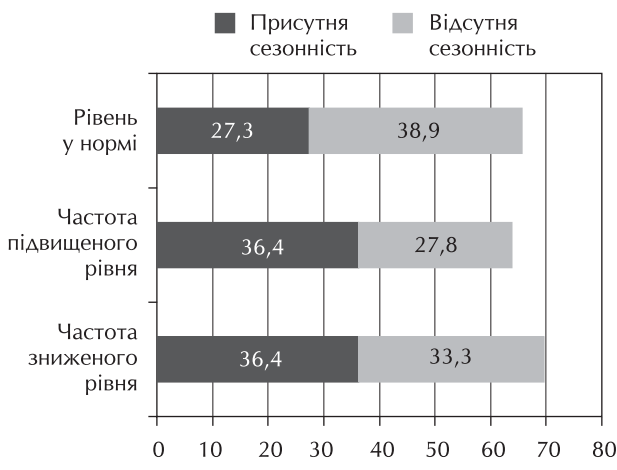


Рис. 4. Частота відхилень рівня мелатоніну в CagA HP-позитивних підлітків залежно від наявності в них сезонних загострень (%)

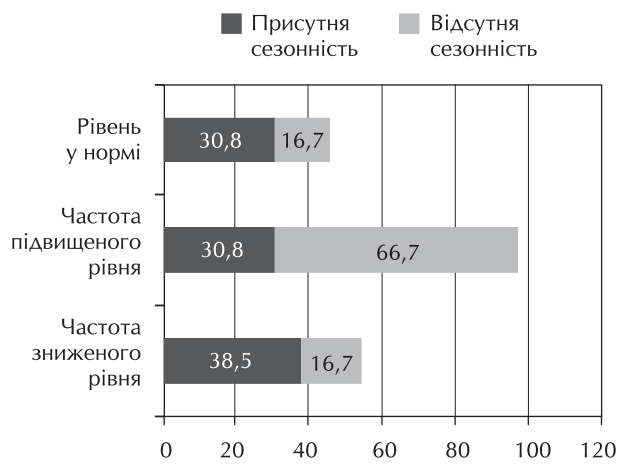


Рис. 5. Частота відхилень рівня екскреції мелатоніну в CagA-негативних підлітків залежно від наявності в них сезонних загострень (%)

ся за принципом зворотного зв'язку [4, 5]. На сучасному етапі не викликає сумніву участь мелатоніну в регуляції інших функцій ШКТ, що підтверджується даними літератури [1, 4, 6]. Наводяться дані, які свідчать про антиоксидантні ефекти мелатоніну, зумовлені стимуляцією синтезу PG E2 слизовою оболонкою шлунка, його вплив на секреторну функцію шлунка та процеси вільнорадикального окиснення, цитопротекцію та ін. [4–6]. Такий широкий спектр зазначених ефектів мелатоніну на функціонування ШКТ свідчить на користь участі цього гормону в патогенетичних механізмах патології верхніх відділів травного каналу, що супроводжується синдромом шлункової диспепсії.

Водночас можна також припустити, що порушення вмісту мелатоніну в серопозитивних відносно CagA HP хворих може відбуватися внаслідок їх тривалого інфікування цією бактерією. Адже доведено, що дитячий вік є критичним періодом щодо зараження HP, причому інфікування

дітей частіше відбувається в досить ранньому віці [8], а гелікобактеріоз — це «повільна інфекція», яка характеризується тривалою персистенцією у слизовій оболонці шлунка, котра достатньо довго себе клінічно не виявляє.

Висновки

Шлункова диспепсія в підлітків супроводжується різноманітними відхиленнями вмісту мелатоніну в добовій сечі. Характерне для хлопців зниження екскреції мелатоніну зумовлює статеві особливості цієї патології в підлітковому віці. У неінфікованих CagA HP пацієнтів мелатонін відіграє важливу роль у попередженні сезонних загострень захворювань. Одержані результати потребують подальшого дослідження для з'ясування ролі мелатоніну у формуванні різних нозологічних форм асоційованої з HP патології верхніх відділів ШКТ у підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

- Звягинцева Т.Д., Гаманенко Я.К. Состояние энтерохромаффинных клеток желудка при эрозивном гастрите // *Новости медицины и фармации*. — 2012. — № 419 — С. 20–23.
- Здоров'я нащадків ліквідаторів наслідків аварії на Чорнобильській атомній електростанції: Монографія / Під ред. М.М. Коренева. — Х.: ХНУ ім. В.Н. Каразіна, 2011. — 228 с.
- Зубков Г.В., Петрушин В.Д., Чипиженко В.А., Анискина А.А. Методика определения мелатонина (п-ацетил-5-метокситриптамина) в суточной моче // *Сб. науч. трудов Харьковского мед. института*. — Х., 1974. — Вып. 109. — С. 77–81.
- Каладзе Н.Н., Соболев Е.М., Скоромная Н.Н. Изучение физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина: итоги и перспективы [Электронный ресурс] // *Здоровье ребенка*. — 2010. — № 2 (23). — Режим доступа: <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-12604/article-12766/>.
- Малиновская Н.К. Роль мелатонина в организме человека // *Клиническая медицина*. — 1998. — № 10. — С. 15–22.
- Опарин А.А. и др. Мелатонин и заболевания желудочно-кишечного тракта // *Международ. мед. журнал*. — 2010. — № 4. — С. 68–72.
- Плехова Е.И., Кашина В.А., Калмыкова Н.В. О роли мелатонина в формировании хронического гастроудоденита у потомков ликвидаторов аварии на Чернобыльской АЭС // *Пробл. эндокринной патологии*. — 2008. — № 2. — С. 13–17.
- Савицкая Е.В. Особенности гастродуоденальной патологии у детей дошкольного и младшего школьного возраста // *Сучасна гастроентерол.* — 2008. — № 3. — С. 35–37.
- Huether G. The contribution of extrapineal sites of melatonin synthesis to circulating melatonin level in higher vertebrates // *Experientia*. — 1993. — Vol. 49. — P. 1–6.
- Shimoyama T., Crabtree J.E. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection // *Gut*. — 1998. — Vol. 43, N 1. — P. 2–5.
- Yokoyama K., Higashi H., Ishikawa S. et al. Functional antagonism between *Helicobacter pylori* CagA and vacuolating toxin VacA in control of the NFAT signaling pathway in gastric epithelial cells // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2005. — Vol. 102, N 27. — P. 9661–9666.

Содержание мелатонина у подростков с желудочной диспепсией, ассоциированной с CagA Helicobacter pylori-инфекцией

Н.М. Коренев, А.В. Камарчук, Т.М. Кварацхелия

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

Цель исследования — определить характер экскреции мелатонина у подростков с желудочной диспепсией, ассоциированной с CagA Helicobacter pylori-инфекцией.

Материалы и методы. Обследовано 56 подростков (30 девочек и 26 мальчиков) в возрасте 12–18 лет с неуточненной желудочной диспепсией. Всем больным определяли уровень суточной экскреции мелатонина флюорометрическим методом и антитела к CagA HP в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Результаты и обсуждение. Установлен разнонаправленный характер колебаний суточной экскреции мелатонина у подавляющего большинства пациентов с желудочной диспепсией (67,7 %). Прослежен четкий половой диморфизм экскреции этого гормона с существенным снижением его концентрации в суточной моче мальчиков ($p_0 < 0,05$). Доказано, что у инфицированных CagA HP пациентов половые отличия становятся еще более выраженными ($p_0 < 0,001$).

Выводы. Желудочная диспепсия сопровождается разнообразными отклонениями содержания мелатонина в суточной моче подростков. Характерное снижение экскреции мелатонина у мальчиков обуславливает особенности этой патологии в подростковом возрасте. У неинфицированных CagA HP пациентов мелатонин играет важную роль в предупреждении сезонных обострений заболеваний.

Ключевые слова: желудочная диспепсия, подростки, мелатонин, CagA Helicobacter pylori.

Melatonin levels in adolescents with gastric dyspepsia, associated with cagA-positive Helicobacter pylori infection

M.M. Korenev, L.V. Kamarchuk, T.M. Kvaratskheliya

SI «Institute of Children and Adolescents Health Care of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Objective. To determine nature of melatonin excretion in adolescents with gastric dyspepsia associated with CagA-positive HP infection.

Materials and methods. 56 adolescents (30 girls and 26 boys) with unspecified gastric dyspepsia aged 12–18 y. o. were enrolled in the study. Diurnal excretion of urine melatonin was determined by fluorometric assay and level of anti-CagA antibodies was determined using immunoenzyme assay.

Results and discussion. Differently directed nature of fluctuations of diurnal excretion of urine melatonin was defined in the vast majority (67.7 %) of patients. A clear sexual dimorphism of the melatonin content with significantly lower concentration was observed in boys ($p_0 < 0.05$). It was established that gender differences were much more pronounced ($p_0 < 0.001$) in cagA-positive HP-infected patients.

Conclusions. Gastric dyspepsia in adolescents is accompanied by a variety of abnormalities of melatonin content in daily urine of adolescents. Typical for boys decreasing of melatonin excretion causes gender features of this pathology in adolescence.

Key words: gastric dyspepsia, adolescents, melatonin, CagA-positive Helicobacter pylori.