

Н.Р. Касянчук, В.К. Тищенко, А.Г. Ципкун

Добові ритми концентрації кортизолу та серотоніну у дітей з хронічними вірусними гепатитами

Изучены суточные ритмы концентрации кортизола и серотонина в слюне здоровых детей и больных хроническими вирусными гепатитами В (ХГВ) и С (ХГС). Выявлены изменения хроноструктуры ритмов в зависимости от вида возбудителя и активности воспалительного процесса. Установлен десинхронизм циркадианного ритма кортизола и серотонина, проявляющийся качественными (период) и количественными (мезор, амплитуда колебаний, акро- и минифаза) изменениями показателя ритма. Суточный ритм серотонина при активном и неактивном ХГВ и активном ХГС носил циркадианный характер с высоким мезором и амплитудой колебаний; для неактивного ХГС характерна трансформация ритма. При активных формах ХГВ и ХГС ритм суточной динамики кортизола не определялся. При неактивном ХГВ выявлен циркадианный ритм, при неактивном ХГС – отмечена тенденция к циркадианному ритму с сохранением фазности. Анализ циркадианного ритма кортизола и серотонина может быть использован в качестве критерия оценки характера и активности патологического процесса в печени.

ВСТУП

У координації захисно-приспосувальних реакцій організму в нормі і при різних патологічних станах провідна роль відводиться нейроендокринній системі [8,10]. Так, біогенні аміни, зокрема серотонін, є маркерами запалення, вміст яких корелює з активністю запального процесу в печінці при хронічних гепатитах [3,5].

Відомо, що для серотоніну, як попередника мелатоніну – гормону регулятора ритму – і кортизолу характерні чіткі, з періодом 24 год, циркадианні ритми коливань їх вмісту у крові з денною акрофазою, проте в літературі відсутні дані щодо аналізу особливостей їх добових ритмів у дітей з хронічними гепатитами вірусної етіології [7,12,13].

Метою нашого дослідження було встановлення закономірностей змін показників добових ритмів вмісту кортизолу і серотоніну у слині дітей з хронічними вірус-

ними гепатитами В і С (ХГВ і ХГС) залежно від виду збудника і ступеня тяжкості запального процесу в печінці.

МЕТОДИКА

Обстежено 43 дитини віком від 8 до 12 років, хворих на активні та неактивні форми ХГВ і ХГС, які знаходилися на лікуванні в клініці дитячої гастроентерології Інституту ПАГ АМН України. Етіологічний фактор захворювання встановлювали визначенням специфічних маркерів вірусної інфекції та клініко-параклінічного обстеження хворих. Ступінь активності запального процесу в печінці оцінювали за активністю ферментів амінотрансфераз, при цьому відсутність збільшення значення показників розцінювалось як неактивний запальний процес, підвищення в 3–5 разів – активний. Розподіл хворих на групи проводили з урахуванням етіологічного фактора й активності запального процесу в печінці.

Групу порівняння склали 20 практично здорових дітей віком від 8 до 12 років. Враховуючи наявність кореляції між вмістом як серотоніну, так і кортизолу у сироватці крові і слині [3,4], а також для зменшення травматизації дітей, досліджували нестимульовану змішану слину, яку збирали чотири рази (8.00, 12.00, 16.30, 20.00) протягом однієї доби. Набір матеріалу проводили відповідно до вимог для проведення хронобіологічних досліджень [6]. Вміст біогенного аміну визначали флюорометричним методом, вміст гормону – радіоімунним з використанням стандартних наборів Cortisol RIA kit "Immunotech" (Чеська Республіка) [4].

Статистичну обробку результатів проводили із використанням програм Microsoft Excel для Windows 95, Version 7.0, Microcal Origin, Version 4.00, перевіркою нормального розподілу, кореляційного аналізу. Достовірність результатів оцінювали з використанням критерію t Стюдента при $P < 0,05$. Апроксимацію здійснювали на базі програми CurveEx. із застосуванням методу найменших квадратів (χ^2) [1,6]. Достовірність виражали стандартною похибкою апроксимації (se), коефіцієнтом кореляції середньодобових показників і апроксимованої періодичної функції (r) і ступенем імовірності апроксимації, яку обчислювали виходячи з r за допомогою таблиць [2]. За одержаними результатами розраховували період – тривалість ритму, середньодобовий

вміст або мезор, амплітуду коливань (різниця між максимальним показником за добу і середньодобовим вмістом) і час максимальної і мінімальної активності (акро- і мініфази).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати загального середньодобового вмісту серотоніну та кортизолу у слині дітей з ХГВ і ХГС наведено в таблиці.

Відмічено суттєве підвищення вмісту моноаміну у слині дітей з ХГВ і ХГС. Відмінність досліджуваного показника між активними і неактивними формами захворювання виявлено у дітей з ХГС, в той час як для дітей з ХГВ цієї залежності не спостерігали. Для пацієнтів з активним ХГС порівняно з активним ХГВ було характерне підвищення в 1,4 раза середньодобового вмісту серотоніну. Водночас вірогідної відмінності між неактивними формами ХГВ і ХГС не спостерігали.

Крім того, не виявлено вірогідних відмінностей значень вмісту кортизолу між окремими групами обстежених дітей залежно від виду збудника і активності запального процесу, що може свідчити про порушення процесів інактивації гормону в пошкоджених гепатоцитах і про розвиток метаболічного дискортицизму надниркових залоз [8,9]. Очевидно, у разі хронічного стресу, зумовленого запально-деструктивним процесом у

Середньодобовий вміст серотоніну (мкмоль/л) і кортизолу (нмоль/л) у слині дітей з хронічними вірусними гепатитами В і С ($M \pm m$)

Групи обстеження	Серотонін	Кортизол
Група порівняння (n=20)	0,45 ± 0,05	12,45 ± 0,97
Хронічний вірусний гепатит В		
активний (n=10)	1,63 ± 0,18*	11,98 ± 1,17
неактивний (n=15)	1,91 ± 0,21*	14,78 ± 1,06
Хронічний вірусний гепатит С		
активний (n=5)	2,32 ± 0,26**	12,58 ± 1,01
неактивний (n=13)	1,48 ± 0,14*	13,34 ± 1,06

* $P < 0,05$ порівняно з групою здорових дітей; ** $P < 0,05$, порівнюючи активний ХГВ з неактивним ХГВ і активний ХГС з неактивним ХГС.

печінці при її дифузному ушкодженні, концентрація кортизолу є недостатньою для забезпечення метаболічної адаптації з урахуванням несприятливого співвідношення високого вмісту медіатора запалення і низької концентрації глюкокортикоїду в слині хворих дітей.

Аналіз добової кривої вмісту серотоніну у слині практично здорових дітей виявив чіткий низькоамплітудний циркадіанний ритм коливань ($r=0,917$, $P<0,05$) з початковим вмістом $0,51$ мкмоль/л $\pm 0,06$ мкмоль/л і зниженням його в другій половині дня на $31,4\%$; акрофаза реєструвалась о $10,00$, мініфаза – $22,00$; амплітуда становила $0,122$ мкмоль/л (рис. 1,а). Цей факт дозволяє логічно припустити, що, очевидно, особливості ритму носять спадково-детермінований характер. Враховуючи, що серотонін є попередником синтезу мелатоніну (час максимального вмісту якого припадає на нічні години) та важливу роль останнього в забезпеченні процесів синхронізації біологічних процесів в організмі, на наш погляд вибраний критерій є достатньо інформативним і в подальшому може використовуватися при аналізі хронобіологічних особливостей хворих дітей [6,7].

У разі аналізу циркадіанного ритму кортизолу у слині практично здорових дітей виявлено індивідуальні особливості часу максимальної концентрації гормону. Так, у 60% дітей (I група) акрофаза фіксувалась об $11,00$ ($15,34$ нмоль/л $\pm 1,29$ нмоль/л), а у 40% (II група) – о $6,00$ ($17,07$ нмоль/л $\pm 0,82$ нмоль/л), проте середньодобовий вміст для кожної групи вірогідно не відрізнявся. Амплітуда коливань у II групі вдвічі перевищувала аналогічний показник у I групі. Характер фазності добової динаміки гормону, очевидно, зумовлений хронотипом індивідуума.

Розраховано загальний інтегральний показник, який дозволяє нівелювати можливість впливу різноманітних факторів. Аналіз загальної хронограми виявив чітко

виражений циркадіанний ритм ($r=0,989$, $P<0,01$) концентрації кортизолу з початковим вмістом $14,36$ нмоль/л $\pm 1,09$ нмоль/л і поступовим його зниженням протягом дня до $9,91$ нмоль/л $\pm 0,92$ нмоль/л ($P<0,05$). Мезор становив $12,20$ нмоль/л, амплітуда коливань – $2,18$ нмоль/л, акрофаза фіксувалась о $9,00$, мініфаза – о $21,00$ (рис. 2). Доведено пряму кореляційну залежність апроксимованих динамічних рядів ($r=0,838$, $P<0,01$) вмісту серотоніну і кортизолу у слині практично здорових дітей протягом доби.

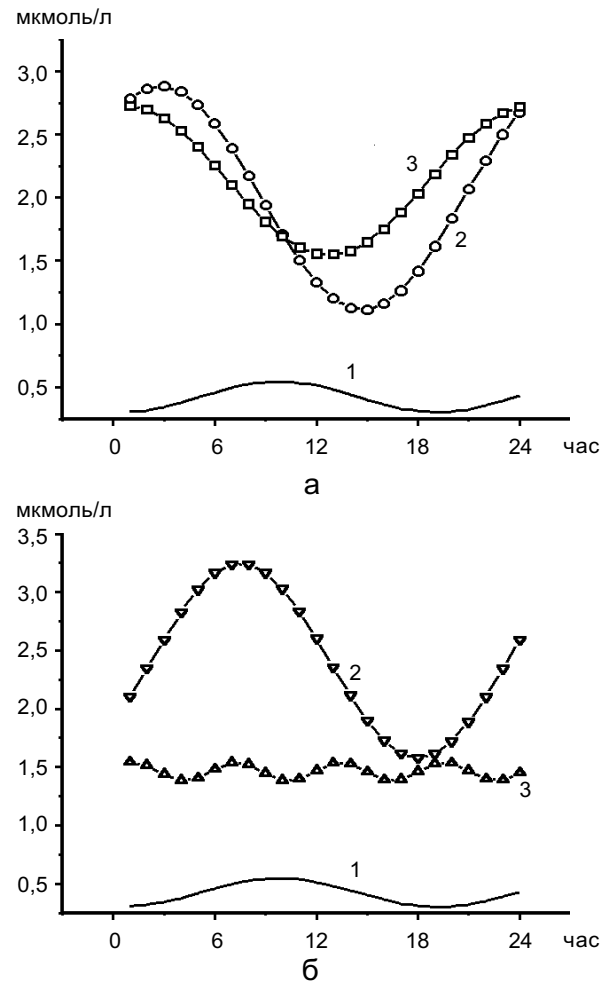


Рис.1. Хронограми добового ритму концентрації серотоніну в слині дітей з хронічним гепатитом В (а) і С (б): 1 – група порівняння, 2 – активна форма, 3 – неактивна форма.

Аналіз характеру апроксимованих функцій вмісту біогенного аміну у слині дітей з ХГВ і ХГС виявив значні зміни порівняно зі значеннями в групі практично здорових пацієнтів (див. рис.1,а,б).

Ритмічний характер вмісту серотоніну у дітей з активними формами ХГВ і ХГС зберігав чіткі ознаки циркадіанного ритму, який чисельно можна виразити достовірністю апроксимації, котра становила $r=0,995$, $P<0,01$ і $r=0,899$, $P<0,05$ відповідно (див. рис.1,а,б). Для неактивного ХГВ виявлено тенденцію до збереження циркадіан-

ного ритму ($r=0,840$, $0,1>P>0,05$) (див. рис.1,а); а для неактивного ХГС – скорочення періоду ритму серотоніну з чіткими ознаками ультрадіанного ($r=0,978$, $P<0,01$) (див. рис.1,б). При активному ХГВ спостерігався циркадіанний ритм коливань з мезором 1,999 мкмоль/л, величиною амплітуди коливань 0,885 мкмоль/л, та часом максимального вмісту о 3.00 (див. рис.1,а). Для неактивного ХГВ ритм мав тенденцію до збереження циркадіанного характеру зі зміщенням акрофази на нічні години (1.00). Мезор становив 2,136 мкмоль/л, амплітуда коливань – 0,589 мкмоль/л (див. рис.1). Для дітей з активною формою ХГС характерним був циркадіанний ритм коливань з мезором 2,413 мкмоль/л, амплітудою коливань 0,834 мкмоль/л та зміщенням акрофази на 4 год. - із 10.00 до 6.00 (див. рис.1,б).

Добова динаміка вмісту серотоніну при неактивному ХГС характеризувалася скороченням ритму з періодом коливань 6 год і наявністю чотирьох акрофаз (1.00, 7.00, 13.00, 20.00) і мініфаз (4.00, 10.00, 16.00, 23.00). Виявлено платоподібну (малоамплітудну) хронограму, величина якої становила 0,08 мкмоль/л, мезор - 1,461 мкмоль/л (див. рис.1,б). У зв'язку з трансформацією ритму в ультрадіанний у групі дітей з неактивним ХГС неможливо було провести порівняльну характеристику залежно від виду збудника й активності процесу.

У дітей з активною і неактивною формами ХГВ і неактивною ХГС відмічалася вірогідне підвищення мезора порівняно з групою контролю. Для групи дітей з ХГВ (див. рис.1,а) не відмічено суттєвої різниці у величинах мезора залежно від активності процесу (2,136 і 1,999 мкмоль/л відповідно). При активному ХГС (див. рис.1) досліджуваний показник мав тенденцію до підвищення і в 1,2 раза перевищував аналогічну величину при активній формі ХГВ. Для кожної клінічної групи було характерним значне підвищення амплітуди коливань порівняно з аналогічною величиною в групі практично

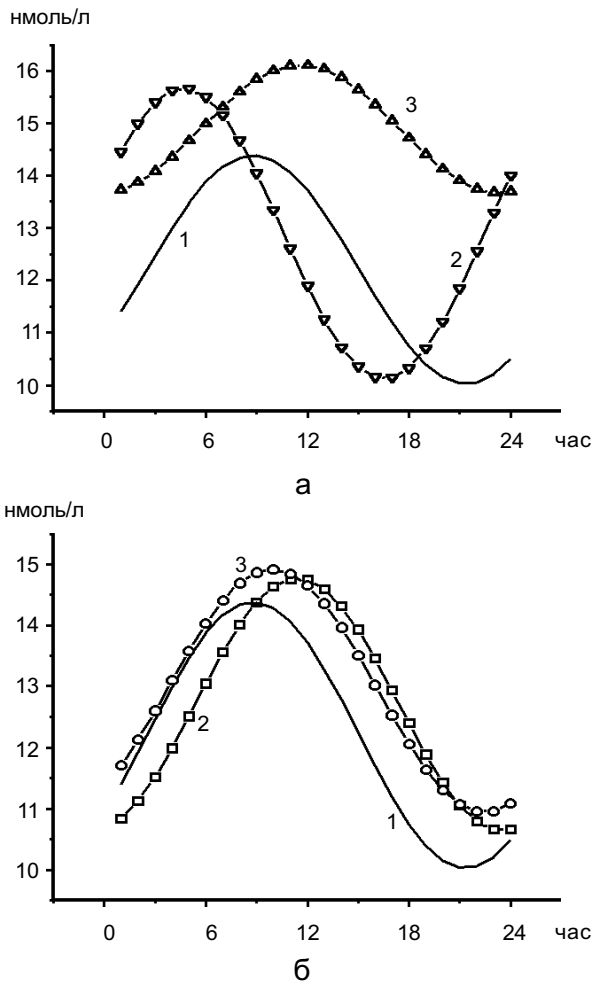


Рис.2. Хронограми добового ритму концентрації кортизолу в слині дітей з хронічним гепатитом В (а) і С (б): 1 – група порівняння, 2 – активна форма, 3 – неактивна форма.

здорових дітей. При активному ХГВ і ХГС не виявлено відмінностей значень цього показника, що склало 0,885 і 0,834 нмоль/л відповідно. У дітей з неактивним ХГВ порівняно з активним відмічено зниження на 33,5 % величини амплітуди. При активних і неактивних формах ХГВ встановлена інверсія ритму зі зміщення акрофази на нічні години (відповідно 3.00, 1.00). Для активного ХГС фіксувалося зміщення акрофази до 6.00.

Таким чином, у дітей з активними і неактивними формами ХГВ і ХГС констатовано десинхроноз циркадіанного ритму вмісту серотоніну, проявом якого були як якісні зміни показників ритму (період), так і кількісні (мезор, амплітуда коливань, порушення фазової архітекτονіки ритму) [6,7,11]. Результати порівняльного аналізу показників добового ритму моноаміну в слині дітей з хронічними вірусними гепатитами показали, що хроноструктура ритмів істотно змінюється залежно від виду збудника й активності запального процесу в печінці. В цілому міжгрупові відмінності за значеннями показників добової динаміки серотоніну були більш виражені при активних формах ХГВ і ХГС, а особливо при неактивному ХГС у зв'язку з трансформацією ритму, незважаючи на те, що середньодобовий вміст при активній формі ХГС був вірогідно вищий, ніж при неактивній. Зазначений характер змін, на нашу думку, може бути як наслідком особливостей перебігу хронічного вірусного захворювання печінки і пов'язаного з цим порушення метаболізму індолів, так і зміною активності циркадіанних осциляторів (гіпоталамуса, який контролює добову періодичність активності N-ацетилтрансферази, яка метаболізує серотонін у N-ацетил-5 окситриптамін, з подальшим його перетворенням в епіфізі в мелатонін – месенджер всіх біологічних ритмів організму) [7].

Аналіз хронограм добових ритмів вмісту кортизолу у слині дітей з ХГВ і ХГС показав диференційовані відмінності залеж-

но від виду збудника й активності запального процесу. У дітей з неактивною формою ХГВ зберігалися чіткі ознаки циркадіанного ритму концентрації кортизолу ($r=0,896$, $P<0,05$) (див. рис.2,а), а для неактивного ХГС - лише тенденція до аналогічного характеру ритму ($r=0,809$, $0,1>P>0,05$) (див. рис.2,б). Час фіксування акрофази в обох групах практично збігався з аналогічною часовою характеристикою в групі порівняння. Для активного ХГВ і ХГС проведення косинусоїдної апроксимації не виявило достовірного ритмічного характеру динаміки концентрації гормону у слині ($r=0,785$, $P>0,05$ і $r=0,725$, $P>0,05$ відповідно), що є проявом вираженого десинхронозу.

Для неактивного ХГВ був характерним циркадіанний ритм коливань: мезор становив 14,89 нмоль/л, амплітуда коливань – 1,22 нмоль/л, акрофаза фіксувалась о 10.00, мініфаза – о 22.00 (див. рис.2,а). При неактивному ХГС виявлено тенденцію до збереження циркадіанного ритму з акрофазою о 10.00, мезором – 12,93 нмоль/л, амплітудою коливань – 1,98 нмоль/л (див. рис.2,б). Не спостерігали різниці у значеннях мезора при неактивних ХГВ і ХГС, а також порівняно з контролем. Встановлено зменшення амплітуди коливань у 1,8 і у 1,1 раза у групі з неактивними ХГВ і ХГС порівняно з практично здоровими дітьми. Виявлено феномен “плаваючої” акрофази для вказаних груп з часом максимальної концентрації о 10.00. Можна припустити, що акрофази відповідають діапазону, встановленого для групи контролю залежно від хронотипу.

Аналіз змін показників добового ритму кортизолу дав змогу констатувати наявність десинхронозу (як одного із проявів дезадаптації), який проявився в значній зміні як кількісних, так і якісних характеристик [11]. Ми вважаємо, що такі зрушення можуть бути проявом метаболічного порушення в системі гіпоталамус – гіпофіз – кора надниркових залоз – печінка при хронічних вірусних гепатитах [8]. Виходячи з

наведених даних, можна припустити, що характер добової динаміки концентрації гормону залежить від активності запального процесу в печінці. Циркадіанний ритм вмісту кортизолу при неактивних формах захворювання характеризувався варіабельністю амплітуд, проте фазність не порушувалася. Збереження періоду ритму для вказаної активності запально-деструктивного процесу, можливо, зумовлено вищою стійкістю функціонального зв'язку гіпофіз – кора надниркових залоз – печінка. Це дає можливість надалі використовувати аналіз ритму гормону як маркера циркадіанної періодичності для неактивних форм захворювання печінки вірусної етіології.

Таким чином, виявлені зміни показників добових ритмів, які відображають функціональний стан стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої систем організму при хронічних гепатитах, свідчать про наявність дистресу, який характеризується синдромом “виснаження надниркових залоз”. На фоні високого вмісту серотоніну як медіатора запалення, незмінні концентрації кортизолу в обстежених групах хворих дітей можуть свідчити про зниження ступеня включення стрес-реалізуючої системи, що, можливо, вказує на згасання стрес-реакції, яка проявляється ослабленням її інтенсивності.

N.R. Kasyanchuk, V.K. Tischenko, A.G. Tsypkun

DAILY RHYTHMS OF CONCENTRATIONS OF CORTISOL AND SEROTONIN IN CHILDREN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS.

The daily rhythms of cortisol (C) and serotonin (S) concentrations were investigated in saliva of children with chronic viral hepatitis HBV and HCV. The changes in chronostructure of C and S rhythms were revealed to depend on the viral type and an intensity of the liver inflammatory process. The circadian rhythms of C and S were found to be desynchronized which was manifested as quantitative (period) and qualitative (mesor value, amplitude of oscillations, daily acrophase and miniphase) changes in the rhythm. The daily rhythm of S in children with an active and inactive HBV, as well as in those with an active HCV had the circadian character with a high mesor and an amplitude of oscillations, as compared to the control group. The transformation of the S rhythm was simi-

lar to the inactive HCV. Shifts in daily acrophase of the S rhythm were established for each clinic group. Daily C rhythm was not determined in the active HBV and HCV, either. The circadian C rhythm with daily acrophase was revealed for inactive HBV; the tendency to circadian rhythm of such type was marked for inactive HCV. The mesor of the above-mentioned groups didn't differ from the control.

Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology AMS of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Герзаніч С.О. Корекція клініко-параклінічних зрушень при прееклампсії вагітних з урахуванням їх добової динаміки: Автореф.дис. ...канд.мед.наук. – К., 2001. – 20 с.
2. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. Применение статистики в научной и практической работе врача. – Изд.2-е. – Л.: Медицина, 1964. – 251 с.
3. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей /Под ред. проф. А.И. Волкова. – Нижний Новгород, 1996. – 217 с.
4. Малов Ю.С., Карлов В.А., Кучмин А.Н. Взаимосвязь уровней кортизола и тестостерона в крови и слюне //Клин. лаб. диагностика. – 1994. – №6. – С.10–11.
5. Хартынова И.М. Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. III Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (22-24 июня 1999 г.). – М., 1999. – С. 240–252.
6. Хронобиология и хрономедицина /Под ред. Ф.И. Комарова. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
7. Хронобиология и хрономедицина /Под ред. Ф.И. Комарова. М.: Триада-Х., 2000. – 488 с.
8. Шабунина Е.И., Ипатов Ю.П., Титов Г.Н. Изменения метаболической адаптации в патогенезе хронического вирусного гепатита В у детей //Рос. педиатр. журн. – 1999. – №6. – С.7–10.
9. Шувалова Е.П., Рахманова А.Г. Печеночная недостаточность при вирусном гепатите. – Л.: Медицина, 1986. – 200 с.
10. Щерба Ю.В., Ласкавая Н.В. Гепатит В, С и Д – проблемы диагностики, лечения и профилактики: Тез. докл. III Рос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. (22-24 июня 1999 г.) – М., 1999. – С. 256–257.
11. Halberg E., Halberg F. Chronobiologic study design in everyday life, clinic and laboratory //Chronobiologia. – 1980. – 7, № 7. – P. 95–120.
12. Maes M., Mannu P. Seasonal and circadian rhythm in suicide in Cagliari //J. Affect. Disord. – 1999. – 53, № 1. – P. 77–85.
13. Millet B., Touitou Y., Poirier M.F. Plasma melatonin and cortisol in patients with obsessive-compulsive disorder: relationship with axillary temperature, physical activity, and clinical symptoms //Biol. Psychiatry. – 1998. – 44, № 9. – P.874–881.

Матеріал надійшов до редакції 22.11.2002