

Особенности гормонального статуса подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью



**Н.М. Коренев^{1, 2}, Ю.В. Волкова¹,
Л.В. Камарчук^{1, 2}**

¹ ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков

² Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Цель работы — изучить характер секреции мелатонина, серотонина и кортизола у подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ).

Материалы и методы. Обследован 51 подросток с ГЭРБ (29 мальчиков и 22 девочки) в возрасте 10—17 лет. Определяли суточную экскрецию мелатонина с мочой, содержание серотонина и кортизола в крови.

Результаты и обсуждение. У трети больных ГЭРБ отмечается повышенный уровень кортизола, а у 55,8 % зарегистрированы высокие значения серотонина. Обнаружены половые особенности содержания кортизола у подростков с ГЭРБ: у девочек повышенная его концентрация чаще выявляется при отсутствии явлений эзофагита, а у мальчиков — при наличии рефлюкс-эзофагита. Существенное влияние на изменение концентрации исследуемых гормонов имеет фактор инфицирования слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* (НР). Установлено, что для инфицированных НР пациентов с ГЭРБ характерно повышение уровня серотонина, а при отсутствии у них рефлюкс-эзофагита — и кортизола.

Выводы. Изменения уровня изученных показателей свидетельствуют о значимой роли гормональных факторов в патогенезе ГЭРБ и обуславливают необходимость дальнейшего изучения их участия в механизмах формирования патологии пищевода в пубертатном возрасте.

Ключевые слова: подростки, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мелатонин, серотонин, кортизол.

Распространенность заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) среди детского населения определяет актуальность исследований в детской гастроэнтерологии и является одной из насущных проблем современной медицины [2, 13]. Среди заболеваний, вызванных нарушением моторики верхних отделов ЖКТ, основное место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) [3, 16]. Всемирная организация здравоохранения определяет ГЭРБ как хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК), характеризующееся спонтанным и/или регулярным выбросом в пищевод желудочного или дуоденального содер-

жимого, что приводит к повреждению дистального отдела пищевода [16].

Данные о распространенности ГЭРБ среди детей и подростков незначительны и противоречивы (от 0,2 до 25 % в структуре заболеваний органов пищеварительного тракта) [2, 3]. Однако реальный уровень распространенности ГЭРБ среди детского и подросткового населения изучен недостаточно, что обусловлено разнообразием симптомов, наличием большого количества клинических вариантов заболевания и пр.

По современным представлениям, формирование ГЭРБ определяется действием многих факторов, но общепризнано, что наиболее важными механизмами развития данной патологии являются нарушение перистальтики пищевода и дис-

Стаття надійшла до редакції 7 червня 2017 р.

Коренев Микола Михайлович, д. мед. н., проф., засл. діяч науки і техніки України, директор ДУ «ІОЗДП НАМН України» 61153, м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А. Тел. (0572) 62-41-17
E-mail: iozdp@iozdp.org.ua

функція нижнього пищеводного сфинктера (НПС) [7, 16]. У більшості больних генез моторно-евакуаторної дисфункції пищевода пов'язаний з порушенням нейрогуморальної регуляції, в механізмах котрої, середі других гормонів і нейро-медиаторів, значимую роль відводять мелатоніну, серотоніну і кортизолу [4, 7, 11].

Показано, що мелатонін, продуцируемый ентеро-хромаффінними клітками ЖКТ, стимулює тонус НПС, має прямий регулюючий вплив на гладкі м'язи траварного тракту, стимулює (в високих концентраціях) ілі угнетає (в низких) перистальтику кишечника [7, 11]. Крім того, мелатонін являється основним регулятором біологічних ритмів, має антиоксидантний, цитопротекторний, адапто-генний, імуномодулюючий вплив [10]. В експериментах показано, що даний гормон угнетає продукцію соляної кислоти і має антихелікобактерний вплив [11]. По даним літератури, застосування мелатоніна в комплексі лічєбних заходів у больних ГЭРБ дєтського віксту супроводжалося отчетливою позитивною динамікою у всіх наблюдаємих і дозволило підвистити ефективність проводимої терапії в 2,5 рази [17].

Розвиток хронічєских захворювань ЖКТ в значительній степені опосередковано активацией серотонінергічєской системи. Серотонін за допомогою активации рецепторів різного типу (5-HT-R 1.4) грає важливу роль в регуляції моторики ЖКТ, секреції соляної кислоти, транспортє хлора в епітелії ДПК і секреції бикарбонатів в нєй. Установлено, що агоністи серотонінових рецепторів 5-HT₄ оказують умерений позитивний ефект при лічєнні пацієнтів с ГЭРБ [1].

Ізвестно також вплив кортизола на функціонування ЖКТ. Підвищений його рівень порушує регенерацію кліток слизової оболонки жєлудка і оказує релаксуючєє вплив на сфинктерний апарат езофагогастроудєнальної області, що спосібствує формуванию гастроэзофагєального рефлюкса. Крім того, кортизол зменшує виробку жєлудочної слизи і єє буферніє свєйства, активує гистидиндєкарбоксілазу, спосібствує утворєнню гистаміна, тем самым активує виробку соляної кислоти і пєпсіна [4].

Цель роботи — вивчити характер секреції мелатоніна, серотоніна і кортизола у підростків с гастрозєзофагєальною рефлюксною болєзню.

Матеріали і методи

Під наблюдєнням находилсє 51 підросток (29 мальчиків і 22 дєвочки) с ГЭРБ в віксту 10—17 лєт. Діагноз устанавлювали на основанні клінічєских і лабораторно-інструментальних

ісследований в соответствии с действующим клінічєским протоколом [15]. Для оцєнки суточної екскреції мелатоніна с мочєю і содержанія серотоніна в цєльной крові іспользовали флюорометричєский метод [5, 9]. Концентрацію кортизола в сывороткє крові устанавлювали за допомогою імуноферментного аналіза с помощью набора реактивів фірми «НПЛ Гранум» (Харьков, Україна). Наявіє у больних інфекції *Helicobacter pylori* (HP) оцєнювали імуноферментним методом с помощью набора реактивів ЗАО «Вектор-Бєст» (Новосібірск, РФ) для виявленія суммарних хелікоБєст-антітел G (анті-HP IgG). Статистичєскую обробку отриманих рєзультатів осущєствлювали с помощью пакетів програм Microsoft Excell і Statgraphics Plus 5.0. Значимість отлічій оцєнювали з застосуванням непараметричєского U-критєрія Вількоксона — Манна — Уїтні (p_u) і углового преобразованія Фішєра (p_ϕ).

Результати і обсужденіє

В ходє ісследования рівня гормонів у підростків с ГЭРБ устанавлено, що середнє значєніє мелатоніна в суточної мочє складало $(55,1 \pm 4,2)$ нмоль/сут, а концентрація серотоніна і кортизола в крові — $(0,61 \pm 0,06)$ мкмоль/л і $(537,3 \pm 49,7)$ нмоль/л відповідно. Індівідуальний аналіз дозволило оцєнити частоту коливаний содержанія ізучаемих гормонів в групє підростків с ГЭРБ. Оказалося, що як знизєнний, так і підвищений рівень мелатоніна у них встєрчалсє с одинаковою частотю. В то жє время у треті пацієнтів отмєчали підвищений рівень кортизола. Також устанавлено, що у більшєй половини больних ГЭРБ (55,8 %) рєгистрували високі значєніє серотоніна, що статистичєски значимо частє релативно до низких значєній (30,8 %) ($p_\phi < 0,04$). Такіє змєнєніє свідєчєствують о можливої стимуляції компенсаторних механізмів організма підростків в отвєт на метаболічєскіє порушєніє.

В рєзультатє проведенних ісследований обнаружєніє половіє особливості содержанія кортизола у підростків с ГЭРБ. Так, у дєвочек підвищеную концентрацію цього гормона частє рєгистрували при отсутствії у них явлєній езофагіта (42,9 % по сравнєнію с 0 % у мальчиків; $p_\phi < 0,01$). Очевидно, в данном случает протекторную роль в механізмах зашити слизової оболонки пищевода от поврєждєній грає компенсаторная активация эстрогєнов [12]. У мальчиків, наоборот, зувєличєніє содержанія кортизола статистичєски значимо частє отмєчали при наявії рефлюкс-эзофагіта (28,6 % по сравнєнію с 0 % у пацієнтів бєз эзофагіта; $p_\phi < 0,01$), що можєт указувать на підвищеную восприимчивість лиц мужского пола к формуванию рефлюкс-эзофагіта.

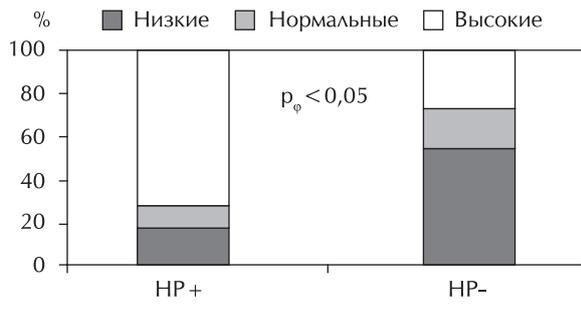


Рисунок. Частота отклонений уровня серотонина у подростков с ГЭРБ в зависимости от инфицированности НР (%)

Также обнаружены некоторые половые особенности изменения суточной концентрации индоламинов у подростков с ГЭРБ. В частности, у мальчиков выявлена четкая тенденция к увеличению уровня мелатонина относительно девочек ($(62,36 \pm 5,70)$ и $(46,67 \pm 5,44)$ нмоль/сут соответственно; $p_u < 0,08$). Полученные изменения можно объяснить более поздним половым созреванием лиц мужского пола, что отражает ингибиторные связи между мелатонином и половыми гормонами [14]. В то же время у девочек отмечалась выраженная тенденция к увеличению уровня серотонина по сравнению с мальчиками ($(0,71 \pm 0,12)$ и $(0,53 \pm 0,07)$ мкмоль/л соответственно; $p_u < 0,08$). Поскольку серотонин является предшественником мелатонина в цепочке реакций биосинтеза [14], выявленные изменения уровня данных индоламинов у девочек и мальчиков вполне закономерны: снижение концентрации мелатонина при одновременном повышении уровня серотонина у девочек и, наоборот, интенсификация экскреции мелатонина за счет уменьшения содержания его предшественника (серотонина) у мальчиков.

Необходимо подчеркнуть, что частота сниженных и повышенных значений мелатонина у пациентов с ГЭРБ обоего пола не имела существенных различий (частота сниженных значений — 48,4 % у мальчиков по сравнению с 50,0 % у девочек; частота повышенных значений — 19,4 % у мальчиков по сравнению с 45,0 % у девочек; $p_{\phi} < 0,09$), в то время как уровень данного гормона в пределах возрастных норм чаще регистрировали у мальчиков по сравнению с девочками (32,2 и 5,0 % соответственно; $p_{\phi} < 0,05$). Следует отметить, что как у мальчиков, так и у девочек высокий уровень кортизола, а также повышенные и сниженные значения серотонина встречались с одинаковой частотой и не имели статистически значимых различий.

В настоящее время активно обсуждают роль НР в развитии ГЭРБ [6, 8]. Хотя НР и относится к числу наиболее изученных микроорганизмов, мнения различных исследователей в этом вопросе

противоречивы [18–20, 22]. Ряд авторов утверждают, что НР играет протективную роль в развитии ГЭРБ. Приведенные ими данные свидетельствуют о нецелесообразности антихеликобактерной терапии у больных с ГЭРБ, поскольку данная терапия может приводить к увеличению частоты заболевания, усилению симптомов и более тяжелому его течению [20, 22]. Некоторые исследователи, напротив, отводят НР определенную патогенетическую роль в развитии ГЭРБ и отмечают улучшение течения заболевания после эрадикации [19]. По данным других авторов, обсемененность НР слизистой оболочки ЖКТ имеет место при всех стадиях ГЭРБ, и наличие данной инфекции не влияет на развитие заболевания [18].

Среди обследованных нами подростков с ГЭРБ 43,5 % были инфицированы НР и, соответственно, 56,5 % имели НР-отрицательный статус. В результате проведенных исследований установлено, что у подростков с ГЭРБ, инфицированных НР, уровень серотонина повышен существенно чаще по сравнению с НР-отрицательными пациентами (70,0 и 34,6 % соответственно; $p_{\phi} < 0,05$) (рисунок).

Такие изменения могут быть обусловлены защитным эффектом серотонина, поскольку усиление его продукции сопровождается включением моторного рефлекса, ускоряющего эвакуацию, а также интенсификацией секреции слизи и бикарбонатов [1]. Кроме того, активация синтеза серотонина обеспечивает возможность активного синтеза мелатонина, являясь своеобразным депо его предшественника [14].

Подобные колебания концентрации характерны и для кортизола. Так, у инфицированных НР пациентов с ГЭРБ в условиях отсутствия у них воспалительных изменений со стороны слизистой оболочки пищевода наблюдается более высокий уровень кортизола относительно НР-положительных больных с рефлюкс-эзофагитом ($p_u < 0,03$). Такой характер изменений содержания кортизола может свидетельствовать о компенсаторной активации надпочечников в ответ на действие повреждающих факторов, в частности НР, на организм подростков [21].

Выводы

Установлены существенные изменения уровня изучаемых гормональных факторов среди подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. У трети обследованных выявлен повышенный уровень кортизола, а у большей части больных (55,8 %) — высокое содержание серотонина.

Учитывая выявленные половые особенности колебания концентрации кортизола у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, можно предположить, что данный гормон играет определенную роль в формировании рефлюкс-

эзофагита у лиц мужского пола. Отсутствие подобных изменений уровня кортизола у девочек, вероятнее всего, обусловлено протекторным влиянием эстрогенов.

Гормональный статус обследованных подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью существенно изменяется в зависимости от фактора инфицирования слизистой оболочки НР. Повышение концентрации серотонина и кортизола у инфицированных НР подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью может свидетельствовать об активации различных компонен-

саторно-приспособительных реакций организма в ответ на повреждающее действие бактерии НР. Кроме того, активация синтеза серотонина, предотвращая повышение уровня кортизола в крови подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, препятствует нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области.

Полученные результаты обуславливают необходимость дальнейшего изучения роли мелатонина, серотонина и кортизола в механизмах формирования патологии пищевода у подростков.

Конфликт интересов отсутствует. Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н.М. Коренев; анализ полученных данных, написание текста — Ю.В. Волова; сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, редактирование — А.В. Камарчук.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баринов Э.Ф., Сулаева О.Н. Роль серотонина в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта // РЖГК. — 2012. — Т. 21, № 2. — С. 4–13.
2. Беловол А.Н., Шипко А.Ф., Сенаторова А.С., Муратов Г.Р. Оказание гастроэнтерологической помощи детям в условиях реформирования системы охраны здоровья // Неонатология, хирургия та перинатальна медицина. — 2014. — Т. 4, № 4. — С. 11–15.
3. Белоусова О.Ю., Павленко Н.В., Солодовниченко И.Г. и др. Сочетанная патология верхних отделов пищеварительного канала у детей: современные тенденции // Врачебное дело. — 2014. — № 11. — С. 85–89.
4. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М. Изучение гормонального статуса у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2013. — № 9. — С. 9–13.
5. Зубков Г.В., Петрушин В.Д., Чипиженко В.А., Анискина А.А. Метод определения мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина) в моче // Сб. науч. тр. Харьк. мед. института. — Харьков, 1974. — Вып. 109. — С. 77–81.
6. Каганов Б.С., Исаков В.А., Эрдес С.И. Н. pylori-инфекция у детей. — М.: Династия, 2012. — 140 с.
7. Каменир В.М. Роль азота оксида и мелатонина в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Сучасна гастроентерологія. — 2009. — № 2. — С. 125–129.
8. Комарова Е.В., Гундобина О.С. Современные представления о гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Практика педиатра. — 2013. — № 2. — С. 11–16.
9. Кулинский В.И., Костюковская А.С. Определение серотонина в цельной крови человека и лабораторных животных // Лаб. дело. — 1969. — № 7. — С. 390–394.
10. Мелатонин: теория и практика / Под ред. С.И. Рапопорта, В.А. Голиченкова — М.: ИД «Медпрактика М», 2009. — 99 с.
11. Осадчук М.А., Давыдкин И.А., Палушкина М.Г. Рефрактерная форма гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Актуальные и нерешенные вопросы консервативной терапии // Медицинский альманах. — 2012. — № 1. — С. 29–34.
12. Панова И.В., Афонина Т.А., Рябкина Е.А., Семенченко И.Б. Особенности эндокринного статуса у девочек с хроническим гастродуоденитом в период полового созревания [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 4. — Режим доступа: <http://www.science-education.ru/article/view?id=21105>.
13. Пересипкіна Т.В. Стан здоров'я та прогноз поширеності захворювань серед підлітків України // Здоровье ребенка. — 2014. — № 8. — С. 12–15.
14. Плехова Е.И. Мелатонин: физиология и патология развивающегося организма // Укр. журн. дит. ендокрин. — 2013. — № 3. — С. 40–45.
15. Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей [Електронний ресурс]: наказ № 59 від 29.01.2013 / МОЗ України. — Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>.
16. Старец Е.А., Трухальская В.В. Использование рефлюкс-анкеты для скрининговой диагностики патологического гастроэзофагеального рефлюкса у детей // Перинатология и педиатрия. — 2014. — № 4. — С. 54–56.
17. Сыресина О.В., Жукова Е.А., Видманова Т.А. и др. Мелатонин в комплексном лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, № 1. — С. 77–80.
18. Anderson W.D., Strayer S.M., Mull S.R. Common questions about the management of gastroesophageal reflux disease // Am. Fam. Physician. — 2015. — Vol. 91, N 10. — P. 692–697.
19. Grossi L., Ciccaglione A.F., Marzio L. Typical and atypical symptoms of gastroesophageal reflux disease: does Helicobacter pylori infection matter? // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. — 2015. — Vol. 6, N 4. — P. 238–243.
20. Iijima K., Koike T., Shimosegawa T. Reflux esophagitis triggered after Helicobacter pylori eradication: a noteworthy demerit of eradication therapy among the Japanese? // Front. Microbiol. — 2015. — N 6. — P. 566.
21. Konturek P.C., Brzozowski T., Konturek S.J. Stress and the gut. Pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options // J. Physiol. Pharmacol. — 2011. — Vol. 62, N 6. — P. 591–599.
22. Sugimoto M., Uotani T., Ichikawa H. et al. Gastroesophageal reflux disease in time covering eradication for all patients infected with Helicobacter pylori Japan // Digestion. — 2016. — Vol. 93, N 1. — P. 24–31.

Особливості гормонального статусу підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою

М.М. Коренев^{1,2}, Ю.В. Волкова¹, Л.В. Камарчук^{1,2}

¹ ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Харків

² Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Мета роботи — вивчити характер секреції мелатоніну, серотоніну та кортизолу у підлітків з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ).

Матеріали та методи. Обстежено 51 підлітка з ГЕРХ (29 хлопчиків і 22 дівчаток) віком 10–17 років. Визначали добову екскрецію мелатоніну із сечею, вміст серотоніну та кортизолу в крові.

Результати та обговорення. У третини хворих на ГЕРХ відмічався підвищений рівень кортизолу, а у 55,8 % з них реєстрували високий рівень серотоніну. Виявлено статеві особливості вмісту кортизолу в підлітків з ГЕРХ: у дівчаток підвищена його концентрація частіше відмічалася за відсутності явищ езофагіту, а у хлопчиків — за наявності рефлюкс-езофагіту. Істотний вплив на зміну концентрації досліджуваних гормонів має фактор інфікування слизової оболонки шлунка *Helicobacter pylori* (HP). Встановлено, що для інфікованих HP пацієнтів з ГЕРХ характерне підвищення рівня серотоніну, а за відсутності в них рефлюкс-езофагіту — і кортизолу.

Висновки. Зміни рівня вивчених показників свідчать про значну роль гормональних факторів у патогенезі ГЕРХ і зумовлюють необхідність подальшого вивчення їх участі в механізмах формування патології стравоходу в пубертатному віці.

Ключові слова: підлітки, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, мелатонін, серотонін, кортизол.

Characteristics of hormonal state of adolescents with gastroesophageal reflux disease

M.M. Korenev^{1,2}, Yu.V. Volkova¹, L.V. Kamarchuk^{1,2}

¹ SI «Institute for Children and Adolescents

Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

² V.N. Karazin Kharkiv National University

Objective — to study the nature of melatonin, serotonin and cortisol secretion in adolescents with gastroesophageal reflux disease (GERD).

Materials and methods. 51 adolescents with GERD (29 boys and 22 girls), aged 10–17 years, have been examined. We focused on identifying daily urinary excretion of melatonin, levels of serotonin and cortisol in blood.

Results and discussion. In one third of patients with GERD we noticed an increased level of cortisol and in 55.8 % of patients a high level of serotonin was registered. We have identified gender-related characteristics of cortisol level in adolescents with GERD: in girls increased concentration of cortisol was more often noticed against absence of developments of esophagitis, while in boys it was more often noticed against presence of reflux esophagitis. Infection of stomach lining with *Helicobacter pylori* (HP) is a significant factor in change of concentration of the studied hormones. We have determined that increased level of serotonin is typical in patients with GERD and infected with HP. Against absence of reflux esophagitis increased level of cortisol is typical in those patients as well.

Conclusions. Change in level of the studied indices points to significant role of hormonal factors in pathogenesis of GERD and necessitates further investigation of their part in mechanisms of formation of esophagus pathology during adolescence.

Key words: adolescents, gastroesophageal reflux disease, melatonin, serotonin, cortisol.