

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.

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, продуцируємый ентеро-хромаффінними клітками ЖКТ, стимулює тонус НПС, має прямий регулюючий вплив на гладкі м'язи траварительного тракта, стимулює (в високих концентраціях) или угнетая (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 наблюдаємых і дозволило підвищити ефективність проводимої терапії в 2,5 рази [17].

Розвиток хронічних захворювань ЖКТ в значительній степені опосередковано активацией серотонінергічєскої 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 умеренний позитивний ефект при лічєнні пацієнтів с ГЭРБ [1].

Известно також вплив кортизола на функціонування ЖКТ. Підвищений його рівень порушує регенерацію кліток слизової оболонки желудка і оказує релаксуюче дієвство на сфинктерний апарат езофагогастроуденальной області, що сприяє формуванню гастроєзофагєального рефлюкса. Крім того, кортизол зменшує вироботку желудочної слизи і її буферніє свєйства, активує гистидиндекарбоксілазу, сприяє утворєнню гистаміна, тим самим активує вироботку соляної кислоти і пепсина [4].

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

Матеріали і методи

Під наблюдєнням находилась 51 підліток (29 хлопчиків і 22 дєвочки) с ГЭРБ в віксту 10—17 лєт. Діагноз устанавливали на основанні клінічєских і лабораторно-інструментальних

исследований в соответствии с действующим клиническим протоколом [15]. Для оценки суточной экскреции мелатонина с мочой и содержания серотонина в цельной крови использовали флюорометрический метод [5, 9]. Концентрацию кортизола в сыворотке крови устанавливали посредством иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов фирмы «НПЛ Гранум» (Харьков, Украина). Наличие у больних инфекции *Helicobacter pylori* (HP) определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, РФ) для выявления суммарных хеликоБест-антител G (анти-HP IgG). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью пакетов программ Microsoft Excell и Statgraphics Plus 5.0. Значимость отличий оценивали с применением непараметрического U-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни (p_u) и углового преобразования Фишера (p_ϕ).

Результаты и обсуждение

В ходе исследования уровня гормонов у подростков с ГЭРБ установлено, что среднее значение мелатонина в суточной моче составило ($55,1 \pm 4,2$) нмоль/сут, а концентрация серотонина и кортизола в крови — ($0,61 \pm 0,06$) мкмоль/л и ($537,3 \pm 49,7$) нмоль/л соответственно. Индивидуальный анализ позволил оценить частоту колебаний содержания изучаемых гормонов в группе подростков с ГЭРБ. Оказалось, что как сниженный, так и повышенный уровень мелатонина у них встречался с одинаковой частотой. В то же время у трети пациентов отмечали повышенный уровень кортизола. Также установлено, что у большей половины больних ГЭРБ (55,8 %) регистрировали высокие значения серотонина, что статистически значимо чаще относительно его низких значений (30,8 %) ($p_\phi < 0,04$). Такие изменения свидетельствуют о возможной стимуляции компенсаторных механизмов организма подростков в ответ на метаболические нарушения.

В результате проведенных исследований обнаружены половые особенности содержания кортизола у подростков с ГЭРБ. Так, у дєвочек підвищенную концентрацию этого гормона чаще регистрировали при отсутствии у них явлений эзофагита (42,9 % по сравнению с 0 % у мальчиков; $p_\phi < 0,01$). Очевидно, в данном случае протекторную роль в механизмах защиты слизистой оболочки пищевода от повреждений играет компенсаторная активация эстрогенов [12]. У мальчиков, наоборот, увеличение содержания кортизола статистически значимо чаще отмечали при наличии рефлюкс-эзофагита (28,6 % по сравнению с 0 % у пациентов без эзофагита; $p_\phi < 0,01$), что может указывать на повышенную восприимчивость лиц мужского пола к формированию рефлюкс-эзофагита.

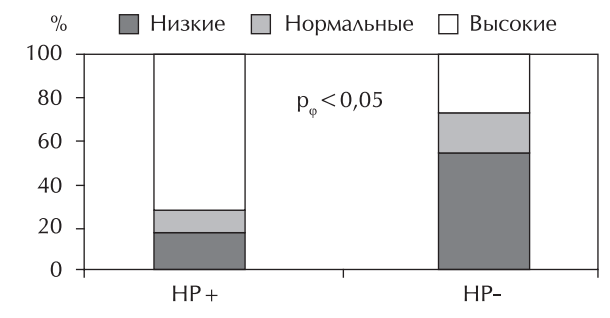


Рисунок. Частота відхилень рівня серотоніну у підлітків з ГЕРБ в залежності від інфікованості НР (%)

Також виявлені деякі статеві особливості зміни добової концентрації індоламінів у підлітків з ГЕРБ. В частині, у хлопчиків виявлена чітка тенденція до збільшення рівня мелатоніну порівняно з дівочками ($(62,36 \pm 5,70)$ і $(46,67 \pm 5,44)$ нмоль/сут відповідно; $p_u < 0,08$). Отримані зміни можна пояснити більш пізнім статевим дозріванням осіб чоловічої статі, що відображає інгібіторні зв'язки між мелатоніном і статевими гормонами [14]. В той же час у дівочок помічалась виражена тенденція до збільшення рівня серотоніну порівняно з хлопчиками ($(0,71 \pm 0,12)$ і $(0,53 \pm 0,07)$ мкмоль/л відповідно; $p_u < 0,08$). Оскільки серотонін є предшественником мелатоніну в ланцюзі реакцій біосинтезу [14], виявлені зміни рівня даних індоламінів у дівочок і хлопчиків цілком закономірні: зниження концентрації мелатоніну при одночасному підвищенні рівня серотоніну у дівочок і, навпаки, інтенсифікація екскреції мелатоніну за рахунок зменшення його предшественника (серотоніну) у хлопчиків.

Необхідно підкреслити, що частота знижених і підвищених значень мелатоніну у пацієнтів з ГЕРБ обоєї статі не мала суттєвих відмінностей (частота знижених значень — 48,4 % у хлопчиків порівняно з 50,0 % у дівочок; частота підвищених значень — 19,4 % у хлопчиків порівняно з 45,0 % у дівочок; $p_{\phi} < 0,09$), в той же час як рівень цього гормону в межах вікових норм частіше реєстрували у хлопчиків порівняно з дівочками (32,2 і 5,0 % відповідно; $p_{\phi} < 0,05$). Слід зазначити, що як у хлопчиків, так і у дівочок високий рівень кортизолу, а також підвищені і знижені значення серотоніну зустрічались з однаковою частотою і не мали статистично значимих відмінностей.

В даний час активно обговорюють роль НР у розвитку ГЕРБ [6, 8]. Хоча НР і належить до числа найбільш вивчених мікроорганізмів, думки різних дослідників в цьому питанні

протирічливі [18–20, 22]. Ряд авторів стверджують, що НР грає протективну роль у розвитку ГЕРБ. Приведені ними дані свідчать про нецелесобразність антихелікобактерної терапії у хворих з ГЕРБ, оскільки така терапія може призводити до збільшення частоти захворювання, посилення симптомів і більш важкого його перебігу [20, 22]. Деякі дослідники, навпаки, відносять НР до певної патогенетичної ролі у розвитку ГЕРБ і відзначають покращення перебігу захворювання після ерадикації [19]. За даними інших авторів, обсемененість НР слизової оболонки ЖКТ має місце на всіх стадіях ГЕРБ, і наявність цієї інфекції не впливає на розвиток захворювання [18].

Серед досліджуваних нами підлітків з ГЕРБ 43,5 % були інфіковані НР і, відповідно, 56,5 % мали НР-негативний статус. В результаті проведених досліджень встановлено, що у підлітків з ГЕРБ, інфікованих НР, рівень серотоніну підвищений суттєво частіше порівняно з НР-негативними пацієнтами (70,0 і 34,6 % відповідно; $p_{\phi} < 0,05$) (рисунки).

Такі зміни можуть бути обумовлені захисним ефектом серотоніну, оскільки посилення його продукції супроводжується включенням моторного рефлексу, прискорюючого евакуацію, а також інтенсифікацією секреції слизу і бікарбонатів [1]. Крім того, активація синтезу серотоніну забезпечує можливість активного синтезу мелатоніну, являючись своєрідним депо цього предшественника [14].

Подібні коливання концентрації характерні і для кортизолу. Так, у інфікованих НР пацієнтів з ГЕРБ в умовах відсутності у них запальних змін зі сторони слизової оболонки шлунка спостерігається більш високий рівень кортизолу порівняно з НР-позитивними хворими з рефлюкс-езофагітом ($p_u < 0,03$). Такого характеру змін у рівні кортизолу може свідчити про компенсаторну активацію надпочечників в реакцію на вплив шкідливих факторів, зокрема НР, на організм підлітків [21].

Висновки

Встановлено суттєві зміни рівня досліджуваних гормональних факторів серед підлітків з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою. У третій частині досліджуваних виявлено підвищений рівень кортизолу, а у більшості хворих (55,8 %) — високе вміст серотоніну.

Враховуючи виявлені статеві особливості коливань концентрації кортизолу у пацієнтів з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою, можна передбачити, що даний гормон грає певну роль у формуванні 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. Волкова; сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, редактирование — Л.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. руйолі-інфекція у дітей. — М.: Династія, 2012. — 140 с.
7. Каменер 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., Костиюковская 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. Сыресеина 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. Коренєв^{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.