

УДК 616.333-008.6-036.22

## РОЛЬ МЕЛАТОНИНА И ГАСТРИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕКРЕТОРНО-ДВИГАТЕЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С УЧЕТОМ ПСИХОСОМАТИЧЕСКОГО СТАТУСА У СТУДЕНТОВ

А. Г. Оларин, А. А. Оларин, О. Е. Шаповалова  
Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьков

В работе установлено, что у студентов больных ГЭРБ отмечаются выраженные моторно-эвакуаторные и секреторные нарушения функций желудка и пищевода. При ГЭРБ отмечаются выраженные психосоматические расстройства. У пациентов страдающих ГЭРБ определяется достоверное повышение уровня гастрин при одновременном снижении уровня мелатонина. Между степенью снижения уровня мелатонина, повышения гастрин, типами личности больного, особенностями психосоматических нарушений и расстройств моторно-эвакуаторной и секреторной функций желудка и пищевода установлена четкая корреляционная зависимость.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, мелатонин, моторно-секреторная функция.

*Работа является фрагментом НИР кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии ХМАПО «Центральные механизмы реализации ульцерогенных факторов и их патогенетическая коррекция у студентов с дуоденальной язвой». Номер государственной регистрации 01054002866.*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) на сегодня занимает достаточно высокий удельный вес в структуре заболеваний среди населения практически всех стран мира [1, 8, 9, 10]. Результаты популяционных исследований показали, что в экономически развитых странах, количество населения с симптомами ГЭРБ составляет от 20 до 50% [3, 5-7, 12]. Вместе с тем, как показывают результаты последних работ, при анализе патофизиологических и клинических аспектов этого заболевания, имеется целый ряд нерешенных и противоречиво освещенных вопросов. Тем не менее, по мнению большинства ученых, пусковым механизмом развития ГЭРБ является слабость нижнего пищеводного сфинктера, который реализуется на фоне моторно-эвакуаторной дисфункции пищевода и желудка, генез которой связан с нарушением нейрогуморальной регуляции [2, 4, 11].

**Целью** работы было изучение у больных ГЭРБ содержания мелатонина и гастрин, как центральных регуляторов моторной и секреторной функции человека, с учетом психосоматического состояния пациентов.

**Материал и методы исследования.** Обследовано 58 студентов, больных ГЭРБ, лечившихся в гастроэнтерологическом отделении Областной студенческой больницы. Все больные были в возрасте от 18 до 25 лет (средний возраст  $20,1 \pm 1,5$  лет). Среди них мужчин было 47 (81%), женщин 11 (19%). Диагноз ГЭРБ устанавливали на основании жалоб, данных анкетирования, разработанного в институте терапии им. Л.Т.Малой АМН Украины опросника (заявка 2625 от 4 июля 2008г.), подтвержденных результатами эзофагогастродуоденоскопии, рентгеноскопии пищевода и желудка и данными рН-метрии. Для оценки желудочной секреции использовали способ внутрижелудочной (интрагастральной) рН-метрии с применением специальных рН-зондов с двумя оливами и сурьмяно-каломелевыми электродами по стандартной методике, на аппарате ИЖК-2 (производство Украина). Моторно-эвакуаторную функцию желудка оценивали по данным гастрографии, выполненной на электрогастрографе микропроцессорном ЭГГ-МП01, международный классификатор А6-158324-5/04, разработанном на кафедре эндоскопии, общей хирургии, топографической анатомии ХМАПО и базе Национального аэрокосмического университета им. Н.Е. Жуковского «ХАИ». Психосоматическое состояние пациентов оценивали с помощью экспериментально-психологического исследования с определением среднеоценочного балла по опроснику депрессии Бека, по шкале реактивной и личностной тревожности Спилберга-Ханина, по тесту дифференциальной самооценки функционального состояния личности (САН), по шкале самооценки тревоги Шихана. Мелатонин в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов LBL (производство Германия). Гастрин в сыворотке крови определяли также иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов Bionit Plc. (производство Финляндия). Учитывая суточный биоритм колебаний гормонов, забор крови определяли как у больных ГЭРБ, так и у лиц контрольной группы который производили в одно и

то же суточное время (8 часов утра). Контрольную группу составляли 20 практически здоровых студентов того же возраста (средний возраст  $20,2 \pm 1,3$  лет) и пола - 15 мужчин (75%) и 5 женщин (25%), что и в основной группе больных. До начала исследования все больные, как и здоровые студенты группы контроля, были информированы о его целях. Получено добровольное согласие на проведение исследования. Критериями исключения студентов из групп наблюдений служили наличие у этих лиц сопутствующих заболеваний и завышенный средний балл самооценки психосоматического статуса по любой из шкал опросника, требующий согласно инструкции, консультации психотерапевта. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере (программы «Microsoft Exel» и «Statistica for Windows»). Оценивали среднее значение (M), и их ошибки (m), коэффициент корреляции (r), t- критерий Стьюдента. Достоверными являются значения при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** При исследовании нами установлено, что у больных ГЭРБ имелись типичные для этой патологии жалобы на изжогу (у 56 больных – 89,6%), отрыжку (52 больных – 86,9%), ноющие боли в подложечной области (у 48 больных – 82,7%), которые усиливались после приема пищи, изменений положения тела (горизонтальное, наклоны вниз). Среди этих больных кислотность желудочного сока была повышенной у 43 больных (74,2%), у 10 больных (17,2%) - она оставалась на уровне колебаний здоровых лиц, а у 5 больных (8,6%) – она была снижена. В среднем, среди всей группы больных уровень pH-метрии как в корпусе ( $1,30 \pm 0,15$ ), так и в антруме ( $5,63 \pm 0,03$ ) был статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже, чем у лиц контрольной группы ( $7,1 \pm 0,10$ ,  $1,62 \pm 0,03$  соответственно). Моторно-эвакуаторная функция желудка была повышенной (тахигастрия) у 38 (65,5%) больных. У 13 больных (22,7%) она оставалась в пределах колебаний здоровых лиц (нормогастрия), у остальных 7 больных (12,1%) моторно-эвакуаторная функция была замедленной (брадигастрия). В среднем у больных ГЭРБ число сокращений в 1 минуту увеличилось до  $5,0 \pm 0,4$ , а амплитуда волны поднялась до  $136,2 \pm 3,2$  и по сравнению с нормой эти показатели ( $120,4 \pm 2,22$ ) были статистически достоверно выше ( $p < 0,001$ ). Наряду с этими изменениями, многие пациенты отмечали снижение интереса к жизни, появление периодически чувства тоски, страха, повышенную раздражительность и несдержанность. По данным самооценки шкал опросников психосоматического состояния 55 пациентов (94,8%) отмечали снижение настроения, самочувствия и активности. В среднем, у них самооценочный балл самочувствия снизился до  $4,10 \pm 0,11$  баллов, среднеоценочный балл настроения – до  $4,20 \pm 0,13$ , среднеоценочный балл активности – до  $3,81 \pm 0,14$  и по сравнению с нормой ( $6,4 \pm 0,11$ ;  $6,1 \pm 0,12$ ;  $5,9 \pm 0,11$  соответственно) эти показатели статистически достоверно ( $p < 0,001$ ) ниже. В то же время показатели опросников личностей и реактивной тревожности у 19 (32,7%) больных оказались достаточно высокими (от 49 до 60 баллов). У остальных 39 больных (67,3%) психоэмоциональная напряженность была умеренной (от 49 до 20 баллов). В среднем, среди всей группы больных ГЭРБ усредненный профиль как личностной тревожности ( $40,76 \pm 1,2$ ), так и реактивной тревожности ( $39,1 \pm 1,1$ ) были выше, чем в группе контроля ( $22,4 \pm 1,2$  и  $21,9 \pm 1,4$  соответственно) и эта разница была статистически достоверна ( $p < 0,001$ ). По шкале самооценки тревоги Шихана выявлено, что у 12 (20,6%) больных уровень тревоги был высоким (от 60 до 80 баллов), у 41 больного (70,7%) - этот уровень соответствовал 59-40 баллам, у остальных 5 (8,7%) больных он находился в диапазоне от 39 до 20 баллов (при норме ниже 22 баллов). В среднем, у больных ГЭРБ усредненный балл самооценки тревоги составил  $56,14 \pm 1,19$  баллов и существенно превысил средний балл ( $20,1 \pm 1,2$ ) лиц контрольной группы. Согласно оценке опросника депрессии Бека, нами выявлено, что депрессивные тенденции встречались среди студентов также довольно часто, но несколько реже, чем синдром тревоги. В частности у 35 больных уровень депрессии (60,3%) колебался в диапазоне 19-22 баллов. У 20 пациентов (34,5%) этот уровень поднимался еще выше и достигал оценки от 22 до 26 баллов, у остальных 3 человек (5,2%) находился на верхней границе нормы. В целом, среди всей группы больных средний оценочный балл депрессии поднялся до  $22,8 \pm 1,1$ , существенно превысив ( $p < 0,001$ ) средний показатель здоровых лиц ( $9,8 \pm 0,96$ ) контрольной группы.

Однако, несмотря на большое разнообразие проявлений психосоматических расстройств, по данным опросников экспериментально-психологических исследований, среди всей группы больных четко выделяются (формируются) две группы больных с наличием двух основных направлений сдвигов в эмоционально-личностной сфере: возбудимых (у 35 больных) и тормозных (у 23 больных) черт личности с преобладанием у первых ипохондрических, а у вторых тревожно-депрессивных проявлений. В среднем, при анализе оказалось, что среди возбудимых

больных значительно выше ( $p < 0,001$ ) определялся средний уровень личностной тревожности ( $49,1 \pm 1,4$  против  $36,1 \pm 1,1$  у тормозных) и средний уровень реактивной тревожности ( $46,8 \pm 1,1$  против  $36,9 \pm 1,2$  у тормозных). Для тормозных больных более характерными было статистически достоверное повышение уровня депрессии (до  $28,9 \pm 1,2$  против  $20,1 \pm 1,2$  у возбудимых), уровня тревоги (до  $67,1 \pm 1,1$  против  $53,6 \pm 1,2$  у возбудимых пациентов), а также более выраженное снижение ( $p < 0,001$ ) среднего балла активности (до  $2,9 \pm 0,05$  против  $3,7 \pm 0,04$  у возбудимых больных), снижение среднего балла самочувствия (до  $3,1 \pm 0,08$  против  $4,5 \pm 0,09$  у возбудимых) и снижение среднего балла настроения (до  $3,3 \pm 0,06$  против  $4,3 \pm 0,07$  у возбудимых больных). Одновременно нами установлено, что среди возбудимых больных в клинике у большинства пациентов (93,1%) ведущим симптомом была изжога, кислотность желудочного сока чаще была повышенной (94,3%). В среднем, уровень рН-метрии у них как в корпусе ( $1,20 \pm 0,04$ ), так и в антруме ( $5,2 \pm 0,18$ ) был статистически достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе больных с преобладанием в психосоматическом статусе тормозных черт личности ( $1,46 \pm 0,03$  и  $6,3 \pm 0,15$  соответственно). Показатели моторно-эвакуаторной функции тормозных больных также были более замедленными, чем у больных с преобладанием в психосоматическом статусе возбудимых черт личности. В среднем, если в группе больных с возбудимым типом личности число сокращений в 1 минуту увеличилось до  $7,4 \pm 0,11$  (при норме  $2,1 \pm 0,12$ ), а амплитуда волны поднялась до  $162,4 \pm 3,49$  мкВ (при норме  $120,4 \pm 2,22$  мкВ), то в группе больных ГЭРБ с преобладанием в психосоматическом статусе тормозных черт личности число сокращений в 1 минуту уменьшилось до  $1,9 \pm 0,11$ , а амплитуда волн упала до  $96,4 \pm 2,31$  мкВ, и это привело к статистически достоверной разнице не только с группой возбудимых больных, но и группой контроля. Параллельно с отмеченными изменениями в психосоматическом статусе больных с выявленными расстройствами секреторной и моторной функций желудка, между которыми установлена тесная корреляционная зависимость ( $r = 0,96$  и  $0,08$ ), мы наблюдаем у этих больных наличие дисбаланса в гастрин-мелатониновой системе. В частности, практически у всех больных, за исключением двух пациентов мы наблюдаем одновременно повышение уровня гастрина и снижение мелатонина. В среднем, уровень гастрина поднялся до  $9,8 \pm 0,24$  пмоль/л и был статистически достоверно выше нормы ( $4,39 \pm 0,31$  пмоль/л), в то время как уровень мелатонина, наоборот, опускался в среднем до  $15,3 \pm 1,4$  пмоль/л и был статистически достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем у лиц контроля ( $24,2 \pm 1,2$  пмоль/л). Причем, в группе возбудимых больных этот дисбаланс проявлялся наиболее высоким подъемом уровня гастрина (до  $12,20 \pm 0,45$  пмоль/л), который поднялся статистически достоверно выше ( $p < 0,001$ ) не только нормы, но и среднего показателя гастрина, выявленного в группе тормозных больных ( $6,14 \pm 0,48$  пмоль/л). Одновременно, в группе тормозных больных мы наблюдали наиболее низкие цифры мелатонина. В среднем, у них уровень мелатонина опустился до  $10,4 \pm 1,6$  и был статистически достоверно ниже не только нормы, но и статистически достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в группе больных с преобладанием в психосоматическом статусе возбудимых черт личности ( $18,5 \pm 1,8$ ). Выявление изменения в спектре изучаемых показателей и наличие установленной более тесной корреляционной связи между глубиной, характером психосоматических расстройств, ростом уровня гастрина и степенью повышения уровня кислотности желудочного сока у возбудимых больных ( $r = 0,94$ ), и между глубиной, характером психосоматических расстройств, снижением уровня мелатонина и степенью снижения моторно-эвакуаторной функции желудка ( $r = 0,96$ ) у тормозных больных, свидетельствует о том, что психосоматические расстройства у возбудимых больных, повышая фактор агрессии желудочного сока или снижая моторно-эвакуаторную функцию желудка, то есть фактор защиты – у тормозных больных – приводят в конечном итоге к нарушению баланса между факторами агрессии и защиты слизистой оболочки, являющимися ключевым звеном патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Изучение у больных ГЭРБ особенностей психосоматических расстройств, оказывающих существенное влияние на уровень, как мелатонина, так и гастрина, являющихся центральными регуляторами секреторной и моторной функций желудка, раскрывает не только патогенетический механизм формирования ГЭРБ, но и пути дифференцированного подхода к ее лечению.

### Выводы

1. У студентов больных ГЭРБ отмечаются выраженные моторно-эвакуаторные и секреторные нарушения функций желудка и пищевода, отмечаются выраженные психосоматические расстройства, причем, у больных с возбудимым типом личности преобладает повышение личностной и реактивной тревожности, а у больных с тормозным

типом личности - депрессии и тревоги. Определяется достоверное повышение уровня гастрина при одновременном снижении уровня мелатонина.

2. Между степенью снижения уровня мелатонина, повышения гастрина, типами личности больного, особенностями психосоматических нарушений и расстройств моторно-эвакуаторной и секреторной функций желудка и пищевода установлена четкая корреляционная зависимость.

*Перспективы дальнейших исследований состоят в том, что изучение механизмов регулирования моторики и секреции при ГЭРБ с учетом психосоматического статуса пациентов, будет способствовать как улучшению комплекса диагностики данного заболевания, так и разработке методов его дифференцированной коррекции.*

#### Литература

1. Бабак О.Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Стратегия поддерживающей терапии / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №4 (42). – С. 8–10.
2. Ивашкин В.Т. Болезни пищевода. Патологическая физиология, клиника, диагностика, лечение /Ивашкин В.Т., Трухманова А.С. //–М., 2008.
3. Лазебник Л.Б. Изжога и гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: проблемы и решения / Л.Б. Лазебник // Терапевтический архив. –2008. –№2. – С. 5–11.
4. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни/ М.Н. Осадчук, А.В. Калинин, Т.Е. Липасиова [и др.]// Рос. Журн. гастроентерол, колопроктол. гепатол. – 2007. – №3. – С. 35–39.
5. Решетников О.В. Симптомы гастроэзофагеального рефлюкса и качество жизни: популяционное исследование / О.В. Решетников, С.А. Курилович, Г.И. Симонова //Терапевтический архив. – 2008. – №2. – С.11–14.
6. Симон А. Патогенетическая роль соляной кислоты при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / А. Симон // Рос. Журн. гастроентерол, колопроктол. гепатол. – 2008. – №2. –С. 55–58.
7. Ткач С.М. Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных ожирением / С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №6. –С. 46–50.
8. Фадеенко Г.Д. Новый алгоритм медикаментозной терапии при ГЭРБ / Г.Д. Фадеенко, М.О. Бабак, Т.Л. Можина // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – №4(42) – С. 4–7.
9. Шептулин А.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: спорные и нерешенные вопросы / А.А Шептулин // Клиническая медицина. – 2008.– №6. –С. 8–12.
10. Dent J. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review / J. Dent, H.B. El-Serag, M.A. Wallander [at al.] // Gut – 2005. – №54. – P. 710–717.
11. Katr P.O. Lessons learned from intragastric pH monitoring / P.O. Katr // J. Clin. Gastroenterol. – 2001. – Vol.33– P.107–113.

#### Рефераты

**РОЛЬ МЕЛАТОНИНУ ТА ГАСТРИНУ У ФОРМУВАННІ СЕКРЕТОРНО -РУХОВИХ РОЗЛАДІВ ПРИ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ З УРАХУВАННЯМ ПСИХОСОМАТИЧНОГО СТАТУСУ У СТУДЕНТІВ**  
Опарін А.Г., Опарін О.А., Шаповалова О.Э.

У роботі вивчені особливості стану моторно-евакуаторної та секреторної функції у студентів хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу, показана і розкрита роль мелатоніну та гастрину в цих процесах, а так само, участь в них психосоматичних розладів, які у збудливих хворих, підвищуючи чинник агресії шлункового соку, а у гальмівних хворих, знижуючи моторно-евакуаторні розлади, призводять до дисбалансу між чинниками захисту і агресії слизової оболонки, і створюють умови для розвитку ГЕРХ.

**Ключові слова:** гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, мелатонін, моторно-секреторна функція.

Стаття надійшла 23.11.09.

**THE ROLE OF MELATONIN AND GATRIN IN FORMING OF SECRETORY- EVACUATION DISORDERS AT GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE TAKING INTO ACCOUNT PSYCHOSOMATIC STATUS AT STUDENTS**  
Oparin A., Oparin A., Shapovalova O.

The features of the state of motorno-evakuatornoy and secretory function are in-process studied at students at gastroesophageal reflux disease, rotined and exposed role of melatonin and gastrin in these processes, and similarly participation in them of psychosomatic disorders which at excitable patients, promoting the factor of aggression of gastric juice, and at brakes patients, reducing motorno-evacuation disorders, result in a disbalance between the factors of defence and aggression of mucous membrane, and create terms for development of GERD.

**Key words:** gastroesophageal reflux disease, melatonin, motorno-secretory function.