

## СЕРОТОНІНЕРГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ» (м. Київ)

Робота виконана відповідно до плану НДР «Оптимізація ведення дітей з порушенням фізичного та нервово-психічного розвитку на фоні захворювань та функціональних станів», Недерж. реєстрації 0112U008307.

**Вступ.** Функціональні захворювання кишечника (ФЗК) – актуальна проблема сучасної дитячої гастроентерології. Це обумовлено поширеністю цієї патології не тільки в Україні, а й в усьому світі (за даними різних авторів від 5% до 15%), а також її негативним впливом на якість життя хворих [1, 2, 7, 10, 11].

За даними А. А. Баранова (2002), функціональні захворювання кишечника (ФЗК) відзначаються у 30-35% хворих гастроентерологічного профілю та у 55-60% дітей з проктологічною патологією [1]. Infante Pina D та співав. (2013) вказують, що ФЗК зустрічається у 10-20% дітей шкільного віку. Подібні оцінки поширеності цієї патології дають й інші західні автори [6, 10-12].

Найбільш частою нозологічною формою ФЗК є синдром подразненого кишечника (СПК). Згідно W. El-Matary, C. Spray, B. Sandhu (2004), у 36% дітей, що страждають на абдомінальні болі, діагностується СПК [11]. Частота виявлення СПК істотно підвищується в підлітковому віці [1, 2, 8, 15], при цьому співвідношення дівчат і юнаків з СПК становить 2-4:1 [7].

На сьогодні не існує єдиної теорії, що пояснює причини і патогенез розвитку ФЗК у пацієнтів. У спеціальній літературі дискутується питання щодо причинно-пускових факторів розвитку СПК. У різні роки і різними вченими надавалося переважаче значення у виникненні даного захворювання психоемоційним порушень, змінам моторно-евакуаторної функції, порушень низькорангової вісцеро-вісцеральної регуляції, пов'язаної з локальною продукцією інтестинальних гормонів, ініціації дисфункції шлунково-кишкового тракту в результаті активації імунної системи після перенесених кишкових інфекцій або епізодів харчової сенсibilізації [14]. Багатома дослідниками надавалося велике значення вегетативної дизрегуляції, постстресових порушень в т. ч. дизрегуляції на рівні гіпоталамо-гіпофізарної осі [10, 12, 14, 15]. В останні роки інтенсивно вивчається роль цитокінової системи [12]. В деяких роботах наводяться дані щодо ролі порушення

мікроелементного балансу організму у виникненні і розвитку ФЗК [7].

В останні роки збільшилася кількість публікацій присвячених стану серотонінергічних систем при різних формах ФЗК, більшість з яких стосується СПК [3, 6, 8, 13-15]. В одночас, такі нозологічні форми як функціональний закреп (ФЗ), функціональна диспепсія (ФД), функціональний метеоризм (ФМ) тривалий час залишалися поза увагою дослідників.

**Метою дослідження** була оцінка функціонального стану системи обміну серотоніну у дітей з ФЗК.

**Об'єкт і методи дослідження.** Об'єктом дослідження є перебіг ФЗК у дітей шкільного віку.

Дослідження проведено на базі гастроентерологічного відділення МДКЛ №1 ім акад. Б. Я. Резніка (м. Одеса) та МДКЛ №9 (м. Київ).

Загальна кількість дітей з ФЗК, обстежених на проспективному етапі дослідження склала 347 осіб. Середній вік обстежених дітей з СПК склав  $13,3 \pm 0,4$  років. Серед хворих із СПК переважали дівчата (57,0%). Встановлено, що найбільш частою нозологічною формою був СПК ( $n = 144$  або 41,4%). Значно рідше зустрічалися ФЗ, ФД, ФМ та ФЗНГ.

Так, ФЗ було діагностовано у 118 дітей (34,0%), значно рідше зустрічалися ФД (37 дітей або 10,7%), ФМ (28 дітей або 8,1%) та ФЗНГ (20 дітей або 5,8%). У якості контрольної групи було обстежено 30 практично здорових дітей.

Діагноз ФЗК виставлявся згідно Римських критеріїв III перегляду [2, 4]. Для верифікації діагнозу всім дітям проводилося лабораторно-інструментальне обстеження, яке включало: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження, аналіз калу на дисбіоз, УЗД органів черевної порожнини, ректороманоскопію (колоноскопію), електроманометрію ректоанальної області (за показаннями), іригографію (за показаннями).

За загального масиву обстежених дітей, були рандомізовано обрані 105 хворих з різними ФЗК. Цим дітям, та дітям з контрольної групи, додатково проводили дослідження сироватки крові на вміст серотоніну імуноферментним методом. Вміст 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) у сечі оцінювали імуноферментним методом в осінньо-літній період (з квітня по липень) з метою виключення сезонних коливань рівня даного гормону.

Таблиця 1

## Стан серотонінергічної системи у хворих на ФЗК

| Показники        | СПК (n=60)   |              |              |              | ФЗ (n=15) | ФД (n=15) | ФМ (n=15) | Контроль (n=20) |
|------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
|                  | СПК-З (n=15) | СПК-Д (n=15) | СПК-М (n=15) | СПК-А (n=15) |           |           |           |                 |
| Серотонін, нг/мл | 82,2±1,2     | 99,5±2,4     | 95,3±1,8     | 89,9±2,6     | 111,2±3,4 | 108,6±2,8 | 105,7±3,2 | 187,7±4,4       |
| 6-COMT, нг/мл    | 9,5±0,3      | 10,7±0,4     | 10,2±0,5     | 10,0±0,4     | 11,2±0,3  | 11,4±0,4  | 11,3±0,3  | 32,8±1,2        |

Додатково оцінювали психоемоційний стан обстежених дітей, визначали рівень тривожності за тестом «Діагностика невротичних розладів у дітей молодшого й середнього шкільного віку», самооцінку – за методикою Дембо-Рубінштейн [5].

Обстеження пацієнтів проводили відповідно до клінічного протоколу, затвердженому наказом МОЗ №438 від 26.05.2010 [4].

Статистична обробка одержаних даних проводилася із застосуванням програмного забезпечення Statistica 7. 0 (StatSoft Inc., США).

**Результати досліджень та їх обговорення.**

Клінічна картина цілком відповідала основній нозологічній формі ФЗК. У дітей з різними формами СПК відзначався виражений синдром абдомінального болю, асоційований із актом дефекації, натомість при ФЗ та ФД порушення моторної функції не супроводжувалися больовим синдромом.

Значна частина (56,1%) з дітей із ФЗК, обраних для участі у дослідженні, мали психоемоційні проблеми у вигляді роздратованості, тривоги, депресії, низької самооцінки. Більшість з них (28,6%) мали прояви СПК-З та СПК-А.

При дослідженні вмісту серотоніну встановлено, що в залежності від того який клінічний варіант ФЗК був у дітей, середні значення цього показника варіювали (**табл. 1**) у коридорі 69,0-137,5 нг/мл, що значно менше контрольних значень. При цьому найнижчі рівні серотоніну були притаманні пацієнтам, що мали зміни психоемоційного стану. Більш високі концентрації серотоніну визначалися у дітей з СПК-Д, ФЗ, ФМ та ФД. При проведенні кореляційного аналізу взаємозв'язку рівнів серотоніну та вираженості депресії у дітей з ФЗК виявлено наявність негативного зв'язку ( $r = -0,77$   $p < 0,05$ ).

При порівнянні рівня екскреції основного метаболіту мелатоніну у дітей з різними клінічними варіантами СПК суттєвих відмінностей знайдено не було. Загальною тенденцією для них було суттєве зниження екскреції метаболітів мелатоніну здебільшого у денний термін, що може свідчити про вичерпання функціональних резервів паракринної активності APUD-системи (**табл. 1**). Водночас, при ФЗ, ФД та ФМ показники екскреції 6-COMT були значно вище, аніж у хворих на СПК.

Серотонінергічна система мозку бере участь у регуляції загального рівня активності ЦНС, рухової активності, сну і пам'яті і в значній мірі визначає емоційну поведінку людини [6, 14]. Незважаючи на значну різноманітність серотонінових рецепторів, в серотонінергічній системі головного мозку і шлунково-кишковому тракту визначаються подібні

рецепторні типи. Перш за все це рецептори 5HT<sub>3</sub>, пов'язані з G-білками. При їх активації відзначається підвищення рівня внутрішньоклітинного кальцію і посилення продукції серотоніну [6]. У хворих на СПК активність серотонінових рецепторів значно збільшується після їжі, що пов'язують з активацією ентерохромафінних клітин і гіперпродукцією серотоніну. Це може викликати посилення больового синдрому зі стимуляцією перистальтики і розвитком вісцеральної гіперчутливості у хворих з СПК [6, 14]. Тривале наявність феномена вісцеральної гіперчутливості у поєднанні з підвищеною активністю серотонінергічної системи ЦНС може призводити до модифікації емоційної поведінки, психологічного статусу пацієнтів з СПК, розвитку у них депресивних станів, що порушує якість життя і посилює перебіг основного захворювання [ ].

Наявність тісної кореляції між показниками вмісту у сироватці крові серотоніну та екскрецією мелатоніну ( $r = 0,83$ ) дозволяє розглядати оцінку екскреції 6-COMT як альтернативу більш дорогому методу визначення серотоніну у дітей із ФЗК.

Одержані дані свідчать, що при вмісті серотоніну у сироватці крові вище, 120,0 нг/мл або екскреції 6-COMT вище 12,0 нг/мл діагноз СПК є малоімовірним. Виявлені закономірності можуть бути корисними при диференціальній діагностиці СПК.

**Висновки.**

1. При ФЗК вміст серотоніну та екскреція 6-COMT з сечею є значно нижчою від контрольних значень.

2. Для різних форм ФЗК характерні відмінності вмісту серотоніну у сироватці крові. Більш високі концентрації серотоніну визначалися у дітей з СПК-Д (99,5±2,4 нг/мл), ФЗ (111,2±3,4 нг/мл), ФМ (105,7±3,2 нг/мл) та ФД (108,6±2,8 нг/мл).

3. При ФЗ, ФД та ФМ показники екскреції 6-COMT значно вище, аніж у хворих на СПК.

4. Між показниками вмісту у сироватці крові серотоніну та екскрецією мелатоніну існує сильний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,83$ ).

5. Вміст серотоніну у дітей з ФЗК корелює з вираженістю депресії ( $r = -0,77$ ).

6. При вмісті серотоніну у сироватці крові вище 120,0 нг/мл або екскреції 6-COMT вище 12,0 нг/мл діагноз СПК є малоімовірним.

**Перспективи подальших досліджень.** Значний науковий інтерес являє питання взаємозв'язку циркадних ритмів та моторики кишечника при ФЗК, зокрема вплив циркадних ритмів на вираженість вісцеральної гіперчутливості у хворих на СПК.

---

---

## Література

1. Баранов А. А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии / А. А. Баранов // Педиатрия. – 2002. – № 3. – С. 1218.
2. Григорьева Г. Функциональный запор и синдром раздраженного кишечника (дифференциальная диагностика и лечение) Г. / Григорьева // Врач. – 2006. – № 7. – С. 3-6.
3. Каладзе Н. Н. Итоги и перспективы изучения физиологических, патогенетических и фармакологических эффектов мелатонина / Н. Н. Каладзе, Е. М. Соболева, Н. Н. Скоромная // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – <http://pediatric.mif-ua.com/archive/issue-12604/article-12766/>.
4. Наказ МОЗ України від 26. 05. 2010 №438 «Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей». Електронний ресурс. Режим доступу: [http://moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20100526\\_438.html](http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100526_438.html).
5. Психологические тесты / Под ред. А. А. Карелина: В 2 т. – П86 М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2002. – Т. 1. – 312 с.
6. Azpiroz F. Hypersensitivity in functional gastrointestinal disorders / F. Azpiroz // Gut. – 2002. – Vol. 51, Suppl 1. – P. 25-28.
7. Eficacia, tolerancia y seguridad a largo plazo del polietilenglicol 3350 con electrolitos en el tratamiento del estreñimiento funcional en niños / D. Infante Pina, O. Segarra Cantyn, R. Vilalta Casas [et al.] // An Pediatr (Barc). – 2013. Електронний ресурс. Режим доступу: [http://www.elsevier.es/en/linksolver/ft/pii/S1695-4033\(13\)00263-4?s=tr&ty=275041?pubmed=true](http://www.elsevier.es/en/linksolver/ft/pii/S1695-4033(13)00263-4?s=tr&ty=275041?pubmed=true).
8. Gastrointestinal distress to serotonergic challenge: a risk marker for emotional disorder? / J. Campo, R. Dahl, D. Williamson [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. – 2003 – Vol. 42(10). – P. 1221-1226.
9. Grover M. Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases / M. Grover, M. Camilleri // J. Gastroenterol. – 2013. – Vol. 48(2). – P. 177-181.
10. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / M. Simrén, G. Barbara, H. J. Flint [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62(1). – P. 159-176.
11. Irritable bowel syndrome: the commonest cause of recurrent abdominal pain in children / W. El-Matary, C. Spray, B. Sandhu // Eur. J. Pediatr. – 2004. – Vol. 163(10). – P. 584-588.
12. Keller J. Intestinal and anorectal motility and functional disorders / J. Keller, P. Layer // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23(3). – P. 407-423.
13. Lake JI Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease / J. I. Lake, R. O. Heuckeroth // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2013. – Vol. 305(1). – G1-G24.
14. Mechanisms of hypersensitivity in IBS and functional disorders / F. Azpiroz, M. Bouin, M. Camilleri [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. – 2007. – Vol. 19 (1 Suppl). – P. 62-88.
15. Youssef N. N. Pediatric gastrointestinal motility—future directions and challenges / N. N. Youssef, C. Di Lorenzo // Dig. Dis. – 2006. – Vol. 24(3-4). – P. 308-312

УДК 616. 33/34-008. 1-07

### СЕРТОНИНЕРГІЧНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ

Платонова О. М.

**Резюме.** Метою дослідження була оцінка функціонального стану системи обміну серотоніну у дітей з ФЗК. Показано, що при ФЗК вміст серотоніну та екскреція 6-COMT з сечею є значно нижчою від контрольних значень. При цьому більш високі концентрації серотоніну визначалися у дітей з СПК-Д ( $99,5 \pm 2,4$  нг/мл), ФЗ ( $111,2 \pm 3,4$  нг/мл), ФМ ( $105,7 \pm 3,2$  нг/мл) та ФД ( $108,6 \pm 2,8$  нг/мл). При ФЗ, ФД та ФМ показники екскреції 6-COMT значно вище, аніж у хворих на СПК. Встановлено, що між показниками вмісту у сироватці крові серотоніну та екскрецією мелатоніну існує сильний прямий кореляційний зв'язок ( $r = 0,83$ ), а вміст серотоніну у дітей з ФЗК корелює з вираженістю депресії ( $r = -0,77$ ). Доведено, що при вмісті серотоніну у сироватці крові вище 120,0 нг/мл або екскреції 6-COMT вище 12,0 нг/мл діагноз СПК є малоімовірним.

**Ключові слова:** функціональні захворювання кишечника, діти, серотонін, мелатонін.

УДК 616. 33/34-008. 1-07

### СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА У ДЕТЕЙ

Платонова Е. М.

**Резюме.** Целью исследования была оценка функционального состояния системы обмена серотонина у детей с ФЗК. Показано, что при ФЗК содержание серотонина и экскреция 6-COMT с мочой значительно ниже контрольных значений. При этом более высокие концентрации серотонина определялись у детей с СПК-Д ( $99,5 \pm 2,4$  нг / мл), ФЗ ( $111,2 \pm 3,4$  нг / мл), ФМ ( $105,7 \pm 3,2$  нг / мл) и ФД ( $108,6 \pm 2,8$  нг / мл). При ФЗ, ФД и ФМ показатели экскреции 6-COMT значительно выше, чем у больных СПК. Установлено, что между показателями содержания в сыворотке крови серотонина и экскрецией мелатонина существует сильная прямая корреляционная связь ( $r = 0,83$ ), а содержание серотонина у детей с ФЗК коррелирует с выраженностью депрессии ( $r = -0,77$ ). Доказано, что при содержании серотонина в сыворотке крови выше 120,0 нг / мл или экскреции 6-COMT выше 12,0 нг / мл диагноз СПК маловероятен.

**Ключевые слова:** функциональные заболевания кишечника, дети, серотонин, мелатонин.

---

---

UDC 616. 33/34-008. 1-07

**Serotonergic Mechanisms of Functional Bowel Disease in Children**

**Platonova E. M.**

**Summary.** Functional bowel disease (FBD) is a complex disorder that is associated with altered gastrointestinal motility, secretion and sensation. Altered serotonin signaling may lead to both intestinal and extra intestinal systems in FBD. Elements of serotonin signalling that are altered in FBD include enterochromaffin cell numbers, serotonin content, tryptophan hydroxylase message levels, 5-hydroxyindoleacetic acid levels, serum serotonin levels and expression of the serotonin-selective reuptake transporter.

The aim of the study was to evaluate the functional status of serotonin metabolism in children with the FBD.

The survey was conducted at the gastroenterological department of municipal children hospital № 1 named after Acad. B. Y. Reznik (Odessa) and children municipal children hospital No. 9 (Kyiv).

Total number of children with FBD were surveyed for prospective phase of the study comprised 347 individuals. There was found that the most common form of FBD was irritable bowel syndrome (IBS) (n = 144 or 41.4%). Less frequently there were encountered functional constipation (FC), functional diarrhea (FD), functional meteorism (FM) and functional intestinal disorders with unknown etiology. The average age of the surveyed children with IBS was  $13,3 \pm 0,4$  years. Among patients with IBS dominated girls (57.0%).

FC was diagnosed in 118 children (34.0%), FD was much less common (37 children or 10.7%), as well as FM (28 children or 8.1 %) and FZNH (20 children or 5.8 %). As a control group there were examined 30 healthy children. Diagnosis of FBD was verified accordingly to Rome III criteria.

From the general sample of the children surveyed there were randomly selected 105 patients with various FBD. These children, and children from the control group, were involved in the further studies which were carried out to assess the contents of serum serotonin by ELISA method. Then the content of 6 sulfatoxymelatonin (6-SOMT) in urine was evaluated by ELISA in the autumn and summer (April to July) time to avoid seasonal fluctuations in the level of this hormone.

Additionally there was evaluated psycho-emotional state of children including the level of anxiety by the test «Diagnosis of neurotic disorders in young and middle-school age» and self – estimation by Dembo-Rubinstein's method

It is shown that the serotonin content and urinary 6-SOMT excretion is significantly lower amongst patients suffering from FBD than in the control group. Thus higher concentrations of serotonin were determined in children with IBS-D ( $99,5 \pm 2,4$  ng / ml), FC ( $111,2 \pm 3,4$  ng / ml), FM ( $105,7 \pm 3,2$  ng/ml) and FD ( $108,6 \pm 2,8$  ng / ml). In the cases of FC, FD, FM excretion rates 6-SOMT is significantly higher than in patients with IBS. Found that between indexes content in serum serotonin and melatonin excretion is a strong direct correlation ( $r = 0,83$ ), and the content of serotonin in children with FLQ correlates with the severity of depression ( $r = -0,77$ ). It was demonstrated that the content of serotonin in serum above 1.20 ng / ml or urinary 6-SOMT above 12.0 ng / ml diagnosis of IBS is unlikely. Evidence that the clinical is associated with perturbations in serotonin metabolism at various steps in the signaling pathway is also addressed, along with the limitations on alteration in serotonin metabolism as the sole explanation for the constellation of symptoms observed in patients with IBS.

**Key words:** functional bowel disease, children, serotonin, melatonin.

*Рецензент – проф. Крючко Т. О.*

*Стаття надійшла 14.08.2013 р.*