

Буторина Н.В.¹, Вахрушев Я.М.¹, Запруднов А.М.²

Изучение некоторых механизмов патогенеза гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей

1 - ГБОУ ВПО Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск; 2 - ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова, г. Москва

Butorina N.V., Vakhrushev Ja. M., Zaprudnov A.M.

The study of some mechanisms of pathogenesis of gastroesophageal reflux disease in children

Резюме

Целью настоящей работы явилось изучение метаболизма коллагена и секреции гормонов, а также оценка сопряженности их изменений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Под наблюдением находилось 62 ребенка с ГЭРБ. В контрольную группу были включены 32 ребенка. Определяли концентрацию инсулина, кортизола, гастрина и соматостатина в крови. В желудочном соке исследовали фракции сиаловых кислот и гидроксипролина. Выявленное нарушение взаимоотношений гормонов и компонентов коллагена имеют важное значение в патогенезе ГЭРБ у детей. **Ключевые слова:** ГЭРБ, дети, гормоны, сиаловые кислоты, гидроксипролин

Summary

Metabolism of collagen and secretion of hormones and an estimation of conjugation of their changes in GERD in children were studied. 62 children with GERD were examined. Group of control patient consisted of 32 children. Concentration of insulin, cortisol, gastrin and somatostatin in the blood was determined. Fractions of sialic acids and hydroxyproline in the stomach juice were investigated. The disturbances of hormones and collagen components interconnection that were revealed are of great importance in the pathogenesis of GERD in children.

Keywords: GERD, children, hormone, sialic acids, hydroxyprolin

Введение

Патогенетические аспекты, лежащие в основе развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), представляются довольно сложными и нередко трудно объяснимыми, особенно это касается взаимодействия отдельных составляющих патогенеза. На сегодняшний день неоспоримо значение заброса кислого желудочного содержимого в пищевод вследствие нарушения гастроэзофагеальной моторики, вследствие чего формируется хроническое воспаление, которое является ключевым элементом прогрессирования заболевания [1, 2]. Воспаление ведет к изменению слизистого и подслизистого слоев, богатых соединительной тканью, одним из главных компонентов которой является коллаген [3, 4]. Однако, состояние коллагена при ГЭРБ остается практически неизученным. Известно, что в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта существенна роль гормонов желез внутренней секреции и гастроинтестинальных гормонов [5, 6, 7]. Вместе с тем, еще недостаточно сведений об участии гормонов в механизмах развития ГЭРБ у детей.

Целью настоящей работы явилось изучение метаболизма коллагена и секреции гормонов, а также оценка сопряженности их изменений при ГЭРБ.

Материалы и методы

В исследование включены дети с ГЭРБ госпитализированные для обследования и лечения в детское гастроэнтерологическое отделение.

Критериями включения служили: клинические проявления ГЭРБ в период обострения, наличие эзофагита, возраст до 18 лет. В критерии исключения вошли: подозрение на «острый живот», острую кишечную инфекцию, наличие эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Под наблюдением находилось 62 ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (группа наблюдения), в возрасте от 9 до 17 лет, из них 27 (44%) мальчиков и 35 (56%) девочек. В возрасте 9-12 лет были 24 (39%) ребенка этой группы, в возрасте 13-17 лет – 38 (61%) детей.

В верификации гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, помимо общеклинических данных, использовались результаты эзофагогастродуоденофиброскопии. Для оценки степени поражения пищевода использовалась наиболее адаптированная эндоскопическая классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для детей G. Tutgat в модификации В.Ф. Приворотского [8].

В контрольную группу были включены 32 ребенка – 11 (34%) мальчиков и 21 (66%) девочек (при сравнении с группой наблюдения $p=0,390$). В возрасте 9-12 и 13-17 лет было соответственно 13 (41%) и 19 (59%) детей (при сравнении с группой наблюдения $p=0,862$). Дети контрольной группы были с хроническим гастродуоденитом, в периоде неполной ремиссии заболевания, находились в условиях дневного стационара, проходили полное обследование и получали противорецидивное лечение.

Определение инсулина и кортизола осуществлялось методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA» наборами «Elecys-Cortisol» и «Elecys-Insulin» фирмы «Hoffmann-La Roche» (Швейцария). Исследование соматостатина (Somatostatin -14) производилось методом иммуноферментного анализа набором «Peninsula Laboratories, LLC A Member of the Bachem Group» (США), протокол V. Гастрин-17 (Gastrin-17, высокочувствительный) определяли набором «BiohitPlc.» (Финляндия), методом иммуноферментного анализа.

Для обработки результатов инсулина и кортизола использовался автоматический анализатор «Elecys 2010» фирмы «Hoffmann-La Roche» (Швейцария). Для обработки результатов соматостатина и гастрина использовался микропланшетный программный ризер «Anthos 2010» с программой «Adapt» фирмы «Biochrom» (США), с обработкой результатов на компьютере. Концентрация кортизола, соматостатина, гастрина, выражалась в нмоль/л, инсулина в мкЕД/мл.

Для оценки активности воспалительного процесса исследовали содержание свободных сиаловых кислот (ССК), олигосвязанных сиаловых кислот (ОССК), белоксвязанных сиаловых кислот (БССК), связанной с белком фукозы (СБФ), свободного гидроксипролина (СГОП) и пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП) в желудочном соке (тошачковая порция) по методу П.Н.Шараева и др. (1998). Забор желудочного сока проводили в течение первых трех дней с момента поступления ребенка в стационар одноразовыми зондами фирмы «Архмед».

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения $\pm$ ошибки средней величины. При оценке различий показателей в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Частота качественных признаков в группах сравнивалась с использованием критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для определения наличия связи между признаками использовался корреляционный анализ Спирмена.

Результаты и обсуждение

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 27 (71%) детей в возрасте 13-17 лет характеризовались типичными жалобами на изжогу, которая беспокоила пациентов (20 детей) беспокоила 2-3 раз в неделю, 7 человек отмечали изжогу ежедневно. При описании своих жалоб 15 (63%) детей в возрасте 9-12 лет

с ГЭРБ отмечали неприятные ощущения либо в глотке, либо за грудиной, иногда жаловались на тошноту, отрыжку, особенно после приема пищи. Следует отметить, что дети в таком возрасте не совсем понимают сам термин «изжога» и большинство не могут описать свои ощущения. Дети контрольной группы 9-12 лет (6 человека) также предъявляли жалобы на отрыжку, чувство тяжести в эпигастральной области после еды, 10 человек 13-17 лет отмечали отрыжку и тошноту, но диспепсические проявления мало беспокоили пациентов этой группы и дети не фиксировали на них внимание (при сравнении с группой наблюдения $p=0,034$).

Все дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью имели сопутствующий диагноз гастродуоденит. При эндоскопическом исследовании у 28 (45%) пациентов отмечено эрозивное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (у 9 детей в возрасте 9-12 лет, у 19 – в возрасте 13-17 лет).

У всех детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью диагностирована различная степень поражения слизистой пищевода: I степень эзофагита выявлена у 40 детей (58%), II степень у 24 детей (38,7%, у 20 пациентов в возрасте 13-17 лет, и только у 4 – в возрасте 9-12 лет), III степень у 2 человека (3,2%) только в возрасте от 13-17 лет.

При исследовании кортизола нами обнаружено достоверное повышение его уровня у детей с ГЭРБ (табл. 1). Известно, что повышенное содержание в крови кортизола усиливает катаболические процессы в слизистой, кортизол оказывает расслабляющее действие на сфинктерный аппарат гастродуоденальной области, усиливает кислотообразующую функцию желудка [9, 10]. Результаты показывают, что при ГЭРБ повышается распад коллагена слизистой гастроэзофагеальной зоны, о чем свидетельствуют высокие уровни СГОП и ПСГОП, СБФ в желудочном соке (табл. 2). При этом, путем корреляционного анализа (табл. 4) установлена прямая зависимость между уровнями кортизола и компонентами коллагена, то есть однонаправленное их повышение.

В то же время, уровень БССК, обладающих наибольшей протективной активностью [11], был снижен (табл. 2), а уровень инсулина у детей с ГЭРБ был повышен (табл. 1). При повышенном содержании инсулина отмечено уменьшение БССК, то есть отрицательная корреляция (табл. 4). Инсулин – основной гормон, участвующий в углеводном обмене, инсулин усиливает моторную функцию желудка, возбуждает секрецию желудочного сока, повышая pH желудочного содержимого. Так, В.Я. Шварц и соавт. (1981) отмечают выраженное повышение уровня инсулина у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, объясняя это тем, что активный патологический процесс мобилизует защитные реакции организма, одним из звеньев которых является гиперпродукция инсулина [12]. Можно предположить, что повышение уровня инсулина в группе наблюдения является компенсаторной реакцией [13] в ответ на катаболические процессы.

Таблица 1. Результаты исследований некоторых гормонов общего регулирования у детей с ГЭРБ

Показатель	Группа наблюдения (n=40)	Контрольная группа (n=20)
Кортизол (нмоль/л)	389±15,5 *	204,4±12,1
Инсулин (мкЕД/мл)	28,5±3,2 **	9,3±2,5

Примечание: n - количество детей; p - достоверные изменения по отношению к контрольной группе - * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблица 2. Результаты исследований метаболитов коллагена в желудочном соке у детей с ГЭРБ

Показатель (мг/л)	Группа наблюдения (n=32)	Контрольная группа (n=24)	p
СГОП (мкм/л)	29,6±3,2	20,2±2,4	$p < 0,05$
ПСГОП (мкм/л)	25,5±2,1	16,3±1,8	$p < 0,01$
СБФ (мг/л)	357,3±27,8	269,6±22,5	$p < 0,05$
БССК (мг/л)	271,6±26,1	326±32,7	$p < 0,05$
ССК (мг/л)	45,3±2,8	36,5±4,2	$p < 0,05$
ОССК (мг/л)	81,9±8,9	56,7±5,3	$p < 0,01$

Примечание: n - количество детей, p - достоверность.

Таблица 3. Результаты исследований гастроинтестинальных гормонов у детей с ГЭРБ

Показатель	Группа наблюдения (n=40)		Контрольная группа (n=20)	
	Дети 9-12 лет (n=18)	Дети 13-17 лет (n=22)	Дети 9-12 лет (n=9)	Дети 13-17 лет (n=11)
Соматостатин-14 (нмоль/л)	0,457±0,14*** #	0,129±0,09**	0,087±0,06	0,079±0,05
Гастрин-17 (нмоль/л)	7,2±1,4* #	18,72±3,2**	3,95±1,2	4,54±1,4

Примечание: n - количество детей; p - достоверные изменения по отношению к контрольной группе - * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$;
- достоверные изменения в разные возрастные периоды - $p < 0,01$

Таблица 4. Корреляции между уровнем гормонов и метаболитами коллагена у детей с ГЭРБ

Показатели	Группа наблюдения		Контрольная группа	
	Инсулин	Кортизол	Инсулин	Кортизол
СГОП	$r=0,64$	$r=0,72$	$r=0,3$	$r=0,24$
ПСГОП	$r=0,55$	$r=0,82$	$r=0,28$	$r=0,16$
СБФ	$r=0,73$	$r=0,76$	$r=0,39$	$r=0,32$
БССК	$r=-0,83$	$r=-0,75$	$r=0,23$	$r=0,18$
ССК	$r=0,64$	$r=0,55$	$r=0,28$	$r=0,47$
ОССК	$r=0,68$	$r=0,73$	$r=0,48$	$r=0,43$

Как показано в таблице 3, у детей с ГЭРБ в возрасте от 9 до 12 лет отмечено повышение соматостатина при относительно низких показателях гастрина. У детей старше 12 лет, напротив, была выявлена гастринемия при относительно низких показателях соматостатина. Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями в эксперименте, что экзогенное введение в организм соматостатина тормозит выделение гастрина [14].

В физиологических условиях гастрин стимулирует желудочную секрецию, повышает тонус гладкой мускулатуры нижнего пищеводного сфинктера, замедляет эвакуацию желудочного содержимого, снижает тонус гладкой мускулатуры пилорического и илеоцекального

сфинктеров [15,16,17]. Соматостатин, являясь антагонистом гастрина, угнетает желудочную секрецию и секрецию панкреатических ферментов, ускоряет моторику желудочно-кишечного тракта [18,19,20,21]. На фоне разбалансированной выработки важнейших гастроинтестинальных гормонов происходит нарушение моторики и функции сфинктеров в эзофагогастро-дуоденальной зоне, что способствует потери целостности и устойчивости слизисто-бикарбонатного барьера.

Таким образом, у детей с ГЭРБ наблюдается по данным исследования желудочной слизи повышенный распад коллагена. Высокое содержание ССК, ОССК свидетельствуют об отщеплении сиаловых кислот от сиалогликопротеинов, что приводит к ослаблению за-

щитных свойств, вследствие снижения вязкости слизи и уменьшению устойчивости гликопротеинов к действию протеолитических ферментов [22].

Заключение

Воздействие кортизола на слизистую, при его повышенной концентрации в крови, приводит у детей с ГЭРБ к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области, наблюдается деградация коллагена, следствием чего является накопление СГОП, ПСГОП, СБФ в желудочном соке. Повышение уровня инсулина, возможно, свидетельствует о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов при ГЭРБ у детей. Различные значения гастрина и соматостатина у детей с ГЭРБ, в зависимости от возраста, создают условия для снижения защитных свойств слизисто-бикарбонатного барьера, в результате в желудочном соке возрастает концентрация различных фракций силовых кислот. Можно полагать, что нарушение взаимоотношений гормонов и компонентов коллагена имеют важное значение в пато-

генезе ГЭРБ у детей. ■

Вахрушев Яков Максимович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», Ижевск; **Запруднов Анатолий Михайлович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И.Пирогова, Москва; **Буторина Наталья Владимировна** – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия», г. Ижевск; Автор, ответственный за переписку – Буторина Наталья Владимировна, Ижевск 426034, ул. Коммунаров, д. 281, Телефон 8 (912) 751- 21 – 53, e-mail: n.ata1974@rambler.ru, n.ata1974@live.ru

Литература:

1. Видершайн Г.Я. Биохимические основы гликозидов. М: Медицина; 1980.
2. Василенко В.Х. Язвенная болезнь. М: Медицина; 1987.
3. Wadstorm T. Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization the human gastric mucosa. *Alimentari Pharmacology Therapy* 1996; 10 (Suppl1): 17-27
4. Stolte M. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of *Helicobacter pylori* -induced gastritis. *Gastroenterology* 1992; 30: 846-850.
5. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Уголев А.М. Специфическое динамическое действие пищи и гормональные сдвиги у человека. *Физиология человека* 1984; 10 (3): 445-448.
6. Зубовский Г.А., Мазурин А.В., Коровкина Е.Г., Запруднов А.М., Филин В.А., Галушкина Л.Н. Гормональный профиль сыворотки крови у детей при хроническом гастродуодените. Вопросы охраны материнства и детства 1978; 23 (11): 17-22.
7. Логинов А.С., Арбузов В.Г., Астафьева О.В. и соавт. Содержание гастрина, бомбезина и соматостатина в крови и желудочном соке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка. Тер. архив. 1992; 64: 2: 40- 43.
8. Приворотский В.П., Луппова Н.Е. Гастрозофагеальная рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения). Материалы XIV съезда детских гастроэнтерологов «Детская гастроэнтерология-2007» 14-й: Материалы. М 2007; 75 - 90.
9. Герман С.В., Степенко А.С., Гурвич Р.Н. Гиперкортицизм и моторика пищевода. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 1996; 4: 2.
10. Вахрушев Я.М., Никитина Е.В. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки. Российский гастроэнтерологический журнал 1998; 3: 2- 4.
11. Вахрушев Я.М. К вопросу повышения эффективности лечения больных гастрозофагеальной рефлюксной болезнью. Тер. архив 2009; 2: 27-30.
12. Шварц В.Я., Фролков В.К., Саакян А.Г. и соавт. Функциональное состояние энтероинсулярной оси при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Тер. архив 1981; LIII: 10: 61-65.
13. Запруднов А.М. Патогенетические аспекты нарушения гормонального равновесия у детей с гастродуоденитом. Педиатрия 1987; 6: 8-11.
14. Konturek S.J. Somatostatin and gastrointestinal secretions. *Scand. J. Gastroenterol* 1976; 1: 1-4
15. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь: Изд-во ПГМА 2000; 256.
16. Логинов А.С., Арбузов В.Г., Астафьева О.В. и соавт. Содержание гастрина, бомбезина и соматостатина в крови и желудочном соке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка. Тер. архив. 1992; 64: 2: 40- 43.
17. Dackray G.J., Vatro A., Dimaline R., Wang T. Gastrin: production and biological activity. *Amer. J. Gastroenterology* 2001; 60: 653-670.
18. Martinez-Urrutia M.J., Lassaletta L., Lama R. Gastric somatostatin content and binding in children with hypertrophic pyloric stenosis: a long-term follow-up. *J. Pediatr. Surg.* 1995; 30 (10): 1443-1446.
19. Lucy M.R., Was J. A. H., Fairclough P. Autonomic regulation of postprandial plasma somatostatin, gastrin and insulin. *Gut.* 1985; 26: 7: 638-688.
20. Бобров О.Е., Мендель Н.А. Мифы панкреатологии: соматостатин и октреотид при остром панкреатите / http://www.critical.ru/actual/IT/sandostatin_myths.htm
21. Kumar U., Rehfeld J.F., Bongaard J.R. Somatostatin and somatostatin receptors. Cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. Berlin Springer 2010; 3: 137-185.
22. Вольхина И.В., Шараев П.Н. Обмен синалосодержащих соединений в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки при имобилизационном стрессе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. Москва 1994; 9: 268-269