



## ИЗУЧЕНИЕ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М.*

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

*Буторина Наталья Владимировна*

*E-mail: naili@udmnet.ru*

### РЕЗЮМЕ

*Целью* настоящей работы явилось изучение уровня ряда гормонов и их роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей.

*Материалы и методы.* Обследовано 40 детей с ГЭРБ в возрасте от 9 до 17 лет, из них 17 (42,5%) мальчиков и 23 (57,5%) девочек. Исследование содержания соматостатина, гастрин, инсулина и кортизола проведено в крови иммуноферментным методом. Моторная функция желудка изучалась на аппарате ЭГС-4М.

*Результаты.* Проведенные исследования показали, что у детей с ГЭРБ выявлена различная концентрация соматостатина и гастрин в зависимости от возраста. На фоне нарушения взаимоотношений соматостатина и гастрин наступает расстройство моторики желудка. Выявлен высокий уровень инсулина и кортизола у детей с ГЭРБ. Инсулин свидетельствует о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов. Повышенный уровень кортизола, усиливает катаболические процессы, приводит к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области.

*Заключение.* Результаты проведенных нами исследований показали, что роль гормональных факторов в патогенезе ГЭРБ в детском возрасте существенна.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей; гормоны, моторная функция желудка

### SUMMARY

*The aim* of this work is to study the level of some hormones and their role in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children.

*Materials and methods.* 40 children with GERD at the age 9 till 17 years of them 17 boys (42.5%) and 23 girls (57.5%) were examined. Content of somatostatin, gastrin, insulin, cortisol in the blood was studied by immunofluorescent method. Motor function of the stomach was studied using the apparatus EGC-4M.

*Results.* The investigations which were performed revealed the fact that children with GERD have different concentration of somatostatin and gastrin depending on their age. In disturbances of interrelations of somatostatin and gastrin impairment of the stomach motility occurs. High level of insulin and cortisol is found in children with GERD. High level of insulin indicates of stimulation of protective and adaptive mechanisms. High level of cortisol intensifies catabolic processes, leads to disturbances of dynamic equilibration of aggressive-protective factors in the gastroduodenal zone.

*Conclusion.* The results of our study revealed vital role of hormonal factors in the pathogenesis of GERD in children.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease; hormone; motor function; stomach

Механизмы, лежащие в основе развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), представляются довольно сложными и изучены еще недостаточно. На сегодня неоспоримо патогенетическое значение заброса кислого желудочного содержимого в пищевод вследствие нарушения гастроэзофагеальной моторики. Среди факторов, способствующих развитию ГЭРБ у взрослых, большое значение придают нарушению регулирующей функции нейрогормональных систем [1]. Однако значение гастроинтестинальных гормонов и гормонов периферических желез внутренней секреции в патогенезе ГЭРБ у детей остаются еще недостаточно изученными.

Целью настоящей работы явилось изучение уровня ряда гормонов и их роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 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.

Обследовано 40 детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (группа наблюдения) в возрасте от 9 до 17 лет, из них 17 (42,5%) мальчиков и 23 (57,5%) девочек. В возрасте 9–12 лет (препубертатный возраст) было 18 детей (45%), в возрасте 13–17 лет (пубертатный возраст) — 22 (55%) ребенка.

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 [2].

В контрольную группу были включены 20 детей, идентичных по половому признаку ( $p = 0,390$ ) и возрасту ( $p = 0,862$ ). Дети контрольной группы были с хроническим гастродуоденитом в периоде неполной ремиссии заболевания, находились в условиях дневного стационара, проходили полное обследование и получали противорецидивное лечение.

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 *Biohit Plc.* (Финляндия), методом иммуноферментного анализа. Определение инсулина и кортизола осуществлялось методом

электрохемилюминесцентного иммуноанализа ECLIA наборами *Elecsys-Cortisol* и *Elecsys-Insulin* фирмы *Hoffmann-La-Roche* (Швейцария).

Для обработки результатов соматостатина и гастрина использовался микропланшетный программный ризер *Anthos 2010* с программой *Adap+* фирмы *Biochrom* (США), для обработки результатов инсулина и кортизола использовался автоматический анализатор *Elecsys 2010* фирмы *Hoffmann-La-Roche* (Швейцария) с обработкой результатов на компьютере. Концентрация соматостатина, гастрин, кортизола выражалась в нмоль/л, инсулина — в мкЕД/мл.

Исследование моторной функции желудка проводилось методом электрогастрографии (ЭГГ) на аппарате ЭГС-4М (ЭМА, Россия). Исследование проводилось в течение первых трех дней с момента поступления ребенка в стационар. Для регистрации сигнала использовались накожные электроды. Активный электрод накладывался в проекции передней стенки желудка в эпигастральной области. Неактивный электрод фиксировался на правой голени. Электроды накладывались на марлевую салфетку, смоченную физиологическим раствором, участок кожи предварительно обезжиривался спиртом. Запись осуществлялась утром натощак в течение 15–20 минут. На ЭГГ определяли частоту (P) и амплитуду (A) волн сокращений желудка. В зависимости от частоты сокращений желудка выделяли три типа моторно-эвакуаторной функции желудка — брадикастрию (< 2 цикла/мин), нормогастрию (2–4 цикла/мин) и тахикастрию (> 4 циклов/мин) [3]. По средней амплитуде биоэлектрической активности желудка выделяли нормокинетический (0,2–0,4 мВ, или 20–40 мм), гипокинетический (< 0,2 мВ, или < 20 мм) и гиперкинетический (> 0,4 мВ, или > 40 мм) типы ЭГГ [4, 5].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ *Statistica 6.0* (*StatSoft Inc.*, США). Описание количественных признаков выполнено с помощью среднего арифметического значения плюс-минус ошибка 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 коэффициент парной корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у 22 (100%) детей в возрасте 13–17 лет характеризовались типичными жалобами на изжогу, которая беспокоила большинство пациентов (20 детей) 2–3 раза в неделю, 2 человека

отмечали изжогу ежедневно. При описании своих жалоб 15 (83,3%) дети в возрасте 9–12 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью 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 (4 человека) также предъявляли жалобы на отрыжку, чувство тяжести в эпигастральной области после еды, 5 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 гастроуденит. При эндоскопическом исследовании у 14 (35%) пациентов отмечено эрозивное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (у 3 детей в возрасте 9–12 лет, у 11 — в возрасте 13–17 лет).

У всех детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью диагностирована различная степень воспаления в пищеводе: I степень эзофагита выявлена у 23 детей (57,5%), II степень — у 17 детей (42,5%, у 9 пациентов в возрасте 13–17 лет и у 8 человек в возрасте 9–12 лет).

Как показано в *табл. 1*, у детей с ГЭРБ в возрасте от 9 до 12 лет отмечено повышение соматостатина

при относительно низких показателях гастринина. 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 гастринина [6].

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 [7–9]. Соматостатин, являясь антагонистом гастринина, угнетает желудочную секрецию и секрецию панкреатических ферментов, ускоряет моторику желудочно-кишечного тракта [10–13].

На фоне разбалансированной выработки соматостатина и гастринина наблюдается значительное нарушение моторики желудка (*табл. 2*). У детей с ГЭРБ в препубертатном возрасте нами выявлена тахигастрия и преимущественно гиперкинетический тип электрогастрограммы (ЭГГ), в пубертатном возрасте в 68,4% случаев отмечаются брадигастрия и гипокINETический тип ЭГГ. Можно полагать, что высокий уровень соматостатина у детей препубертатного возраста способствует активной моторике желудка, забросу желудочного содержимого в пищевод, ослаблению нижнего пищеводного сфинктера. Такая трактовка кажется правомерной, ибо нами выявлена

Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ 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)	$0,457 \pm 0,14^{***\#\#}$	$0,129 \pm 0,09^{**}$	$0,087 \pm 0,06$	$0,079 \pm 0,05$
Гастрин-17 (нмоль/л)	$7,2 \pm 1,4^{*\#\#}$	$18,72 \pm 3,2^{**}$	$3,95 \pm 1,2$	$4,54 \pm 1,4$
Инсулин (мкЕД/мл)	$29,65 \pm 3,6^{**}$	$27,43 \pm 2,8^{**}$	$9,82 \pm 2,6$	$8,87 \pm 2,4$
Кортизол (нмоль/л)	$374,8 \pm 14,2^{*\#}$	$403,5 \pm 16,8^*$	$198,5 \pm 11,5$	$210,3 \pm 12,7$

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

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ГЭРБ И ДЕТЕЙ КОНТРОЛЬНОЙ ГРУППЫ РАЗНОГО ВОЗРАСТА				
Показатели ЭЭГ	Дети в возрасте 9–12 лет		Дети в возрасте 13–17 лет	
	контрольная группа ( $n = 13$ )	группа наблюдения ( $n = 24$ )	контрольная группа ( $n = 19$ )	группа наблюдения ( $n = 26$ )
Частота волн, цикл/мин	$4,6 \pm 1,1$	$5,8 \pm 2,4^{*\#}$	$3,2 \pm 2,1$	$1,6 \pm 1,0^*$
Амплитуда волн, мм	$40,6 \pm 10$	$55,4 \pm 15,7^{*\#\#}$	$36,6 \pm 10,8$	$18,4 \pm 7,5^*$

Примечание:  $n$  — количество детей,  $p$  — достоверные изменения в группе наблюдения по отношению к контролю: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ;  $p$  — достоверные изменения в разные возрастные периоды: # —  $p < 0,01$ .

Таблица 3

КОРРЕЛЯЦИИ ( $\rho$ ) МЕЖДУ УРОВНЕМ ГОРМОНОВ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ МОТОРНОЙ ФУНКЦИИ ЖЕЛУДКА У ДЕТЕЙ С ГЭРБ								
Показатели	Группа наблюдения				Контрольная группа			
	дети в возрасте 9–12 лет		дети в возрасте 13–17 лет		дети в возрасте 9–12 лет		дети в возрасте 13–17 лет	
	частота волн ЭЭГ	амплитуда волн ЭЭГ	частота волн ЭЭГ	амплитуда волн ЭЭГ	частота волн ЭЭГ	амплитуда волн ЭЭГ	частота волн ЭЭГ	амплитуда волн ЭЭГ
Соматостатин	0,82	0,89	0,72	0,75	0,09	0,08	0,08	0,07
Гастрин	-0,8	-0,75	-0,78	-0,85	0,09	0,1	0,08	0,05
Инсулин	0,25	0,14	-0,23	-0,15	0,05	0,07	0,09	0,06
Кортизол	0,12	0,2	-0,1	-0,18	0,07	0,05	0,1	0,08

сильная положительная корреляция между уровнем соматостатина и показателями сокращений желудка. При снижении уровня гастрина наблюдается повышение моторной деятельности желудка у детей 9–12 лет (табл. 3). У детей 13–17 лет установлена обратная сильная связь между уровнем гастрина и моторной функцией желудка. Длительная гипергастринемия у больных может способствовать не только спазму пилоруса, но и приводит к расслаблению кардиального сфинктера с развитием желудочно-пищеводного рефлюкса и явлений катарального эзофагита [14]. Уровень соматостатина у детей 13–17 лет достоверно ниже, чем у детей 9–12 лет, при исследовании корреляции соматостатина с показателями сокращения желудка у детей пубертатного возраста выявлена прямая зависимость.

Как показано в табл. 1, выявлено достоверное повышение уровня инсулина у детей с ГЭРБ. Инсулин — основной гормон, участвующий в углеводном обмене, инсулин усиливает моторную функцию желудка, возбуждает секрецию желудочного сока, повышая рН желудочного содержимого. Возможно, повышенная выработка инсулина — это компенсаторная реакция организма при сформировавшейся патологии желудочно-кишечного тракта [15]. 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 [16]. При исследовании кортизола отмечено достоверное повышение его уровня у детей группы наблюдения. 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 [17, 18]. Коэффициент корреляции показал слабую зависимость между уровнями инсулина и кортизола и показателями моторной функции желудка (табл. 3).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с ГЭРБ в препубертатном возрасте наблюдается повышение секреции соматостатина и снижение секреции гастрина, а в пубертатном возрасте, напротив, снижается уровень соматостатина и повышается содержание в крови гастрина. На фоне нарушения взаимоотношений соматостатина и гастрина наступает расстройство моторной функции желудка, снижается тонус гладкой мускулатуры нижнего пищеводного и пилорического сфинктеров. Следствием этого является возникновение дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса. Повышение уровня инсулина свидетельствует о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов при ГЭРБ у детей. Известное воздействие кортизола на слизистую при его повышенной концентрации в крови приводит у детей с ГЭРБ к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области и, как следствие, поражению пищевода. Результаты проведенных нами исследований показали, что роль гормональных факторов в патогенезе ГЭРБ в детском возрасте существенна.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев, Я.М. Функциональное состояние гастродуоденальной зоны при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Я.М. Вахрушев, Л.О. Потапова // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2007. — № 3. — С. 22–26.
2. Приворотский, В.П. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения) / В.П. Приворотский, Н.Е. Луппова // Мат. XIV съезда детских гастроэнтерологов «Детская гастроэнтерология-2007». — М., 2007. — С. 75–90.
3. Ребров, В.Г. Особенности регистрации электрической активности желудка и кишечника с поверхности тела пациентов / В.Г. Ребров // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колонопроктол. — 1996. — Т. 6, № 2. — С. 48–52.
4. Понамарева, А.П. Периферическая электрогастроэнтеромиография в детской гастроэнтерологии / А.П. Понамарева, Н.С. Рачкова, С.В. Бельмер, А.И. Хавкин // Методические аспекты. — М., 2007. — С. 48.
5. Понамарева, А.П. Диагностические возможности электрогастроэнтерографии у детей при различных заболеваниях ЖКТ / А.П. Понамарева, Н.С. Рачкова, А.И. Хавкин, С.В. Бельмер // Мат. 13-го Конгресса детских гастроэнтерологов России. Всерос. совещание «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». — М., 2006. — С. 168–173.
6. Konturek, S.J. Somatostatin and gastrointestinal secretions / S.J. Konturek // Scand. J.Gastroenterol. — 1976. — Vol. 1. — P. 1–4.
7. Циммерман, Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь / Я.С. Циммерман // Пермская гос. мед. академия. — Пермь: Изд-во ПГМА, 2000. — 256 с.
8. Логинов, А.С. Содержание гастрина, бомбезина и соматостатина в крови и желудочном соке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка / А.С. Логинов, В.Г. Арбузов, О.В. Астафьева, Н.Ш. Амиров, Л.А. Звенигородская // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, № 2. — С. 40–43.
9. Dackray, G.J. The gastrin: the production and biological activity / G.J. Dackray, A.Vatro, R. Dimaline, T. Wang // Amer. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 60. — P. 653–670.
10. Martinez-Urrutia, M.J. Gastric somatostatin content and binding in children with hypertrophic pyloric stenosis: a long-term follow-up/ M.J. Martinez-Urrutia, L. Lassaletta, R. Lama // J. Pediatr Surg. — 1995. — Vol. 30, № 10. — P. 1443–1446.
11. Lucy, M.R. Autonomic regulation of postprandial plasma somatostatin, gastrin and insulin / M.R. Lucy, J.A.H. Was, P. Fairclough // Gut. — 1985. — Vol. 26, № 7. — P. 638–688.
12. Бобров, О.Е. Мифы панкреатологии: соматостатин и октреотид при остром панкреатите / О.Е. Бобров, Н.А. Мендель [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [http://www.critical.ru/actual/IT/somatostatin\\_myths.htm](http://www.critical.ru/actual/IT/somatostatin_myths.htm)
13. Kumar, U. Somatostatin and somatostatin receptors / U.Kumar, J.F. Rehfeld, J.R. Bongaard // Cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. — Berlin Springer, 2010. — P. 137–185.
14. Спахи, О.В. Характеристика концентрации гастрина и соматостатина у детей с врожденным гипертрофическим пилоростенозом до и после восстановления проходимости желудка / О.В. Спахи // Неонатология, хирургия та перинатальна мед. — 2012. — Т. II, № 1 (3).
15. Запруднов, А.М. Патогенетические аспекты нарушения гормонального равновесия у детей с гастродуоденитом / А.М. Запруднов // Педиатрия. — 1987. — № 6. — С. 8–11.
16. Шварц, В.Я. Функциональное состояние энтероинсулярной оси при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / В.Я. Шварц, В.К. Фролков, А.Г. Саакян, Б.Г. Кузнецов // Тер. арх. — 1981. — Т. LIII, № 10. — С. 61–65.
17. Герман, С.В. Гиперкортицизм и моторика пищевода / С.В. Герман, А.С. Степенко, Р.Н. Гурвич // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колонопроктол. — 1996. — № 4. — С. 2.
18. Вахрушев, Я.М. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки / Я.М. Вахрушев, Е.В. Никишина // Рос. гастроэнтерол. журн. — 1998. — № 3. — С. 2–4.