

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

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

¹ ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова»

РЕЗЮМЕ

У 62 детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и 32 с гастродуоденитом (ГД) в возрасте 9–17 лет изучали особенности метаболизма коллагена. Установлены высокие уровни фракций сиаловых кислот, связанной с белком фруктозы, фракций гидроксипролина у детей с ГЭРБ по сравнению с больными ГД, что свидетельствует о процессе деградации коллагена и может быть одним из факторов, усугубляющих местное воспаление пищевода и гастродуоденальной зоны пищеварительного тракта. Важную роль в поддержании воспалительного процесса играет инфицированность *Helicobacter pylori*, а также нарушения питания.

Ключевые слова: дети; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; коллаген; инфекция *Helicobacter pylori*.

SUMMARY

In 62 children with gastroesophageal reflux disease (GERD) and 32 with gastroduodenitis (DG) aged 9–17 years, the peculiarities of metabolism of collagen were studied. High levels of fractions of sialic acids were set, that was associated with the protein fructose, fractions of hydroxyproline in children with GERD compared with the patients with DG, which testify to the process of degradation of collagen and may be one of the factors contributing to the local inflammation of the esophagus and gastroduodenal zone of the digestive tract. The prevalence of *Helicobacter pylori*, as well as violations of diet, play an important role in maintaining the inflammatory process.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, collagen, infection of *Helicobacter pylori*.

ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) особая роль принадлежит хроническому воспалению, которое является ключевым элементом прогрессирования заболевания. Воспаление ведет к изменению слизистого и подслизистого слоев пищевода, богатых соединительной тканью, одним из главных компонентов которой является коллаген. Молекула коллагена включает три пептидные цепи, в которой присутствуют остатки гидроксипролина, пролина, глицина, аланина и различных фракций сиаловых кислот. Однако, метаболические нарушения коллагена при ГЭРБ как у детей, так и взрослых являются малоизученными.

Целью настоящей работы являлось изучение особенностей нарушений метаболизма углеводно-белковых соединений основного вещества (коллагена) соединительной ткани при ГЭРБ у детей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были 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 больных до 18 лет. Критериями исключения являлись: подозрение на «острый живот», острую кишечную инфекцию, наличие эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Обследовано 62 ребенка с ГЭРБ (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, 3–17 лет — 38 (61%) детей.

Всем детям диагноз был поставлен впервые. В верификации ГЭРБ помимо общеклинических

данных использовались результаты эзофагогастро-дуоденоскопии.

В контрольную группу были включены 32 ребенка — 11 (34%) мальчиков и 21 (66%) девочка (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.

Для оценки активности воспалительного процесса исследовали содержание свободных сиаловых кислот, олигосвязанных сиаловых кислот, белоксвязанных сиаловых кислот, связанной с белком фукозы, свободного гидроксипролина и пептидосвязанного гидроксипролина в желудочном соке (тощачковая порция) по методу П. Н. Шараева и соавт. (1998). Забор желудочного сока проводили в течение первых 3 дней от поступления ребенка в стационар одноразовыми зондами фирмы *Apexmed*.

После забора желудочного сока проводили исследование его кислотности с использованием тест-полосок. Исследование в крови антител (IgG) к *Helicobacter pylori* проводилось методом иммуноферментного анализа.

Изучение общих показателей воспалительного процесса проводили методами: кондуктометрическим при подсчете общего количества лейкоцитов, модифицированным методом Вестергрена для определения СОЭ, колориметрическим для изучения уровня общего белка. Метод капиллярного электрофореза использовался при изучении белковых фракций, уровень фибриногена определяли по Клаусу, С-реактивный белок — методом иммунотурбидиметрии.

Для оценки характера питания детей использовались анкетные данные, которые были включены в каждую историю болезни и заполнялись при поступлении ребенка в стационар.

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 $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При описании своих жалоб 15 (63%) детей в возрасте 9–12 лет с ГЭРБ отмечали неприятные ощущения либо в глотке, либо за грудиной, иногда

тошноту, отрыжку, особенно после приема пищи. Следует отметить, что дети в таком возрасте не понимают термина «изжога» и не могут охарактеризовать неприятные ощущения. Основными клиническими проявлениями ГЭРБ у 27 (71%) детей в возрасте 13–17 лет были жалобы на изжогу, которая большинство детей (20) беспокоила 2–3 раза в неделю, 7 больных отмечали изжогу ежедневно. Шесть детей контрольной группы 9–12 лет также предъявляли жалобы на отрыжку, чувство тяжести в эпигастральной области после еды, 10 в возрасте 13–17 лет отмечали тошноту, иногда изжогу, но диспепсические проявления мало беспокоили больных этой группы и дети не фиксировали на них внимание (при сравнении с основной группой $p = 0,034$).

У большинства детей (58%) с ГЭРБ в соответствии с классификацией G. Tutgat (1996) в модификации В. Ф. Приворотского и соавт. (2002) при эндоскопическом исследовании был выявлен эзофагит первой степени. Вторая степень поражения слизистой оболочки пищевода имела у 39% (у 24 из 62) больных, третья степень — у 3% обследованных. Примечательно, что вторая и третья степени выявлялись у подростков 13–17 лет (22 из 26), что может быть связано с длительностью заболевания.

Изучаемые у детей с ГЭРБ компоненты желудочной слизи и биополимеры соединительной ткани в желудочном содержимом были повышены (табл. 1).

Высокое содержание свободных и олигосвязанных сиаловых кислот свидетельствует об отщеплении сиаловых кислот от сиалогликопротеинов, что приводит к снижению вязкости слизи и уменьшению устойчивости гликопротеинов к действию протеолитических ферментов. Белоксвязанные сиаловые кислоты, обладающие наиболее протективной активностью, были снижены [1]. Повышение связанной с белком фукозы в желудочном содержимом отражает активность ферментативного распада фукодержущих белков тканей [2]. Повышение уровня свободного гидроксипролина и пептидосвязанного гидроксипролина является признаком нарушения метаболизма коллагена. Приведенные данные свидетельствуют, что при ГЭРБ снижаются защитные свойства желудочной слизи и повышается распад коллагена слизистой гастроэзофагеальной зоны. Одновременно в общих показателях воспалительного процесса у детей группы наблюдения по сравнению с контрольной группой существенных изменений не отмечено (табл. 2).

Соединительная ткань является частью всех тканей организма и структурно поддерживает их. Следует предположить, что несостоятельность соединительной ткани у детей с ГЭРБ отражается



Таблица 1

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ФРАКЦИЙ СИАЛОВЫХ КИСЛОТ И БИОПОЛИМЕРОВ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ГЭРБ И ГД			
Показатель	ГЭРБ (n = 32)	ГД (n = 24)	p
ССК (мг/л)	45,3 ± 2,8	36,5 ± 4,2	< 0,05
ОССК (мг/л)	81,9 ± 8,9	56,7 ± 5,3	< 0,01
БССК (мг/л)	271,6 ± 26,1	326 ± 32,7	< 0,05
СБФ (мг/л)	357,3 ± 27,8	269,6 ± 22,5	< 0,05
СГОП (мкм/л)	29,6 ± 3,2	20,2 ± 2,4	< 0,05
ПСГОП (мкм/л)	25,5 ± 2,1	16,3 ± 1,8	< 0,01

Примечание: n — количество детей; p — достоверность; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГД — гастродуоденит; ССК — свободные сиаловые кислоты; ОССК — олигосвязанные сиаловые кислоты; БССК — белоксвязанные сиаловые кислоты; СБФ — связанная с белком фукоза; СГОП — свободный гидроксипролин; ПСГОП — пептидсвязанный гидроксипролин.

Таблица 2

НЕКОТОРЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У ДЕТЕЙ С ГЭРБ			
Показатель	ГЭРБ (n = 32)	ГД (n = 24)	p
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	6,7 ± 0,3	5,9 ± 0,8	> 0,05
СОЭ, мл/ч	7,3 ± 1,2	8,1 ± 1,5	> 0,05
Общий белок, г/л	65 ± 3,2	72 ± 2,4	> 0,05
Альбумины, %	71 ± 1,4	68 ± 1,8	> 0,05
Глобулины, %			
α	7,2 ± 0,6	8,5 ± 0,5	> 0,05
β	8,1 ± 0,3	7,8 ± 0,3	> 0,05
γ	13,7 ± 1,1	15,7 ± 1,4	> 0,05
Фибриноген, г/л	3,2 ± 0,2	2,1 ± 0,3	> 0,05

Примечание: n — количество детей; p — достоверность; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГД — гастродуоденит.

Таблица 3

ХАРАКТЕР ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ			
Показатели	ГЭРБ (n = 62)	ГД (n = 32)	p
Нерегулярное питание	62 (100 %)	32 (100 %)	> 0,05
Длительный промежуток между приемами пищи и большой разовый объем пищи	43 (69,4 ± 6,3%)	7 (21,8 ± 4,5%)	< 0,01
Употребление фастфуда, высококалорийной пищи	55 (88,7 ± 6,3%)	10 (31,3 ± 5,3 %)	< 0,01
«Заедание стресса»	35 (56,5 ± 6%)	6 (18,7 ± 4,2%)	< 0,01

Примечание: n — количество детей; p — достоверность; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь; ГД — гастродуоденит.

на других органах и системах. У детей группы наблюдения были выявлены так называемые недифференцированные дисплазии соединительной ткани: у 24 детей (39%), в основном мальчиков 13–17 лет, было астеническое телосложение, длинные нижние конечности, выше среднего физическое развитие. Сколиоз позвоночника был диагностирован у 18 (29%) детей, у 9 (14%) кожные покровы были тонкие, избыточно растяжимые. Со стороны сердечно-сосудистой системы у 15 (24%) детей сопутствующим диагнозом был пролапс митрального клапана, подтвержденный эхокардиографическим исследованием. В контрольной группе астеническое телосложение, длинные нижние конечности отмечены только у 6 (19%) детей, пролапс митрального клапана — у 3 (9%) детей, сколиоз позвоночника — у 7 (22%). Недифференцированная дисплазия соединительной ткани представляет собой разнородную группу заболеваний, которые могут включать скелетные изменения, патологию суставов, гиперэластичность и истончение кожи, бронхолегочные, кардиоваскулярные, офтальмологические изменения, нарушения функции желудочно-кишечного тракта [3].

Немаловажно, что у детей с ГЭРБ одновременно эндоскопически выявлялись изменения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, почти у половины (45%) имевшие эрозивный характер. В основном были дети в возрасте 13–17 лет (19 из 28). Это обусловило исследование в крови антител (IgG) к *Helicobacter pylori*.

При изучении инфицированности *Helicobacter pylori* у детей с ГЭРБ достоверно чаще был обнаружен диагностически значимый титр антител к *Helicobacter pylori* — у 51 ребенка ($82,3 \pm 6,3\%$), в контрольной группе — у 12 человек ($37,5 \pm 5,7\%$ $p < 0,01$). Инфицированность *Helicobacter pylori* закономерно способствует формированию эрозивных и язвенных процессов. Немаловажными представляются данные кислотности желудочного сока (тощачковой порции) у детей группы наблюдения: у 37 (60%) детей кислотность была повышена ($pH 1,2 \pm 0,5$), у 16 (26%) человек кислотность снижена ($pH 3,5 \pm 0,8$), у 9 (14%) детей показатель pH был в норме. В контрольной группе повышенная кислотность отмечена у 19 человек (59%), у 13 (41%) детей соответствовала норме. Таким образом, можно предположить, что у некоторых детей с ГЭРБ имеет место регулярный или периодический заброс в пищевод щелочного содержимого двенадцатиперстной кишки, что также обуславливает повреждение слизистой оболочки.

С учетом данных клинических проявлений и активности воспалительного процесса была проанализирована роль погрешностей в питании у детей. Установлено, что дети в обеих группах

имели нарушения питания, но большинство из них были дети группы наблюдения (табл. 3).

Дети с ГЭРБ достоверно чаще употребляли высококалорийную пищу, фастфуд, большой разовый объем пищи. Эти погрешности в питании непосредственно нарушают деятельность нижнего пищеводного сфинктера, способствуют более медленной эвакуации пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку. Известно, что высококалорийная пища, богатая жирами (как правило, животными) и углеводами, непосредственно понижает давление нижнего пищеводного сфинктера, длительно переваривается в тонкой кишке, поддерживая моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта [4–6]. Привычка «заедать стресс» также типична для детей с ГЭРБ. По нашим данным, 42 ребенка (68%) группы наблюдения находились на учете у невролога с резидуально-органическим поражением ЦНС (неврозоподобный, астеноневротический синдром). Нарушения психологического статуса оказывает влияние и на состояние пищеварительного тракта у детей [7; 8]. Безусловно, характер питания, с одной стороны, провоцирует развитие ГЭРБ, а с другой — может поддерживать воспалительный процесс в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке. Немаловажное значение придается количественно-качественным нарушениям питания, включая дефицит жизненно важных для человека минеральных элементов. В частности, с недостаточным поступлением в организм детей магния связывают риск развития недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нДСТ). Среди различных нДСТ немаловажное место занимают заболевания пищевода.

ВЫВОДЫ

Проведенные исследования показали, что у детей с ГЭРБ наблюдается выраженное местное воспаление и деградация коллагена, о чем свидетельствуют высокие уровни фракций сиаловых кислот, свободный гидроксипролин и пептидосвязанный гидроксипролин в желудочном соке. Важную роль в поддержании воспалительного процесса играет инфицированность *Helicobacter pylori*, а также нарушения питания, которые часто зависят от неврологического статуса ребенка. Признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, выявленные у детей с ГЭРБ, косвенно подтверждают наличие или высокий риск развития морфофункциональных изменений желудочно-кишечного тракта.



ЛИТЕРАТУРА

1. Вахрушев Я. М. К вопросу повышения эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Я. М. Вахрушев // Тер. арх. — 2009. — № 2. — С. 27–30.
2. Вахрушев Я. М. Оценка метаболизма основного вещества соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких / Я. М. Вахрушев // Тер. арх. — 2006. — № 3. — С. 13–16.
3. Торшин И. Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / И. Ю. Торшин, О. А. Громова // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, № 4. — С. 230–239.
4. Приворотский В. Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения) / В. Ф. Приворотский, Н. Е. Луппова // Мат. 14-го съезда детских гастроэнтерол. «Детская гастроэнтерология — 2007». — М., 2007. — С. 75–90.
5. Запруднов А. М. Достижения отечественной гастроэнтерологии: истоки, современное состояние, перспективы / А. М. Запруднов, К. И. Григорьев, В. А. Филин и др. // Педиатрия. — 2008. — Т. 87, № 6. — С. 9–13.
6. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Пособие для врачей. — М., 2006. — 35 с.
7. Хоха Р. Н. Поражение пищевода при различной соматической патологии у детей / Р. Н. Хоха, О. Ф. Харченко // Мат. 14-го съезда детских гастроэнтерол. «Детская гастроэнтерология — 2007». — М., 2007. — С. 103–104.
8. Давыдова А. Н. Состояние вегетативной нервной системы у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А. Н. Давыдова, Л. И. Прохорова // Мат. 12-го съезда детских гастроэнтерол. — М., 2005. — С. 157–158.