

Особенности метаболизма коллагена у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

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

Ижевская государственная медицинская академия

Collagen metabolic features in children with gastroesophageal reflux disease

N.V. Butorina, A.M. Zaprudnov, Ya.M. Vakhrushev, P.N. Sharayev

Izhevsk State Medical Academy

Целью настоящей работы являлось изучение особенностей нарушений метаболизма углеводно-белковых соединений основного вещества соединительной ткани (коллагена) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Обследованы 62 ребенка в возрасте от 9 до 17 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Изучено содержание свободных, олигосвязанных, белоксвязанных сиаловых кислот, связанной с белком фукозы, свободного гидроксипролина и пептидосвязанного гидроксипролина в желудочном соке (тощачовая порция) по методу П.Н. Шараева и соавт. (1998). У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью выявлен высокий уровень местного воспаления и деградация коллагена, о чем свидетельствует повышение уровня свободных и олигосвязанных сиаловых кислот, свободного и пептидосвязанного гидроксипролина в желудочном соке. Важную роль в поддержании воспаления играет инфицированность *Helicobacter pylori*, а также пищевое поведение детей, которое часто зависит от неврологического статуса ребенка.

Ключевые слова: дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, желудочный сок, сиаловые кислоты, коллаген.

The purpose of this investigation was to study the specific features of carbohydrate and protein metabolic disturbances in the ground connective tissue substance (collagen) in children with gastroesophageal reflux disease. Sixty-two children aged 9 to 17 years with gastroesophageal reflux disease were examined. The levels of free, oligo-bound, protein-bound sialic acids, protein-bound fucose, free hydroxyproline, and peptide-bound hydroxyproline in gastric juice (a fasting portion) were studied by the method of P.N. Sharayev et al. (1998). The children with gastroesophageal reflux disease were found to have a high level of local inflammation and collagen degradation, as suggested by the higher gastric juice concentrations of free and oligo-bound sialic acids, free and peptide-bound hydroxyproline. *Helicobacter pylori* infection and the eating behavior of a child, which frequently depends on his neurological status, play an important role in the maintenance of inflammation.

Key words: children, gastroesophageal reflux disease, gastric juice, sialic acids, collagen.

В патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни особая роль принадлежит хроническому воспалению, 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]. Моле-

кула коллагена включает три пептидные цепи, в которых присутствуют остатки гидроксипролина, пролина, глицина, аланина и различных фракций сиаловых кислот [5–7]. Однако нарушения метаболизма коллагена при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни остаются неизученными.

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

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 62 ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, госпитализированные для обследования и лечения в детское гастроэнтерологическое отделение. Критериями включения служили клинические проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в период обострения, наличие эзофагита, возраст до 18 лет. Кри-

© Коллектив авторов, 2012

Ros Vestn Perinatol Pediat 2012; 5:96–99

Адрес для корреспонденции: Буторина Наталья Владимировна — к.м.н., асс. каф. детских болезней с курсом неонатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Ижевской государственной медицинской академии

Вахрушев Яков Максимович — д.м.н., проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела того же учреждения

Шараев Петр Низамиевич — д.м.н., проф., зав. каф. клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов того же учреждения 426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

Запруднов Анатолий Михайлович — д.м.н., проф., зав. каф. педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета усовершенствования врачей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

терии исключения: подозрение на «острый живот», острую кишечную инфекцию, наличие эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В группе наблюдения было 27 (44%*) мальчиков и 35 (56%) девочек в возрасте от 9 до 17 лет. В препубертатном возрасте (9–12 лет) были 24 (39%) ребенка, в пубертатном возрасте (13–17 лет) — 38 (61%) детей.

Всем детям диагноз гастроэзофагеальной рефлюксной болезни был поставлен впервые. При верификации диагноза, помимо общеклинических данных, учитывали результаты эзофагогастродуоденофиброскопии. Для оценки степени поражения пищевода использовалась наиболее адаптированная эндоскопическая классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни для детей G. Tutgat (1996) в модификации В. Ф. Приворотского и соавт. (2002).

Контрольную группу составили 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 страдали 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, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, связанной с белком фукозы, свободного гидроксипролина и пептидсвязанного гидроксипролина в желудочном соке (тощачовая порция) по методу П. Н. Шараева и др. (1998). Забор желудочного сока проводили в течение первых 3 дней с момента поступления ребенка в стационар одноразовыми зондами фирмы «Apxmed». После забора желудочного сока определяли его кислотность с использованием тест-полосок. Исследование в крови антител (IgG) к *Helicobacter pylori* осуществляли методом иммуноферментного анализа.

Изучение общих показателей воспалительного процесса проводили следующими методами: кондуктометрическим при подсчете общего количества лейкоцитов, модифицированным методом Вестергрена для определения СОЭ, колориметрическим для выявления уровня общего белка, методом капиллярного электрофореза для исследования 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 исследова-

ния выполнена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc, США). Описание количественных признаков проведено с помощью среднего арифметического значения \pm 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 И ОБСУЖДЕНИЕ

При описании своих жалоб 15 (63%) детей в возрасте 9–12 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью отмечали неприятные ощущения либо в глотке, либо за грудиной, иногда тошноту, отрыжку, особенно после приема пищи. Нужно отметить, что дети в таком возрасте не понимают сам термин «изжога» и в большинстве случаев не могут описать свои ощущения. Клинические проявления заболевания у 27 (71%) детей в возрасте 13–17 лет характеризовались типичными жалобами на изжогу, которая беспокоила (20) пациентов 2–3 раза в неделю, 7 детей отмечали изжогу ежедневно.

Около 1/2 детей (6 из 13) контрольной группы 9–12 лет также предъявляли жалобы на отрыжку, чувство тяжести в эпигастральной области после еды; 10 (из 19) детей 13–17 лет отмечали тошноту, иногда изжогу. Но диспепсические проявления мало беспокоили пациентов этой группы, и дети не фиксировали на них внимание (при сравнении с основной группой $p=0,034$).

Все дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью имели сопутствующий диагноз гастродуоденита, у 10 (16%) была диагностирована язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (у 3 больных в возрасте 9–12 лет, у 7 — в возрасте 13–17 лет). При эндоскопическом исследовании у 28 (45%) пациентов было отмечено эрозивное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (у 9 детей младшей возрастной группы и у 19 — в старшей группе).

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

Как видно из табл. 1, у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью уровень компонентов желудочной слизи и биополимеров соединительной ткани в желудочном содержимом был повышен. Высокое содержание свободных и олигосвязанных сиаловых кислот свидетельствует об отщеплении сиаловых кислот от сиалогликопротеинов, что приводит к снижению вязкости слизи и уменьшению устойчи-

* Здесь и далее % вычислен условно.

Таблица 1. Результаты исследований фракций сиаловых кислот и биополимеров соединительной ткани

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

Примечание. ССК — свободные сиаловые кислоты; ОССК — олигосвязанные сиаловые кислоты; БССК — белоксвязанные сиаловые кислоты; СБФ — связанная с белком фукоза; СГОП — свободный гидроксипролин; ПСГОП — пептидосвязанный гидроксипролин. Достоверность различий между группами: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

восте гликопротеинов к действию протеолитических ферментов [8]. Содержание белоксвязанных сиаловых кислот, обладающих наиболее протективной активностью, было снижено [9]. Повышение уровня связанной с белком фукозы в желудочном содержимом отражает активность ферментативного распада фукодержащих белков тканей [10]. Повышение уровня свободного гидроксипролина и пептидосвязанного гидроксипролина является признаком нарушения метаболизма коллагена. Приведенные данные показывают, что при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни уменьшаются защитные свойства желудочной слизи и повышается распад коллагена слизистой гастроэзофагеальной зоны.

В общих показателях воспалительного процесса у детей группы наблюдения, существенных изменений не отмечено (табл. 2).

У детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью достоверно чаще обнаруживался диагностически значимый титр антител к *Helicobacter pylori* — у 51 (82,3±6,3%) ребенка, в контрольной группе — у 12 (37,5±5,7%; $p < 0,01$). Инфицированность *H. pylori* закономерно способствует формированию эрозивных и язвенных процессов. Важными представляются данные кислотности желудочного сока (тощачевой порции) у детей группы наблюдения: у 37 (59,7%) детей кислотность была повышена (рН 1,2±0,5), у 16 (25,8%) — снижена (рН 0,5±0,8),

у 9 (14,5%) — показатель рН был в норме. В контрольной группе повышенная кислотность отмечена у 19 детей (59,4%), у 13 (40,6%) соответствовала норме. Таким образом, можно предположить, что у части детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью присутствует заброс в пищевод содержимого двенадцатиперстной кишки, что еще больше способствует повреждению слизистой.

Опираясь на данные клинических проявлений и активности воспалительного процесса, мы проанализировали роль диетических погрешностей у детей. Выявлено, что проблемы с питанием имеют место в обеих группах, но чаще у пациентов группы наблюдения (табл. 3). Дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью достоверно чаще употребляли высококалорийную пищу, «фаст-фуд», у них отмечен 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. Такая пища длительно переваривается в тонкой кишке, поддерживая моторно-эвакуаторные нарушения верхних отделов пищеварительного тракта [11–13]. Привычка «заедать стресс» также была типична для детей с гастро-

Таблица 2. Некоторые лабораторные показатели у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

Показатель	Группа наблюдения (n=32)	Контрольная группа (n=24)
Лейкоциты • 10 ⁹ /л	6,7±0,3	5,9±0,8
СОЭ, мм/ч	7,3±1,2	8,1±1,5
Общий белок, г/л	65±3,2	72±2,4
Альбумины, %	71±1,4	68±1,8
Глобулины, %		
α	7,2±0,6	8,5±0,5
β	8,1±0,3	7,8±0,3
γ	13,7±1,1	15,7±1,4
Фибриноген г/л	3,2±0,2	2,1±0,3

Примечание. Различия между группами $p > 0,05$.

Таблица 3. Характер питания детей, абс. (%)

Показатель	Группа наблюдения (n=62)	Контрольная группа (n=32)
Нерегулярное питание, еда всухомятку, перекусы	62 (100)	32 (100)*
Употребление «фаст-фуда», высококалорийной пищи	55 (88,7±6,3)	10 (31,3±5,3)**
Длительный промежуток между приемами пищи и большой разовый объем пищи	43 (69,4±6,3)	7 (21,8±4,5)**
«Заедание стресса»	35 (56,5±6)	6 (18,7±4,2)**
СГОП, мкм/л	29,6±3,2	20,2±2,4*
ПСГОП, мкм/л	25,5±2,1	16,3±1,8**

Примечание. * — $p > 0,05$; ** — $p < 0,01$.

эзофагеальной рефлюксной болезнью.

По нашим данным, 42 (67,7%) ребенка 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 [14, 15]. Безусловно, характер питания, с одной стороны, провоцирует развитие самой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, а, с другой стороны, в последующем поддерживает воспалительный процесс в пищеводе, желудке и двенадцатиперстной кишке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные нами исследования показали, что у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью наблюдается выраженное местное воспаление и деградация коллагена, о чем свидетельствует высокий уровень фракций сиаловых кислот, свободного гидроксипролина и пептидосвязанного гидроксипролина в желудочном соке. Важную роль в поддержании воспаления играет инфицированность *H. pylori*, а также пищевое поведение детей, которое часто зависит от неврологического статуса ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Видершайн Г.Я. Биохимические основы гликозидов. М: Медицина 1980; 287.
2. Василенко В.Х. Язвенная болезнь. М: Медицина 1987; 288.
3. Wadstorm T. Biochemical aspects of Helicobacter pylori colonization the human gastric mucosa. Alimentari Pharmacol Therapy 1996; 10: Suppl.1: 17–27.
4. Stolte M. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of Helicobacter pylori —induced gastritis. Gastroenterol 1992; 30: 846–850.
5. Дудникова Э.В. Растворимая и нерастворимая желудочная слизь при хронических заболеваниях гастродуоденальной системы у детей, страдающих пищевой аллергией. Сборник научных работ. Н.Новгород 1994; 165–169.
6. Crampton J.R. Gastroduodenal mucus and bicarbonate: The defensive zone. Quart J Med 1998; 66: 252: 269–272.
7. Шараев П.Н. Модифицированные методы исследования показателей обмена веществ соединительной ткани. Ижевск 1980; 16.
8. Вольхина И.В., Шараев П.Н. Обмен сиалосодержащих соединений в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки при иммобилизационном стрессе. Бюл эксперим биол и мед 1994; 9: 268–269.
9. Вахрушев Я.М. К вопросу повышения эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Тер архив 2009; 2: 27–30.
10. Вахрушев Я.М. Оценка метаболизма основного вещества соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких. Тер архив 2006; 3: 13–16.
11. Приворотский В.Ф., Луппова Н.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей (проект стандартов диагностики и лечения). Съезд детских гастроэнтерологов «Детская гастроэнтерология — 2007», 14-й: Материалы. М 2007; 75–90.
12. Запруднов А.М. К.И. Григорьев, В.А. Филин. и др. Достижения отечественной гастроэнтерологии: истоки, современное состояние, перспективы. Педиатрия 2008; 6: 9–13.
13. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Пособие для врачей. М 2006; 35.
14. Хоха Р.Н., Харченко О.Ф. Поражение пищевода при различной соматической патологии у детей. Съезд детских гастроэнтерологов «Детская гастроэнтерология-2007», 14-й: Материалы. М 2007; 103–104.
15. Давыдова А.Н. Прохорова Л.И. Состояние вегетативной нервной системы у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Съезд детских гастроэнтерологов, 12-й: Материалы. М 2005; 157–158.

Поступила 26.06.12