



Рис. 2. Характер правонарушений (%) при первом и повторном общественно опасном деянии (ООД) у пациентов группы А.

ВЫВОДЫ

1. Несмотря на то, что криминогенность группы пациентов, совершавших повторные ООД, по определению выше, большинство больных совершали преступления только против собственности, всего 1 пациент привлекался за хранение наркотических средств. В группе Б 20% общественно опасных деяний составили преступления против порядка управления, жизни и здоровья, тогда как в группе А не зарегистрировано такого рода преступлений.

2. Несмотря на небольшую выборку и необходимость дальнейшего наблюдения, следует отметить отсутствие повторных общественно опасных деяний у больных с деменцией.

3. Группа с повторными общественно опасными деяниями характеризуется ран-

ним возрастом, в котором было совершено первое уголовно наказуемое деяние.

4. Соблюдение этапности в применении принудительных мер медицинского характера фактически не оказало влияния на частоту повторных общественно опасных деяний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вандыш В.В. Органическое психическое расстройство: функциональный диагноз // Судеб. психиатрия. Актуал. пробл. — 2012. — №9. — С. 29–41.
2. Мальцева М.М., Котов В.П. Опасные действия психически больных (психопатологические механизмы и профилактика). — М.: Медицина, 1995. — 256 с.
3. Мохонько А.Р., Муганцева Л.А. Основные показатели деятельности судебно-психиатрической службы РФ в 2010 г.: аналитический обзор. — М.: ФГБУ «ГНЦ ССП им. В.П. Сербского» Минздравсоцразвития России, 2011. — Вып. 19. — 188 с.
4. Ткаченко А.А. Руководство по судебной психиатрии. — М.: Юрайт, 2012. — 959 с.

УДК 616.329-002-008.17-053.2: 616.33-008.8: 616.153: 612.018

Т 11

РОЛЬ РЯДА ГОРМОНОВ И СОСТОЯНИЯ ОБМЕНА КОЛЛАГЕНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

Наталья Владимировна Буторина^{1*}, Яков Максимович Вахрушев¹,
Анатолий Михайлович Запруднов²

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Реферат

Цель. Изучение метаболизма коллагена и секреции гормонов, а также оценка сопряженности их изменений при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Методы. Под наблюдением находились 62 ребёнка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В контрольную группу были включены 32 ребёнка. Определяли концентрацию инсулина и кортизола методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа «ECLIA», гастрина и соматостатина в крови методом иммуноферментного анализа. В желудочном соке исследовали уровень гидроксипролина и фракции сиаловых кислот.

Результаты. У всех детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью диагностирована различная степень по-

ражения слизистой оболочки пищевода: I степень эзофагита выявлена у 36 (58,1%) детей, II степень — у 24 (38,7%), III степень — у 2 (3,2%). Наши исследования показали, что у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью повышается распад коллагена в слизистой оболочке пищевода и желудка, о чём свидетельствуют высокие уровни свободного гидроксипролина ($29,6 \pm 3,2$ против $20,2 \pm 2,4$ мкмоль/л в контрольной группе; $p < 0,05$) и пептид-связанного гидроксипролина ($25,5 \pm 2,1$ против $16,3 \pm 1,8$ мкмоль/л в контрольной группе; $p < 0,01$). Этот распад возможен вследствие высокого содержания кортизола ($389 \pm 15,5$ против $204,4 \pm 12,1$ нмоль/л в контрольной группе; $p < 0,05$). Повышение уровня инсулина ($28,5 \pm 3,2$ против $9,3 \pm 2,5$ мкЕД/мл в контрольной группе; $p < 0,01$) при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, возможно, является компенсаторной реакцией в ответ на катаболические процессы. У детей в возрасте от 9 до 12 лет отмечена высокая концентрация соматостатина ($0,457 \pm 0,14$ нмоль/л; $p < 0,001$) при относительно низких показателях гастрин ($7,2 \pm 1,4$ нмоль/л). У детей старше 12 лет, напротив, была выявлена гастринемия ($18,72 \pm 3,2$ нмоль/л) при относительно низких показателях соматостатина ($0,129 \pm 0,09$ нмоль/л).

Вывод. Воздействие кортизола на слизистую оболочку при его повышенной концентрации в крови приводит у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области, происходит деградация коллагена; повышение уровня инсулина свидетельствует о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов у детей.

Ключевые слова: эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дети, гормоны, сиаловые кислоты, гидроксипролин.

INFLUENCE OF SOME HORMONES AND COLLAGEN METABOLISM ON GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE PATHOGENESIS IN CHILDREN N.V. Butorina¹, Ya.M. Vakhrushev², A.M. Zaprudnov³. ¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia. **Aim.** To study the collagen metabolism and secretion of hormones, and estimate their association in gastroesophageal reflux disease (GERD).

Methods. 62 children with gastroesophageal reflux disease were examined. Control group included 32 children. Insulin and cortisol blood levels were determined by electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA), gastrin and somatostatin blood levels were determined by ELISA. Hydroxyproline and sialic acids levels were measured in gastric juice. **Results.** Esophageal mucosa lesions of different stages were diagnosed in all children with GERD: 36 (58%) children had I stage of esophagitis, 24 (38.7%) children — II stage, 2 (3.2%) children — III stage. It was revealed that children with GERD demonstrated increased collagen breakdown level in esophageal and gastric mucosa, confirmed by high free hydroxyproline levels (29.6 ± 3.2 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,05$) and peptin-associated hydroxyproline (25.5 ± 2.1 $\mu\text{mol/L}$; $p < 0,01$). This collagen breakdown might be possible due to high cortisol level (389 ± 15.5 nmol/L versus 204.4 ± 12.1 nmol/L in control group, $p < 0,05$). Increased insulin level (28.5 ± 3.2 $\mu\text{U/ml}$ vs 9.3 ± 2.5 $\mu\text{U/ml}$; $p < 0,05$) in patients with GERD might be a compensatory reaction to catabolic processes. Increased level of somatostatin (0.457 ± 0.14 nmol/L; $p < 0,001$) associated with low levels of gastrin (7.2 ± 1.4 nmol/L) was discovered in children with GERD aged 9–12 years. On the contrary, children older than 12 years demonstrated high gastrin levels (18.72 ± 3.2 nmol/L) associated with low levels of somatostatin (0.129 ± 0.09 nmol/L). **Conclusion.** Influence of cortisol increased blood level on mucosa results in disbalance between aggressive and protective gastroduodenal factors in children with GERD, resulting in collagen breakdown. Increased insulin level signs the stimulation of the protective and adaptation mechanisms in children with GERD. **Keywords:** esophagitis, gastroesophageal reflux disease, children, hormones, sialic acids, hydroxyprolin.

Патогенез гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) достаточно сложен. На сегодняшний день неоспоримо значение заброса кислого желудочного содержимого в пищевод (вследствие нарушения моторики) с развитием хронического воспаления — ключевого элемента прогрессирования заболевания [2, 6]. Воспаление ведёт к изменению слизистого и подслизистого слоёв, богатых соединительной тканью, одним из главных компонентов которой является коллаген [15]. В физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта существенна роль гормонов желёз внутренней секреции и гастроинтестинальных гормонов [3, 10, 11]. Состояние коллагена при ГЭРБ остаётся практически не изученным, также недостаточно сведений об участии гормонов в патогенезе этого заболевания у детей.

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

В исследование включены дети с ГЭРБ, госпитализированные для обследования и

лечения. Критериями включения служили клинические проявления ГЭРБ в период обострения, наличие эзофагита, возраст до 18 лет. Критерии исключения — подозрение на «острый живот», острую кишечную инфекцию, наличие эндоскопически негативной ГЭРБ.

Под наблюдением находились 62 ребёнка с ГЭРБ (группа наблюдения), в возрасте от 9 до 17 лет, из них 27 (43,5%) мальчиков и 35 (56,5%) девочек. В возрасте 9–12 лет были 24 (38,7%) ребёнка этой группы, в возрасте 13–17 лет — 38 (61,3%) детей.

В верификации ГЭРБ, помимо общеклинических данных, использовали результаты фиброэзофагогастродуоденоскопии. Для оценки степени поражения пищевода использовали эндоскопическую классификацию ГЭРБ для детей G. Tutgat в модификации В.Ф. Приворотского (2007).

В контрольную группу были включены 32 ребёнка — 11 (34,4%) мальчиков и 21 (65,6%) девочка (при сравнении с группой наблюдения $p=0,390$). В возрасте 9–12 и 13–17 лет были соответственно 13 (40,6%) и

19 (59,4%) детей (при сравнении с группой наблюдения $p=0,862$). Дети контрольной группы были с хроническим гастроудодением, в периоде неполной ремиссии заболевания, находились в условиях дневного стационара, проходили полное обследование и получали противорецидивное лечение.

Определение содержания инсулина и кортизола в крови осуществляли методом электрохемилуминесцентного иммуноанализа «ECLIA» наборами «Elecsys-Cortisol» и «Elecsys-Insulin» фирмы «Hoffmann-La-Roche» (Швейцария). С помощью иммуноферментного анализа выявляли соматостатин (Somatostatin-14, набор «Peninsula Laboratories, LLC A Member of the Bachem Group», США, протокол V) и гастрин-17 (Gastrin-17, набор «Biohit Plc.», Финляндия).

Для оценки содержания инсулина и кортизола использовали автоматический анализатор «Elecsys 2010» фирмы «Hoffmann-La-Roche» (Швейцария), для соматостатина и гастрина — микропланшетный программный ризер «Anthos 2010» с программой «Adap+» 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, олигосвязанных и белок-связанных сиаловых кислот, связанной с белком фукозы, свободного и пептид-связанного гидроксипролина в желудочном соке (тощачовая порция) по методу П.Н. Шараева и соавт. (1998). Забор желудочного сока проводили в течение первых 3 дней с момента поступления ребёнка в стационар одноразовыми зондами фирмы «Arehmed».

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ «STATISTICA 6.0» («Stat-Soft Inc», США). Описание количественных признаков выполнено 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 $p < 0,05$. Для определения наличия связи между признаками использовали коэффициент парной корреляции Пирсона.

Клинические проявления ГЭРБ у 27 (71,1%) из 38 детей в возрасте 13–17 лет

характеризовались типичными жалобами на изжогу, которая большинство пациентов (20 детей) беспокоила 2–3 раза в неделю, 7 человек отмечали изжогу ежедневно. 15 (62,5%) детей в возрасте 9–12 лет отмечали неприятные ощущения либо в глотке, либо за грудиной, иногда жаловались на тошноту, отрыжку, особенно после приёма пищи.

Дети контрольной группы 9–12 лет (6 человек) также предъявляли жалобы на отрыжку, чувство тяжести в эпигастральной области после еды, 10 человек 13–17 лет отмечали отрыжку и тошноту, но диспептические проявления мало беспокоили пациентов этой группы, и дети не фиксировали на них внимание (при сравнении с группой наблюдения $p=0,034$).

Все дети с ГЭРБ имели сопутствующий диагноз «гастроудоденит». При эндоскопическом исследовании у 28 (45%) пациентов отмечено эрозивное поражение желудка и двенадцатиперстной кишки (у 9 детей в возрасте 9–12 лет и у 19 пациентов в возрасте 13–17 лет).

У всех детей с ГЭРБ диагностирована различная степень поражения слизистой оболочки пищевода: I степень эзофагита выявлена у 36 (58,1%) детей, II степень — у 24 (38,7%, из них 20 человек в возрасте 13–17 лет и 4 ребёнка в возрасте 9–12 лет), III степень — у 2 (3,2%) пациентов в возрасте 13–17 лет.

При исследовании содержания кортизола нами обнаружено достоверное его повышение у детей с ГЭРБ (табл. 1). Повышенное содержание в крови кортизола усиливает катаболические процессы в слизистой оболочке, кортизол оказывает расслабляющее действие на сфинктерный аппарат гастродуоденальной области, повышает кислотообразующую функцию желудка [4, 8].

При ГЭРБ выявлено усиление распада коллагена слизистой оболочки гастроэзофагеальной зоны, о чём свидетельствуют высокие уровни свободного и пептид-связанного гидроксипролина, связанной с белком фукозы в желудочном соке (табл. 2). При этом путём корреляционного анализа (табл. 3) установлена прямая зависимость между уровнем кортизола в крови и содержанием компонентов коллагена в желудочном соке, то есть одностороннее их повышение.

В то же время уровень белок-связанных сиаловых кислот, обладающих наибольшей протективной активностью [5], в желудочном соке был снижен (см. табл. 2), а сывороточный уровень инсулина у детей с ГЭРБ был увеличен (см. табл. 1). При повышен-

Таблица 1

Содержание в крови некоторых гормонов общего регулирования у обследованных детей

Показатель	Группа наблюдения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (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 <0,05, **p <0,01 (по отношению к контрольной группе).

ном содержании инсулина отмечено уменьшение уровня белок-связанных сиаловых кислот, то есть отрицательная корреляция (см. табл. 3).

В.Я. Шварц и соавт. (1981) отмечают выраженное повышение уровня инсулина у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, объясняя это тем, что активный патологический процесс мобилизует защитные реакции организма, одним из звеньев которых является чрезмерный синтез инсулина [12]. Можно предположить, что повышение уровня инсулина в группе наблюдения – компенсаторная реакция [9], развивающаяся в ответ на катаболические процессы.

Как показано в табл. 4, у детей с ГЭРБ в возрасте от 9 до 12 лет отмечено повышение в крови уровня 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: экзогенное введение в организм соматоста-

Таблица 2

Содержание метаболитов коллагена в желудочном соке у обследованных детей

Показатель	Группа наблюдения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (n=32)	Контрольная группа (n=24)	p
СГОП, мкмоль/л	29,6±3,2	20,2±2,4	<0,05
ПСГОП, мкмоль/л	25,5±2,1	16,3±1,8	<0,01
СБФ, мг/л	357,3±27,8	269,6±22,5	<0,05
БССК, мг/л	271,6±26,1	326±32,7	<0,05
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

Примечание: СГОП – свободный гидроксипролин; ПСГОП – пептид-связанный гидроксипролин; СБФ – связанная с белком фукоза; БССК – белок-связанные сиаловые кислоты; ОССК – олигосвязанные сиаловые кислоты; ССК – свободные сиаловые кислоты.

тина тормозит выделение гастрина [13].

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 [1]. Соматостатин, являясь антагонистом гастрина, угнетает желудочную секрецию и секрецию панкреатических ферментов, ускоряет моторику желудочно-кишечного тракта [14]. На фоне разбалансированного синтеза важнейших гастроинтестинальных гормонов происходит нарушение моторики и функций сфинктеров в эзофагогастроуденальной зоне,

Таблица 3

Корреляции между уровнем гормонов в крови и метаболитами коллагена в желудочном соке у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и в контрольной группе

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

Примечание: СГОП – свободный гидроксипролин; ПСГОП – пептид-связанный гидроксипролин; СБФ – связанная с белком фукоза; БССК – белок-связанные сиаловые кислоты; ОССК – олигосвязанные сиаловые кислоты; ССК – свободные сиаловые кислоты.

Содержание в крови гастроинтестинальных гормонов у обследованных детей

Показатель	Группа наблюдения, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (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; 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.

что способствует потере целостности и устойчивости слизисто-бикарбонатного барьера.

Таким образом, по данным исследования желудочной слизи у детей с ГЭРБ происходит повышенный распад коллагена. Высокое содержание свободных и олигосвязанных сиаловых кислот свидетельствует об отщеплении сиаловых кислот от сиалогликопротеинов, что приводит к ослаблению защитных свойств вследствие снижения вязкости слизи и уменьшению устойчивости гликопротеинов к действию протеолитических ферментов [7].

ВЫВОДЫ

1. Воздействие кортизола на слизистую оболочку, при его повышенной концентрации в крови, приводит у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью к нарушению динамического равновесия агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области. Происходит деградация коллагена, следствием чего становится накопление свободного гидроксипролина, пептидосвязанного гидроксипролина и связанной с белком фукозы в желудочном соке.

2. Повышение уровня инсулина, возможно, свидетельствует о стимуляции защитных, адаптационно-приспособительных механизмов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

3. Различные значения гастрина и соматостатина у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от возраста создают условия для снижения защитных свойств слизисто-бикарбонатного барьера, в результате в желудочном соке возрастает концентрация различных фракций сиаловых кислот.

4. Можно полагать, что нарушение взаимоотношений гормонов и компонентов коллагена играет роль в патогенезе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров О.Е., Мендель Н.А. Мифы панкреатологии: соматостатин и октреотид при остром панкреатите. — http://www.critical.ru/actual/IT/sandostatin_myths.htm (дата обращения: 29.12.2013).
2. Василенко В.Х. Язвенная болезнь. — М.: Медицина, 1987. — 288 с.
3. Вахрушев Я.М., Трусов В.В., Уголев А.М. Специфическое динамическое действие пищи и гормональные сдвиги у человека // Физиол. человека. — 1984. — Т. 10, №3. — С. 445–448.
4. Вахрушев Я.М., Никишина Е.В. Комплексное изучение патогенетических механизмов эрозивного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки // Рос. гастроэнтерол. ж. — 1998. — №3. — С. 2–4.
5. Вахрушев Я.М. К вопросу повышения эффективности лечения больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью // Тер. арх. — 2009. — №2. — С. 27–30.
6. Видершайн Г.Я. Биохимические основы гликозидов. — М.: Медицина, 1980. — 287 с.
7. Вольхина И.В., Шараев П.Н. Обмен сиалосодержащих соединений в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки при иммобилизационном стрессе // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1994. — №9. — С. 268–269.
8. Герман С.В., Степенко А.С., Гурвич Р.Н. Гиперкортицизм и моторика пищевода // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1996. — №4. — С. 2.
9. Запруднов А.М. Патогенетические аспекты нарушения гормонального равновесия у детей с гастродуоденитом // Педиатрия. — 1987. — №6. — С. 8–11.
10. Zubovskiy G.A., Mazurin A.B., Korovkina E.G. и др. Гормональный профиль сыворотки крови у детей при хроническом гастродуодените // Вопр. охр. материн. и дет. — 1978. — Т. 23, №11. — С. 17–22.
11. Логинов А.С., Арбузов В.Г., Астафьева О.В. и др. Содержание гастрина, бомбезина и соматостатина в крови и желудочном соке больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и желудка // Тер. арх. — 1992. — Т. 64, №2. — С. 40–43.
12. Шварц В.Я., Фролков В.К., Саакян А.Г. и др. Функциональное состояние энтероинсулярной оси при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Тер. арх. — 1981. — Т. LIII, №10. — С. 61–65.
13. Dackray G.J., Vatro A., Dimaline R., Wang T. The gastrin: the production and biological activity // Amer. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 60. — P. 653–670.
14. Kumar U., Rehfeld J.F., Bungaard J.R. Somatostatin and somatostatin receptors. Cellular peptide hormone synthesis and secretory pathways. — Berlin: Springer, 2010. — P. 137–185.
15. Stolte M. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequela of *Helicobacter pylori* — induced gastritis // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 30. — P. 846–850.