

Научная статья

УДК 616.329-002-092-053.2

DOI: 10.17816/pmj41423-29

## НЕКОТОРЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

*Н.В. Буторина<sup>1\*</sup>, М.Н. Репецкая<sup>2</sup>, Я.М. Вахрушев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Ижевская государственная медицинская академия,*

<sup>2</sup>*Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера,  
Российская Федерация*

## SOME PATHOGENETIC RELATIONSHIPS IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN

*N.V. Butorina<sup>1\*</sup>, M.N. Repetskaya<sup>2</sup>, Ya.M. Vakhrushev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>*Izhevsk State Medical Academy*

<sup>2</sup>*E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation*

**Цель.** Изучение сопряженности показателей кислотности среды верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и метаболитов коллагена и протеогликанов при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) у детей.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 62 ребенка с ГЭРБ. В контрольную группу были включены 32 ребенка. Всем детям проводилась эзофагогастродуоденоскопия с пристеночной эндоскопической рН-метрией. Исследовали содержание свободного гидроксипролина (СГОП), пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП), гликозаминогликанов (ГАГ), а также активность  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке.

**Результаты.** Выявлена гиперацидность рН-среды в пищеводе, «озерце» желудка и теле желудка у детей с ГЭРБ. Показана взаимосвязь между гиперацидностью и распадом коллагена слизистой гастроэзофагеальной зоны, о чем свидетельствуют высокие уровни ГАГ, СГОП, ПСГОП,  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке.

**Выводы.** У детей с ГЭРБ нарушено динамическое равновесие агрессивно-протективных факторов гастродуоденальной области, вследствие чего наблюдается деградация коллагена слизистой и подслизистой основы пищевода и желудка.

**Ключевые слова.** ГЭРБ, дети, кислотность, коллаген.

© Буторина Н.В., Репецкая М.Н., Вахрушев Я.М., 2024

тел. +7 919 908 54 88

e-mail: naili5@yahoo.com

[Буторина Н.В. (\*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии педиатрического факультета; Репецкая М.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета; Вахрушев Я.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела лечебного факультета].

© Butorina N.V., Repetskaya M.N., Vakhrushev Ja.M., 2024

tel. +7 919 908 54 88

e-mail: naili5@yahoo.com

[Butorina N.V. (\*contact person) – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Childhood Diseases and Neonatology of the Pediatric Faculty; Repetskaya M.N. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Childhood Diseases of the Medical Faculty; Vakhrushev Ya.M. – DSc (Medicine), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases of the Medical Faculty].

**Objective.** To study the relationship of the upper gastrointestinal tract acidity index and collagen metabolites and proteoglycans in children with GERD.

**Materials and methods.** 62 children with GERD were observed. The control group included 32 children. All children underwent esophagogastroduodenoscopy with parietal endoscopic pH-metry. The content of free hydroxyproline (FHOP), peptide-bonded hydroxyproline (PSHOP), glycosaminoglycans (GAG), as well as  $\alpha$ -mannosidase activity in gastric juice were studied.

**Results.** The hyperacidity of the pH in the esophagus, the gastric "lake" and the body of the stomach in children with GERD was revealed. A relationship between hyperacidity and the breakdown of collagen in the mucous membrane of the gastroesophageal area demonstrated by high levels of GAG, FHOP, and PSHOP  $\alpha$ -mannosidase in the gastric juice has been shown.

**Conclusions.** In children with GERD, the dynamic balance of aggressive-protective factors in the gastroduodenal area is disturbed. As a result of it, degradation of collagen in the mucous and submucous layer of the esophagus and stomach is observed.

**Keywords.** GERD, children, acidity, collagen.

## ВВЕДЕНИЕ

Заброс желудочного содержимого в пищевод является основным патогенетическим звеном развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), приводящий к формированию хронического воспаления, что является ключевым фактором в прогрессировании заболевания [1; 2]. Слизистый и подслизистый слои, которые обогащены соединительной тканью, одним из главных компонентов которой является коллаген, подвергаются хроническому воспалительному процессу [3–6]. Но метаболизм коллагена и механизмы его повреждения при ГЭРБ остаются неизученными [7–10].

*Цель исследования* – оценка при ГЭРБ у детей сопряженности показателей кислотности среды верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и метаболитов коллагена, а также протеогликанов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дети с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, которые были включены в исследование, находились на лечении в детском гастроэнтерологическом отделении БУЗ МЗ УР «Республиканская детская

клиническая больница» г. Ижевска Министерства здравоохранения Удмуртской Республики.

Использовался стратифицированный метод рандомизации. Пациентов разделили на две группы. В основную группу вошли 62 ребенка с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в возрасте от 9 до 17 лет, из них 27 (44 %) мальчиков и 35 (56 %) девочек; 24 (39 %) ребенка были в возрасте 9–12 лет, в возрасте 13–17 лет – 38 (61 %) детей.

В контрольную группу были включены 32 человека – 11 (34 %) мальчиков и 21 (66 %) девочка ( $p = 0,390$ ). В возрастных группах 9–12 и 13–17 лет было 13 (41 %) и 19 (59 %) детей ( $p = 0,862$ ) соответственно. Диагноз ГЭРБ в контрольной группе был исключен по клиническим и эндоскопическим признакам, основными диагнозами были хронический гастрит или хронический гастродуоденит (в периоде неполной клинической ремиссии заболевания).

Для верификации диагноза использовались клинические данные, результаты эзофагогастродуоденоскопии (с одновременным определением кислотности среды в пищеводе и желудке). Применялась эндоскопическая классификация гастроэзофагеальной рефлюксной болезни G. Tutgat (1996) в модификации В.Ф. Приворотского и соавт. (2007).

Критерии включения в исследование: возраст пациентов с 9 до 17 лет, клинические признаки ГЭРБ, наличие эзофагита. Критерии невключения: возраст до 9 лет, отсутствие эзофагита, пациенты, страдающие пищевой аллергией и атопическим дерматитом. Критерии исключения: подозрение на острую хирургическую патологию, подозрение на острую кишечную инфекцию.

Проводилась пристеночная эндоскопическая рН-метрия на аппарате АГМ-03 (ЗАО «Научно-производственное предприятие «Исток-Система», г. Фрязино, РФ) для исследования кислотности среды пищевода и желудка (в первые 2 дня с момента поступления ребенка на обследование). Методика основана на определении рН внутренней среды с помощью рН-зонда, который проведен в желудочно-кишечный тракт через биопсийный канал эндоскопа. Использовались данные рН в следующих точках – в пищеводе, «озерце» желудка, своде желудка, теле желудка, антральном отделе желудка, в луковице двенадцатиперстной кишки.

Активность кислотообразования оценивали в желудке по данным рН: рН > 5,0 расценивали как анацидное состояние; рН 5,0–2,1 – гипоацидное состояние; рН 1,2–2,0 – нормацидное состояние; рН < 1,2 – гиперацидное состояние. Уровень кислотности среды в пищеводе принимали за норму при показателе рН > 4.

Состояние коллагена и протеогликанов слизистой оболочки и подслизистой основы исследовали с помощью определения концентрации гликозаминогликанов (ГАГ), пептидосвязанного гидроксипролина (ПСГОП), свободного гидроксипролина (СГОП), активности  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке. Исследование проводилось на кафедре биохимии и лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «ИГМА». Производили забор желудочного сока («тощачковая» порция забиралась одноразовым зондом фирмы Arxmed

объемом 10 мл в пробирки) в первые три дня с момента поступления детей в гастроэнтерологическое отделение.

Фракции гидроксипролина исследовались по методике П.Н. Шараева (1981, 2009). В работе использовались биохимические анализаторы: FP-901 Labsystems и humalyser 2000 Huma. Активность  $\alpha$ -маннозидазы (КФ 3.2.1.24) определялись по количеству свободного 4-нитрофенола, освобождающегося при ферментативном расщиплении субстрата р-нитрофенил- $\alpha$ -D-маннозы. Использовалась методика Anson в модификации Н.А. Юсиповой, П.Н. Шараева (2009).

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с использованием пакета программ Statistica 7.0 (StatSoftInc, США). При анализе применялись непараметрические методы. Частота качественных признаков в группах сравнивалась с использованием критерия  $\chi^2$ . Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ Спирмена применялся для определения наличия связи между признаками. Использовалась бинарная логистическая регрессия. Для оценки качества модели логистической регрессии применялся ROC-анализ путем построения ROC-кривых (Receiver Operator Characteristic). На осях откладывалась чувствительность (Sensitivity) и специфичность (Specificity). Для интерпретации использовался показатель AUC (Area Under Curve) – площадь под кривой. По показателю AUC определялось качество модели: 0,9–1,0 – отличное; 0,8–0,9 – очень хорошее; 0,7–0,8 – хорошее; 0,6–0,7 – среднее; 0,5–0,6 – неудовлетворительное.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Типичные жалобы на изжогу предъявляли 27 (71 %) детей в возрасте 13–17 лет, которая большинство (20 детей) беспокоила 2–3 раза в неделю, отмечали изжогу еже-

дневно 7 пациентов. 15 (63 %) детей в возрасте 9–12 лет отмечали неприятные ощущения в глотке или за грудиной, периодически предъявляли жалобы на отрыжку, тошноту, усиливающуюся после приема пищи. Многие пациенты 9–12 лет не понимали термин «изжога», вследствие этого не могли описать свои жалобы.

Различная степень поражения слизистой оболочки пищевода диагностирована у всех детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. В возрасте 9–12 лет I степень эзофагита выявлена у 20 детей (32 %), II степень – у 4 (6,5 %). У пациентов 13–17 лет I степень эзофагита обнаружена у 16 детей (26 %), II – у 20 (32 %), III – у 2 (3,2 %).

Всем была проведена эзофагогастро-дуоденоскопия с пристеночной эндоскопической рН-метрией.

Показатели различных отделов верхнего отдела пищеварительного тракта пациентов представлены табл. 1.

Результаты исследования выявили наличие гиперацидного состояния в пищеводе, теле желудка, «озерце» желудка. У 33 (39,8 %) человек определялся высококислый уровень рН в пищеводе ( $pH < 2$ ); у 40 (48,2 %) уро-

вень рН соответствовал кислому значению – от 2,1 до 2,9; у 10 (12 %) кислотность в пищеводе имела слабокислые значения – от 3,0 до 6,0. Установлено, что в группе контроля значительно чаще выявлялась слабокислая среда – у 42 (54,5 %) человек ( $\chi^2 = 10,3$ ;  $p = 0,001$ ), у 22 (28,6 %) ( $\chi^2 = 10,3$ ;  $p = 0,001$ ) – кислая, у 13 (16,8 %) ( $\chi^2 = 12,3$ ;  $p = 0,0003$ ) детей – высококислая среда.

Результаты корреляционного анализа показателей кислотности верхних отделов пищеварительного тракта представлены в табл. 2. Анализ полученных данных показал: определяется прямая положительная зависимость показателей кислотности всех исследуемых отделов желудка, также имеется корреляция между показателями кислотности в различных отделах самого желудка («озерце», своде, задней стенка тела желудка).

На основании полученных данных можно сделать вывод, что при ГЭРБ в детском возрасте активизируется распад коллагена слизистой оболочки гастроэзофагеальной зоны, в связи с этим выявляются высокие показатели уровня ГАГ, СГОП, ПСГОП  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке (табл. 3).

Таблица 1

## Показатели рН в различных отделах верхнего отдела пищеварительного тракта

Отдел	Группа		<i>p</i>
	основная, <i>n</i> = 83	контрольная, <i>n</i> = 77	
Дистальный отдел пищевода	2,04 ± 0,1	3,015 ± 0,15	0,0022
«Озерце» желудка	1,48 ± 0,056	1,82 ± 0,12	0,0052
Свод желудка	1,41 ± 0,062	1,72 ± 0,12	0,032
Тело желудка задняя стенка	1,23 ± 0,05	1,56 ± 0,12	0,038
Тело желудка передняя стенка	1,12 ± 0,062	1,42 ± 0,11	0,038
Антральный отдел желудка	2,8 ± 0,094	3,07 ± 0,12	0,062
Луковица двенадцатиперстной кишки, передняя стенка	5,75 ± 0,077	5,85 ± 0,085	0,067

Примечание: *n* – количество детей, *p* – достоверность различий по отношению к показателям пациентов контрольной группы.

Таблица 2

### Корреляционный анализ Спирмена показателей кислотности верхнего отдела пищеварительного тракта детей основной группы

Отдел	Пищевод	«Озерцо» желудка	Свод желудка	Тело желудка задняя стенка	Тело желудка передняя стенка	Антральный отдел	Луковица ДПК
Пищевод	1,0000	0,554324	0,363590	0,478665	0,394826	0,248037	0,399207
«Озерцо» желудка	0,554324	1,0000	0,608983	0,748905	0,652745	0,381603	0,16858
Свод желудка	0,363590	0,608983	1,0000	0,624118	0,526753	0,288324	0,234391
Тело желудка задняя стенка	0,478665	0,748905	0,624118	1,0000	0,815286	0,360185	0,183940
Тело желудка передняя стенка	0,394826	0,652745	0,526753	0,815286	1,0000	0,192250	0,093868
Антральный отдел	0,248037	0,381603	0,288324	0,360185	0,192250	1,0000	0,425542
Луковица	0,399207	0,16858	0,234391	0,183940	0,093868	0,425542	1,0000

Примечание: отмечены красным цветом корреляции, значимые при  $p < 0,05000$ .

Таблица 3

### Показатели метаболитов коллагена и протеогликанов у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в желудочном соке

Показатель	Основная группа, $n = 62$	Контрольная группа, $n = 32$	$p$
СГОП, мкм / л	29,6 ± 3,2	20,2 ± 2,4	0,032
ПСГОП, мкм / л	25,5 ± 2,1	16,3 ± 1,8	0,0042
ГАГ, мкмоль/л	73,8 ± 4,5	31,9 ± 2,8	0,0016
$\alpha$ -маннозидаза, мкмоль/л/ч	82,6 ± 5,2	38,1 ± 3,4	0,0014

Примечание:  $n$  – количество детей,  $p$  – достоверность изменений по отношению к контрольной группе.

Таким образом, у детей с ГЭРБ нарушена структурная целостность соединительной ткани пищевода желудка. Высокие концентрации фермента  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке, способствующих распаду ГАГ, свидетельствуют о наличии выраженной деструктуризации соединительной ткани (индекс корреляции Спирмена 0,82 при  $p < 0,05$ ).

На структуру слизистой оболочки подслизистой основы пищевода желудка влияет кислотность среды. Методом ROC-анализа показана зависимость между уровнем кис-

лотности пищевода и уровнем ГАГ, СГОП в желудочном соке (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила 0,86, что определяет качество модели как очень хорошее.

Также ROC-анализ показал достаточную зависимость между уровнем кислотности пищевода и уровнем СГОП в желудочном соке у детей с ГЭРБ (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой составила 0,72, что определяет качество модели как хорошее.

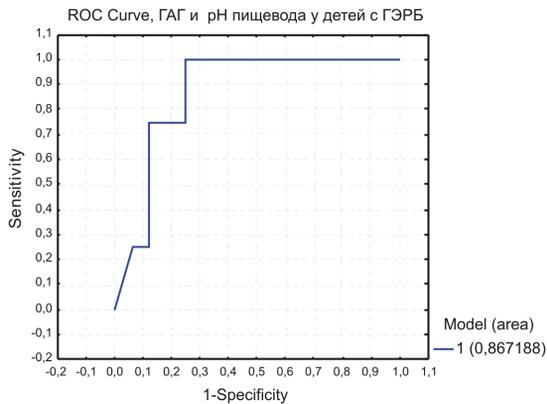


Рис. 1. ROC-кривая взаимосвязи концентрации ГАГ в желудочном соке и pH пищевода у детей с ГЭРБ

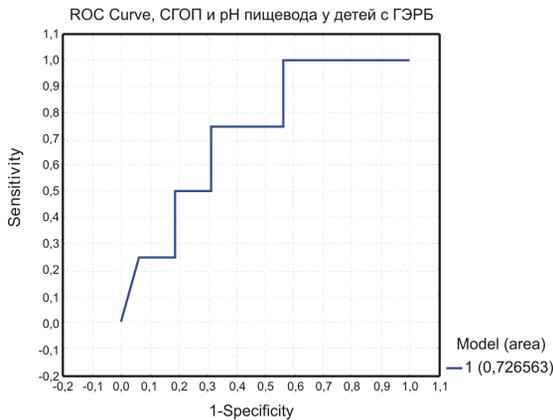


Рис. 2. ROC-кривая взаимосвязи концентрации СГОП в желудочном соке и pH пищевода у детей с ГЭРБ

ROC-кривая взаимосвязи показателей уровня ПСГОП,  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке и pH пищевода определили качество модели как среднее.

### Выводы

Деградация коллагена слизистой оболочки подслизистой основы пищевода желудка происходит вследствие нарушения динамического равновесия агрессивно-протективных факторов. Показано, что при

ГЭРБ у детей гликозаминогликаны, пептидо-связанный гидроксипролин, свободный гидроксипролин, составляющие компоненты соединительной ткани, накапливаются в желудочном соке. Повреждающее действие, способствующее распаду соединительной ткани, оказывает высокий уровень кислотности среды желудка и пищевода. Повышенную концентрацию фермента  $\alpha$ -маннозидазы в желудочном соке можно рассматривать как патогенетическое звено развития ГЭРБ, которое указывает на глубину повреждения слизистой оболочки и подслизистой основы.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК / REFERENCES

1. Видершайн Г.Я. Биохимические основы гликозидов. М: Медицина 1980 / *Wider-shain G.Ya.* Biochemical basis of glycosides. Moscow: Medicine 1980 (in Russian).
2. Василенко В.Х. Язвенная болезнь. М.: Медицина 1987 / *Vasilenko V.Kh.* Peptic ulcer disease. Moscow: Medicine 1987 (in Russian).
3. *Wadstorm T.* Biochemical aspects of *Helicobacter pylori* colonization the human gastric mucosa. *Alimentari Pharmacology Therapy* 1996; 10 (1): 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 / *Vakhrushev Ya.M., Trusov V.V., Ugolev A.M.* Specific dynamic effects of food and hormonal changes in humans. *Human Physiology* 1984; 10 (3): 445–448 (in Russian).
6. Вольхина И.В., Шараев П.Н. Обмен сиалосодержащих соединений в слизистой оболочке желудка и тонкой кишки при

иммобилизационном стрессе. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. М. 1994; 9: 268–269 / *Volkhina I.V., Sharaev P.N.* Metabolism of sialocontaining compounds in the mucous membrane of the stomach and small intestine under immobilization stress. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. Moscow 1994; 9: 268–269 (in Russian).

7. *Ristic N., Teravcevic D.T. Milovanovic* The significance of different methods for detection of gastroesophageal reflux in children. *MedPodml* 2018; 69 (1): 1–8. DOI: 10.5937/mp69-1622

8. *Yucel O.* Interactions between Helicobacter pylori and gastroesophageal reflux disease *Esophagus* 2019; 16: 52–62. DOI: 10.1007/s10388-018-0637-5

9. *Richter J.E., Rubenstei J.H.* Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology* 2018; 154 (2): 267–276. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.07.045.

10. *Rybak A., Pesce M., Thapar N., Borrelli O.* Gastro-Esophageal Reflux in Children. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18, 1671. DOI: 10.3390/ijms18081671

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Вклад авторов** равноценен.

Поступила: 13.03.2024

Одобрена: 19.06.2024

Принята к публикации: 21.06.2024

Просьба ссылаться на эту статью в русскоязычных источниках следующим образом: Буторина, Н.В. Некоторые патогенетические взаимосвязи при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей / Н.В. Буторина, М.Н. Репецкая, Я.М. Вахрушев // Пермский медицинский журнал. – 2024. – Т. 41, № 4. – С. 23–29. DOI: 10.17816/pmj41423-29

Please cite this article in English as: Butorina N.V., Repetskaya M.N., Vakhrushev Ya.M. Some pathogenetic relationships in gastroesophageal reflux disease in children. *Perm Medical Journal*, 2024, vol. 41, no. 4, pp. 23–29. DOI: 10.17816/pmj41423-29