



УДК 616.33-002+615.373+616-08



СТЕПАНОВ Ю.М.,

МОСИЙЧУК Л.Н.,

КОВАЛЕНКО А.Н.¹

ГУ «Институт гастроэнтерологии НАМН Украины», г. Днепрпетровск

¹ГУ «Дорожная больница» государственного предприятия «Одесская железная дорога»

СОДЕРЖАНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО ГАСТРИНА У ПАЦИЕНТОВ С РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ

Резюме. В статье представлены результаты исследования уровня базального гастринина и его взаимосвязей при хроническом рефлюкс-гастрите. Установлено, что у 100 % больных уровень гастринина был повышен. Он напрямую зависит от концентрации желчных кислот в желудочном соке, наличия *H.pylori*-инфекции, зашлачивания желудка. Таким образом, дуоденогастральный рефлюкс способствует развитию гипергастринемии, что может приводить к возникновению хронического гастрита.

Ключевые слова: хронический рефлюкс-гастрит, гастрин в сыворотке крови, желчные кислоты, рН желудка, *H.pylori*-инфекция.

Функционирование пищеварительной системы, взаимодействие таких процессов, как моторика, секреция и всасывание, регулируются сложной системой нервных и гуморальных механизмов. В свою очередь, огромную роль в гуморальной регуляции пищеварительных функций играют гастроинтестинальные гормоны. Эти вещества продуцируются эндокринными клетками слизистой оболочки желудка, двенадцатиперстной кишки, поджелудочной железы и представляют собой пептиды и амины, оказывающие регуляторное влияние на клетки-мишени.

Роль гастроинтестинальных гормонов в патогенезе заболеваний желудочно-кишечного тракта многогранна и окончательно не выяснена. Особенно актуальным является вопрос о состоянии динамического равновесия между гастроинтестинальными гормонами и возникновением нарушений во взаимосвязях между ними при патологии и после оперативных вмешательств на желудочно-кишечном тракте. Для патологии верхних отделов пищеварительной системы наиболее значимым является гормон гастрин, продуцируемый в G-клетках слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, а также островковых клетках поджелудочной железы. Существует гастрин в 3 основных формах — G-17 (little), G-34 (big) и G-14

(mini) (обозначаемых по числу аминокислотных остатков). В норме основное количество гастринина образуется в желудке [1, 2].

Главная функция гастринина — стимуляция выделения соляной кислоты париетальными клетками дна желудка. Связываясь с гастрининовыми рецепторами в желудке и активируя через аденилатциклазную систему синтез желудочного сока, он стимулирует секрецию соляной кислоты (HCl), пепсиногена, бикарбонатов и слизи в слизистой желудка. Схематично роль гастринина в процессе кислотообразования представлена на рис. 1.

Гастрин увеличивает продукцию простагландина E в слизистой желудка, что приводит к местному расширению сосудов, усилению кровоснабжения, физиологическому отеку слизистой желудка и к миграции лейкоцитов в слизистую. Лейкоциты принимают участие в процессах пищеварения, секретирова различные ферменты и производя фагоцитоз.

Гастрин тормозит опорожнение желудка, что обеспечивает достаточную для переваривания пищи длитель-

© Степанов Ю.М., Мосийчук Л.Н., Коваленко А.Н., 2014

© «Гастроэнтерология», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

ность воздействия соляной кислоты и пепсина на пищевой комок.

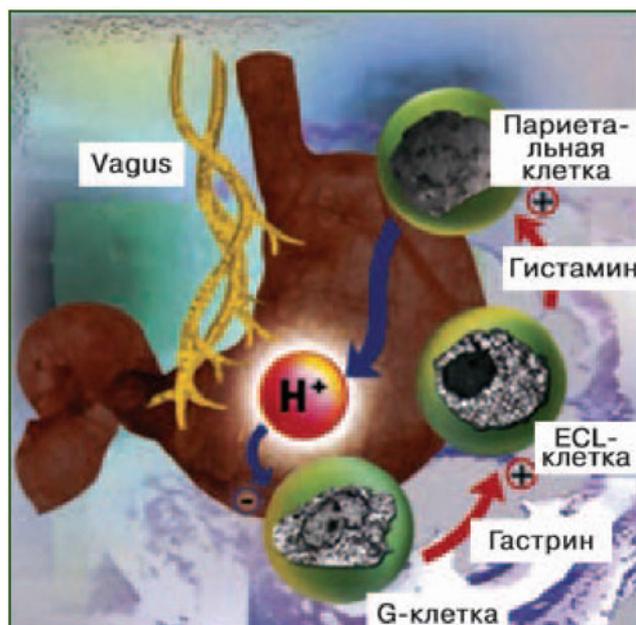
Рецепторы к гастрину имеются и в тонкой кишке и поджелудочной железе. Гастрин увеличивает секрецию секретина, холецистокинина, соматостатина и ряда других гормонально-активных кишечных и панкреатических пептидов, а также секрецию кишечных и панкреатических ферментов. Тем самым гастрин создает условия для осуществления следующей, кишечной фазы пищеварения.

Гипергастринемия может выявляться при нарушениях секреции кислоты в желудке, когда уровень гормона адекватно повышен, например при пернициозной анемии, хроническом атрофическом гастрите, раке желудка, а также при стенозе привратника, ваготомии без резекции желудка, у части пациентов с обычной язвенной болезнью [3].

Гиперплазия и гиперфункция гастринпродуцирующих glandulocitov (G-клеток) могут отягощать течение и прогноз заболевания, в частности быть причиной упорного рецидивирования дуоденальных язв [4].

Малоизученным и спорным является вопрос о состоянии гастринпродуцирующей системы желудка при различных формах хронического гастрита, в частности в условиях Нр-инфицирования или повреждающего действия желчного рефлюктата. В развитии рефлюкс-гастрита (РГ), обусловленного дуоденогастральным рефлюксом (ДГР), основными механизмами являются антродуоденальная дисмоторика и нарушение естественного антирефлюксного барьера. Результатом негативного воздействия желчи и панкреатического секрета являются дистрофические и некробиотические изменения желудочного эпителия с последующим нарастанием атрофических изменений, прогрессированием и искажением процессов пролиферации, развитием дисплазии, увеличивающей риск малигнизации [5, 6]. По данным ряда авторов, заброс желчи при ДГР может вызывать увеличение количества и повышение функциональной активности G-клеток, стимулируя выделение гастрина, однако этот вопрос окончательно не изучен. В ряде работ установлено, что возбуждение гастринных рецепторов сопровождается слабым прямым влиянием на секрецию HCl. Однако гипергастринемия не всегда связана с гиперсекрецией HCl, поэтому роль гастринных рецепторов париетальных клеток в кислотообразовании также дискутируется. В то же время активизация гастрином соответствующих рецепторов оказывает трофическое влияние на париетальные клетки, увеличивая их массу и скорость созревания. Значительный рост числа париетальных клеток в случае гастринной стимуляции — сложный процесс, возникающий, по некоторым данным, через 3–9 лет после появления первых симптомов болезни [1, 5]. Гипергастринемия, таким образом, связана с гиперпролиферацией ECL- и париетальных клеток, но вопрос о возможности дальнейшей прогрессии в дисплазию и карциноид дискутируется [7, 8].

С другой стороны, увеличение синтеза гастрина G-клетками может происходить вследствие инфицирования *H.pylori*. Это происходит из-за того, что аммиак, образующийся под действием уреазы *H.pylori*, повышает рН слизистой оболочки желудка. Предполагается, что по-



Примечание. ECL-клетка — энтерохромаффиноподобная клетка.

Рисунок 1 — Роль гастрина в регуляции желудочной секреции (по Modlin I.M., Sachs G., 2000)

стоянное образование аммиака в процессе жизнедеятельности *H.pylori* обуславливает непрерывное защелачивание антрального отдела желудка, нарушает ингибиторный механизм секреции гастрина и повышает уровень соляной кислоты, что приводит к гиперпродукции гастрина и гипергастринемии. Воспаление слизистой при *H.pylori*-инфекции также вызывает стимуляцию секреции гастрина [5, 9].

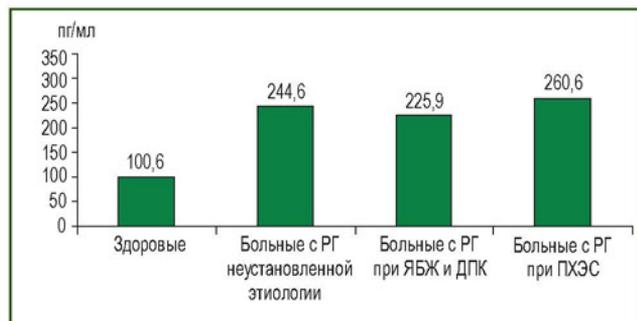
Таким образом, поскольку сегодня нет единого мнения относительно роли гастрина в механизмах регуляции пищеварения во всех аспектах данной проблемы, изучение состояния гастринпродуцирующей системы желудка в условиях воздействия различных факторов является актуальной задачей гастроэнтерологии.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между уровнем гастрина, желчных кислот, уровнем кислотности желудочного сока и наличием *H.pylori* в желудке у пациентов с рефлюкс-гастритом.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 60 больных с РГ в возрасте от 19 до 79 лет, в среднем (49,4 ± 1,8) года. Среди них женщин было 46 (76,7%), мужчин — 14 (23,3%). Для оценки лабораторных данных проведены аналогичные исследования у 20 здоровых лиц в возрасте от 19 до 59 лет.

Эндоскопические исследования выполняли по общепринятой методике с помощью гастродуоденоскопа Olympus XR-20. Для стандартизации результатов эндоскопического исследования использовали минимальную стандартную терминологию в эндоскопии пищеварительной системы, которая рекомендована для использования Всемирной организацией эндоскопии пищеварительной системы [10].



Примечания: ЯБЖ и ДПК — язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; ПХЭС — постхолецистэктомический синдром.
Рисунок 2 — Содержание гастрин в сыворотке крови больных с РГ и здоровых лиц

Верификацию диагноза РГ проводили на основании исследования биоптатов, полученных во время ЭГДС, которые были обработаны по методике Л.И. Аруина. *H. pylori* определяли с помощью цитологического, ¹³С-дыхательного уреазного (инфракрасный анализатор IRIS) и быстрого уреазного тестов непосредственно в эндоскопическом кабинете. Пациентов считали *H. pylori*-инфицированными, если результаты не менее двух методов были положительными. Исследование секреторной функции желудка выполняли с помощью экспресс-рН-метрии. Результаты оценивали по методике В.М. Чернобрового [11].

Для оценки степени ДГР исследовался уровень желчных кислот в желудочном соке. Использована биохимическая методика [12], в основе которой лежит взаимодействие желчных кислот с хлорным железом в смеси с уксусной и серной кислотами.

У всех больных натощак утром исследовали межпищеварительный (базальный) уровень гастрин в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов исследований осуществлялась методами вариационной статистики с использованием стандартного пакета прикладных программ SPSS 13.0 [13]. Сравнение средних значений осуществляли с помощью параметрических методов (t-критерия Стьюдента) при нормальном распределении данных признаков, в остальных случаях использовали непараметрический метод (U-критерий Манна — Уитни). Разница считалась достоверной, если достигнутый уровень значимости (p) был ниже 0,05. Корреляционный анализ выполняли по Пирсону и Спирмену (в зависимости от того, по каким шкалам оценивали данные).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют, что у большинства больных с РГ (96,7 %) наблюдалось повышение уровня гастрин до (245,6 ± 15,5) пг/мл. В то же время, по данным литературы, при хроническом гастрите рефлюксной этиологии может наблюдаться нормальное и пониженное выделение гастрин [1, 12].

Так как ДГР имел разное происхождение, то сначала оценивали содержание сывороточного гастрин в зависимости от фонового диагноза (рис. 2).

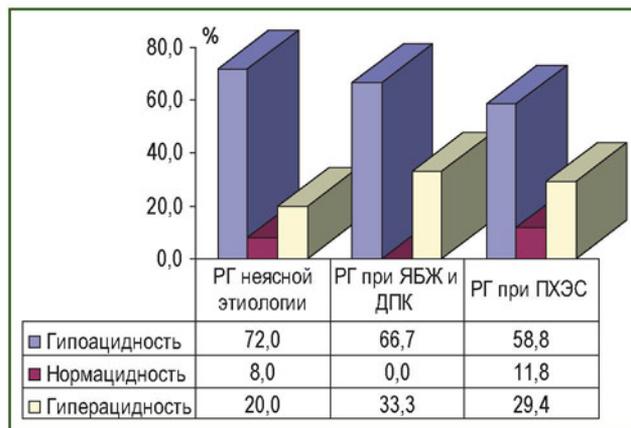


Рисунок 3 — Распределение больных с РГ по данным рН-грамм

Как видно из рис. 2, в группе больных с РГ неустановленной этиологии в среднем наблюдалась гипергастринемия на уровне (244,6 ± 23,8) пг/мл. Содержание гастрин было повышено у всех 17 больных и колебалось в пределах от 125,2 до 477,0 пг/мл. Обследование больных с РГ при ЯБЖ и ДПК показало, что среднее содержание гастрин в сыворотке крови зафиксировано на уровне (225,9 ± 20,9) пг/мл, что также свидетельствует о его гиперпродукции. Из них у 1 больного (5,6 %) уровень был в пределах нормы, тогда как у 17 из 18 (94,4 %) он был повышен и колебался в пределах от 128,7 до 389,2 пг/мл. У больных с РГ при ПХЭС уровень гастрин в сыворотке крови достоверно превышал средний показатель нормы — (100,6 ± 2,9) пг/мл — в 2,5 раза и составил (260,6 ± 30,3) пг/мл. Также только у 1 больного уровень был в пределах нормы, тогда как у 24 из 25 (96,0 %) — повышен в пределах от 124,5 до 646,0 пг/мл.

Не выявлено достоверной разницы между группами больных с РГ по среднему уровню гастрин (p > 0,05). Это позволяет предположить, что этиология рефлюкса не влияет на продукцию гастрин у данной категории пациентов.

Проведенный литературный анализ факторов, влияющих на продукцию гастрин и его взаимосвязь с ДГР у обследованных больных, показал, что наиболее значимо на продукцию гастрин воздействует рН желудка (защелачивание способствует ингибированию секреции гастрин, защелачивание — повышению секреции гастрин) [6, 12].

В связи с этим нами проведено сопоставление уровня рН антрального отдела желудка с данными рН-метрии и концентрацией гастрин.

Данные рН-метрии у больных с РГ представлены на рис. 3.

Анализ показателей рН-метрии по минимальному значению продемонстрировал, что во всех группах у половины больных наблюдались проявления гипоацидности в желудке, что может объясняться опшелачивающим действием дуоденального рефлюктата. При этом у части больных наблюдались нормаацидность (6,7 %) и гиперацидность (26,7 %), которая была более выражена у больных с РГ при ЯБЖ и ДПК (33,3 %).

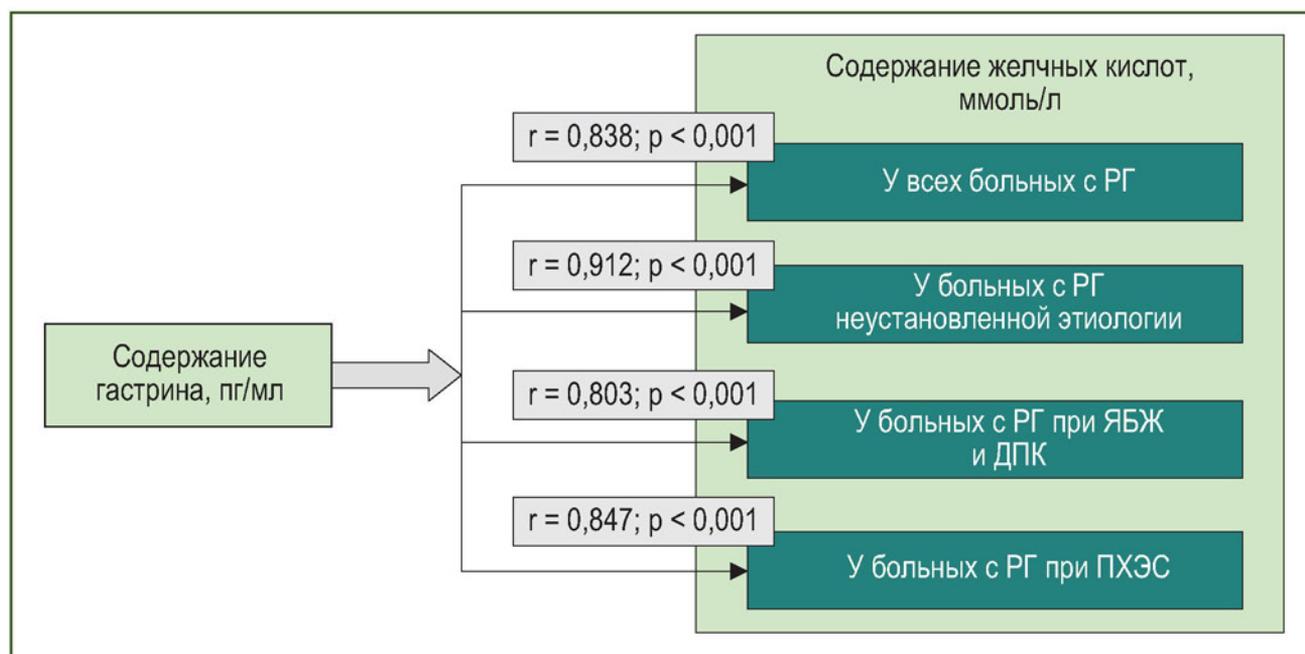


Рисунок 4 — Корреляционные взаимосвязи между уровнем гастрина и содержанием ЖК в рефлюктате у больных с РГ

Средний уровень рН у больных составил $4,77 \pm 0,22$, что свидетельствовало об ощелачивании желудка и соответствовало диагнозу ДГР.

Результаты сравнения рН антрального отдела желудка и концентрации гастрина показали, что между ними наблюдалась четкая взаимозависимость — коэффициент корреляции составил 0,468 ($p < 0,001$).

Учитывая литературные данные о связи гастрина и рН в антральном отделе, выявленную нами прямую достоверную, но достаточно невысокую связь между этими показателями, проведено изучение других факторов, влияющих на уровень гастрина, таких как наличие *H.pylori*-инфекции, степень выраженности ДГР, возраст больного.

Поскольку основным биохимическим показателем ДГР являются желчные кислоты, то сравнивали их уровень с концентрацией гастрина.

Анализ уровня гастрина в зависимости от степени интенсивности ДГР выявил, что у больных с I–II степенью ДГР (уровень желчных кислот 1,0–1,7 ммоль/л) содержание гастрина в среднем повышалось до $(240,2 \pm 13,3)$ пг/мл, тогда как у больных с III–IV степенью (уровень желчных кислот 1,8–2,0 ммоль/л и более) — до $(461,5 \pm 48,5)$ пг/мл. У здоровых этот показатель составил $(100,6 \pm 2,9)$ пг/мл.

Следовательно, продукция гастрина существенно зависит от выраженности ДГР.

Взаимосвязь продукции гастрина и содержания желчных кислот в желудке подтвердил и корреляционный анализ (рис. 4).

Установлено, что высокая прямая корреляционная связь между содержанием гастрина и желчных кислот в рефлюктате наблюдалась как при РГ вообще (0,838), так и при распределении по группам, что может свидетельствовать о непосредственной стимуляции желчными кислотами G-клеток антрального отдела желудка.

В то же время уровни гастрина и желчных кислот не зависели от возраста больных ($r = 0,085$ и $r = -0,055$; $p > 0,05$ соответственно), что противоречит литературным данным [3].

На следующем этапе анализа сравнивали уровень гастрина с наличием *H.pylori*-инфекции у больных. Частота выявления *H.pylori* по результатам быстрого уреазного теста у этих больных составила 68,3 %. Показатели сывороточного гастрина у *H.pylori*-позитивных и *H.pylori*-негативных пациентов, а также у условно-здоровых лиц приведены в табл. 1.

Таблица 1 — Уровень сывороточного гастрина у больных с РГ различной этиологии и условно-здоровых лиц в зависимости от наличия *H.pylori*-инфекции, пг/мл

Группа	<i>H.pylori</i> -позитивные пациенты	<i>H.pylori</i> -негативные пациенты
Условно-здоровые	$100,6 \pm 2,9$	$100,6 \pm 2,9$
Все больные с РГ	$285,7 \pm 19,0^*, ***$	$159,3 \pm 12,4^{**}$
Больные с РГ неустановленной этиологии	$280,4 \pm 27,4^*, ***$	$158,8 \pm 12,8^{**}$
Больные с РГ при ЯБЖ и ДПК	$262,1 \pm 21,1^*, ***$	$131,9 \pm 12,6^{**}$
Больные с РГ при ПХЭС	$308,9 \pm 41,2^*, ***$	$174,7 \pm 23,7^{**}$

Примечания: * — $p < 0,001$ — достоверная разница по сравнению с *H.pylori*-негативными пациентами; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверная разница по сравнению с условно-здоровыми.

Как у *H.pylori*-позитивных, так и *H.pylori*-негативных больных с РГ уровень гастрина в среднем был повышен в отличие от здоровых ($p < 0,001$). В то же время у больных, инфицированных *H.pylori*, уровень гастрина был выше в 1,8 раза ($(285,7 \pm 19,0)$ пг/мл), чем у больных без установленной *H.pylori*-инфекции ($(159,26 \pm 12,41)$ пг/мл). Это соответствует данным о стимулирующем влиянии *H.pylori* на G-клетки.

Как видно из табл. 1, в группах наблюдалась аналогичная картина. При этом существенной разницы между группами также не выявлено.

Для сравнения степени влияния различных факторов проведена корреляция между наличием *H.pylori*-инфекции и содержанием гастрина. Бисериальный коэффициент корреляции составил 0,697, что указывает на значимое влияние *H.pylori* на уровень гастрина.

При ранжировании степени влияния исследуемых факторов на продукцию гастрина установлено, что первое место принадлежит содержанию желчных кислот в рефлюктате ($r = 0,838$; $p < 0,05$), второе — *H.pylori*-инфекции ($r = 0,697$; $p < 0,05$), третье — уровню pH желудка ($r = 0,468$; $p < 0,05$). Последний факт может быть связан с тем, что pH в антральном отделе желудка является комбинированным суммарным показателем, на который влияет как кислотообразующая функция желудка, так и защелачивающая.

Для выбора тактики лечения больных с РГ чрезвычайно важным является факт стимулирования продукции гастрина прямым действием дуоденального рефлюктата, что свидетельствует также о самостоятельности патологического процесса при РГ.

Выводы

1. У подавляющего числа больных с РГ наблюдалось повышение содержания гастрина в сыворотке крови более чем в 2 раза.

2. Продукция гастрина напрямую зависит от таких факторов, как уровень желчных кислот в желудке ($r = 0,838$; $p < 0,05$), наличие *H.pylori*-инфекции ($r = 0,697$; $p < 0,05$) и ощелачивание желудка ($r = 0,468$, $p < 0,05$).

3. Синтез гастрина и содержание желчных кислот не зависели от возраста больных.

Список литературы

1. Dockray G.J. *Clinical endocrinology and metabolism. Gastrin* // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 18, № 4. — P. 555-568.
2. Orlando L.A. *Chronic hypergastrinemia causes and consequences* / L.A. Orlando, L. Lenard, R.C. Priando // *Dig. Dis. Sci.* — 2007 — Vol. 42, № 9 — P. 1031-1039.
3. *Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin* / V. Zavros, G. Reider, A. Ferguson [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2002. — № 282. — P. 175-183.
4. Гайдар Ю.А. Гастринпродуцирующая система желудка при язвенной болезни ДПК, ассоциированной с *H.p.*, до и после ваготомии / Ю.А. Гайдар, Е.В. Степанова, Д.В. Еркович // *Гастроэнтерология: Міжвід. зб.* — Вип. 35. — Дніпропетровськ, 2004. — С. 71-77.
5. Icatlo F.C. *Acid-dependent adherence of Helicobacter pylori urease to diverse polysaccharides* / F.C. Icatlo, H. Goshima, N. Kimura // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 358-367.
6. *Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis* / S.I. Chen, J.Z. Mo, Z.J. Cao [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 11, № 18. — P. 2834-2837.
7. Аруин Л.И. *Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника* / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. — М.: Трида-Х, 1998. — 496 с.
8. Thun M.J. *Inflammation and cancer: an epidemiological perspective* / M.J. Thun, S.J. Henley, T. Cansler // *Novartis Found Symp.* — 2004. — № 256. — P. 6-21.
9. *Correlation between duodenogastric reflux and remnant gastritis after distal gastrectomy* / K. Fukuhara, H. Osugi, N. Takada [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2004. — Vol. 51, № 58. — P. 1241-1244.
10. *Минимальная стандартная терминология в эндоскопии пищеварительной системы: Пособие для врачей* / Е.Д. Федоров, С.Ю. Орлов, П.Л. Чернякевич [и др.]. — М.: ЗАО Интел-Синтез, 2001. — 80 с.
11. *Внутрішньопорожнинна рН-метрія шлунково-кишкового тракту: Практичне керівництво / Підгот. В.М. Чорнобровий [та ін.].* — Вінниця, 1999. — 27 с.
12. Минушкин А.Н. *Хронический гастрит* // *Лечащий врач.* — 2003. — № 5. — С. 17-21.
13. Петри А. *Наглядная статистика в медицине* / А. Петри, К. Сэбин. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 143 с.

Получено 03.04.14 ■

Степанов Ю.М., Мосійчук Л.М., Коваленко О.М.¹
ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»,
м. Дніпропетровськ

¹ДЗ «Дорожня лікарня» державного підприємства «Одеська залізниця»

Stepanov Yu.M., Mosiychuk L.N., Kovalenko A.N.¹
State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk
¹State Institution «Railway Hospital» of State Enterprise «Odessa Railway», Odessa, Ukraine

УМІСТ СИРОВАТКОВОГО ГАСТРИНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ РЕФЛЮКС-ГАСТРИТОМ

Резюме. У статті наведені результати досліджень рівня базального гастрина та його взаємозв'язків при хронічному рефлюкс-гастриті. Установлено, що в 100 % пацієнтів рівень гастрина був підвищеним. Він напряму залежав від концентрації жовчних кислот в шлунковому соці, наявності *H.pylori*-інфекції, залуження шлунка. Таким чином, дуоденогастральний рефлюкс сприяє розвитку гіпергастринемії, що може призвести до виникнення хронічного гастриту.

Ключові слова: хронічний рефлюкс-гастрит, гастрин у сироватці крові, жовчні кислоти, pH шлунка, *H.pylori*-інфекція.

SERUM GASTRIN LEVELS IN PATIENTS WITH REFLUX GASTRITIS

Summary. The article presents the results of investigation of basal gastrin serum level and its relationships at chronic reflux gastritis. It has been established that gastrin level was increased in 100 % of patients. It was directly dependent on the biliary acid concentration in gastric acid, *H.pylori*-infection, stomach alkalization. Thus, duodenogastric reflux causes hypergastrinemia that can result in chronic gastritis development.

Key words: chronic reflux gastritis, gastrin in blood serum, bile acids, gastric pH, *H.pylori*-infection.