



Ю.М. Степанов, О.П. Самотуга

Дніпропетровська державна медична академія
Черкаська обласна лікарня

Гастрин у сироватці крові хворих на хронічний рефлюкс-гастрит

Ключові слова

Хронічний рефлюкс-гастрит, гастрин у сироватці крові, жовчні кислоти, рН шлунка, *H. pylori*-інфекція.

Серед різних форм хронічного гастриту (ХГ) особливу увагу надають рефлюкс-гастриту, в основі розвитку якого лежить тривалий закид дуоденального вмісту в антральний відділ шлунка [2, 3, 5, 7]. Більшість авторів поділяють дуоденогастральний рефлюкс (ДГР) на фізіологічний та патологічний, хоча дехто заперечує існування фізіологічного ДГР [1, 6, 14, 16, 18]. Вважають, що головними травмованими чинниками при ДГР є окремі компоненти жовчі, особливо жовчні кислоти [7, 9, 13, 19, 20].

За літературними даними, при ДГР закид жовчі можуть стимулювати виділення гастрину та збільшення кількості гастринопродуруючих клітин у ділянці антрума. Вважають, що гастрин зумовлює вивільнення гістаміну ECL-клітинами і є найсильнішим стимулятором секреції соляної кислоти, проте встановлено, що збудження гастринових рецепторів супроводжується слабким прямим впливом на секрецію HCl. Однак гіпергастринемія не завжди пов'язана з гіперсекрецією HCl, тому що, наприклад, при атрофічному гастриті зменшується кількість секретопродуруючих клітин [12, 21]. Тому остаточно роль гастринових рецепторів парієтальних клітин в кислототворенні не встановлено. Водночас активізація гастрином відповідних рецепторів чинить трофічний вплив на парієтальні клітини, збільшуючи їхню масу і швидкість дозрівання. Значне зростання кількості парієтальних клітин у разі гастринової стимуляції — складний процес і виникає, за даними літератури, через 3–9 років після появи перших симптомів хвороби [10, 12, 21]. Гіпергастринемія таким чином пов'язана з гіперпроліферацією ECL-клітин та парієтальних клітин, але питан-

ня про можливість подальшої прогресії у дисплазію та карциноїд дискутується [1, 6, 8, 12, 19, 21].

З іншого боку, збільшення вивільнення гастрину антральним відділом шлунка може розвиватися внаслідок інфікування *H. pylori* при хронічному РГ. Це відбувається так: аміак, утворений під впливом уреаз *H. pylori*, підвищує рН слизової оболонки шлунка. Припускається, що постійне утворення аміаку в процесі життєдіяльності *H. pylori* зумовлює безперервне залуження антрального відділу шлунка, порушує інгібіторний механізм секреції гастрину за підвищення рівня соляної кислоти, що призводить до гіперпродукції гастрину та гіпергастринемії. Також до стимуляції секреції гастрину призводить слизове запалення у разі *H. pylori*-інфікування. Соматостатин, що секретується D-клітинами антрального відділу шлунка, гальмує синтез та секрецію гастрину G-клітинами. Порушення продукції гастрину призводить до порушень функціонування гормонів сумісної дії. Наприклад, соматостатин, що інгібує парієтальні клітини та G-клітини, збільшується в разі гіпергастринемії. Але в дослідженнях за участю *H. pylori*-інфікованих осіб виявили не підвищення, а зниження концентрації антрального соматостатину [6, 11, 12, 15, 17, 21, 22].

Під дією різних гормонів може, очевидно, змінюватися перистальтика шлунка та дванадцятипалої кишки, яка посилюється під впливом таких гормонів, як холецистокінін і, особливо, гастрин, й пригнічується секретином, глюкагоном і соматостатином [10, 21]. Тому вивчення їхнього вмісту та взаємозв'язків з іншими можливими чинниками хронічного рефлюкс-гастриту є актуальним.

Мета дослідження — виявити взаємозв'язок між рівнем гастрину, жовчних кислот та наявністю *H. pylori* у шлунку хворих з ДГР і їхній вплив на морфологічні зміни у слизовій оболонці шлунка.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 60 хворих на ХРГ віком від 19 до 79 років, в середньому ($49,4 \pm 1,8$) року. Серед них жінок було 46 (76,7 %), чоловіків 14 (23,3 %). Також для оцінки лабораторних даних проведено аналогічні дослідження у 20 здорових осіб обох статей віком від 19 до 59 років.

Діагноз ХРГ встановлювали на підставі даних комплексного обстеження з застосуванням сучасних методів. Проведено докладну клінічну оцінку симптомів ХРГ та виконано загальноклінічні дослідження.

Усім хворим проведено езофагогастродуоденоскопію (гастрофіброскоп фірми Olympus XP-20) зі взяттям біоптатів, які оброблено за методикою Л.Й. Аруїна з подальшою бактеріоскопією та цитологічним дослідженням і визначенням *H. pylori*-інфекції. Їхні результати й були основними для підтвердження ХРГ. *H. pylori* визначали також за допомогою ^{13}C -дихального уреазного (інфрачервоний аналізатор IRIS) та швидкого уреазного тестів безпосередньо в ендоскопічному кабінеті.

Крім загальноклінічних методів, у хворих для підтвердження та оцінки ступеня ДГР досліджено рівень жовчних кислот у шлунковому соку. Використано біохімічну методику [4], в основі якої лежить взаємодія жовчних кислот з хлорним залізом у суміші з оцтовою та сірчаною кислотами (не уніфікована).

Також в усіх хворих натще зранку досліджували міжтравний (базальний) рівень гастрину в сироватці крові методом імуноферментного аналізу.

Результати досліджень оброблено методом варіаційної статистики та кореляційного аналізу з використанням електронних таблиць Excel. Вірогідність показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента, різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Результати досліджень свідчать, що у більшості хворих з РГ (96,7 %) спостерігалася підвищення рівня гастрину до ($245,6 \pm 15,5$) пг/мл. Оскільки ДГР мав різне походження, то спочатку оцінювали вміст сироваткового гастрину залежно від фонового діагнозу. Результати наведено на рисунку. Так, у групі хворих з РГ з неясною етіологією рефлюксу в середньому спостерігалася гіпергастринемія на рівні ($244,6 \pm 23,8$) пг/мл.

Вміст гастрину був підвищеним у всіх 17 хворих і коливався в межах від 125,2 до 477,0 пг/мл. Обстеження хворих з РГ при ВХШ та ДПК засвідчило, що середній вміст гастрину в сироватці крові зафіксований на рівні ($225,9 \pm 20,9$) пг/мл, що також свідчить про гіперпродукцію останнього. З них у 1 хворого (5,6 %) рівень був у межах норми, тоді як у 17 з 18 (94,4 %) був підвищеним і коливався в межах від 128,7 до 389,2 пг/мл. У хворих з РГ при ПХЕС рівень гастрину в сироватці крові вірогідно перевищував середній показник норми — ($100,6 \pm 2,9$) пг/мл — в 2,5 рази і становив ($260,6 \pm 30,3$) пг/мл. Також лише в 1 хворого рівень був у межах норми, тоді як у 24 з 25 (96,0 %) він був підвищеним, у межах від 124,5 до 646,0 пг/мл.

Вірогідної різниці між групами хворих за середнім рівнем гастрину не помічено ($p > 0,05$). Це вказує на те, що етіологія рефлюксу на продукцію гастрину у хворих з ХРГ не впливає.

Отже, можна зробити висновки, що у хворих з РГ спостерігається переважно патологічно високий рівень сироваткового гастрину. Тоді як, за даними літератури, при хронічному гастриті нерезфлюксової етіології може спостерігатися нормальне та знижене виділення гастрину [1, 12, 21].

Проведено аналіз чинників, які можуть впливати на продукцію гастрину та його взаємозв'язок з ДГР у цієї категорії хворих.

Оскільки найбільш однозначним на виділення гастрину є вплив рН-шлунка (закиснення сприяє інгібуванню секреції гастрину, залужнення — підвищенню секреції гастрину), то спочатку порівнювали рівень рН антрального відділу шлунка за даними рН-метрії та концентрацію гастрину [6, 12].

Під час рН-метрії хворих на ХРГ виявлено неоднорідність кислототворної функції в дослідних групах хворих (табл. 1).

Аналіз показників рН-метрії за мінімальним значенням засвідчив, що в усіх дослідних групах у понад половини хворих спостерігалися вияви

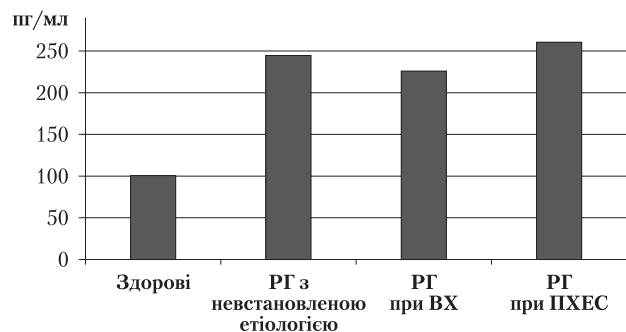


Рисунок. Вміст гастрину у сироватці крові хворих на хронічний рефлюкс-гастрит (різниця зі здоровими вірогідна для усіх хворих)

Таблиця 1. Розподіл хворих на ХРГ за даними рН-грам

Стан рН у шлунку	РГ при ПХЕС	РГ при ВХШ та ДПК	РГ з невстановленою етіологією рефлюксу
Гіпоацидність	18 (72 %)	12 (66,7 %)	10 (58,8 %)
Нормацидність	2 (8 %)	—	2 (11,8 %)
Гіперацидність	5 (20 %)	6 (33,3 %)	5 (29,4 %)
Разом	25 (100 %)	18 (100 %)	17 (100 %)

гіпоацидності у шлунку, що може пояснюватися олужнювальною дією дуоденального рефлюксату. Проте у частини хворих спостерігалися нормацидність (6,7 %) та гіперацидність (26,7 %). Гіперацидність була найвиразнішою в групі хворих на РГ при ВХШ та ДПК (33,3 %).

Середній рівень рН у хворих становив $4,77 \pm 0,22$, що свідчило про залужнення шлунка та відповідало діагнозу ДГР.

Результати порівняння рН антрального відділу шлунка та концентрації гастрину засвідчили, що між ними спостерігалася чітка взаємозалежність: коефіцієнт кореляції становив $0,468$ ($p < 0,001$). Отже, існує прямий вірогідний взаємозв'язок між продукцією гастрину та рівнем рН антрального відділу шлунка. Рівень гастрину підвищується в разі залужнення та знижується у разі закиснення шлунка в антральному відділі, що узгоджується з літературними даними. Проте коефіцієнт кореляції $0,468$ свідчить про середній ступінь їхнього взаємозв'язку, що водночас виявляє істотний вплив на виробництво гастрину якихось інших чинників.

З огляду на це вивчали залежність гастрину від таких чинників, як ступінь ДГР, характерний для даної категорії хворих, наявність *H. pylori*, ХГ, вік хворого, аби вилучити вплив віку, оскільки є дані про таку залежність [21].

Оскільки головним біохімічним показником жовчі та дуоденального рефлюксату є жовчні кислоти, то порівнювали їхні рівні з концентрацією гастрину.

Усіх хворих розподілено на тих, у кого I та II ступінь інтенсивності ДГР (рівень жовчних кис-

лот $1,0$ – $1,7$ ммоль/л), та тих, у кого III та IV ступені ($1,8$ – $2,0$ ммоль/л та більше). Згідно з таким розподілом вивчали рівень сироваткового гастрину в хворих з ХРГ. Аналіз окремо за групами не був доцільним через малу кількість пацієнтів у підгрупах та брак впливу етіології рефлюксу на рівень гастрину. Рівні гастрину значно відрізнялися залежно від ступеня ДГР. Так, у хворих з I–II ступенем ДГР вміст гастрину в середньому підвищувався до ($240,23 \pm 13,32$) пг/мл, тоді як у хворих з ДГР III–IV ступеня – до ($461,46 \pm 48,45$) пг/мл. У здорових цей показник становив ($100,6 \pm 2,9$) пг/мл.

Взаємозалежність продукції гастрину та вмісту жовчних кислот у шлунку підтвердив і кореляційний аналіз їхніх взаємозв'язків (табл. 2). Кореляція між вмістом гастрину та жовчних кислот у шлунку була дуже високою, що спостерігалось як при ХРГ загалом ($0,838$), так і при розподілі за групами за етіологією рефлюксу.

Водночас рівні гастрину та жовчних кислот не залежали від віку хворих.

Отже, можна стверджувати, що у хворих рівень жовчних кислот виразно впливав на вміст гастрину, що може свідчити про безпосередню стимуляцію жовчними кислотами G-клітин антрального відділу шлунка.

На наступному етапі аналізу порівнювали рівень гастрину з наявністю *H. pylori* інфекції у хворих. Частота виявлення *H. pylori* за результатами швидкого уреазного тесту в цих хворих становила $68,3$ %. Показники сироваткового гастрину у хворих *H. pylori*⁺ та *H. pylori*⁻, а також в умовно здорових осіб наведено в табл. 3.

Таблиця 2. Кореляційні взаємозв'язки між рівнями гастрину та ЖК у хворих з РГ

Показник	Жовчні кислоти				Вік
	РГ загалом	РГ з невстановленою етіологією рефлюксу	РГ при ВХШ та ДПК	РГ при ПХЕС	
Вміст гастрину, пг/мл	0,838*	0,912*	0,803*	0,847*	0,085
Вік хворих	-0,055	—	—	—	—

Примітка. * Вірогідність при $p < 0,001$.

Таблиця 3. Рівень сироваткового гастрину у хворих з РГ різної етіології залежно від наявності *H. pylori*-інфекції, пг/мл

Патологія	Пацієнти <i>H. pylori</i> (+)	Пацієнти <i>H. pylori</i> (-)
Здорові		100,6 ± 2,9**
РГ загалом	285,70 ± 19,0*	159,26 ± 12,41
РГ при не встановленій етіології рефлюксу	280,35 ± 27,39*	158,84 ± 12,78
РГ при ВХШ та ДК	262,09 ± 21,09*	131,92 ± 12,64
РГ при ПХЕС	308,90 ± 41,2*	174,69 ± 23,68

Примітка. * Різниця порівняно з пацієнтами *H. pylori*(-) вірогідна ($p < 0,001$).

** Різниця порівняно з показниками хворих усіх груп вірогідна ($p < 0,001$).

На відміну від здорових, у хворих з РГ у групі як *H. pylori*(+), так і *H. pylori*(-) рівень гастрину в середньому був підвищеним ($p < 0,001$). Водночас у хворих, інфікованих *H. pylori*, рівень гастрину був вищим (285,7 пг/мл ± 19,0 пг/мл) в 1,8 разу, ніж у хворих без встановленої *H. pylori*-інфекції (159,26 пг/мл ± 12,41 пг/мл). Це узгоджується з даними щодо стимулювання *H. pylori* вироблення гастрину.

Під час аналізу за групами залежно від діагнозу спостерігалася така сама картина. У хворих з *H. pylori*-інфекцією рівень гастрину був більшим, ніж у хворих без інфекції у всіх групах. Щодо впливу власне супутнього діагнозу різниці між групами *H. pylori*(+) та *H. pylori*(-) за не встановленої етіології рефлюксу, ВХ та ПХЕС не помічено ($p > 0,05$), тобто результати також не залежать від фонового захворювання.

Отже, персистенція *H. pylori* сприяє збільшенню продукції міжтравного гастрину G-клітинами антрального відділу шлунка.

Для порівняння ступеня впливу різних чинників проведено кореляцію між наявністю *H. pylori*-інфекції та вмістом гастрину. Бісеріальний коефіцієнт кореляції становив 0,697, що вказує на виразний вплив *H. pylori* на рівень гастрину.

Надалі, якщо порівняти ступінь впливу на продукцію гастрину таких чинників, як рН шлунка,

вміст жовчних кислот у шлунку, наявність *H. pylori*-інфекції, то виявляється, що найбільше впливає вміст жовчних кислот у шлунку ($r = 0,838$), потім *H. pylori*-інфекція ($r = 0,697$) і в останню чергу – рівень рН шлунка ($r = 0,468$). Останній факт може бути пов'язаний з тим, що рН в антральному відділі шлунка, власне, є комбінованим, сумарним показником, на який впливає як кислототворна функція шлунка, так і залужнювальна.

Але для вибору тактики лікування хворих на ХГ є надзвичайно важливим факт стимулювання продукції гастрину прямою дією дуоденального рефлюксату, що свідчить також про самостійність патологічного процесу при РГ.

Висновки

У переважної кількості хворих з РГ спостерігалася підвищення вмісту базального гастрину в сироватці крові в понад 2 рази.

Продукція гастрину прямо залежить від таких чинників, як рівень жовчних кислот у шлунку ($r = 0,838$), наявність *H. pylori*-інфекції ($r = 0,697$) та залужнення шлунка ($r = 0,468$; $p < 0,05$).

Усе це свідчить про те, що патологічний ДГР супроводжується гіпергастринемією, що може призводити до розвитку та хронізації патологічного процесу – хронічного рефлюкс-гастриту.

Список літератури

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезни желудка и кишечника. — М.: Трианда-Х, 1998. — 496 с.
2. Бабак О.Я. Желчный рефлюкс: современные взгляды на патогенез и лечение // Сучасна гастроентерол.— 2003.— № 1 (11).— С. 28—30.
3. Горячковский А.М. Клиническая биохимия.— Одесса: Астропринт, 1998.— С. 474.
4. Минушкин О.Н. Хронический гастрит // Лечащий врач.— 2003.— № 5.— С. 17—21.
5. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь.— М.: Медкнига, 2000.— 380 с.
6. Харченко Н.В., Бабак О.Я. Гастроентерология.— К., 2007.— 720 с.
7. Chen S.L., Mo J.Z., Cao Z.J. et al. Effects of bile reflux on gastric mucosal lesions in patients with dyspepsia or chronic gastritis // World J. Gastroenterol.— 2005.— Vol. 11, N 18.— P. 2834—2837.
8. Dent J. Review article: is Helicobacter pylori relevant in the management of reflux disease? // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2001.— Vol. 15.— P. 16—21.
9. Dixon M., Neville P., Mapstone N. Bile reflux gastritis and Barrett's esophagus: Further evidence of a role for duodenogastroesophageal reflux // GUT.— 2001.— Vol 49.— P. 359—363.
10. Dockray G.J. Clinical endocrinology and metabolism. Gastrin // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.— 2004.— Vol. 18, N 4.— P. 555—568.

11. Fukuhara K., Osugi H., Takada N. et al. Correlation between duodenogastric reflux and remnant gastritis after distal gastrectomy // *Hepatogastroenterology*.— 2004.— Vol. 51, N 58.— P. 1241—1244.
12. Icatlo F.C., Goshima H., Kimura N. Hp urease to diverse polysaccharides // *Gastroenterology*.— 2000.— 119.— P. 358—367.
13. Mabrut J.Y., Collard J.M., Baulieux J. Duodenogastric and gastroesophageal bile reflux // *J. Chir. (Paris)*.— 2006.— Vol. 143, N 6.— P. 355—365.
14. Madura J.A. Primary bile reflux: diagnosis and surgical treatment // *Am. J. Surg.*— 2003.— Vol. 3, N 186.— P. 69—73.
15. Orlando L.A., Lenard L., Orlando R.C. Chronic hypergastrinemia: causes and consequences // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— Vol. 52, N 10.— P. 2482—2489.
16. Pace F., Sangalotti Q., Pallotta S. et al. Biliary reflux and non-acid reflux are two distinct phenomena: a comparison between 24-hour multichannel intraesophageal impedance and bilirubin monitoring // *Scand. J. Gastroenterol.*— 2007.— Vol. 42, N 9.— P. 1031—1039.
17. Schott M., Sagert C., Willenberg H.S. et al. Carcinogenic hypergastrinemia: signet-ring cell carcinoma in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1 with Zollinger-Ellison's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*— 2007.— Vol. 92, N 9.— P. 3378—3382.
18. Sobala G.M., O'Connor H.J., Dewar E.P. Bile reflux and intestinal metaplasia in gastric mucosa // *J. Clin. Pathol.*— 1993.— Vol. 46.— P. 235—240.
19. Thun M.J., Henley S.J., Gansler T. Inflammation and cancer: an epidemiological perspective // *Novartis Found Symp.*— 2004.— N 256.— P. 6—21.
20. Vere C.C., Cazacu S., Comanescu V. et al. Endoscopic and histological features in bile reflux gastritis // *Rom. J. Morphol. Embryol.*— 2005.— Vol. 46, N 4.— P. 269—274.
21. Zavros Y., Reider G., Ferguson A. et al. Hypergastrinemia in response to gastric inflammation suppresses somatostatin // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*— 2002.— N 282.— P. 175—183.
22. Zhang C., Yamada N., Wu Y.L. et al. Comparison of Helicobacter pylori infection and gastric mucosal histological features of gastric ulcer patients with chronic gastritis patients // *World J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 11, N 7.— P. 976—981.

Ю.М. Степанов, О.П. Сомотуга

Гастрин в сыворотке крови больных с хроническим рефлюкс-гастритом

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

Yu.M. Stepanov, O.P. Samotuga

Serum gastrin in patients with chronic reflux gastritis

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

Контактна інформація

Степанов Юрій Миронович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
49074, м. Дніпропетровськ, просп. Правди, 96
Тел. (56) 760-26-96

Стаття надійшла до редакції 23 вересня 2009 р.