

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Баранов И.В

Городская многопрофильная клиническая больница № 4 г. Днепропетровск

Стойкая тенденция к росту патологии органов пищеварения, в частности, кислотозависимых заболеваний, требует от врачей различных специальностей изучения причин такой негативной тенденции. Одной из них является нередкое сочетание кислотозависимых заболеваний с патологий других систем, в частности, щитовидной железы (ЩЖ) [1]. По данным эпидемиологических исследований наиболее распространенным проявлением дисфункции ЩЖ является первичный гипотиреоз, который встречается у 1,5-2% женщин и у 0,2% мужчин, а среди лиц старше 60 лет – у 6% женщин и у 2,5% мужчин [2, 3]. Таким образом, в настоящее время у пациентов, особенно в старших возрастных группах, нередко встречается сочетанная тиреоидная и гастроэнтерологическая патология, что порой затрудняет диагностику и часто становится причиной назначения неадекватного лечения.

Среди кислотозависимых заболеваний особое место занимает гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), значение которой определяется не только возрастающей распространенностью, но и тяжестью течения, формированием осложненных форм и внепищеводными проявлениями [4, 5]. По данным крупных многоцентровых эпидемиологических исследований симптомы ГЭРБ отмечаются у 40-50% населения планеты [5].

Основной причиной развития ГЭРБ является нарушение механизмов, обеспечивающих антирефлюксную барьерную функцию нижнего пищеводного сфинктера, эзофагеального клиренса, резистентность слизистой оболочки (СО) пищевода. [6]. Эти изменения, как правило, развиваются на фоне первичного нарушения моторной функции верхних отделов пищевого канала, в регуляции которой принимают участие и гормоны ЩЖ [7].

Важной и до сих пор окончательно невыясненной является роль *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) в патогенезе ГЭРБ. Значительный интерес к этому вопросу также инициировал исследование сочетанных заболеваний. Это, с одной

стороны, обусловлено возрастающей ролью бактериальной инфекции в развитии аутоиммунного тиреоидита, конечной стадией которого является гипотиреоз. С другой стороны, патоморфоз *H. Pylori* при дисфункциях ЩЖ, рассматривается как самостоятельный фактор риска поражения слизистой оболочки (СО) желудка, нарушения его моторики.

Однако вопрос о течении ГЭРБ при сочетании его с гипотиреозом на фоне аутоиммунного тиреоидита остаётся малоизученным, хотя и является важным в разработке стратегии лечения данных заболеваний.

Цель исследования

Изучить состояние слизистой оболочки желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с первичным гипотиреозом.

Материал и методы

Обследовано 69 пациентов с ГЭРБ в сочетании гипофункцией ЩЖ. Среди обследованных преобладали женщины (91, 3 %) в возрасте (50,6±1,3) лет, возраст мужчин составил (48,2±5,7) лет. Контрольная группа представлена 25 практично здоровыми лицами. Длительность заболевания ГЭРБ составило (8,5±0,8) лет, гипотиреозом – (6,6±0,8) лет. Причем у 44,9 % больных ГЭРБ установлен задолго до развития гипотиреоз, у 26,1 % – напротив вначале диагностирован гипотиреоз, у 29,0 % пациентов оба заболевания установлены практически одновременно.

Гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь диагностировали при наличии характерных жалоб на отрыжку и изжогу, с учетом ее возникновения не реже 3 раз в неделю, после приема пищи или ночью.

Гипотиреоз диагностировали по содержанию гормонов гипофизарно-тиреоидной системы: трийодтиронина (Т3), тироксина общего (Т4) и свободной фракции (FT4), тиреотропного гормона (ТТГ), а также с учетом наличия антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ) и тиреопероксидазе (АТ-ТПО), которое определяли радиоиммунным

методом [8].

Состояние СО желудка оценивали по наличию антител к *H. Pylori*, уровню пепсиногена-1 (ПГ-1), пепсиногена-2 (ПГ-2), гастриина-17 (Г-17), который изучали с использованием тестовой панели «GastroPanel» (Biohit, Финляндия), основанной на технологии иммуноферментного анализа [9].

Кроме этого в желудочном аспирате определяли концентрацию гликопротеинов (ГП) по методике А.И. Руденко с соавт. [10], фукозы – по П.Д. Рабинович, С.И. Вайстух [11] и сиаловых кислот (СК) по методу У. Winzler [12]. Статистическая обработка результатов исследования проведена методами вариационной статистики, реализованными стандартным пакетом прикладных программ SPSS 13.0 for Windows [13].

Результаты исследования

У всех больных наблюдалось достоверное снижение уровня тиреоидных гормонов: Т3 – в 2,3 раза ($p < 0,001$), Т4 – в 2,7 раза ($p < 0,001$),

Таблица 1
Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у обследованных больных

Показатель, ед	Контроль (n=25) M±m	Обследованные больные (n=69) M±m	P
Т3, нмоль/л	1,97±0,08	0,83±0,06	<0,001
Т4, нмоль/л	111,9±4,12	41,6±2,1	<0,001
FT4, нмоль/л	17,4±1,22	6,1±0,43	<0,001
ТТГ, мМЕ/л	2,58±0,26	50,4±5,7	<0,001
АТ-ТПО, МЕ/л	8,5±1,4	524,6±54,7	<0,001
АТ-ТГ, МЕ/л	55,8±5,5	615,7±37,9	<0,001

FT4 – в 2,9 раза ($p < 0,001$) (табл.1).

Содержание ТТГ было повышенным в 19,5 раза ($p < 0,001$) и коррелировало с увеличением длительности сочетанной патологии ($r = 0,832$, $p < 0,001$). Наряду с этим значительно возрос уровень антитиреоидных антител. Причем у 36,2

% пациентов преобладало повышение содержания АТ-ТПО, у 65,2 % – АТ-ТГ. Учитывая данные У. Томе с соавт., рассматривающих ген ТГ как маркер генетической предрасположенности к АИТ [14], представило интерес провести анализ полученных результатов отдельно для больных с преобладанием АТ-ТГ и АТ-ТПО.

При тестировании с использованием «GastroPanel» у 81,2 % пациентов выявлен повышенный титр IgG антител к *H. Pylori* (табл.2).

Уровень гастриина-17 был изменен у преобладающей части пациентов с равным распределением лиц с достоверно повышенными и сниженными значениями. Выявлена прямая корреляция между концентрацией гастриина-17 и длительностью ГЭРБ ($r = 0,700$, $p < 0,001$), ТТГ ($r = 0,822$, $p < 0,001$). Повышение содержания гастриина-17 коррелировало с основными жалобами больных: частотой изжоги ($r = 0,404$, $p < 0,037$) и отрыжки ($r = 0,418$, $p < 0,03$).

Содержание ПГ-1 было изменено у 92,8 % пациентов, причем у большей части из них наблюдалось повышение уровня ПГ-1 в 1,7 раза ($p < 0,01$), который коррелировал с длительностью течения ГЭРБ ($r = 0,502$, $p < 0,001$) и концентрацией гастриина-17 ($r = 0,598$, $p < 0,001$).

Аналогично ПГ-1, концентрация ПГ-2 изменялась у 92,8 % больных с преобладанием повышенных в 2,4 раза значений ($p < 0,01$) и коррелировала с длительностью течения ГЭРБ ($r = 0,391$, $p < 0,001$), уровнем ТТГ ($r = 0,428$, $p < 0,001$), ПГ-1 ($r = 0,341$, $p < 0,001$), гастриина-17 ($r = 0,459$, $p < 0,001$).

Следует отметить, что у больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТПО титр IgG антител к *H. Pylori* превышал в 1,7 раза по сравнению с пациентами, у которых преобладало повышение АТ-ТГ ($p < 0,05$), (табл.3).

При этом титр IgG антител к *H. Pylori* коррелировал с концентрацией АТ-ТПО ($r = 0,864$,

Таблица 2
Частота выявления и выраженность параметров, характеризующих функциональное состояние желудка обследованных больных

Показатель, (ед)	Контроль (n=25)	Распределение показателей по функциональной значимости у обследованных больных (n=69)					
		нормальные (M±m)	%	повышенные (M±m)	%	сниженные (M±m)	%
Hp, (ЕІU)	28,3±2,3	20,6±2,5	18,8	68,6±3,1***	81,2	-	-
Г-17, (пмоль/л)	5,66±0,22	5,73±0,12	4,4	13,1±1,2**	47,8	1,72±0,14***	47,8
ПГ-1, (мкг/л)	74,8±5,1	75,6±1,8	7,2	127,9±4,6**	66,7	49,3±3,5*	26,1
ПГ-2, (мкг/л)	7,77±0,34	7,46±0,23	7,2	18,5±1,4**	47,8	4,0±0,31**	44,9

Примечание: достоверность различий между показателями больных и лиц контрольной группы – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 3

Частота выявления и выраженность параметров, характеризующих функциональное состояние желудка обследованных больных в зависимости от преобладания АТ-ТПО или АТ-ТГ

Показатель, (ед)	Контроль (n=25)	Распределение показателей по функциональной значимости у обследованных больных					
		нормальные (M±m)	%	повышенные (M±m)	%	сниженные (M±m)	%
Преобладание АТ-ТПО (n=24)							
Нр, (ЕІU)	28,3±2,3	-	-	80,4±4,6*	100,0*	-	-
Г-17, (пмоль/л)	5,66±0,22	-	-	13,6±1,6	54,2	1,87±0,24	45,8
ПГ-1, (мкг/л)	74,8±5,1	78,6±0,00	4,2	140,7±5,4*	66,7	42,3±5,5	29,2
ПГ-2, (мкг/л)	7,77±0,34	8,2±0,00**	4,2	17,3±1,5	58,3	3,6±0,6	37,5
Преобладание АТ-ТГ (n=45)							
Нр, (ЕІU)	28,3±2,3	17,4±2,4	22,2	57,4±3,4	77,8	-	-
Г-17, (пмоль/л)	5,66±0,22	5,73±0,12	6,7	12,8±1,7	44,4	1,63±0,17	48,9
ПГ-1, (мкг/л)	74,8±5,1	74,9±2,1	8,9	121,1±6,1	66,7	53,8±4,1	24,4
ПГ-2, (мкг/л)	7,77±0,34	7,3±0,18	8,9	19,4±2,1	42,2	4,2±0,37	48,9

Примечание: достоверность различий между показателями больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТПО и АТ-ТГ – * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001

p<0,001), ТТГ (r=0,453, p<0,018). Уровень ПГ-1 у этих больных был достоверно выше, чем у пациентов с повышенными значениями АТ-ТГ (p<0,05) и ассоциировался с длительностью течения ГЭРБ (r=0,440, p<0,021), титром IgG антител к *H. Pylori* (r=0,660, p<0,001), содержанием ТТГ (r=0,605, p<0,001), АТ-ТПО (r=0,522, p<0,005). Содержание гастрин-17 коррелировало с уровнем ТТГ (r=0,738, p<0,001), ТЗ (r=0,429, p<0,026).

У больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТГ уровень корреляции титра IgG антител к *H. Pylori* и АТ-ТПО был значительно выше (r=0,814, p<0,001), чем с АТ-ТГ (r=0,550, p<0,001).

По совокупности выявленных изменений с помощью «GastroPanel» у обследованных пациентов преобладала неатрофическая форма хронического гастрита, а атрофические измене-

ния наблюдались чаще всего в антральном отделе (АО) желудка (рис.1).

У больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТГ атрофические изменения СО Ж чаще наблюдались в АО желудка и ассоциировалась с уровнем гастрин-17 (r=0,545, p<0,001) и увеличением длительности течения сочетанного варианта ГЭРБ и гипотиреоза (r=0,619, p<0,001), (рис.2).

У больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТПО нормальная СО желудка не выявлена, а атрофические изменения СО чаще были диффузными, т.е. поражались тело и АО желудка (рис.3).

Частота их коррелировала только с длительностью гипотиреоза (r=0,462, p<0,015).

При изучении параметров, характеризующих



Рисунок 1

Серологическая характеристика состояния слизистой оболочки у обследованных больных

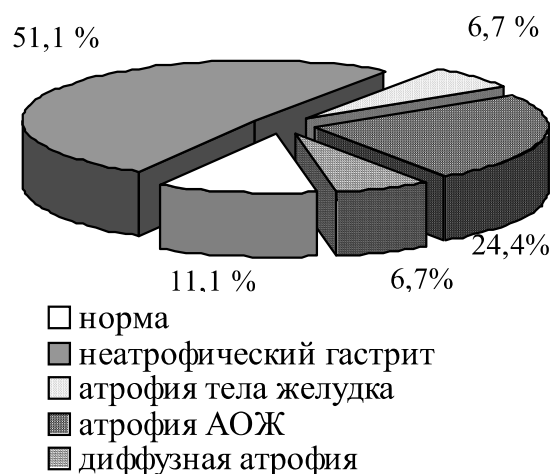


Рисунок 2

Состояние слизистой оболочки у больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТГ

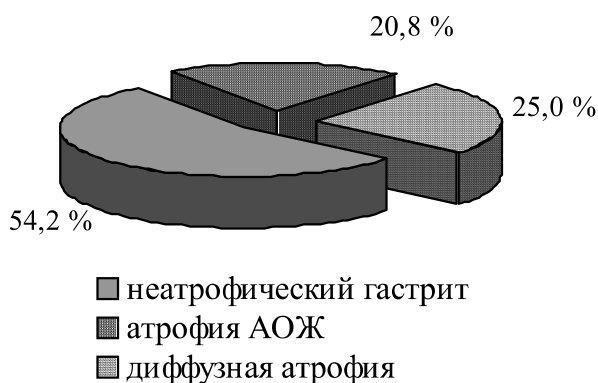


Рисунок 3
Состояние слизистой оболочки у больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТПО

резистентность СО желудка, у большей части пациентов установлено снижение продукции ГП в 2,5 раза ($p < 0,001$), фукозы – в 1,9 раза ($p < 0,001$), сиаловых кислот – в 2 раза ($p < 0,001$) (табл. 4).

При этом уровень ГП негативно коррелировал с титром IgG антител к *H. Pylori* ($r = -0,398$, $p < 0,04$), концентрацией ТТГ ($r = -0,636$, $p < 0,001$), ПГ-1 ($r = -0,293$, $p < 0,014$) и гастрин -17 ($r = -0,509$, $p < 0,001$).

Содержание фукозы в желудочном соке негативно коррелировало не только с концентрацией ТТГ ($r = -0,803$, $p < 0,001$), ПГ-1 ($r = -0,451$, $p < 0,001$), гастрин -17 ($r = -0,687$, $p < 0,001$), но и уровнем АТ-ТГ ($r = -0,293$, $p < 0,043$).

Обращает на себя внимание тот факт, что содержание ГП было сниженным в 1,5 раза у пациентов с преобладанием повышенных значений АТ-ТПО по сравнению с больными, у которых преобладало повышение АТ-ТГ ($p < 0,05$), (табл. 5).

Таким образом, у больных с ГЭРБ в сочетании с гипотиреозом выявлено отрицательное влияние аутоиммунных процессов в щитовидной железе на реализацию секреторной функции желудка.

Выводы

1. Более чем у половины больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сочетании с первичным гипотиреозом особенностями структурно-функционального состояния желудка являются неатрофический гастрит, сопровождающийся сохранением активности главных кле-

Таблица 4
Частота выявления и выраженность параметров, характеризующих резистентность слизистой оболочки желудка обследованных больных

Показатель, (ед)	Контроль (n=25)	Распределение показателей по функциональной значимости у обследованных больных (n=69)					
		нормальные (M±m)	%	повышенные (M±m)	%	сниженные (M±m)	%
ГП, мг/мл	0,94±0,03	0,89±0,05	10,2	1,96±0,17**	18,8	0,38±0,03***	71,0
фукоза, г/л	0,28±0,005	0,26±0,007	10,1	0,43±0,008***	29,0	0,15±0,009***	60,9
СК, г/л	0,06±0,002	0,056±0,003	7,2	0,122±0,03*	37,7	0,03±0,002***	55,2

Примечание: достоверность различий между показателями больных и лиц контрольной группы – * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Таблица 5
Характеристика резистентности слизистой оболочки желудка в зависимости от преобладания АТ-ТПО или АТ-ТГ

Показатель, (ед)	Контроль (n=25)	Распределение показателей по функциональной значимости у обследованных больных (n=69)					
		нормальные (M±m)	%	повышенные (M±m)	%	сниженные (M±m)	%
Преобладание АТ-ТПО (n=24)							
ГП, мг/мл	0,94±0,03	0,90±0,05	16,7	2,07±0,36	20,8	0,28±0,05*	62,5
фукоза, г/л	0,28±0,005	0,26±0,001	8,3	0,40±0,01	25,0	0,13±0,017	66,7
СК, г/л	0,06±0,002	-	-	0,09±0,002	33,3	0,02±0,003	66,7
Преобладание АТ-ТГ (n=45)							
ГП, мг/мл	0,94±0,03	0,95±0,09	6,7	1,88±0,16	17,8	0,43±0,04	75,6
фукоза, г/л	0,28±0,005	0,26±0,01	11,1	0,44±0,008	31,1	0,15±0,01	57,8
СК, г/л	0,06±0,002	0,056±0,003	11,1	0,14±0,05	40,0	0,02±0,002	48,9

Примечание. * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями больных с преобладанием повышенных значений АТ-ТПО и АТ-ТГ.

ток и повышенным титром IgG антител к *H. Pylori*, коррелирующего с АТ-ТПО.

2. Уровень гастрина-17 был изменен у преобладающей части пациентов с равным распределением лиц с достоверно повышенными и сниженными значениями. Прямая корреляция между концентрацией гастрина-17 и ТТГ может свидетельствовать о нарушении регулирующего влияния гипофиза на уровень гастринпродуцирующих клеток желудка.

3. Независимо от наличия или отсутствия атрофии слизистой оболочки желудка резистентность ее снижается у преобладающей части пациентов, на что указывает недостаточная продукция компонентов слизистого геля: гликоп-

протеинов, фукозы и сиаловых кислот.

4. Уменьшение продукции гликопротеинов ассоциируется с возрастанием титра IgG антител к *H. Pylori*, концентрации ТТГ, пепсиногена-1 и гастрина-17, в то время как на уровень фукозы, принимающей участие в формировании вязкости образованной слизи оказывает влияние увеличение АТ-ТГ.

5. Выявленная атрофия слизистой оболочки желудка у 40,6 % больных, а также снижение резистентности слизистой оболочки желудка у преобладающей части пациентов является основанием для их выделения в группу риска по осложнениям ГЭРБ.

Литература

1. M. Centanni. Thyroxine in Goiter, Helicobacter pylori Infection, and Chronic Gastritis // N Engl J Med. 2006, № 17, Vol. 354. P.1787-1795.
2. Герасимов Г. А., Петунина Н. А. Заболевания щитовидной железы. М.: Издательский дом журнала "Здоровье", 1998. С. 38.
3. Котова Г. А. Синдром гипотиреоза. Болезни эндокринной системы / Под ред. И. И. Дедова. М.: Медицина, 2000. С. 277-290.
4. Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Трухманова. – М.: Триада-Х, 2000. – 179 с.
5. Распространенность рефлюксной болезни / Н.М. Юрьева, Т.Н. Зарипова, В.С. Петракова и др. // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. 2004. № 1. С. 189–190.
6. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. К.: Интерфарма, 2000. 176 с.
7. Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь. М.: Мед.книга; Н.Новгород: НГМА, 2000. 387 с.

8. Гормонодиагностика заболеваний щитовидной железы: метод. рекомендации / [Зяблицев С. В., Дегонский А. И., Зинкович И. И.] Донецк, 1994. 16 с.
9. Sipponen P., Harkonen M., Alanko A., Suovaniemi O. Diagnosis of atrophic gastritis from a serum sample // Clin. Lab. 2002. Vol. 48, № 9–10. P. 505–515.
10. Клініко-лабораторна оцінка функціонального стану секреторних залоз шлунка: метод. рекомендації / [под ред. А. І. Руденко] К., 2004. 23 с.
11. Рабинович П. Д. Определение степени активности язвенной болезни гастродуоденальной системы по выделению дезоксигеназы фукозы с целевой мочой: методические указания / П. Д. Рабинович, С. И. Вайстух. Чита, 1973. 25 с.
12. Колб В. Г. Справочник по клинической химии / В. Г. Колб, В. С. Камышников. Минск: Беларусь, 1982. 194 с.
13. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. 143 с.
14. Tomer Y., Greenberg D., Conceptcion E. Thyroglobulin is a thyroid specific gene for the familial autoimmune thyroid disease / J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2002.- Vol. 87. – P.404-407.

Поступила в редколлегию 10.12.2008

Структурно-функциональное состояние слизистой оболочки желудка при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в сочетании с первичным гипотиреозом

/ Баранов И.В. // Медицина и... - 2008. - № 4. – С. 56-60

Исследование биомаркеров структурно-функционального состояния слизистой оболочки желудка: пепсиногенов (ПГ) 1 и 2, гастрин-17, титра IgG антител к Helicobacter pylori, отражающих состояние ее резистентности у 69 больных с ГЭРБ в сочетании с гипотиреозом позволило выявить отрицательное влияние аутоиммунных процессов в щитовидной железе на реализацию секреторной функции желудка.

Ключевые слова: слизистая оболочка желудка, Helicobacter pylori, гастрин, пепсиноген, резистентность, антитиреоидные антитела.

Структурно-функціональний стан слизової оболонки шлунку при гастроэзофагеальній рефлюксній хворобі у сполучені з первинним гіпотиреозом

/ Баранов І.В. // Медицина і... - 2008. - № 4. – С. 56-60.

Вивчення біомаркерів структурно-функціонального стану слизової оболонки шлунку: пепсиногенів (ПГ) 1 та 2, гастрин-17, титру IgG антитіл к Helicobacter pylori, які відображують стан її резистентності у 69 хворих на ГЕРХ у сполучені з гіпотиреозом дозволило виявити негативний вплив аутоімунних процесів у щитовидній залозі на реалізацію секреторної функції шлунка.

Ключові слова: слизова оболонка шлунку, Helicobacter pylori, гастрин, пепсиноген, резистентність, антитиреоїдні антитіла.

Structurally functional condition of a mucous membrane of a stomach at gastroesophageal reflux illnesses in a combination with primary hipotieriosis / Baranov I.V.

// Medicine and ... - 2008. - № 4. - P. 56-60

Research of biomarkers of a structurally functional condition of a mucous membrane of a stomach: pepsinogen (ПГ) 1 and 2, gastrin-17, titer IgG antibodies to Helicobacter pylori, reflecting a condition of its resistance at 69 patients with ГЭРБ in a combination with hipotieriosis negative influence autoimmunity processes in a thyroid gland on realisation secretory has allowed to reveal stomach functions.

Keywords: a stomach mucous membrane, Helicobacter pylori, resistance.