

References (Литература)

1. Abolyan IV. Breastfeeding awareness about the basic principles of breastfeeding: the role of medical institutions in the hygienic training of women. Disease prevention and health promotion 1998: 22–25. Russian (Абольян Л.В. Информированность кормящих матерей об основных принципах грудного вскармливания: роль медицинских учреждений в гигиеническом обучении женщин. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья 1998: 22–25)
2. Abolyan LV. Mediko-organizatsionnaya model' okhrany, podderzhki grudnogo vskarmlivaniya v Rossiyskoy Federatsii. In: Voprosy sovremennoy pediatrii: sbornik materialov X s'ezda pediatrov Rossii, 10 fevralya 2005. M., 2005; p. 631. Russian (Абольян Л.В. Медико-организационная модель охраны, поддержки грудного вскармливания в Российской Федерации. В кн.: Вопросы современной педиатрии: сборник материалов X съезда педиатров России, 10 февраля 2005 г. М., 2005; с. 631)
3. Vorontsov IM, Fateeva EM. Estestvennoe vskarmliwanie detey, ego znachenie i podderzhka. S.-Peterburg, 1998. 272 s. Russian (Воронцов И.М., Фатеева Е.М. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. С.-Петербург, 1998; 272 с.)
4. Global'nay astrategiya po pitaniyu detey grudnogo i rannego vozrasta. Pyat'desyat chetvertaya sessiya Vsemirnoy Assamblei Zdravookhraneniya. April' 2001 g. (dokument A54/7). Russian (Глобальная стратегия по питанию детей грудного и раннего возраста. Пятьдесят четвертая сессия Всемирной Ассамблеи Здравоохранения. Апрель 2001 г. (документ A54/7).)
5. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding: Per. s angl.Zheneva: VOZ, 2003; 34 s. Russian (Глобальная стратегия по кормлению детей грудного и раннего возраста: Пер. с англ. Женева: ВОЗ, 2003; 34 с.)
6. Furtsev VI, Prahin EI, Gritsan AI, Budnikova EV. Policy Change pediatric health services in relation to the practice of breastfeeding. Pediatrics 2002; (1): 69–71. Russian (Фурцев В.И., Прахин Е.И., Грицан А.И., Будникова Е.В. Изменение политики педиатрической службы здравоохранения в отношении практики грудного вскармливания. Педиатрия 2002; (1); 69–71.)

УДК [616.33–003.233:616.242]–002.2:611–018.54–07 (045)

Оригинальная статья

СОДЕРЖАНИЕ ВАСКУЛОЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И ЖЕЛУДОЧНОМ СОКЕ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

О.В. Завьялова — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, аспирант; **Ю.М. Спиваковский** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, доцент, кандидат медицинских наук; **Н.Б. Захарова** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующая ЦНИЛ, профессор, доктор медицинских наук; **О.А. Лукина** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, аспирант; **Е.А. Сироткин** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, кафедра госпитальной педиатрии и неонатологии, профессор, доктор медицинских наук.

CONTENT OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR IN BLOOD SERUM AND GASTRIC JUICE IN CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF STOMACH AND DUODENUM

O. V. Zavyalova — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate; **Y. M. Spivakovsky** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **N. B. Zakharova** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Head of Central Scientific Research Laboratory, Professor, Doctor of Medical Science; **O. A. Lukina** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Post-graduate; **E. A. Sirotkin** — Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата поступления — 30.12.2013 г.

Дата принятия в печать — 3.03.2014 г.

Завьялова О.В., Спиваковский Ю.М., Захарова Н.Б., Лукина О.А., Сироткин Е.А. Содержание васкулоэндотелиального фактора роста в сыворотке крови и желудочном соке у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 110–113.

Цель: определение содержания васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF) у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК). **Материал и методы.** Обследованы 67 детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны. Субстратом исследования являлись сыворотка крови и тощаковая порция желудочного содержимого. Полученные данные сравнивались с показателями группы условно здоровых детей. **Результаты.** Максимально высокое содержание VEGF отмечено в группе детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. **Заключение.** Установлена взаимосвязь подъема VEGF со степенью инфицирования бактериями *Helicobacter pylori*.

Ключевые слова: васкулоэндотелиальный фактор роста, дети, хронический гастродуоденит, *Helicobacter pylori*, язвенная болезнь.

Zavyalova OV, Spivakovsky YM, Zakharova NB, Lukina OA, Sirotkin EA. Content of vascular endothelial growth factor in blood serum and gastric juice in children with chronic inflammatory diseases of stomach and duodenum. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10(1): 110–113.

The aim: to assess the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in children with chronic inflammatory diseases of stomach and duodenum. **Material and methods.** 67 children with chronic inflammatory diseases of gastroduodenal zone have been investigated. The substrate of the study included the serum and portion of gastric content. The data obtained were compared with a group of healthy children. **Results.** Maximum high content of VEGF was identified in children with duodenal ulcer. **Conclusion.** The content of this indicator depended on the *Helicobacter pylori* infection.

Key words: vascular endothelial growth factor (VEGF), children, chronic gastroduodenitis, *Helicobacter pylori*, peptic ulcer disease.

Введение. Хронические воспалительные заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей по-прежнему остаются актуальной проблемой современной педиатрии. Это обусловлено их широкой распространенностью, склонностью к хроническому рецидивирующему течению, приводящему в дальнейшем к инвалидизации [1].

В структуре заболеваний ЖКТ у детей преобладают хронические воспалительные заболевания гастродуоденальной зоны (ГЗ), в число которых входят хронический гастрит (ХГ), хронический дуоденит (ХД), гастродуоденит (ХГД), язвенная болезнь (ЯБ). Наиболее распространенным заболеванием в данной группе остается ХГ — хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание слизистой оболочки желудка (СОЖ). Характерными проявлениями последнего являются снижение физиологической регенерации, локальное нарушение микроциркуляции, инфильтрация собственной пластинки слизистой нейтрофильными лейкоцитами, лимфоцитами, макрофагами, плазматическими клетками с повреждением эпителия различной степени выраженности.

В детском возрасте ХГ редко бывает изолированным заболеванием. У детей воспалительный процесс затрагивает не только СОЖ, но и СО двенадцатиперстной кишки (ДПК). Чаще всего встречается антральный гастрит в сочетании с дуоденитом [2].

Наиболее распространенным заболеванием в группе хронических воспалительных заболеваний ГЗ считается хронический гастрит, ассоциированный с НР. Доказано, что НР является этиопатогенетическим фактором развития большинства клинически значимых нозологических форм заболеваний ЖКТ, в том числе аденокарциномы и В-клеточной MALT-лимфомы желудка [3].

В результате высокой уреазной активности НР в желудочном соке накапливается аммиак, который приводит к нарушению митохондриального и клеточного дыхания, вызывая местные нарушения микроциркуляции, а при длительном воздействии может вызывать некротическое повреждение СОЖ и ДПК с последующим эрозированием [2, 3].

Наряду с НР существует множество иных факторов, влияющих на развитие, течение и исход воспалительного процесса в СОЖ и ДПК. В настоящее время изучены многие аспекты местных и общих механизмов иммунного ответа при хронической гастродуоденальной патологии, что в сочетании с инфицированием НР играет значительную роль в патогенезе заболевания [3].

Данные изменения происходят с участием большого числа гуморальных факторов, в том числе и противовоспалительных цитокинов: интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), γ -интерферона (γ ИНФ), фактора некроза опухоли- α (ФНО α) [4]. Среди них особое место занимает мультифункциональный цитокин VEGF.

В настоящее время VEGF рассматривают как один из ключевых факторов ангиогенеза, под которым, в свою очередь, понимают процесс образования новых кровеносных сосудов из уже существующей сосудистой системы [5].

VEGF продуцируется различными типами клеток. К их числу относят макрофаги, тромбоциты, лимфоциты, фибробласты, кераноциты, эндотелиальные

клетки (ЭК) и гладкомышечные клетки (ГК). Процесс ангиогенеза включает пролиферацию капиллярных ЭК, их инвазию в сосудистый матрикс с формированием дополнительных капиллярных трубок. Способность ЭК формировать капилляроподобные структуры регулируется внеклеточным матриксом, состоящим из базальных мембран и интерстициальной соединительной ткани [6, 7].

Известно, что микроциркуляторные нарушения лежат в основе патогенетических механизмов при хронических воспалительных заболеваниях ГЗ у детей, результатом чего являются трофические нарушения в СОЖ и СО ДПК и понижение ее резистентности, что также способствует развитию гипоксии в пораженных тканях. Таким образом, хронические воспалительные заболевания ГЗ можно отнести к ангиогенным заболеваниям, при которых выявляется недостаточность микроциркуляторного русла и гипоксия, что приводит к выработке VEGF.

Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активная пролиферация эндотелиоцитов, что является патогенезом различных патологических процессов. Результатом пролиферации эндотелиоцитов является ремоделирование сосуда, после чего вновь сформированный сосуд приобретает стабильное состояние. Таким образом, свойства VEGF разнонаправлены. Он принимает участие и в поддержании стабильности эндотелия и физиологическом ангиогенезе, и в процессах неоваскуляризации при различных заболеваниях. Рост новых сосудов детерминирован балансом между его стимуляторами и ингибиторами. VEGF считается одним из основных активаторов ангиогенеза [7].

В доступной нам литературе имеются лишь единичные работы, отражающие изменение содержания VEGF в биологических жидкостях при заболеваниях ЖКТ у детей и связи их с инфицированием НР [8–10]. Следовательно, значительный клинический интерес представляет изучение уровня VEGF в желудочном соке и сыворотке крови при хронических воспалительных заболеваниях ГЗ у детей, возможное выявление связи его концентрации с инфицированием НР.

Цель: определение содержания VEGF в биологических жидкостях (желудочный сок, сыворотка крови) у детей с ХГД, язвенно-эрозивными поражениями ГЗ.

Материал и методы. В исследование были включены 67 пациентов в возрасте от 8 до 16 лет, средний возраст составил $13 \pm 0,26$, находившихся на стационарном обследовании и лечении в клинике госпитальной педиатрии Клинической больницы им. С. Р. Миротворцева ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России в период 2011–2013 гг.

В группе обследованных мальчиков было 47 детей, девочек 20.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. От законных представителей обследованных детей или от пациентов при достижении ими четырнадцатилетнего возраста было получено письменное информированное согласие на обследование.

Алгоритм обследования включал: изучение жалоб, данных анамнеза, методы общеклинического обследования и дополнительное исследование VEGF в сыворотке крови и тощаковой порции желудочного содержимого.

Согласно намеченному плану обследования во всех группах больных оценивались жалобы, данные анамнеза, данные объективного осмотра, а также дополнительно изучалось содержание VEGF в сы-

воротке крови и желудочном соке. У 100% больных верификация диагноза проводилась по данным фиброгастроуденоскопии (ФГДС) с морфологическим исследованием гистобиоптата и суточной внутрижелудочной pH-метрии. Определение наличия НР проводилось при помощи цитологического исследования биоптата СОЖ и уреазного дыхательного теста; антитела к НР в сыворотке крови определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск). Кровь для получения сыворотки забирали из кубитальной вены обследуемых в утренние часы (8–9 часов) натощак. Концентрацию VEGF в сыворотке крови и желудочном соке определяли твердофазным иммуноферментным методом с использованием реагентов ЗАО «Вектор Бест» (Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе «Stat-Fax 2010» (США). Результаты выражали в пг/л. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Biostatistica 4.03.

Количественные показатели проверены на нормальность с использованием критерия Шапиро — Уилка. Распределение показателей отличается от нормального, поэтому описание количественных признаков представлено в виде медианы, 25 и 75-го перцентилей (C_{25} и C_{75}).

Для сравнения количественных признаков использовали критерий Манна — Уитни. Достоверным считали различие более 95% ($p < 0,05$). Для оценки взаимосвязи величин определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r). Сила взаимосвязи оценивалась при $r = 0,1–0,29$ как слабая; при $r = 0,3–0,69$ умеренная; при $r = 0,7–1$ сильная.

Результаты. В зависимости от установленного диагноза все обследованные нами дети ($n = 67$) были распределены на три группы. Первую группу составили дети с ЯБ ДПК ($n = 8$), вторую группу — дети с эрозивным гастродуоденитом ($n = 12$), третью группу — дети с хроническим неатрофическим гастродуоденитом ($n = 47$). Группу сравнения по показателям VEGF сыворотки крови составили 20 клинически здоровых детей, у которых с согласия их родителей анализ крови на исследование забирался из кубитальной вены во время профилактического осмотра. Ведущим в клинической картине ХГД и ЯБ ДПК являлся болевой абдоминальный синдром, который отмечен у большинства больных (ХГД 94%, ЯБ ДПК 100%). Второе место по частоте выявления занимал диспепсический синдром (отрыжка, изжога, чувство тяжести в желудке после приема пищи, тошнота). У 30% обследуемых больных отмечались проявления астеновегетативного синдрома (головные боли, повышенная утомляемость).

При обследовании пациентов первых двух групп выявлено 100%-ное инфицирование бактериями НР. В третьей группе в зависимости от подтверждения НР пациенты были разделены следующим образом: 22 ребенка с ХГД, ассоциированным с НР, 25 детей с ХГД, не ассоциированным с НР.

В период обострения заболевания наибольший уровень показателей ВЭФР выявлен в крови у детей с ЯБ ДПК (Ме 670 пг/л, C_{25} 302 пг/л, C_{75} 1360 пг/л) и эрозивным гастродуоденитом (Ме 218 пг/л, C_{25} 101 пг/л, C_{75} 439 пг/л), что превысило аналогичные показатели группы условно здоровых детей (Ме 132,2 пг/л, C_{25} 78,9 пг/л, C_{75} 169,7 пг/л) в 5 раз и в 1,6 раза соответственно ($p < 0,05$, $p = 0,001$ и $p = 0,015$). Сравнение показателей в зависимости от этиологии хронического гастродуоденита выявило большую концентрацию

VEGF в сыворотке крови при НР-ассоциированном гастродуодените (Ме 483 пг/л, C_{25} 103 пг/л, C_{75} 1906 пг/л) по сравнению с группой ХГД, где не было установлено связи заболевания с инфицированием НР (Ме 147 пг/л, C_{25} 82 пг/л, C_{75} 247 пг/л) ($p = 0,03$). Достоверных различий в группе с НР-отрицательным ХГД по сравнению с нормальными показателями не выявлено ($p = 0,15$). По этическим соображениям мы не подвергали желудочному зондированию здоровых детей, поэтому сравнение концентрации VEGF в тощакковой порции желудочного содержимого проведено между группой ХГД и ЯБ ДПК. Установлено увеличение содержания VEGF в тощакковой порции желудочного содержимого у больных ЯБ ДП (Ме 750 пг/л, C_{25} 548 пг/л, C_{75} 900 пг/л) ($p = 0,001$), эрозивным гастродуоденитом (Ме 327 пг/л, C_{25} 135 пг/л, C_{75} 597 пг/л), по сравнению с поверхностными формами заболевания ($p < 0,05$). В группе ХГД, ассоциированного с НР (Ме 237 пг/л, C_{25} 22 пг/л, C_{75} 761 пг/л), уровень VEGF в тощакковой порции желудочного содержимого превышал в 2,4 раза ($p < 0,05$) аналогичные показатели группы гастрита, не ассоциированного с НР (Ме 98 пг/л, C_{25} 7 пг/л, C_{75} 338 пг/л). Проведенный корреляционный анализ выявил положительную зависимость между содержанием VEGF в желудочном соке и сыворотке крови у пациентов из группы больных ЯБ ДПК ($r = 0,65$; $p < 0,05$).

Обсуждение. Таким образом, у больных с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК выявлены существенные различия содержания VEGF в биологических жидкостях в зависимости от формы и этиологии заболевания, тяжести поражения ГЗ.

Увеличение VEGF можно связать как с патогенным действием НР, так и с длительно существующим воспалением в СОЖ, которое часто протекает бессимптомно и остается не выявленным. Лейкоцитарная инфильтрация собственной пластинки слизистой повреждает эндотелий сосудов, вызывая трофические нарушения в стенке желудка, нарастающие по мере увеличения продолжительности заболевания. Инфекция НР усугубляет нарушение функционального состояния эндотелия, и, таким образом, создаются предпосылки для дальнейшего ulcerogenesis.

Локальная ишемия в слизистой оболочке желудка стимулирует выработку различными типами клеток VEGF. Можно предположить, что активация ангиогенеза имеет значение в репарации повреждений структур СОЖ и СО ДПК. Репарация таких повреждений осуществляется в виде саморегуляции интенсивности воспалительных реакций и активности регенераторных процессов в поврежденной ткани.

Проведенное исследование показало, что обострение ЯБ ДПК, эрозивного гастродуоденита и ХГД, ассоциированного с НР, сопровождается увеличением концентрации VEGF в биологических жидкостях, что подтверждает роль VEGF в патогенезе развития язвенно-эрозивных поражений ГЗ. Исследование уровня VEGF в сыворотке крови и желудочном соке целесообразно использовать при диагностике степени повреждения СО ГЗ и контроле эффективности проводимой терапии. Определение VEGF в сыворотке крови и желудочном соке может считаться одним из показателей успешной эрадикации НР и также достаточно простым инвазивным и легко переносимым методом дополнительной диагностики НР у детей. Повышенный уровень VEGF у пациента с НР-ассоциированным гастритом можно считать допол-

нительным показанием к проведению эрадикационной терапии.

Заключение. В представленной работе получено подтверждение существенной роли VEGF в патогенезе хронических воспалительных заболеваний ГЗ. Вместе с тем лишь дальнейшее продолжение данного исследования с включением большего числа детей с хроническими воспалительными заболеваниями ГЗ позволит уточнить полученные результаты.

Конфликт интересов. Работа выполнена в рамках запланированной кандидатской диссертации аспиранта кафедры госпитальной педиатрии Завьяловой О. В.

References (Литература)

1. Shcherbakov PS. Modern problems of teenage Gastroenterology. *Pediatrics* 2010; 89 (2): 6–17. Russian (Щербakov П. С. Современные проблемы подростковой гастроэнтерологии. *Педиатрия* 2010; 89 (2): 6–17).
2. Baranskaya EK, Ivashkin VT, Sheptulin AA. Modern approaches to the treatment of peptic ulcer. In: Prevention and treatment of chronic diseases of the upper gastrointestinal tract. Moscow: MEDpress-inform, 2013; p.75–78. Russian (Баранская Е. К., Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Современные подходы к лечению язвенной болезни. В кн: Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. М.: МЕДпресс-информ, 2013; с. 75–78).
3. Isakov VA, Domaradskiy IV. Helikobakterioz. Moscow: Medpraktika-M, 2003; 412 p. Russian (Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз. М.: Медпрактика-М, 2003; 412 с.)
4. Stannard AK, Khurana R, Evans IM, et al. Vascular endothelial growth factor synergistically enhances induction of E-selectin by TNF- α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27 (3): 494–502.
5. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29 (6): 789–791.
6. Gavrilenko TI, Ryzhkova NA, Parkhomenko AN. Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal medicine and its pathogenetic significance. *Ukrainskiy kardiologicheskii zhurnal* 2011; (4): 87–95. Russian (Гавриленко Т. И., Рыжкова Н. А., Пархоменко А. Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Украинский кардиологический журнал* 2011; (4): 87–95).
7. Kaplanskaya IB, Glasko EN, Frank GA. Angiogenesis, cell-cell contacts and stromal-parenchymal relationships in normal and pathological. *Ros onkol zhurn* 2005; (4): 53–57. Russian (Капланская И. Б., Гласко Е. Н., Франк Г. А. Ангиогенез, межклеточные контакты и стромально-паренхиматозные взаимоотношения в норме и патологии. *Рос онкол журн* 2005; (4): 53–57).
8. Islamova E. A. Clinical features, diagnosis and treatment of gastric ulcer and duodenal ulcer in patients of different ages [dissertation]. Volgograd: Volgogradskiy Meditsinskiy Universitet, 2010. Russian (Исламова Е. А. Особенности клиники, диагностики, лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов различного возраста [диссертация]. Волгоград: Волгоград. Мед. Ун-т, 2010).
9. Matveeva LV, Mosina LM, Novikova LV. Changes in vascular endothelial growth factor in chronic atrophic gastritis. In: *Sbornik tezisev 6 natsional'nogo Kongressa terapevtov*. M., 2011; p. 269. Russian (Матвеева Л. В., Мосина Л. М., Новикова Л. В. Изменения фактора роста эндотелия сосудов при хроническом атрофическом гастрите. В кн: Сборник тезисов 6-го национального Конгресса терапевтов. М., 2011; с. 269).
10. Merentsev SP, Lisnyak IA, Osinskiy DS, et al. Level of vascular endothelial growth factor in the serum of patients with gastric cancer. *Onkologiya* 2007; 9 (1): 21–24. Russian (Мерентцев С. П., Лисняк И. А., Осинский Д. С. и др. Уровень фактора роста эндотелия сосудов в сыворотке крови больных раком желудка. *Онкология* 2007; 9 (1): 21–24).