

ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ ИЗМЕНЕНИЙ ГЕМАТО-САЛИВАРНОГО БАРЬЕРА ПРИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю.
ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава
Кафедра детских болезней лечебного факультета

РЕЗЮМЕ Изучено состояние гемато-саливарного барьера по показателям перекисного окисления липидов, оксида азота, антиоксидантной защиты, макроэлементов, летучих жирных кислот у 72 детей с хроническим гастродуоденитом и у 53 с функциональной диспепсией. Показано, что при функциональной диспепсии изменения метаболического состава крови и слюны носят адаптивный характер. При гастродуодените нарушения в функционировании барьера имеют значение в механизмах повреждения

желудка и двенадцатиперстной кишки. Установлено, что изменения метаболического профиля крови и слюны, регулируемые гемато-саливарным барьером, зависят от периода заболевания, длительности патологического процесса, что обосновывает возможность их диагностики и включение в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий иглорефлексотерапии.

Ключевые слова: дети, хронический гастродуоденит, функциональная диспепсия, гемато-саливарный барьер.

Одной из наиболее актуальных проблем в детской гастроэнтерологии является патология гастродуоденальной зоны, что обусловлено ее широким распространением, формированием в периоды наиболее интенсивного роста и развития детей [2, 6]. Изучение механизмов реализации и хронизации патологических процессов в желудке и двенадцатиперстной кишке возможно с позиции оценки состояния гемато-саливарного барьера (ГСБ), который, являясь одним из видов гистогематических барьеров, принимает участие в гомеостазировании внутренней среды организма в норме и при различных заболеваниях [3, 7, 13]. Свою гомеостатическую функцию ГСБ осуществляет за счет изменений проницаемости различных метаболитов из крови в слюну, что не всегда объясняется физико-химическими законами [9]. Имеет значение лишь физиологическая роль процесса для организма. В настоящее время характеристика ГСБ довольно полно представлена при язвенной болезни [7, 13]. Однако сведений о комплексном изучении его состояния у детей с хроническим гастродуоденитом и функциональной диспепсией мы не встретили.

Цель исследования - установить особенности количественных изменений показателей гемато-саливарного барьера в различные фазы хронического гастродуоденита и функциональной диспепсии с тем, чтобы предложить критерии их диагностики и методы коррекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 140 детей в возрасте от 7 до 15 лет. Основную группу составили 72 ребенка с хроническим гастродуоденитом (ХГД), группу сравнения - 53 пациента с функциональной дис-

пепсией (ФД), контрольную - 15 здоровых детей. Распределение больных по группам осуществляли с учетом данных клинического обследования, ЭГДС и морфологической оценки биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ), взятых из антрального отдела. Инфицированность *Helicobacter pylori* (Hр) выявляли бактериоскопическим методом и уреазным тестом. Функциональное состояние желудка оценивали при краткосрочной внутрижелудочной рН-метрии с использованием программно-аппаратного комплекса «Гастроскан-5».

Метаболический профиль плазмы крови и слюны изучали по ряду показателей, отражающих изменение гомеостаза организма. В обоих биологических субстратах оценивали процессы ПОЛ по концентрациям диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), а также состояние антиоксидантной защиты (АОЗ) по уровню восстановленного глутатиона (ВГ). Об интенсивности синтеза оксида азота (НО) судили по содержанию стабильных продуктов его окисления нитрат-ионов (NO_3^-), которые определяли потенциометрическим методом. С помощью тонкослойной ионообменной хроматографии исследовали содержание предшественника оксида азота - L-аргинина и липидных фракций (холестерин, фосфолипиды). Ионный состав плазмы и слюны (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) исследовали методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Количественное определение метаболитов кишечной микрофлоры - уксусной (C_2), пропионовой (C_3), масляной (C_4), изомасляной (i-C_4) кислот проводили на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в соответствии с газохроматографической методикой [12], модифициро-

ванной в ИВГМА [1]. Для каждого метаболита рассчитывали коэффициент распределения (КР), представляющий собой соотношение параметров в крови и слюне. Значение КР для каждого метаболита, выраженное в абсолютных единицах, сравнивали с таковым в контрольной группе. Его увеличение свидетельствовало о повышении активности ГСБ и о снижении проницаемости метаболита в слюну, а уменьшение — об избыточном поступлении вещества в слюну из крови. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ для персонального компьютера. Достоверность различий показателей определяли по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ композиционных изменений в деятельности ГСБ при обострении ХГД выявил процесс интенсификации ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное, по сравнению с контрольной группой, повышение в крови и слюне уровней МДА, ДК, холестерина (табл.). Одновременно с усилением ПОЛ происходит и активация синтеза оксида азота, на что указывает повышение в обоих биологических субстратах концентраций L-аргинина и NO_3^- . Поскольку увеличение концентраций указанных метаболитов в слюне более выражено, чем в крови, величины КР этих веществ у больных ХГД были ниже, чем в контроле. Между тем, уменьшение КР всегда свидетельствует о повышении проницаемости метаболитов из крови в слюну и означает снижение активности ГСБ по задержке метаболитов в крови [7]. Повышенная проницаемость продуктов ПОЛ в слюну усиливает агрессивные воздействия на СОЖ, поскольку слюна непосредственно контактирует с ней. В отношении же целостного организма этот процесс может играть защитную роль, так как направлен на снижение уровня продуктов липопероксидации в крови.

Мы установили, что чем меньше срок давности заболевания, тем выше коррелирующие между собой показатели ДК, МДА, NO_3^- в плазме и слюне. Это подтверждает положение о неразрывной связи активности синтеза оксида азота и оксидативного стресса в организме. Мы полагаем, что умеренное повышение продукции NO_3^- не только отражает наличие воспаления в СОЖ, но и играет защитную роль, обусловленную способностью оксида азота опосредовать вазусную дилатацию сосудов желудка, инициировать слизиобразование и таким образом защищать СОЖ от обратной диффузии ионов водорода [5].

Уровень фосфолипидов (ФЛ) в плазме и слюне у больных ХГД оказался значительно ниже, чем в контроле, что, по-видимому, было

следствием активного включения этих соединений в реакции свободнорадикального окисления. В свою очередь уменьшение их количества, обуславливая дефицит пластического материала клеточных мембран, может привести к снижению структурного антиоксидантного эффекта и замыкать порочный круг.

Закономерным результатом повреждения клеточных мембран в процессе активации ПОЛ при обострении ХГД является нарушение трансмембранных механизмов, приводящее к дисбалансу макроэлементов. У больных этой группы повышается содержание Ca^{2+} , Mg^{2+} и Na^+ в крови при одновременном существенном повышении их концентрации в слюне и снижении КР. Между тем, известно, что Ca^{2+} участвует в регуляции моторики желудка, продукции соляной кислоты, синтезе NO, активации апоптоза, деградации тучных клеток и ряде других функций, имеющих значение в развитии воспаления в СОЖ, а Na^+ способствует усилению кислотной активности желудочного сока [8]. Кроме того, отмечено снижение транспорта в слюну K^+ , обладающего протективными свойствами [7], при нормальном содержании его в крови. Как видим, ГСБ при ХГД, выполняя гомеостатическую функцию в отношении крови, способствует повышению повреждающих свойств слюны.

В состоянии АОЗ при обострении ХГД в плазме и слюне наблюдаются разнонаправленные изменения. Отмечается уменьшение уровня ВГ в плазме и достоверное повышение его в слюне, что, на наш взгляд, является отражением включения компенсаторных механизмов, направленных на защиту пораженного органа - желудка.

При анализе метаболического профиля у больных ХГД отмечено, что при увеличении давности заболевания его обострение не всегда сопровождается интенсификацией ПОЛ и усилением синтеза оксида азота, что согласуется с данными других авторов [4]. Так, у 23% детей с длительностью ХГД более 3-х лет установлено одновременное снижение активности ПОЛ, синтеза NO, уровня ВГ, по сравнению с контролем. Например, уровень ДК у этих детей в крови был в 1,9, а МД - в 1,8 раза ниже, чем у детей с непродолжительным течением заболевания. Известно, что подавление ПОЛ приводит к преобладанию процессов пролиферации над дифференцировкой клеток, что влечет за собой снижение резистентности слизистой оболочки желудка [7, 11]. Действительно, у этих больных чаще встречается неблагоприятное течение заболевания, клинически выражающееся частыми рецидивами, длительным болевым синдромом, трудно поддающимся купированию. Сниженное содержание NO_3^- в плазме крови и в

Показатели метаболического профиля крови и слюны (M±t) у детей основной группы (n=72), группы сравнения (n=53) и контрольной группы (n=15)

Показатели	Группы наблюдения								
	Основная группа			Группа сравнения			Группа контроля		
	кровь	слюна	КР	кровь	слюна	КР	кровь	слюна	КР
L-аргинин (мкм/мл)	2,73x10 ^{""} ±0,31x10 ^{""*}	1,04x10 ^{""} ±0,22x10 ^{""**}	2,63	0,39x10 ^{""} ±0,03x10 ^{""} * **	0,19x10 ^{""} ±0,02x10 ^{""} * **	2,05	0,29x10 ^{""} +0,3x10 ⁻⁵	0,07x10 ^{""} ±0,3x10 ⁻⁶	4,14
Нитрат-ионы (моль/л)	3,52±0,22*	4,54±0,46*	0,78	2,35±0,14**	3,82±0,35	0,62	2,00±0,13	3,51±0,22	0,57
Диеновые конъюгаты (ед/мг)	1,81±0,11 *	3,08±0,27*	0,59	1,77*±0,14	2,62±0,27*	0,68	1,07±0,04	1,47±0,12	0,73
Малоновый диальдегид (нмоль/л)	5,34±0,22*	3,23±0,21*	1,65	4,84±0,24*	2,52±0,14	1,92	3,09±0,14	1,45±0,14	2,13
Восстановленный глутатион (ммоль/л)	7,93±0,44*	6,17±0,34*	1,28	9,98±0,42**	7,03±0,35*	1,42	9,15±0,41	4,25±0,21	2,15
Кальций (ммоль/л)	2,92±0,11*	0,49±0,02*	5,96	2,85±0,10*	0,45±0,01 *	6,33	2,34±0,10	0,31±0,03	7,56
Натрий (ммоль/л)	150,5±2,53*	33,72±3,10*	4,46	124,85±5,12**	16,86±1,63**	7,41	128,5±2,8	11,10±1,9	11,57
Калий (ммоль/л)	4,32±0,11	28,14±2,42*	0,15	4,10±0,09	37,03±1,12**	0,11	4,13±0,21	41,64±2,6	0,10
Магний (ммоль/л)	1,85±0,23*	0,42±0,03*	4,40	1,35±0,12**	0,39±0,03*	3,46	1,31±0,10	0,26±0,03	5,03

Примечание. КР - коэффициент распределения (рассчитан в абсолютных величинах); * - p<0,05 в сравнении с группой контроля; ** - p<0,05 в сравнении с основной группой.

Ю
л
а
о
о
о
н
rt
»
tr
a
tr
№
CJl
O
fcl
a
K
a
S
30
5a
H
re

слюне у этих больных имеет обратную корреляционную зависимость ($r = -0,49$ и $-0,51$ соответственно) от степени обсеменения слизистой оболочки НР. С одной стороны, это объясняется тем, что оксид азота обладает антимикробным эффектом и при его недостатке отмечается избыточное размножение бактерий [4]. С другой — известно, что некоторые штаммы НР выделяют аргиназу, способную ингибировать синтез NO в СОЖ, а, следовательно, при высокой степени контаминации слизистой активно подавляют его продукцию [14].

При длительном течении ХГД более значительно снижается уровень ВГ в обоих биологических субстратах. Увеличение КР указывает на утрату слюной компенсаторной функции, наблюдаемую у детей с менее продолжительным сроком болезни.

У детей с функциональной диспепсией отмечается небольшая активация ПОЛ при нормальном содержании холестерина, ФЛ, NO_3 , L-аргинина в плазме и слюне. Активность ГСБ при этом не отличается от контроля, что говорит об отсутствии изменений его функционирования. Достоверно увеличивается содержание ВГ в слюне на фоне нормальных его показателей в плазме. Мы полагаем, что легкая активация ПОЛ при ФД является реакцией адаптации, возникающей в условиях нарушенной регуляции функций желудка, поскольку известно, что система ПОЛ играет ключевую роль не только в повреждении клеточных мембран, но и в сложном комплексе механизмов формирования адаптации и обеспечении устойчивости клеток к действию повреждающих факторов [10]. Вышеуказанное распределение антиоксиданта между кровью и слюной при ФД мы также рассматриваем как проявление включения адаптационных реакций организма. Подтверждением сказанному могут служить данные об отсутствии выраженных мембранных нарушений. Дисбаланс макроэлементов при ФД проявляется лишь в небольшом повышении уровня Ca^{2+} в крови и слюне, что соответствует умеренному повышению кислотной продукции.

Метаболическими маркерами кишечной микрофлоры, изменяющей свой состав при различных патологических состояниях гастроудоденальной зоны, являются летучие жирные кислоты (ЛЖК). Уксусная, пропионовая, масляная и изомасляная кислоты — это продукты брожения факультативных и облигатных анаэробов, в том числе патогенных и условно-патогенных. В норме ЛЖК наряду с самими микроорганизмами участвуют в обеспечении локальных и системных функций макроорганизма. Доказано, что в высоких концентрациях они обладают токсическим действием на органы. При обострении ХГД происходит повышение уровней ЛЖК в

крови и, особенно, в слюне (C_2 — в 238 раз, C_3 — в 100 раз, C_4 — в 19 и iC_4 — в 14 раз по сравнению с контролем). Активность ГСБ для ЛЖК снижается, а проникаемость их в слюну повышается. Участие ГСБ в гомеостазировании крови и в данном случае направлено в пользу целостного организма, а СОЖ подвергается агрессивным воздействиям. Значительное увеличение концентраций C_2 , C_3 и C_4 указывает на усиление сахаролитического брожения в кишечнике, поскольку эти ЛЖК образуются в результате ферментации углеводов. Высокий уровень изомера C_4 можно рассматривать в качестве маркера повышения системной микробной протеолитической активности, так как он образуется в результате метаболизма белков животного и растительного происхождения.

При ФД отмечен менее выраженный спектр нарушений (достоверное повышение уровней C_2 и C_j в слюне и C_j в плазме). КР для данных метаболитов также снижается, но в меньшей степени, чем при воспалении в слизистой оболочке. Достоверные отличия количественных показателей ЛЖК в крови и слюне при воспалительных и функциональных заболеваниях свидетельствуют о разном уровне патологического процесса и, следовательно, могут быть одними из критериев нозологической принадлежности и использоваться при дифференциальной диагностике этих состояний.

При стихании обострения ХГД на фоне традиционной терапии отмечается лишь тенденция к нормализации концентраций метаболитов, что сопровождается ослаблением силы корреляционных взаимосвязей между морфологическими данными, показателями внутрижелудочной рН-метрии и метаболическим профилем ГСБ. Для более эффективной коррекции выявленных нарушений в комплекс лечебных мероприятий 20 детям с ХГД, наряду с традиционным лечением, был проведен курс иглорефлексотерапии (ИРТ) в виде сочетанной (корпоральной и аурикулярной) акупунктуры, состоящей из 10 сеансов. Включение ИРТ было обосновано и тем, что при проведении вегетативного теста ЦИТО у большинства больных ХГД установлен вегетативный дисбаланс в точках проекции органов желудочно-кишечного тракта. На фоне комплексного лечения с использованием ИРТ у детей быстрее исчезают спонтанный болевой синдром, болезненность в эпигастральной зоне при пальпации, диспепсические расстройства, что коррелирует со снижением выраженности воспалительного процесса в гастроудоденальной зоне. Кроме того, на 22% интенсивнее снижается уровень МДА в слюне и на 7% — в плазме, а уровень ДК — на 15% и 12% соответственно. Наоборот, показатели ВГ

в плазме повышаются интенсивнее на 24%, в слюне - на 15%. На фоне ИРТ выявляется и более отчетливая тенденция к нормализации концентраций макроэлементов. Таким образом, включение ИРТ в комплексное лечение больных с ХГД способствует гармоничному выравниванию показателей метаболического профиля крови и слюны.

ВЫВОДЫ

1. Гастродуоденальные заболевания у детей сопровождаются композиционными изменениями метаболитов в крови и слюне, выраженность которых зависит от формы заболевания и его длительности. Обострение ХГД характеризуется повышением параметров, отражающих активацию ПОЛ (МДА, ДК, холестерин), синтез оксида азота (NO_3 , L-аргинин), уровней Na^+ и Ca^{2+} , участвующих в повышении кислотно-пептической активности на фоне снижения АОЗ, уровня ФЛ и K^+ . Увеличение длительности ХГД сопровождается одновременным снижением процессов ПОЛ, продукции NO, активности АОЗ. Функциональная диспепсия характеризуется меньшим спектром и выраженностью изменений параметров - умеренной активацией ПОЛ на фоне активации АОЗ.

2. Воспалительные и функциональные заболевания гастродуоденальной зоны характеризуются повышением концентраций ЛЖК в крови и слюне, что отражает развитие дисбиоза в желудочно-кишечном тракте, а спектр и уровень изменений летучих жирных кислот зависит от формы заболевания.

3. Функциональная активность ГСБ, отражающая проницаемость метаболитов из крови в слюну имеет различия в зависимости от формы заболевания. При ХГД изменение барьерной функции направлено в сторону ее ослабления и накопления МДА, ДК, холестерина, NO, Na^+ , Ca^{2+} , ЛЖК преимущественно в слюне, что снижает протекторные свойства последней в отношении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, но является компенсаторным механизмом по отношению к целостному организму. Активность ГСБ при ФД для большинства метаболитов не отличается от таковой у здоровых детей, а повышение концентрации ВГ в слюне носит адаптационный характер в условиях умеренной активации ПОЛ.

4. Включение иглорефлексотерапии в комплекс терапевтических мероприятий у детей с ХГД способствует коррекции нарушений метаболического профиля крови и слюны и функциональной активности ГСБ, более быстрой обратной динамике клинической симптоматики, повышая эффективность лечебно-реабилитационных воздействий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акайзин Э.С., Булыгина В.В. Новые возможности экспресс-диагностики возбудителей гнойной инфекции и быстрой оценки эффективности лечения // Клин. лабораторная диагностика. - 1999. - №6. - С. 45-47.
2. Баранов А.А. Научные и организационные приоритеты в детской гастроэнтерологии // Вопр. современной педиатрии. - 2002. - Т. 1, №2. - С. 9-13.
3. Булатов В.П., Зайнетдинова М.Ш., Рылова Н.В. и др. Ранняя диагностика и оптимизация терапии гастродуоденальной патологии у детей // Детская больница. - 2003. - №4 (14). - С. 34-36.
4. Видманова ТА. Особенности изменения уровня производных оксида азота при различных вариантах течения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Детское здравоохранение России: стратегия развития: Материалы IX съезда педиатров России. - М., 2001. - С. 118.
5. Виноградов НА. Многоликая окись азота // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1997. - №2. - С. 6-10.
6. Волков А.И. Хронические гастродуодениты и язвенная болезнь у детей // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 7, №4. - С. 179-186.
7. Ипатов Ю.П., Комарова Л.Г., Переслегина И.А., Шабунина Е.И. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний / Под ред. АИ. Волкова. - Н.Новгород, 1997. - С. 217.
8. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. - М.: АЛЕВ-В, 2003. - 670 с.
9. Росин ЯА. Перспективы развития исследований по физиологии гистогематических барьеров // Структура и функция гистогематических барьеров. - М.: Наука, 1971. - С. 5-15.
10. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Невротические расстройства: клинко-биохимические параллели // Клин. лабораторная диагностика. - 2003. - №5. - С. 5-7.
11. Успенский В.М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. - Л.: Наука, 1986. - 299 с.
12. Шимкевич Л.Л., Истратов В.Г. Использование газожидкостной хроматографии для изучения неклостридиальной инфекции в хирургической клинике // Лаб. дело. - 1985. - №4. - С. 225-227.
13. Шкловский Б.Л. Особенности гемато-саливарных взаимоотношений при язвенной болезни: Автореф. дис.... канд. мед наук. - СПб, 1995. - 24 с.
14. Gobert A.H., McGee D.J., Akhtar M. et al. Helicobacter pylori arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 2001. - Vol. 98 (24). - P. 13844-13849.