

УДК 616.316-008.8:616.342-002.44-053.2

СОДЕРЖАНИЕ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА В РАЗЛИЧНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СУБСТРАТАХ У ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

С.А. Колесов, Л.В. Коркоташвили, А.В. Спиридонова, Е.А. Жукова, Т.А. Видманова, И.Н. Вискова, ФГУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии Росмедтехнологии»

Колесов Сергей Алексеевич, к. б. н. – раб. тел.: 436-54-60, e-mail: sakdom2@mail.ru

У детей при ЯБДК исследовано содержание ЭФР в слюне, желудочном соке и крови. Максимальное содержание ЭФР отмечено в слюне. Выявлена динамика содержания ЭФР в ходе болезни: наиболее резкие изменения содержания ЭФР отмечены для желудочного сока, меньшие для слюны, в крови динамики показателя не обнаружено.

Ключевые слова: эпидермальный фактор роста, слюна, кровь, желудочный сок, язвенная болезнь.

The content of the epidermal growth factor in saliva, gastric juice and blood was investigated in those children having duodenal ulcer disease. The maximal content of the epidermal growth factor was revealed in saliva. The dynamic of the content of the epidermal growth factor during the disease: the most significant changes in the content of the epidermal growth factor are typical for gastric juice, less significant changes – for saliva, the dynamic of this indicator in blood wasn't revealed.

Key words: the epidermal growth factor, saliva, blood, gastric juice, ulcer disease.

Введение

В настоящее время язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) в структуре язвенной болезни (ЯБ) у детей составляет 81% от всех случаев заболевания, одновременно с тем ее этиология и патогенез выяснены далеко не полностью. Актуальным остается исследование роли эндогенных и экзогенных факторов в ее возникновении и прогрессировании [1, 2].

Одним из внутренних факторов, значение которого по мнению ряда исследователей может при ЯБДК быть весьма высоким, является эпидермальный фактор роста (ЭФР) [3, 4]. Он содержится в различных биологических субстратах (биосуб-

стратах): слюне, желудочном соке, крови, молоке и др. ЭФР является мощным митогеном для целого ряда клеток эктодермального и мезодермального происхождения, а также для эпителиальных тканей, происходящих из энтодермы [5]. Мишенью его действия являются пищевод, язык, желудок, кишечник [6]. Известны факты о трофическом, цитопротективном действии ЭФР на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки посредством различных механизмов: стимуляцией синтеза ДНК и усилением пролиферации клеток [7], а также посредством торможения секреции желудочного сока [8]. Известны экспериментальные данные о том, что

внутрижелудочное введение слюны, содержащей ЭФР, уменьшает язвообразование в желудке, а введение ротового секрета без него не оказывает такого защитного влияния [9].

Одновременно с тем, сведения о роли ЭФР при ЯБДК у детей, содержании его в различных биосубстратах в динамике заболевания в доступной литературе отсутствуют. Все вышеперечисленное определяет актуальность выполненного нами исследования.

Цель исследования

Целью исследования явилось определение количественных уровней содержания ЭФР в различных биосубстратах (смешанной слюне, желудочном соке и сыворотке крови) у детей с ЯБДК, а также изучение его динамики в различные стадии язвенного дефекта.

Материал и методы исследования

Обследовали 57 детей обоего пола в возрасте от 9 до 17 лет с диагнозом ЯБДК. Оценку стадий язвенного дефекта производили эндоскопическим способом. Содержание ЭФР определяли с помощью иммуноферментной тест-системы «Эпидермальный фактор роста (EGF), 96» производства VCM Diagnostics. Материалом для исследований служили 96 образцов смешанной слюны (ротового секрета), сыворотки крови (115 образцов) и желудочного сока (65 образцов), полученных от детей с ЯБДК. Слюну в объеме 3-5 мл собирали в пробирки (утром, натощак, до чистки зубов), затем ее центрифугировали в течение 10 минут при 3000 об./мин., для анализа использовали супернатант. Сыворотку крови получали стандартным образом путем венепункции локтевой вены, а желудочный сок – с помощью зондирования.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке, которая проводилась при помощи программного обеспечения «AtteStat» (разработчик И.П. Гайдышев, 2007 г.). При этом определялись параметры описательной статистики анализируемых выборок (средняя арифметическая), нормальность распределения полученных данных оценивалась по критерию Колмогорова, достоверность различий данных между группами определялась при помощи непараметрического метода Манна-Уитни, оценивался коэффициент корреляции Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Именения средних величин содержания ЭФР в слюне, желудочном соке и сыворотке крови представлены в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.
Содержание ЭФР (пг/мл) в биологических субстратах у детей с ЯБДК

Субстрат	Средняя величина (М)	Средне-квадратическое отклонение (σ)	Число исследований (n)
Слюна	2283,2	1795,2	96
Желудочный сок	1271,8	828,7	65
Сыворотка крови	528,2	457,2	115

Все средние величины содержания ЭФР в биосубстратах имеют различия с высокой степенью достоверности ($p \leq 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальное значение показателя характерно для слюны, минимальное – для сыворотки крови; при этом в последней содержание ЭФР было в два раза меньше, чем в желудочном соке, а в желудочном соке – в два раза ниже, чем в слюне. Подобное распределение величин показателя соответствует данным литературы о том, что количество ЭФР у взрослых больше в слюне по сравнению с содержанием его в крови и желудочном соке [3, 10].

В настоящее время существует четкое представление о ЯБ, как о своеобразном функциональном дисбалансе факторов агрессии и защиты в гастродуоденальной системе, выделены клинико-эндоскопические стадии язвенного дефекта [1]. Для первой стадии характерен «прорыв» защитного барьера, при этом наблюдается максимальное воздействие факторов агрессии и образование в слизистой язвенного дефекта. Во второй стадии факторы агрессии приходят в равновесие с факторами защиты. Для этой стадии характерно привлечение в зону поражения макрофагов, лимфоцитов. Основными биологически активными факторами, действующими на этой стадии заболевания, являются факторы роста (в том числе и ЭФР). Язва очищается от продуктов распада, начинаются интенсивные процессы регенерации тканей, о чем свидетельствует активный синтез ДНК. На третьей стадии язвенного дефекта преобладает действие защитных факторов: возрастает активность иммунной системы, продолжают действовать факторы роста и ферментно-гормональные факторы. Под их действием завершается эпителизация язвы, реконструкция микроциркуляции, начинается дифференцировка клеток и их функциональное созревание. В четвертой стадии продолжается (или заканчивается) восстановление функциональной активности слизистой оболочки [11]. В связи с существующими представлениями о ходе течения ЯБ нами проанализированы данные о содержании ЭФР в различных биосубстратах у детей при разных стадиях язвенного дефекта при ЯБДК. Полученные результаты представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 2.
Содержание ЭФР (пг/мл) в различных биосубстратах у детей с ЯБДК в зависимости от стадии язвы

Биосубстрат	Стадия	Средняя арифметическая (М)	Стандартное отклонение (σ)	Число исследований (n)	Достоверность различий
Слюна	2	1681,2	657,9	25	Различия в содержании ЭФР достоверны между: ст. 2 и ст.3 ($p=0,023$); ст.2 и ст.4 ($p=0,037$)
	3	3016,2	1769,2	14	
	4	2443,4	1855,1	20	
Желудочный сок	2	589,6	448,7	6	Различия в содержании ЭФР достоверны между: ст. 2 и ст.3 ($p=0,007$); ст.2 и ст.4 ($p=0,008$)
	3	1609,5	1175,4	11	
	4	1333,4	726,3	22	
Сыворотка крови	2	510,6	262	11	Достоверных различий содержания ЭФР в разных стадиях не выявлено
	3	572,3	249,3	15	
	4	590,2	271,4	21	

Следует отметить, что в таблице не содержится данных о величинах среднеквадратического отклонения (σ). Это связано с тем, что проверка данных на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова выявила отсутствие нормальности в распределении данных, в подобном случае среднеквадратическое отклонение не имеет смыслового значения, поскольку требуется использование методов непараметрической статистики.

В таблице отсутствует анализ ЭФР в различных биосубстратах в первой стадии язвенного дефекта при ЯБДК, что обусловлено поступлением детей в более поздние сроки заболевания.

Установлено, что содержание ЭФР в слюне и желудочном соке подвержено существенным и достоверным изменениям на всех рассматриваемых стадиях язвенного дефекта. Содержание ЭФР в сыворотке крови не имеет достоверных отличий.

Особый интерес представляют данные о динамике уровня ЭФР в разных биосубстратах, которые представлены на рисунке 1.

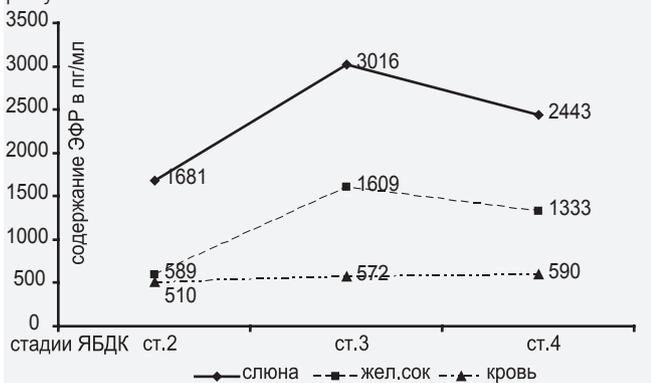


РИС. 1. Динамика содержания ЭФР (пг/мл) в сыворотке крови, слюне и желудочном соке у детей при ЯБДК.

Изменения содержания ЭФР в слюне характеризуются резким повышением почти в два раза в третьей стадии язвенного дефекта по сравнению с его значениями во второй (179% от исходного уровня во второй стадии). В четвертой стадии значение показателя несколько понижается, но превышает первоначальный уровень ЭФР слюны во второй стадии в полтора раза (146% от исходного уровня во второй стадии).

Содержание ЭФР в желудочном соке характеризуется наиболее резкими изменениями: в третьей стадии язвенного дефекта при ЯБДК уровень ЭФР возрастает практически в три раза (на 273%) по сравнению с исходным показателем во второй стадии. В четвертой стадии содержание ЭФР так же остается высоким и превышает исходное количество этого фактора роста во второй стадии в 2 раза (226% от уровня во второй стадии).

Направленность изменений содержания ЭФР в сыворотке крови в зависимости от стадии язвенного дефекта отсутствует, отмечена лишь тенденция к его повышению в четвертой стадии (111% от такового уровня во второй стадии).

Таким образом, при анализе содержания ЭФР в слюне и желудочном соке обращают на себя внимание более низкие значения показателя у детей во второй стадии язвенного дефекта при ЯБДК, свидетельствующей об обострении заболевания. По всей видимости, причины подобной динамики его содержания для разных биосубстратов различны. В тканях двенадцатиперстной кишки при заживлении язвы задействованность рецепторов ЭФР выше, он связывается ими в большей степени, в результате чего количество свободного ЭФР в желудочном соке уменьшается. Подобный факт отмечен при его исследовании у больных микозами [12]. Изменение содержания ЭФР в слюне основывается, на наш взгляд, на иной биологической особенности: при обострении ЯБ существенно увеличивается саливация, в результате чего происходит своеобразное разбавление и концентрация ЭФР в слюне понижается. Снижение содержания этого ростового фактора в ротовой жидкости за счет изменения слюноотделения описаны в литературе [13, 14].

Для изучения взаимосвязи содержания ЭФР в различных биосубстратах нами проанализирована корреляция между этими показателями.

Как свидетельствуют данные, представленные в таблице 3, максимальная корреляция ($r=0,77$) между уровнем ЭФР в слюне и желудочном соке наблюдается у детей в третьей стадии язвенного дефекта при ЯБДК, подобная корреляция отсутствует во второй стадии и не так существенна в четвертой ($r=0,47$). Подобную ситуацию, на наш взгляд, следует объяснять как следствие существенного увеличения содержания ЭФР в слюне у детей в третьей стадии язвенного дефекта при ЯБДК и, соответственно, большим транспортом его со слюной в пищеварительный тракт. На наш взгляд, вклад ЭФР слюны в содержание этого ростового фактора в желудочном соке может быть весьма значительным, поскольку слюна в ходе болезни имеет концентрацию ЭФР в два раза больше аналогичного показателя для желудочного сока, а объем саливации при язвенной болезни повышен. Тесная взаимосвязь саливарной системы и желудочно-кишечного тракта является твердо установленным фактом и изложена в целом ряде работ [15, 16].

ТАБЛИЦА 3. Данные по корреляционному анализу содержания ЭФР в различных биосубстратах у детей на разных стадиях язвенного дефекта

Сравниваемые показатели	Коэффициент Пирсона (r)		
	Стадия 2	Стадия 3	Стадия 4
ЭФР слюны ЭФР – желудочного сока	0,04	0,77	0,47
ЭФР слюны – ЭФР крови	-0,08	0,3	0,16
ЭФР желудочного сока – ЭФР крови	0,41	0,25	0,31

Существенной взаимосвязи между содержанием ЭФР в слюне и сыворотке крови не выявлено.

При исследовании корреляции между ЭФР желудочного сока и сыворотки крови обращает на себя внимание отсутствие высоких значений коэффициента корреляции, что, по нашему мнению, говорит о малой взаимосвязи ЭФР сыворотки

крови с ЭФР слюны и желудочного сока. Подобная ситуация, по всей видимости, свидетельствует об отсутствии у детей при ЯБДК существенной реакции на уровне целого организма; в изученном нами случае большую роль в организме детей играют реакции на органном и системном уровнях.

Заключение

При исследовании содержания ЭФР в различных биосубстратах у детей с ЯБДК наибольшие абсолютные значения отмечены для слюны; в два раза меньше содержание ЭФР в желудочном соке и в четыре раза – в сыворотке крови. В ходе процесса заживления язвенного дефекта при ЯБДК в слюне и желудочном соке отмечены достоверные сдвиги содержания ЭФР в сторону увеличения. Наиболее ярко выражено увеличение концентрации ЭФР в желудочном соке.

Увеличение содержания ЭФР в слюне и желудочном соке по мере заживления язвенного дефекта при ЯБДК имеет, на наш взгляд, разные причины: его увеличение содержания ЭФР в ротовом секрете происходит в связи с уменьшением объема саливации; в желудочном соке повышение уровня ЭФР может быть вызвано снижением уровня рецепторов этого ростового фактора в связи с заживлением язвы.

Достоверной динамики изменения содержания ЭФР в сыворотке крови в разных стадиях язвенного дефекта не выявлено.

Данные корреляционного анализа свидетельствуют о существенном вкладе, который вносит слюна в динамику содержания ЭФР в желудочном соке. Подобный факт не только служит еще одним свидетельством тесной взаимосвязи саливарной системы и желудочно-кишечного тракта в детском возрасте, но и указывает на существенную роль саливарной системы, которую она играет у детей при ЯБДК.



ЛИТЕРАТУРА

1. Детская гастроэнтерология (избранные главы). Под ред. А.А.Баранова, Е.В.Климанской, Г.В. Римарчук. М. 2002. С. 592.
2. Шабалов Н.П. Детские болезни. СПб: изд-во «Питер», 2007. С. 928.
3. Никольский Н.Н., Соркин А.Д., Сорокин А.Б. Эпидермальный фактор роста. Л.: Наука, 1987. С. 200.
4. Сукманский О.И. Фактор роста эпидермиса. Успехи биологических наук, 1990. № 1. С. 3-22.
5. Carpenter G. Epidermal growth factor. In: Tissue growth factor. Berlin, 1981. P. 89-132.
6. Hollenberg M.D. Epidermal growth factor-urogastrone, a polypeptide acquiring hormonal status. Vitamins and Hormones. Advances in Research and Application 1979. 37. P. 69-110.
7. Dembinsky A.B., Johnson L.E. Effect of epidermal growth factor on the development of rat gastric mucosa. Endocrinology 1985. 20. P. 90-99.
8. Konturek S., Gieszowski M., Jaworek J., et al. Effect of epidermal growth factor on gastrointestinal secretions. Amer.J.Physiol. 1984. 246. P. 580-586.
9. Olsen P.S., Poulsen S.S., Kirkegaard P., et al. Role of submandibular saliva and epidermal growth factor in gastric cytoprotection. Gastroenterology 1984. 87. P. 103-108.
10. Колесов С.А., Коркоташвили Л.В., Видманова Т.А. и др. Эпидермальный фактор роста сыворотки крови детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. РЖГГК, 2008. 5. P. 132.
11. Минушкин О.Н. Место современных антацидных препаратов в лечении кислотозависимых заболеваний. Лечащий врач, 2001. № 5-6. С. 8-10.
12. Савватеева М.В., Савина М.И., Самсонов В.А. и др. Уровень эпидермального фактора роста у больных грибковым микозом. Клиническая лабораторная диагностика, 2002. № 9. С. 10.
13. McGurk M., Hanford L., Justice S. The secretory characteristics of epidermal growth factor in human saliva. Arch. oral Biol. 1990. 35.8. P. 653-659.
14. Коротько Г.Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М.: издательский дом «Академия естествознания», 2006. С. 192.
15. Комарова Л.Г., Алексеева О.П. Саливалоги: монография. Н.Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии, 2006. С. 180.
16. Колесов С.А., Коркоташвили Л.А., Усанова О.С. и др. Изменение активности орнитиндекарбоксилазы в ротовой жидкости детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Медицинский альманах, 2008. № 3. С. 75-78.