

В.А. Щербак

Читинская государственная медицинская академия

Содержание метаболитов оксида азота в крови и желудочном соке у детей с хроническим гастродуоденитом

ПОД НАБЛЮДЕНИЕМ НАХОДИЛИСЬ 48 ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ В ВОЗРАСТЕ 9–16 ЛЕТ. ВЫЯВЛЕНО УВЕЛИЧЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ МОНООКСИДА АЗОТА В КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТАМИ ПО СРАВНЕНИЮ СО ЗДОРОВЫМИ ДЕТЬМИ. ВОЗРАСТАНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ НИТРИТ-АНИОНОВ СВЯЗАНО С ИНФЕКЦИЕЙ *H. PYLORI*. УВЕЛИЧЕНИЕ УРОВНЯ МОНООКСИДА АЗОТА ЯВЛЯЕТСЯ ЗАЩИТНОЙ РЕАКЦИЕЙ В ОТВЕТ НА ПЕРСИСТЕНЦИЮ *H. PYLORI*. ПОВЫШЕННАЯ ПРОДУКЦИЯ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА ПРИВОДИТ К ВОЗРАСТАНИЮ КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА. УСТАНОВЛЕНА ПРЯМАЯ СВЯЗЬ ПОВЫШЕННОЙ ПРОДУКЦИИ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА С ВОЗРАСТАНИЕМ КИСЛОТНОСТИ ЖЕЛУДОЧНОГО СОКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРОДУОДЕНИТ, ДЕТИ, НИТРИТ-АНИОНЫ, ОКСИД АЗОТА.

Контактная информация:

Щербак Владимир Александрович,
доктор медицинских наук, доцент,
заведующий кафедрой педиатрии факультета
повышения квалификации и первичной
переподготовки специалистов
Читинской государственной медицинской
академии
Адрес: 672090, Чита,
ул. Горького, д. 39 А,
тел. (3022) 97-61-96
Статья поступила 30.06.2005 г.,
принята к печати 08.06.2007 г.

Гомеостаз организма и, прежде всего, органов пищеварения обеспечивается многими регуляторными системами. Значительный вклад в поддержание постоянства внутренней среды и защиты слизистой оболочки желудка вносит оксид азота (NO), осуществляющий межклеточные коммуникации в различных тканях. В физиологических условиях этот свободнорадикальный газ, являясь модулятором многих биологических функций, участвует в бактерицидном и противоопухолевом эффектах лейкоцитов, релаксирует гладкую мускулатуру сосудов и внутренних органов [1, 2].

NO относится к сигнальным молекулам пищеварительной системы, ибо он стимулирует расслабление гладких мышц пищевода, желудка, тонкой кишки, толстой кишки, желчного пузыря, сфинктера Одди, а также участвует в качестве медиатора в дуоденальной секреции бикарбонатов [3, 4].

Изучение NO представляется актуальным при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, особенно желудка. Хронический гастродуоденит остается одной из ведущих проблем клинической медицины, требующих дальнейшего исследования механизмов развития и диагностики заболевания. Роль NO при гастродуоденальной патологии у детей изучена недостаточно. Т.А. Видманова и соавт. выявили увеличение уровня производных NO в крови у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, при хроническом гастродуодените подобные исследования ранее не проводились [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания NO в сыворотке крови и желудочном соке детей с гастродуоденитом в зависимости от его формы, этиологии и типа желудочной секреции.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 48 больных хроническим гастродуоденитом детей в возрасте 9–16 лет. Всех пациентов обследовали в стадии обострения заболевания. Контрольную группу составили 10 здоровых детей соответствующего возраста.

V.A. Sherbak

Chita State Medical Academy

The content of nitrogen oxide metabolites in blood and gastric juice of children suffering from chronic gastroduodenitis

48 CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENITIS AGED 9–16 WERE STUDIED. THERE WAS AN INCREASED CONTENT OF NITROGEN MONOOXIDE DERIVATIVES IN THE BLOOD OF GASTRODUODENITIS PATIENTS AS COMPARED WITH HEALTHY ONES. THE INCREASE OF NITRITE-ANIONS CONCENTRATION IS RELATED TO *H. PYLORI* INFECTION. THE INCREASED LEVEL OF NITROGEN MONOOXIDE IS A DEFENSIVE REACTION OF THE BODY TO *H. PYLORI* PERSISTENCE. THE INCREASED PRODUCTION OF NITROGEN OXIDE METABOLITES LEADS TO AN INCREASING ACIDITY OF THE GASTRIC JUICE. A DIRECT LINK BETWEEN AN INCREASED PRODUCTION NITROGEN OXIDE METABOLITES AND INCREASED ACIDITY OF THE GASTRIC JUICE WAS ESTABLISHED.

KEY WORDS: CHRONIC GASTRODUODENITIS, CHILDREN, NITRITE-ANIONS, NITRIC OXIDE.

Перед началом исследования на участие в нем получено информированное согласие пациентов и их родителей. У всех больных был значительно отягощен преморбидный фон. Генетическую предрасположенность по гастроудоденальной патологии имели 40,3% детей, причем по линии матери (мать и бабушка по материнской линии) она прослеживалась в 71,2% случаев. Ранний перевод на искусственное вскармливание, как один из факторов, провоцирующих хронический гастроудоденит, отмечался у 37,7% больных.

Пищевая или лекарственная аллергия выявлена у 30,5% детей, также каждый третий ребенок перенес кишечную инфекцию, гепатит А или глистную инвазию. Каждый пациент перенес одну или несколько детских инфекций, у каждого шестого ребенка в анамнезе было перенесенное оперативное вмешательство (грыжесечение, аппендэктомия).

У 43 больных отмечался болевой синдром, при этом у 24 из них боли возникали после приема пищи, а у 19 — натощак. Диспепсические проявления в виде тошноты, изжоги, отрыжки, склонности к запорам были у 18 пациентов.

Диагноз хронический гастроудоденит подтверждался фиброгастроудоденоскопией. Поверхностный гастроудоденит выявлен у 31 ребенка, эрозивный — у 17 больных. Антитела (IgG и IgM) к *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) определены методом ИФА наборами фирмы «Diagnostic System Laboratories» (США). У 32 больных установлена хеликобактерная природа хронического гастроудоденита. Средняя концентрация IgG — антител к *H. pylori* составила у них $106,7 \pm 8,6$; IgM-антител к *H. pylori* — $71,2 \pm 5,3$ АЕ/мл. У 30 больных проведено фракционное исследование желудочного сока для исследования метаболитов оксида азота и кислотообразующей функции желудка. Повышенная кислотообразующая функция желудка выявлена у 16 детей, нормальная — у 14 пациентов.

Исследование нитрит-анионов (NO_2^-) в сыворотке крови и желудочном соке проводили с помощью реактива Грисса на спектрофотометре при длине волны 546 нм [6]. Концентрация NO_2^- в желудочном соке определялась в двух порциях — базальной и стимулированной. Степень увеличения содержания NO_2^- после стимуляции оценивали по

«коэффициенту роста» — отношению концентрации NO_2^- в стимулированной порции к концентрации NO_2^- в базальной порции. Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи пакета программ Microsoft Excel Professional. Значимость различий количественных переменных, представленных в виде среднего значения $\pm$ стандартной ошибки среднего значения, оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Корреляционный анализ осуществлен по методу Пирсона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В периоде обострения концентрация нитрит-анионов (NO_2^-) в крови повышалась по сравнению с контролем независимо от формы заболевания как при эрозивном (на 35,6%), так и при поверхностном (на 31,4%) хроническом гастроудодените (табл. 1).

Сравнение показателей в зависимости от этиологии хронического гастроудоденита выявило большую концентрацию оксида азота в сыворотке крови при хеликобактерассоциированном гастроудодените по сравнению с хеликобактернегативной формой (табл. 2).

По этическим соображениям мы не подвергали желудочному зондированию здоровых детей, поэтому сравнение концентрации NO_2^- в желудочном соке проведено между формами хронического гастроудоденита и порциями сока — базальной и стимулированной (табл. 3).

Установлено увеличение содержания NO_2^- в стимулированных порциях желудочного сока по сравнению с базальными порциями. Средние коэффициенты роста составили $1,46 \pm 0,07$ при эрозивном и $1,34 \pm 0,07$ при поверхностном хроническом гастроудодените. Уровень нитрит-анионов во всех порциях у больных эрозивным гастроудоденитом был выше, чем при поверхностной форме заболевания ($p < 0,05$).

У детей с повышенной кислотообразующей функцией желудка концентрация монооксида азота была выше как в базальной, так и в стимулированной порциях желудочного сока по сравнению с больными с нормальной кислотной продукцией (табл. 4).

Проведенный корреляционный анализ выявил зависимость между кислотностью желудочного сока и уровнем

Таблица 1. Содержание нитрит-анионов в сыворотке крови у детей с хроническим гастроудоденитом

Показатель	Контрольная группа <i>n</i> = 10	Эрозивный гастроудоденит <i>n</i> = 17	Поверхностный гастроудоденит <i>n</i> = 31
Концентрация нитрит-анионов, мкмоль/л	$0,19 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,02^*$	$0,25 \pm 0,01^*$

Примечание:

* достоверное ($p < 0,05$) различие по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2. Содержание нитрит-анионов в сыворотке крови у детей с хроническим гастроудоденитом в зависимости от этиологии заболевания

Показатель	Контрольная группа <i>n</i> = 10	<i>H. pylori</i> (+) гастроудоденит <i>n</i> = 32	<i>H. pylori</i> (-) гастроудоденит <i>n</i> = 16
Концентрация нитрит-анионов, мкмоль/л	$0,19 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01^*, **$

Примечание:

* достоверное ($p < 0,05$) различие по сравнению с контрольной группой;

** достоверное ($p < 0,05$) различие по сравнению с группой с *H. pylori*(+) гастроудоденитом.

Таблица 3. Содержание нитрит-анионов в желудочном соке у детей с хроническим гастродуоденитом в зависимости от формы заболевания

Группы пациентов	Концентрация нитрит-анионов, мкмоль/л		Коэффициент роста
	в базальной порции	в стимулированной порции	
Эрозивный гастродуоденит ($n = 14$)	$0,89 \pm 0,02$	$1,29 \pm 0,05^*$	$1,46 \pm 0,07$
Поверхностный гастродуоденит ($n = 16$)	$0,79 \pm 0,03^{**}$	$1,04 \pm 0,08^*, **$	$1,34 \pm 0,07^{**}$

Примечание:

* достоверное ($p < 0,05$) различие между порциями желудочного сока;

** достоверное ($p < 0,05$) различие между группами с различными формами гастродуоденита.

Таблица 4. Содержание нитрит-анионов в желудочном соке у детей с хроническим гастродуоденитом в зависимости от характера кислотной продукции желудка

Группы пациентов	Концентрация нитрит-анионов, мкмоль/л		Коэффициент роста
	в базальной порции	в стимулированной порции	
ХГ с повышенной кислотообразующей функцией ($n = 16$)	$0,91 \pm 0,02$	$1,32 \pm 0,06^*$	$1,45 \pm 0,05$
ХГ с нормальной кислотообразующей функцией ($n = 14$)	$0,76 \pm 0,03^{**}$	$1,00 \pm 0,07^*, **$	$1,34 \pm 0,08^{**}$

Примечание:

* достоверное ($p < 0,05$) различие между порциями желудочного сока;

** достоверное ($p < 0,05$) различие между группами с различным характером кислотной продукции.

производных оксида азота. Установлена прямая связь между содержанием NO_2^- в базальной порции с общей кислотностью желудочного сока ($r = 0,73$; $p < 0,001$), и свободной соляной кислотой ($r = 0,55$; $p < 0,05$). В стимулированной порции желудочного сока эти показатели составили $r = 0,37$ ($p < 0,05$) и $r = 0,36$ ($p < 0,05$) соответственно. Следовательно, увеличение концентрации метаболитов монооксида азота повышает кислотность желудочного сока.

Так же зарегистрирована прямая связь между содержанием NO_2^- в крови и в желудочном соке. Коэффициент корреляции между концентрациями нитрит-анионов в сыворотке крови и в базальной порции желудочного сока составил $+0,31$, а между концентрациями NO_2^- в сыворотке крови и в стимулированной порции желудочного сока $0,41$ ($p < 0,05$).

Кроме того, выявлена тесная корреляционная связь между уровнем антител к *H. pylori* в сыворотке крови и содержанием производных оксида азота в желудочном соке. Для антител к *H. pylori* класса G коэффициент корреляции составил $0,75$ ($p < 0,001$) с содержанием NO_2^- в базальной порции сока и $0,99$ ($p < 0,001$) с содержанием NO_2^- в стимулированной порции, а для IgM-антител $0,80$ ($p < 0,001$) и $0,22$ ($p > 0,05$) соответственно. Следовательно, увеличение продукции нитрит-анионов можно связать с патогенным действием *H. pylori*.

Таким образом, у больных хроническим гастродуоденитом выявлены существенные различия содержания нитритов в крови и желудочном соке в зависимости от характера желудочной секреции, формы и этиологии заболевания. Увеличение продукции нитрит-анионов, вероятно, связано с повышенной активностью NO-синтазы (NOS). Фермент NO-синтаза (код 114.13.39) имеет три изоформы: нейрональную (nNOS), индуцибельную (iNOS) и эндотелиальную (eNOS) [7]. NOS-зависимый синтез оксида азота можно разделить на две составляющие: физиологически

необходимый и дополнительный, как следствие болезни. Физиологический NOS-зависимый синтез осуществляется ферментами nNOS и eNOS. Дополнительный контролируется iNOS, поэтому данный фермент и называется индуцибельная NO-синтаза (из-за индуцированного болезнью синтеза). При хроническом гастродуодените происходит, по-видимому, увеличение активности iNOS, как ответ на воспаление слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Роль NO в защите слизистой оболочки желудка изучена К. Kozawa и соавт. в эксперименте с вливанием алкоголя в просвет желудка крыс [8]. Ими установлено, что если поражение слизистой оболочки желудка в контрольной группе животных принять за единицу, то после предварительного назначения донаторов NO площадь ее повреждения уменьшалась в 3,8 раза, а после блокады синтеза NO — возрастала в 2 раза.

Целесообразность повышенного синтеза NO при инфекционных заболеваниях вполне объяснима антимикробными свойствами оксида азота [7, 9, 10]. Малый радиус действия NO от места синтеза в тканях (0,5 мм) позволяет предполагать, что продукция этих молекул осуществлена именно желудочным эпителием [11].

Одним из способов, которым NO реализует свои антимикробные свойства, является фагоцитоз [3]. Синтезируемый фагоцитами NO способствует гибели микроорганизмов, а дефицит NO внутри фагоцита способствует выживанию возбудителя [12].

Кроме того, воспалительный процесс в слизистой оболочке, особенно лейкоцитарная инфильтрация, повреждает эндотелий сосудов, вызывая нарушение микроциркуляции и дальнейшие трофические изменения в стенке желудка. Поэтому механизм увеличения желудочной секреции за счет действия NO, скорее всего, связан с улучшением кровоснабжения слизистой оболочки желудка за счет расширения микрососудов. Исходя из этого, повыше-

ние продукции NO при хроническом гастродуодените следует признать протекторной реакцией.

Кроме того, повышение концентрации в крови NO надо считать благоприятным, ибо это способствует расслаблению гладкой мускулатуры желудка, ликвидации моторно-эвакуаторных нарушений, и, тем самым, уменьшению болевого синдрома.

Таким образом, проведенные исследования показали, что обострение хронического гастродуоденита у детей сопровождается повышенным содержанием в крови нитритов — продуктов метаболизма NO. Увеличение концент-

рации нитрит-анионов связано с инфекцией *H. pylori*. Возрастание уровня оксида азота является защитной реакцией в ответ на персистенцию *H. pylori*. Повышение кислотности желудочного сока прямо зависит от продукции нитрит-анионов. Это свидетельствует о возможной роли оксида азота в развитии хронического гастродуоденита. Оксид азота является чувствительным биологическим маркером воспаления, поэтому его определение в крови и желудочном соке может служить дополнительным фактором в диагностике и оценке степени повреждения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Уразаев А.Х., Зефилов А.Л. Физиологическая роль оксида азота // Успехи физиолог. наук. — 1999. — Т. 30, № 1. — С. 54–72.
2. Калашников С.П., Маянский А.Н., Загоскин П.П. и др. Оксид азота — новый биологический модулятор // Нижегородский мед. журн. — 1999. — № 1. — С. 69–82.
3. Покровский В.И., Виноградов Н.А. Оксид азота, его физиологические и патофизиологические свойства // Тер. арх. — 2005. — Т. 77, № 1. — С. 82–87.
4. Takeushi K., Kagawa S. COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats // Dig. Dis. Sci. — 2002. — V. 47. — P. 2116–2124.
5. Видманова Т.А., Шабунина Е.И., Жукова Е.А. и др. Изменение производных оксида азота при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Рос. педиатр. журн. — 2004. — № 1. — С. 26–29.
6. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NO) в сыворотке крови // Биомед. химия. — 2004. — № 1. — С. 79–85.

7. Виноградов Н.А. Монооксид азота (NO) в организме человека. Обзор литературы // Сибирский журн. гастроэнтерол. и гепатол. — 2003. — № 16. — С. 11–14.
8. Kozawa K., Sarfen I.J., Arnawsky A. et al. The role of nitric oxide in alcohol-induced injury to gastric mucosa // Hepatology. — 2003. — V. 33. — P. 930–933.
9. Alterton W.K., Cooper C.E., Knoules R.G. Nitric oxide synthesis: structure, function and inhibition // Biochemical J. — 2001. — V. 357, № 4. — P. 593–615.
10. Kwiecien S., Brzozowski T., Konturek R.Ch. et al. The role of reactive oxygen species in action of nitric oxide-donors on stress-induced gastric mucosal lesions // J. Physiol. Pharmacol. — 2002. — V. 53. — P. 761–773.
11. Porterfield D.M., Laskin J.D., Jung S.K. et al. Proteins and lipids define the diffusional field of nitric oxide // Amer. J. Cell Mol. Physiol. — 2001. — V. 57. — P. 904–912.
12. Chakravorty D. Salmonella pathogenicity island 2 mediates protection of intracellular Salmonella from reactive nitrogen intermediates // J. Exper. Med. — 2002. — V. 195. — P. 1155–1156.

Боль в горле, прощай!

*Ларингит
не боюсь!*

ЛЕЧИТ заболевания полости рта и горла

- антисептическое, противомикробное
и противовирусное действие

ВОССТАНАВЛИВАЕТ местный иммунитет

- витамин B6 ускоряет регенерацию
слизистой полости рта и горла

ЗАЩИЩАЕТ от болезнетворных вирусов

- содержит уникальный природный
иммуномодулирующий компонент – лизоцим



*Тонзиллит,
ты меня
не пугаешь!!!*

*Фарингит,
победа будет
моя!*



*Стоматит,
побороть тебя легко!*

ЛИЗОБАКТ. ЛЕЧИТ ОСНОВАТЕЛЬНО.

