

УДК: 616.33/34-036.12-07-053.5:611-018.74

СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ДИЛАТАЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Т.В. Мацюк¹, К.У. Вильчук²¹ – УО «Гродненский государственный медицинский университет»² – РНПЦ «Мать и дитя»

По результатам пробы с реактивной гиперемией у 144 детей в возрасте 7 - 15 лет оценено состояние эндотелийзависимой вазодилатации. В результате проведенного обследования выявлено снижение постокклюзионной дилатации периферических сосудов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, зависящее от нозологической формы и особенностей клинической картины заболевания.

Ключевые слова: эндотелийзависимая вазодилатация, гастродуоденальная патология, дети.

The status of endothelium dependent vasodilatation has been assessed in 144 children at the age of 7 - 15 years by the results of the reactive hyperemia test. The decrease of postocclusion dilatation of peripheral vessels in the patients with chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum has been revealed, it being dependent upon nosological forms and features of the clinical picture.

Key words: endothelium dependent vasodilatation, gastroduodenal pathology, children.

Введение

В последние годы в патогенезе хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) наряду с общепринятыми классическими механизмами развития признается роль нарушений прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма [8].

Доказано, что при многих заболеваниях пищеварительной системы (язвенная болезнь желудка и ДПК, хронический гастродуоденит, хронический панкреатит, неспецифический язвенный колит) развивается окислительный стресс, обусловленный выделением макрофагами и лейкоцитами активных кислородных радикалов (АКР), в том числе и оксида азота (NO) при функциональной недостаточности системы антиоксидантной защиты [2, 4]. В этом случае NO и другие свободные радикалы приобретают роль обоюдоострого оружия [7]. С одной стороны, они выполняют в организме защитную функцию, обладая выраженным антибактериальным эффектом, с другой - высоко токсичны для митохондрий эндотелиальных клеток и коллагеновых волокон, способны разрушать свободные аминокислоты [8]. Причем, следует отметить, как непосредственное цитотоксическое действие активных форм кислорода на клетки слизистой оболочки желудка (СОЖ), так и опосредованную через продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и цитокины индукцию ими патологических изменений в гастродуоденальной зоне.

Таким образом, при хроническом воспалении эндотелий сосудов оказывается под воздействием «окислительного» и «нитрозирующего» стресса [10], в результате чего в организме развивается эндотелиальная дисфункция (ЭД) [6]. ЭД - это не-

адекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных медиаторов, обеспечивающих в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов и, в первую очередь, вазодилатации [6]. В последнее время сложилось более узкое представление об ЭД как о состоянии эндотелия, при котором имеется недостаточная продукция оксида азота эндотелием сосудов, поскольку он принимает участие в регуляции всех функций эндотелия и, в первую очередь, регуляции сосудистого тонуса, и, кроме того, является фактором, наиболее чувствительным к повреждению [6].

Таким образом, возникает порочный круг - воспалительный процесс в СОЖ провоцирует развитие дисфункции эндотелия, которая приводит к снижению скорости регионального кровотока и накоплению продуктов ПОЛ, что еще более усугубляет сосудистые нарушения и может быть причиной хронизации процесса [5].

Независимо от причины, вызвавшей ДЭ, прослеживается определенная «унификация» микроциркуляторных нарушений, однонаправленность изменений функциональных свойств микрососудов, отмечающаяся не только в пораженном органе, но и системно, на уровне всего микроциркуляторного русла [6]. Поскольку микроциркуляторные нарушения играют важную роль в формировании и поддержании хронического воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне [3], целью проведенного исследования явилась оценка состояния эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов у детей при хронической гастродуоденальной патологии.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было обследовано 144 ребенка в возрасте от 7 до 15 лет. Основную группу составили 100 пациентов с хронической гастроуденальной патологией (ХГДП), поступивших в гастроэнтерологическое отделение детской областной клинической больницы г. Гродно в связи с обострением основного заболевания. Критерием отбора детей в эту группу являлось отсутствие у них аллергических заболеваний (бронхиальная астма, вазомоторный ринит, крапивница), хронических очагов инфекции (хронический тонзиллит, синусит, отит), острых или хронических воспалительных заболеваний других органов, указанных в анамнезе на перенесенные кишечные инфекции. Тщательный отбор пациентов был необходим для исключения влияния аллергического компонента воспаления, острой или хронической инфекции на состояние эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов у обследованных детей. В группу сравнения вошло 44 условно здоровых ребенка, обследованных амбулаторно, не состоявших на диспансерном учете по поводу каких-либо хронических заболеваний, в том числе и органов ЖКТ, в анамнезе не имевших указаний на диспепсические расстройства и наследственную отягощенность по патологии органов пищеварения.

Для верификации диагноза всем больным, наряду с общеклиническими исследованиями, проводилась эзофагогастроуденоскопия с прицельной биопсией из фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК для морфологического подтверждения диагноза.

Состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов изучали с помощью окклюзионной пробы. Всем детям было осуществлено реографическое исследование пульсового кровотока (ПК) в предплечье до и в первые 30-90 секунд после 4-минутной окклюзии артериального кровотока в плечевой артерии. Оценивался прирост ПК в постокклюзионную фазу, наступивший в результате снижения PO_2 и изменения напряжения сдвига на эндотелиальные клетки, вызвавших активацию эндотелиоцитов и зависимую от кровотока вазодилатацию. Адекватным считали прирост ПК предплечья в первые 2 минуты после окклюзии на 10% и более от исходного уровня [1, 11]. Контроль сохранности эндотелийнезависимого механизма вазодилатации (гуанилатциклазная активность мышечного слоя сосудистой стенки) осуществляли с помощью нитроглицериновой пробы по приросту ПК в предплечье на 3-6 минут после приема нитроглицерина в дозе 0,01 мг/кг массы тела.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе состояния эндотелийзависимых механизмов вазодилатации по результатам окклю-

Таблица 1 - Показатели максимального прироста пульсового кровотока (ПК) в предплечье по результатам окклюзионной и нитроглицериновой пробы у обследованных детей, ($M \pm m$)

Показатель	I группа (дети с ХГДП) n=100	II группа (группа сравнения) n=44	P
Прирост ПК предплечья по результатам окклюзионной пробы, %	10,8±1,0	28,4±2,4	p<0,001
Прирост ПК предплечья по результатам нитроглицериновой пробы, %	43,7±1,6	47,4±2,9	p>0,05

Примечание: n - количество пациентов в группах; p - достоверность различий между показателями I и II групп.

зионной пробы установлено, что максимальный прирост ПК в группе детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК был достоверно ниже (таблица 1), чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). По результатам нитроглицериновой пробы у всех обследованных наблюдался значительный (более 19%) прирост ПК в ответ на прием нитроглицерина, что свидетельствовало о сохранности у них гуанилатциклазного эндотелийнезависимого механизма вазодилатации.

Таким образом, у всех обследованных детей эндотелийзависимая и эндотелийнезависимая вазодилатация была сохранена, но в группе детей с ХГДП степень постокклюзионной дилатации периферических сосудов была достоверно ниже, чем у детей группы сравнения.

Учитывая полученные данные, мы провели индивидуальный анализ прироста ПК по результатам теста с реактивной гиперемией в группе детей с ХГДП.

Проанализировано состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации у детей с ХГДП в зависимости от нозологической формы заболевания (рисунок 1).

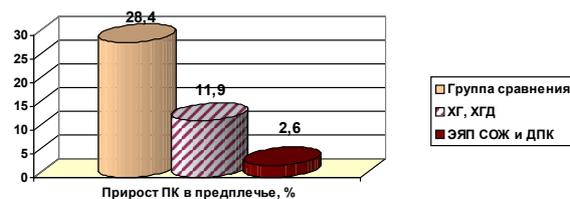


Рисунок 1 - Состояние эндотелийзависимой вазодилатации у обследованных детей в зависимости от нозологической формы заболевания по результатам теста с реактивной гиперемией

Установлено, что у пациентов с хроническим гастритом (ХГ) и хроническим гастроуденитом (ХГД) уровень прироста ПК в сосудах предплечья после проведения окклюзионной пробы составил $11,9 \pm 1,1\%$ по сравнению с исходным, но, несмотря на то, что он укладывался в нормальные показатели зависимой от эндотелия дилатации сосудов, был достоверно ниже, чем у детей группы сравнения ($p < 0,001$). У пациентов с эрозивно-язвенными поражениями (ЭЯП) СОЖ и ДПК прирост ПК после окклюзии кровотока в плечевой артерии соста-

вил $2,6 \pm 0,9$ %, что достоверно ниже, чем у детей с ХГ и ХГД ($p < 0,001$) и детей группы сравнения ($p < 0,001$). Выявленная взаимосвязь между состоянием ЭЗВД и наличием ЭЯП слизистой желудка и ДПК подтверждается и установленной отрицательной корреляционной зависимостью между этими двумя показателями ($r = -0,41$, $p < 0,05$).

Согласно экспериментальным исследованиям, ключевым звеном в механизмах зависимой от эндотелия дилатации сосудов является постоянно образующийся в его клетках оксид азота [12]. Рядом исследователей NO отнесен к числу наиболее важных факторов защиты слизистой оболочки желудка, так как он обеспечивает адекватное кровоснабжение и, следовательно, активность репаративных процессов в СОЖ и ДПК [13].

Сопоставлены состояние эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) и характер жалоб, предъявляемых детьми с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК.

Установлено, что дети с ХГДП, предъявляющие жалобы на тошнотные боли, носящие интенсивный приступообразный характер, имели прирост ПК по результатам теста с реактивной гиперемией достоверно ниже, чем дети, которых беспокоили боли натошак ноющего характера и пациенты, которые не отмечали болевого синдрома ($p < 0,05$, $p < 0,02$). В группе детей с жалобами на приступообразные ночные боли прирост ПК после окклюзии артериального кровотока в плечевой артерии был также достоверно ниже, чем у детей, предъявляющих жалобы на ночные боли ноющего характера ($p < 0,05$) и детей, не отмечавших ночных болей ($p < 0,001$). Аналогичная картина отмечалась и при анализе прироста ПК в зависимости от наличия у пациентов боли после приема пищи ($p < 0,02$). Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Состояние ЭЗВД в зависимости от характера болевого синдрома у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК по результатам окклюзионной пробы, ($M \pm m$)

Показатель	Прирост ПК в предплечье, %			P
	Характер боли:			
	Отсутствует (1)	Ноющий (2)	Приступообразный (3)	
Боли натошак:	$17,9 \pm 2,8$ n = 21	$13,6 \pm 1,6$ n = 47	$8,2 \pm 2,0$ n = 32	$P_{1-3} < 0,02$ $P_{2-3} < 0,05$
Ночные боли:	$13,8 \pm 1,3$ n = 85	$10,6 \pm 2,8$ n = 8	$3,2 \pm 1,4$ n = 7	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$
Боли после приема пищи:	$19,6 \pm 3,1$ n = 19	$12,4 \pm 1,5$ n = 47	$9,4 \pm 1,9$ n = 34	$P_{1-3} < 0,02$

Примечание: n - количество пациентов в группах; P - достоверность различий между показателями 1, 2 и 3 групп.

Выявленную нами взаимосвязь подтверждает отрицательная корреляционная зависимость между наличием и характером тошнотных болей и приростом ПК ($r = -0,29$, $p < 0,05$), наличием и характером ночных болей и приростом ПК ($r = -0,23$, $p < 0,05$), а также наличием болей после еды и приростом ПК ($r = -0,29$, $p < 0,05$) у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК.

Проанализировано состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой дилатации сосудов у детей с ХГДП по результатам окклюзионной пробы в зависимости от наличия у них симптомов синдрома желудочной и кишечной диспепсии (таблица 3).

Таблица 3 - Состояние ЭЗВД в зависимости от наличия симптомов синдрома диспепсии у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК по результатам окклюзионной пробы, ($M \pm m$)

Показатель	Прирост ПК в предплечье, %		P
	Наличие указанных симптомов:		
	Отсутствует (1)	Присутствует (2)	
Отрыжка	$14,8 \pm 1,6$ n = 57	$10,1 \pm 1,6$ n = 43	$P < 0,05$
Тошнота	$15,4 \pm 1,9$ n = 52	$9,7 \pm 1,2$ n = 47	$P < 0,02$
Рвота	$14,1 \pm 1,3$ n = 83	$6,3 \pm 1,5$ n = 17	$P < 0,01$
Метеоризм, вздутие живота	$14,3 \pm 1,3$ n = 84	$4,6 \pm 2,2$ n = 16	$P < 0,01$

Примечание: n - количество пациентов в группах; P - достоверность различий между показателями 1 и 2 групп.

Установлено, что дети, предъявляющие данные жалобы, имели более низкий уровень прироста ПК, чем пациенты, не отмечающие данных симптомов: отрыжка - $10,1 \pm 1,6$ % и $14,8 \pm 1,6$ %, соответственно, ($p < 0,05$); тошнота - $9,7 \pm 1,2$ % и $15,4 \pm 1,9$ %, соответственно, ($p < 0,02$); рвота - $6,3 \pm 1,5$ % и $14,1 \pm 1,3$ %, соответственно, ($p < 0,01$); метеоризм и вздутие живота - $4,6 \pm 2,2$ % и $14,3 \pm 1,3$ %, соответственно, ($p < 0,01$). Найдена отрицательная корреляционная зависимость между этими показателями: наличие тошноты и прирост ПК - $r = -0,24$, $p < 0,05$, наличие рвоты и прирост ПК - $r = -0,24$, $p < 0,05$, наличие метеоризма - $r = -0,30$, $p < 0,05$.

Таким образом, проведенные исследования подтверждают патогенетическую роль нарушений NO-системы в развитии и прогрессировании хронических воспалительных заболеваний желудка и ДПК. Снижение NO-обусловленных эндотелийзависимых механизмов дилатации сосудов у детей с ХГДП может приводить к выраженным нарушениям микроциркуляции и усугублять повреждения слизистой, так как адекватное кровоснабжение - одно из ключевых звеньев в механизмах гастроцитопroteкции. Предполагается, что в генезе NO-зависимой дисфункции эндотелия у детей с ХГДП могут иметь значение транзиторный дефицит предшественников синтеза NO и/или транзиторное угнетение NO-синтазной активности эндотелия, связанные с основной патологией. Выявление и коррекция этих нарушений на ранних этапах позволят снизить частоту обострений и уменьшить риск хронизации данной патологии в детском возрасте, благодаря своевременно организованным лечебно-профилактическим мероприятиям.

Выводы

1. У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК выявлено

снижение на 38% по сравнению с группой сравнения NO-обусловленной эндотелийзависимой дилатации сосудов по результатам пробы с реактивной гиперемией. Ее депрессия может быть обусловлена повреждением эндотелиальной выстилки сосудов действием эндотоксинов, медиаторов воспаления и продуктов ПОЛ в результате развития активного патологического процесса в СОЖ и ДПК, а также снижением чувствительности эндотелия к действию вазодилататоров.

2. У детей с ЭЯП СОЖ и ДПК установлено достоверное снижение степени постокклюзионной дилатации периферических сосудов, свидетельствующее о формировании у них ДЭ и подтверждающее значение нарушений сосудистого компонента в развитии эрозивных поражений слизистой и ulcerogенезе.

3. Выявлена зависимость между клинической картиной заболевания и состоянием ЭЗВД у детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной зоны, так дети с ХГДП и ДЭ достоверно чаще предъявляли жалобы на тошноту, ночные боли и боли после приема пищи, носящие интенсивный приступообразный характер. Достоверно чаще в этой группе пациентов отмечались жалобы на отрыжку, тошноту, рвоту, метеоризм и вздутие живота.

Литература

1. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: методические рекомендации / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович. - Гродно, 2001. - 19с.
2. Генерация оксида азота лейкоцитами и тромбоцитами периферической крови при ранении груди и живота / П.П. Голиков [и др.] // Вестник РАМН. - 2003. - № 1. - С. 23-28.
3. Детская гастроэнтерология: избранные главы / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. - М., 2002. - 591с.

4. Новые данные о влиянии *Helicobacter pylori* на кислородный метаболизм нейтрофилов человека / А.А. Барсуков [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2005. - т.139, № 1. - С. 79-82.

5. Опарин, А.Г. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А.Г. Опарин, А.А. Опарин // Клиническая медицина. - 2002. - № 1. - С. 53-54.

6. Петрищев, Н.Н. Физиология и патофизиология эндотелия / Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. - СПб: Изд-во СПбГМУ, 2003. - С. 4-35.

7. Функциональное состояние системы синтеза NO при различных патологических процессах / А.П. Солодков [и др.] // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования: материалы III междунар. науч.-практ. конф., Витебск, 18-20 мая 2004г. / Витеб. гос. мед. ун-т; редкол.: Г.И. Сидоренко [и др.]. - Витебск, 2004. - С. 241-247.

8. Хомерики, С.Г. Фамотидин против окислительного стресса при некоторых заболеваниях пищеварительной системы / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики, В.Г. Сафронова // Клиническая фармакология и терапия. - 2000. - 9(5). - С.24-28.

9. Хуцишвили, М.Б. Свободнорадикальные процессы и их роль в патогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / М.Б. Хуцишвили, С.И. Рапопорт // Клиническая медицина. - 2002. - № 10. - С. 10-16.

10. Baer, F.M. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции: обзор / F.M. Baer // ГОП-медицина. - 2000. - № 3. - С.13-17.

11. Celermajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch // Lancet. - 1992. - Vol. 340, №7. - P. 1111-1115.

12. Konturek, S. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. Konturek, P. Konturek // Digestion. - 1995. - Vol. 56. - P. 1-13.

13. Wallace, J.L. The role of nerve-immune interactions in the pathogenesis of peptic ulcer / J.L. Wallace // The immunobiology of *H. pylori*: from pathogenesis to prevention / Eds. P.B. Ernst, P. Michiefti, P.D. Smith. - Philadelphia; New York: Lippincott - Raven Publishers, 1997. - P. 201-212.

Поступила 08.05.07