

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

ХЕЛИКОБАКТЕРНАЯ ИНФЕКЦИЯ И СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Т.В. Мацюк¹, К.У. Вильчук², Г.В. Гук³, О.Г. Слизович³¹ – УО «Гродненский государственный медицинский университет»² – «РНПЦ «Мать и дитя»³ – УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница»

По результатам пробы с реактивной гиперемией у 134 детей в возрасте от 7 до 15 лет оценено состояние эндотелийзависимой вазодилатации. Установлено снижение постокклюзионной дилатации периферических сосудов у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, зависящее от наличия инфекции Helicobacter pylori и степени бактериальной обсемененности слизистой желудка.

Ключевые слова: гастродуоденальная патология, эндотелийзависимая вазодилатация, Helicobacter pylori, дети.

The status of endothelium dependent vasodilatation has been appreciated in 134 children aged 7 – 15 years by the results of the reactive hyperemia test. The decrease in postocclusion vasodilatation of peripheral vessels in the patients with chronic inflammatory diseases of the stomach and duodenum has been revealed, it being dependent upon the presence of Helicobacter pylori infection and the degree of bacterial semination of gastric mucosa.

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

Введение

В настоящее время доказано значение Helicobacter pylori (HP) – инфекции в развитии целого ряда заболеваний: хронического гастрита, пептической язвы, аденокарциномы, MALT – лимфомы желудка [6, 8]. Именно этому микроорганизму отводится главенствующая роль в инициации, поддержании и рецидивировании воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны. В то же время HP может способствовать или провоцировать развитие и внегастральных изменений. Рядом экспериментальных исследований показана взаимосвязь между инфекцией HP и развитием болезней сосудов (атеросклероз, ИБС, мигрень и т.д.), кожи (хроническая идиопатическая крапивница, alopecia areata) и аутоиммунных заболеваний (синдром Шегрена, тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунный тиреоидит и т.д.) [3, 12].

Эффекты HP на организм, как и в случае других инфекций бактериальной природы, можно разделить на прямые и косвенные. Прямые эффекты возбудителя включают повреждение эндотелия сосудистой стенки и его дисфункцию, связанные с циркуляцией в крови эндотоксинов.

Косвенные эффекты хеликобактера связывают с индукцией им интенсивного клеточного ответа (воспалительная реакция в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны), синтезом и высвобождением в больших количествах провоспалительных

медиаторов (цитокинов), являющихся хемоаттрактантами для нейтрофилов и моноцитов, что поддерживает хронический воспалительный ответ в слизистой, экспрессией под влиянием провоспалительных стимулов гена, ответственного за синтез индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS), в результате чего нейтрофилы и моноциты продуцируют и выделяют в системный кровоток на протяжении многих часов, а иногда и дней, огромные количества оксида азота (NO) и других свободных радикалов.

В данном случае NO и другие активные формы кислорода (АФК), с одной стороны, обладают мощным повреждающим действием на проникающие в организм микробные клетки, осуществляя, таким образом, защитную функцию. С другой стороны, они оказывают прямое цитотоксическое действие, в первую очередь, на эндотелий сосудов, вызывая снижение активности конституциональной NO-синтазы и нарушение вследствие этого синтеза эндотелием сосудов основного медиатора вазодилатации – NO, что приводит к нарушению микроциркуляции [7], а ведь именно микроциркуляторному руслу принадлежит ведущее место в системе защитного слизистого барьера желудка, так как нормальные барьерные функции возможны только в условиях адекватного кровоснабжения слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Таким образом, при хроническом воспалении эндотелий сосудов оказывается под воздействием «окислительного» и «нитрозирующего» стресса [10]. Одним из основных механизмов повреждающего действия НР на организм, в том числе на слизистую желудка, является угнетение под его влиянием процессов микроциркуляции [4] в результате повреждения эндотелия [3].

О поражении сосудов при острых инфекциях как бактериальной, так и вирусной этиологии, известно широко, а при хронических инфекциях, в противоположность этому, данный феномен менее изучен, поскольку поражение сосудистой стенки в этом случае не имеет четкой симптоматики и диагностируется с трудом [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка состояния эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов у детей с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от наличия инфекции *Helicobacter pylori*.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели было обследовано 134 ребенка в возрасте от 7 до 15 лет. Основную группу составили 90 пациентов с хронической гастродуоденальной 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, хронических очагов инфекции, 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 NO-синтазной активности эндотелия 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.

Всем пациентам проводилось комплексное клиническое обследование, включающее, наряду с общеклиническими исследованиями, эзофагогастродуоденоскопию с прицельной биопсией слизистой тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК с последующим гистологическим исследованием биоптата для морфологического подтверждения диагноза.

Диагностику инфицированности НР осуществляли с помощью биохимического (экспресс-уреаз-

ный тест) и гистологического методов исследования.

Поскольку «золотым стандартом» в оценке функции эндотелия является оценка NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) [11, 13] с помощью метода окклюзионной плетизмографии, всем детям выполнялась проба с окклюзией артериального кровотока. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации оценивали реографически, путем исследования пульсового кровотока (ПК) в предплечье до и в первые 30-90 секунд после четырех минутной окклюзии кровотока в плечевой артерии. Регистрировали прирост ПК в постокклюзионную фазу, наступивший в результате снижения pO_2 (в результате окклюзии), увеличения напряжения сдвига на эндотелиальные клетки (в момент реокклюзии) и повышения, благодаря этому, NO-синтазной активности эндотелия, приводящей к развитию постокклюзионной NO-обусловленной реактивной гиперемии вследствие дилатации сосудов. Адекватным считали прирост ПК на 10% и более от исходного уровня [1, 11].

Контроль сохранности независимого от эндотелия (гуанилатциклазного) механизма вазодилатации осуществляли с помощью нитроглицериновой пробы по приросту ПК предплечья на 3-6 минутах после приема нитроглицерина в дозе 0,01 мг/кг массы тела.

Для обработки полученных результатов использовали пакет статистических программ Statistica 6,0.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состояния эндотелийзависимых механизмов вазодилатации по результатам пробы с реактивной гиперемией в группах обследованных детей показал, что степень постокклюзионной вазодилатации периферических сосудов у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК была в 2,6 раза ниже, 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.

Распределение пациентов с хронической гастродуоденальной патологией в зависимости от нозологической формы заболевания представлено на рисунке 1.

Установлено, что наиболее частой формой заболевания у обследованных детей с ХГДП было сочетанное поражение желудка и ДПК – хронический гастродуоденит (ХГД) – 81,2% больных, что согласуется с литературными данными [2], так как

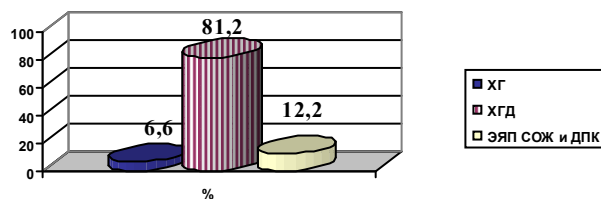


Рисунок 1 – Распределение детей с хроническими воспалительными поражениями желудка и ДПК в зависимости от нозологической формы заболевания

по существу это в функциональном отношении единая система. Изолированное поражение желудка (ХГ) встречалось достоверно реже – у 6,6% обследованных ($p < 0,01$). Частота эрозивно-язвенных поражений желудка и ДПК в этой группе детей составила 12,2%.

Инфекция НР выявлена у 78,9 % обследованных детей, что согласуется с литературными данными [2]. В младшей возрастной группе (7-11 лет) процент инфицированных хеликобактером детей был несколько выше – 82%, по сравнению с детьми старшего школьного возраста (12-15 лет) – 77,4%. Высокая частота хеликобактериоза, по нашим данным, в младшем школьном возрасте совпадает с наблюдениями других авторов, отмечающих максимальное инфицирование НР у детей 7, 8 и 12 лет (до 80-88%). Данный факт можно объяснить незрелостью иммунной системы и несовершенством функционального состояния СОЖ у детей в определенные «критические» периоды развития, расширением сферы социальных контактов [5].

Для реализации поставленной цели все пациенты были разделены на две группы: I группа – хеликобактернегативные, II группа – хеликобактер-положительные дети.

Проанализировано состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации у детей с ХГДП в зависимости от наличия инфекции *Helicobacter pylori* (рисунок 2).

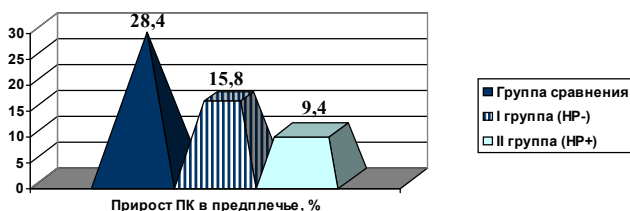


Рисунок 2 – Состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации у детей с ХГДП в зависимости от наличия инфекции *Helicobacter pylori* по результатам теста с реактивной гиперемией

Установлено, что максимальный прирост ПК в сосудах предплечья на 30-90 секундах после окклюзии артериального кровотока в области плеча у

детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК, ассоциированными с *Helicobacter pylori*, был достоверно ниже, чем у неинфицированных детей ($p < 0,02$) и детей группы сравнения ($p < 0,001$). В группе НР – негативных детей прирост кровотока был также достоверно ниже, чем у детей группы сравнения, но выше 10%, что, согласно литературным данным [1, 11], считается физиологически адекватным и свидетельствует о сохранности у них зависимой от эндотелия вазодилатации.

С учетом полученных данных, был проведен анализ влияния степени бактериальной обсемененности на уровень прироста ПК в предплечье по результатам окклюзионной пробы (рисунок 3).



Рисунок 3 – Состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации у детей с ХГДП в зависимости от степени бактериальной обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* по результатам теста с реактивной гиперемией

Установлено, что пациенты с ХГДП, имеющие по результатам морфологического исследования биопсийного материала слизистой антрального отдела желудка высокую степень инфицированности хеликобактериями (НР+++), имели достоверно более низкий прирост ПК по результатам пробы с реактивной гиперемией по сравнению с неинфицированными детьми (НР-), а также с детьми со слабой (НР+) и средней (НР++) степенью обсемененности слизистой хеликобактериями. Так, прирост ПК после окклюзии артериального кровотока в группах обследованных детей, в зависимости от степени бактериальной обсемененности, составил: НР+++ – $3,8 \pm 2,0\%$, НР – негативные – $15,8 \pm 1,9\%$ ($p < 0,001$), НР+ – $12,8 \pm 2,0\%$ ($p < 0,01$) и НР++ – $9,6 \pm 1,7\%$ ($p < 0,05$). Причем, показатели степени постокклюзионной вазодилатации в группах детей с умеренной и выраженной степенью бактериальной обсемененности были ниже установленных норм [1, 11], что свидетельствует о нарушении у них механизмов NO-обусловленной зависимой от эндотелия дилатации периферических сосудов и формировании эндотелиальной дисфункции.

Выявленную взаимосвязь между состоянием NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации и инфекцией *Helicobacter pylori* подтверждает полученная отрицательная корреляционная за-

висимость между максимальным приростом ПК в сосудах предплечья по результатам пробы с реактивной гиперемией и наличием инфекции НР по результатам уреазного теста ($r = -0,48$, $p < 0,05$), степенью бактериальной обсемененности СОЖ хеликобактериями ($r = -0,55$, $p < 0,05$) и наличием лимфоидных фолликулов в слизистой антрального отдела желудка, как маркера НР – инфекции ($r = -0,38$, $p < 0,05$) по результатам морфологического исследования биопсийного материала у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК.

Таким образом, нами установлено, что снижение уровня максимального прироста ПК в предплечье после окклюзии у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки зависит не только от наличия инфекции НР, но и от степени обсемененности СОЖ хеликобактериями. При нарастании биомассы НР в результате его длительной персистенции в СОЖ он становится основным источником АФК, способных усиливать перекисное окисление липидов и вызывать повреждение мембранных структур и ДНК клеток эпителия желудка [9], а также эндотелиоцитов [4].

Выводы

1. У пациентов с хронической гастродуоденальной патологией установлено снижение в 2,6 раза NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации по результатам пробы с реактивной гиперемией, что, вероятно, является следствием повреждения эндотелия сосудов эндотоксинами, провоспалительными медиаторами и продуктами перекисного окисления липидов вследствие развития хронического воспалительного процесса в СОЖ и ДПК.

2. Инфицированность детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК *Helicobacter pylori*, по данным гастроэнтерологического отделения ДОКБ г. Гродно, составила 78,9%.

3. Степень снижения ЭЗВД у детей с ХГДП зависела от наличия инфекции *Helicobacter pylori*, а также от степени бактериальной обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка НР.

Литература

1. Вильчук, К.У. Функциональные пробы, применяемые в диагностике дисфункции эндотелия: методические рекомендации / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович. – Гродно, 2001. – 19 с.
2. Детская гастроэнтерология (избранные главы) / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – 591 с.
3. Домарадский, И.В. Внежелудочные эффекты *Helicobacter pylori*: продолжение инфекционного «ренессанса»? / И.В. Домарадский, В.А. Исаков, А.А. Тамасаускас // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 2. – С. 16-22.
4. Использование набора ImmunoComb II *Helicobacter pylori* IgG для серологического контроля эффективности проводимого лечения / В.А. Максимов [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – № 2. – С. 50-51.
5. Корсунский, А.А. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей / А.А. Корсунский // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – №4. – С. 70-78.
6. Макаренко, Е.В. Клиническое значение факторов патогенности *Helicobacter pylori* / Е.В. Макаренко // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – №3. – С. 22-27.
7. Марков, Х.М. Роль оксида азота в патогенезе болезней детского возраста. / Х.М. Марков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – №4. – С. 43-47.
8. Угольник, Т.С. Сравнительный анализ выявления *Helicobacter pylori* в ротовой полости с помощью тест – зонда и полимеразной цепной реакции / Т.С. Угольник // Медицинские новости. – 2006. – №8. – С. 90-92.
9. Хомерики, С.Г. *Helicobacter pylori* – участник окислительного стресса в слизистой оболочке желудка / С.Г. Хомерики, Н.М. Хомерики // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000. – № 2. – С. 91-93.
10. Baer, F.M. Клиническое значение эндотелиальной дисфункции: обзор / F.M. Baer // ТОП-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. Realdi, G. Extradigestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection: fact and fiction / G. Realdi, M.P. Dore, L. Fastame // Dig. Dis. Sci. – 1999. – Vol. 44(2). – P. 229-236.
13. Sica, D.A. Endothelial cell function: new considerations / D.A. Sica // Eur. Heart J. – 2000. – V. 2 – Suppl. B. – P. B13-B21.

Поступила 12.12.07