

# РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО И НИТРОЗИРУЮЩЕГО СТРЕССА В РАЗВИТИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ

*Мацюк Т.В.*

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Беларусь, г. Гродно

**Введение.** Согласно современным представлениям о патогенезе хронических воспалительных заболеваний желудка и ДПК, они являются результатом дисбаланса факторов агрессии и защиты (снижение резистентности слизистой гастродуоденальной зоны). Одним из основных факторов агрессии является *Helicobacter pylori* (Hр), однако его роль доказана только в случае хронического гастрита [1, 3]. Активно изучается роль оксида азота (NO) в регуляции желудочного кровотока и стимуляции желудочной секреции. Экспериментально доказано, что NO играет ключевую роль в механизмах гастроцитопroteкции, являясь мощным вазодилататорным агентом, способным вызвать значительное усиление кровоснабжения СОЖ и ДПК. Однако важна проблема не только недостаточного образования NO в органах и тканях ЖКТ, но и синтез избыточных его количеств в организме [4, 5].

Перспективным является изучение хронических воспалительных заболеваний желудка и ДПК с позиций клинической мембранологии, поскольку доказано, что любой патологический процесс начинается с повреждения мембранной структуры клетки. К факторам «агрессии», ведущим к повреждению клеточных мембран слизистой оболочки гастродуоденальной зоны и хронизации воспалительного процесса относят нарушения «прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма» [2]. При многих хронических заболеваниях желудочно-кишечного тракта в организме развивается окислительный стресс, обусловленный выделением макрофагами и лейкоцитами активных кислородных радикалов и ферментов, в том числе и NO при функциональной недостаточности системы антиоксидантной защиты.

Однако, несмотря на интенсивный научный поиск, единая патогенетическая концепция хронической гастродуоденальной патологии не разработана, что объясняется патофизиологической

сложностью этого заболевания. Все вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования.

**Цель исследования** – оценить выраженность оксидативного и нитрозирующего стресса у детей с хронической гастродуоденальной патологией.

**Материалы и методы.** Обследованы 84 ребенка в возрасте от 7 до 15 лет. Все дети были разделены на две группы. Основную группу (74 чел.) составили пациенты с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП), поступившие для обследования и лечения в гастроэнтерологическое отделение УЗ «ГОДКБ» по поводу обострения основного заболевания. Критерием отбора детей в основную группу являлось отсутствие у них острых или хронических воспалительных заболеваний (кроме патологии гастродуоденальной зоны), аллергических заболеваний, указаний в анамнезе на перенесенные кишечные инфекции. Тщательный отбор пациентов был необходим для исключения влияния аллергического компонента воспаления, острой или хронической инфекции на метаболизм NO и состояние прооксидантно-антиоксидантной системы организма. Группу сравнения составили 10 чел., направленные для выполнения плановой операции грыжесечения в хирургическое отделение УЗ «ГОДКБ».

Для верификации диагноза всем пациентам были выполнены общеклинические исследования, эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с прицельной биопсией из фундального, антрального отделов желудка и луковицы ДПК для морфологического подтверждения диагноза. Для оценки выраженности процессов ПОЛ определяли уровень первичных продуктов – диеновых конъюгатов (ДК) – в плазме крови по методу В. А. Костюка, конечных продуктов – оснований Шиффа (ОШ) – в плазме крови по методу В. L. Fletcher (1973). Для оценки состояния антиоксидантной системы изучали активность каталазы эритроцитов с помощью калориметрического метода М. А. Королюка (1988) в модификации В. Н. Корнейчика, К. Н. Соколова (1992) и уровень  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -Т) в плазме крови и эритроцитах по методу Р. Ч. Черняускене (1984). Концентрацию активных метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов) в плазме крови определяли с помощью реактива Грисса [Schulz K. Et al., 1999]. Для

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

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что у пациентов основной группы содержание активных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) в плазме крови было выше, чем у детей группы сравнения –  $59,0 \pm 3,0$  мкмоль/л и  $34,2 \pm 2,3$  мкмоль/л, соответственно ( $p < 0,001$ ). Через 10 дней после первого исследования, на фоне уменьшения или исчезновения болевого синдрома и улучшения общего самочувствия пациентов, содержание уровня нитратов и нитритов в плазме крови у пациентов с ХГДП снижалось в 1,5 раза по сравнению с исходными данными –  $40,45 \pm 4,25$  мкмоль/л ( $p < 0,01$ ), и достоверно не отличалось от уровня этого показателя в группе сравнения.

Проанализировано состояние системы «ПОЛ–АОЗ» в группах обследованных детей. Уровень ДК и оснований Шиффа у пациентов с ХГДП составил  $3,3 \pm 0,1$  ЕД/мл и  $135,7 \pm 5,8$  ЕД/мл, соответственно, в группе сравнения –  $1,5 \pm 0,1$  ЕД/мл и  $133,1 \pm 7,7$  ЕД/мл, т.е. у детей основной группы уровень ДК был в 2,2 раза выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), что указывает на интенсификацию свободнорадикальных окислительных процессов на фоне развития воспаления в СОЖ и ДПК.

Различий в концентрациях оснований Шиффа у обследованных детей не получено, что, вероятно, свидетельствует о незавершенности процессов ПОЛ у детей с ХГДП. Согласно литературным данным, оксид азота играет двойственную роль в процессах перекисного окисления липидов. С одной стороны, он, обладая свойствами свободного радикала, запускает свободно-радикальную реакцию, которая лежит в основе ПОЛ [Ignarro L. J., 1996], с другой стороны, – оксид азота способен ингибировать интенсивность ПОЛ и активировать антиоксидантную систему, что согласуется с нашими данными, т.е., поскольку на последующих этапах свободнорадикальной реакции оксид азота выступает как ингибитор перекисного окисления, его повышение можно расценить как компенсаторный, защитный механизм.

Проанализировано состояние системы антиоксидантной защиты организма у обследованных детей, установлено, что в основной группе обеспеченность эритроцитов  $\alpha$ -токоферолом была на 32% ниже, уровень активности – каталазы на 52% ниже, чем у

детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ,  $p < 0,01$ ). Повышенный расход  $\alpha$ -токоферола, низкая активность каталазы на фоне высокой интенсивности процессов перекисного окисления липидов говорят о том, что активация системы ПОЛ выходит за рамки компенсаторной на фоне снижения резервов антиоксидантной активности клеток и в организме развивается окислительный стресс.

Проанализирована динамика исследуемых показателей у детей основной группы. К 10-му дню заболевания у детей с ХГДП уровень ДК плазмы крови снижался –  $3,3 \pm 0,1$  ЕД/мл и  $2,1 \pm 0,2$  ЕД/мл, соответственно ( $p < 0,001$ ), но не достигал уровня группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Возрастала обеспеченность эритроцитов  $\alpha$ -токоферолом –  $55,5 \pm 1,8$  мкмоль/л и  $70,1 \pm 4,4$  мкмоль/л, соответственно ( $p < 0,01$ ), но этот показатель оставался ниже, чем в группе сравнения –  $82,0 \pm 1,0$  мкмоль/л ( $p < 0,05$ ). Уровень каталазы увеличивался –  $2,2 \pm 0,2$  мкмоль  $H_2O_2$ /с гр Нв и  $3,3 \pm 0,4$  мкмоль  $H_2O_2$ /с гр Нв, соответственно ( $p < 0,05$ ), но был ниже, чем в группе сравнения –  $4,6 \pm 0,5$  мкмоль  $H_2O_2$ /с гр Нв, разница статистически недостоверна. Полученные результаты свидетельствуют о том, что нарушения прооксидантно-антиоксидантного состояния организма, сопровождающие обострение ХГДП, по своей длительности превышают клиническое течение заболевания, что определяет необходимость дальнейшего лечения пациентов этой категории после нормализации их состояния и купирования болевого синдрома.

Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ДК и концентрацией  $NO_x$  ( $r = 0,38$ ,  $p < 0,05$ ) у детей с ХГДП. Получена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем  $NO_x$  в плазме крови и обеспеченностью эритроцитов  $\alpha$ -токоферолом ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,05$ ) и каталазной активностью эритроцитов ( $r = -0,30$ ,  $p < 0,05$ ) у детей основной группы. Таким образом, изменения показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма у детей с ХГДП зависят от концентрации активных метаболитов оксида азота в плазме крови.

#### **Выводы:**

1. У детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК в фазе обострения выявлено изменение метаболизма оксида азота, проявляющееся повышением уровня

стабильных метаболитов NO в плазме крови в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ). При нормализации общего состояния пациентов на фоне проводимого лечения имеет место снижение уровня стабильных метаболитов NO до цифр, достоверно не отличающихся от значений этого показателя у детей группы сравнения.

2. Выявлены нарушения в состоянии прооксидантно-антиоксидантной системы организма в сторону повышения радикалообразования ( $p < 0,001$ ) и угнетения антиоксидантной защиты – уровень  $\alpha$ -токоферола ( $p < 0,001$ ) и каталазы ( $p < 0,01$ ) в эритроцитах, зависящие от фазы заболевания, что определяет необходимость включения в патогенетическую терапию пациентов с ХГДП лекарственных средств, обладающих антиоксидантным действием.

3. Установлена взаимосвязь между активностью процессов ПОЛ, состоянием антирадикальной защиты организма и уровнем конечных продуктов метаболизма оксида азота – нитратов и нитритов в плазме крови обследованных детей, что подтверждает их патогенетическую взаимосвязь и роль в инициации и поддержании хронического воспаления в гастродуоденальной зоне.

#### **Литература:**

1. Бельмер, С. В. Неоднозначные ответы на простые вопросы о хроническом гастродуодените у детей / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Лечащий врач. – 2011. – № 8.
2. Применение антиоксидантов при хронических гастродуоденитах у детей / Н. А. Коровина [и др.] // Лечащий врач. – 2007. – № 1.
3. Урсова, Н. И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Лечащий врач. – 2009. – № 6.
4. Konturek, S. Role of nitric oxide in the digestive systems / S. Konturek, P. Konturek // Digestion. – 1995. – Vol. 56. – P. 1–13.
5. Martin, M. J. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract / M. J. Martin, M. D. Jimenez, V. Motilva // Curr. Pharm. Des. – 2001. – Jul.7(10). – P. 881-908.