

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.33/.342-053.5-07:[611.018.74:542.943:577.161.3

**МАЦЮК**  
**Татьяна Владимировна**

**СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМОЙ ВАЗОДИЛАТАЦИИ  
И СИСТЕМЫ «ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ –  
АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА» У ДЕТЕЙ  
С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ,  
АССОЦИИРОВАННОЙ С HELICOBACTER PYLORI**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.00.09 – педиатрия

Минск 2009

Работа выполнена в УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель: **Вильчук Константин Устинович**, кандидат медицинских наук, доцент, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» Министерства Здравоохранения Республики Беларусь

Официальные оппоненты: **Сукало Александр Васильевич**, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 1-й кафедрой детских болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Козловский Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент, проректор по учебной работе УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Защита состоится 22 апреля 2009 года в 12.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, тел. (8-017) 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан 11 марта 2009 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



А. В. Сикорский

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Хронические заболевания верхних отделов пищеварительного тракта, занимая одно из ведущих мест в патологии детского возраста [Римарчук Г.В., 2003; Бораева Т.Т., 2006], представляют собой серьезную медико-социальную проблему в связи с их ежегодным ростом и длительным рецидивирующим течением [Баранов А.А., 2002; Римарчук Г.В., 2003; Сукало А.В., 2004]. Доказано, что широкая распространенность гастроэнтерологических заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* (Hр), у взрослых связана с инфицированностью этим микроорганизмом в детском возрасте [Malaty Н.М., 1999; Мазурин, А.В., 2000; Хоха Р.Н., 2004; Цыркунов А.В., 2007]. Показана взаимосвязь между Hр и развитием таких заболеваний сосудов, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт [Realdi G., 1999; Домарадский И.В., 2000; Павлов, О.Н., 2004; Nilsson Н.О., 2005]. Одним из механизмов повреждающего действия Hр на слизистую оболочку желудка (СОЖ) является повреждение эндотелия сосудов его эндотоксинами [Домарадский И.В., 2000; Максимов В.А., 2002; Останин А.А., 2004]. Экспериментально доказано, что на фоне высокой активности воспаления в СОЖ наблюдается гиперпродукция оксида азота (NO), инициация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Ma J., 2000; Martin M.J., 2001; Naito Y., 2002; Макаренко, Е.В., 2005] и развитие дисфункции эндотелия [Nishida, K., 1998; Violi F., 1999]. Исследования, касающиеся изучения данного вопроса при хеликобактериозе немногочисленны, поскольку в существующих представлениях о патогенезе данного заболевания сосудистому компоненту не уделяется должного внимания [Фаустов Л.А., 2003]. До настоящего времени остается открытым вопрос о состоянии эндотелия у больных с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК, взаимосвязи между нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и клинико-морфологическими особенностями заболевания, наличием *H. pylori*, состоянием лактазной активности тонкой кишки. Все вышеизложенное определяет актуальность настоящего исследования и необходимость проведения комплексной оценки уровня стабильных метаболитов NO, выраженности окислительного стресса и состояния NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) у детей с воспалительными заболеваниями желудка и ДПК, установления прогностической значимости и информативности оценки эндотелийзависимой вазодилатации для диагностики гастродуоденальной патологии у детей. Полученные данные позволят расширить знания, касающиеся патогенеза, клинико-морфофункциональных проявлений при заболеваниях желудка и ДПК, необходимые для точной и ранней диагностики данной патологии, ее успешной профилактики и лечения.

**Связь работы с крупными научными программами и темами.** Диссертационная работа выполнена как фрагмент НИР кафедры педиатрии № 2 и ЦНИЛ УО «Гродненский государственный медицинский университет» «Клинические маркеры NO-зависимой дисфункции эндотелия при заболеваниях органов сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек у детей» (государственный регистрационный № 20041810, сроки исполнения: начало 01.01.2005 г., окончание 31.12.2009 г.). Зарегистрирована в государственном реестре НИОКТР.

**Цель исследования:** определить состояние эндотелийзависимой вазодилатации и системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита» у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* и установить прогностическую значимость и информативность оценки эндотелийзависимой вазодилатации для диагностики воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей.

#### **Задачи исследования**

1. Определить уровень стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови больных с гастродуоденальной патологией и выявить взаимосвязь между этим показателем и клинико-морфологическими особенностями, фазой течения заболевания и наличием инфекции *Helicobacter pylori* у обследованных детей.

2. Изучить состояние прооксидантно-антиоксидантной системы организма у детей с гастродуоденальной патологией, установить взаимосвязь между этими показателями и уровнем стабильных метаболитов оксида азота.

3. Оценить состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов у детей с гастродуоденальной патологией, определить взаимосвязь между этим показателем и наличием инфекции *Helicobacter pylori*. Установить клинико-морфологические особенности течения заболевания у пациентов с NO-зависимой дисфункцией эндотелия.

4. Выявить особенности состояния лактазной активности тонкой кишки и клинического течения заболевания, характер морфологических и цитохимических изменений в СОЖ и ДПК у детей с хеликобактериозом, оценить частоту инфицирования детей с гастродуоденальной патологией *Helicobacter pylori*.

**Объект исследования:** 181 ребенок в возрасте от 7 до 15 лет.

**Предмет исследования:** биологические субстраты (кровь, желудочный сок, биопсийный материал слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки), данные клинического и инструментального обследования, результаты теста с реактивной гиперемией, медицинская документация (формы № 112/у и 003/у).

## Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для детей с хронической гастродуоденальной патологией характерно изменение уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови, зависящее от длительности и клинических особенностей заболевания, фазы течения патологического процесса, наличия инфекции *H. pylori*. Изменение концентрации NO зависит от выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой гастродуоденальной зоны.

2. У детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК имеют место нарушения в прооксидантно-антиоксидантной системе организма в сторону повышения радикалообразования и снижения антиоксидантной защиты, зависящие от фазы и длительности течения заболевания, наличия *H. pylori*, выраженности основных морфологических изменений в СОЖ (активность воспаления, развитие атрофии). Существует взаимосвязь между активностью процессов ПОЛ, состоянием антиоксидантной защиты организма и уровнем стабильных метаболитов оксида азота у обследованных детей.

3. Для детей, страдающих хронической гастродуоденальной патологией характерно снижение NO-обусловленной эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов по результатам пробы с реактивной гиперемией. Выраженность этих нарушений зависит от нозологической формы заболевания, особенностей клинической картины, наличия *H. pylori* и степени бактериальной обсемененности СОЖ *H.p.* Существует взаимосвязь между состоянием эндотелийзависимой вазодилатации и функциональной активностью желудка и тонкой кишки, глубиной повреждения СОЖ и ДПК.

4. Течение хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *H. pylori*, у детей характеризуется рядом клинико-морфологических особенностей: большей частотой вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы, нарушением процессов гидролиза лактозы, увеличением длительности заболевания и продолжительности болевого абдоминального синдрома; большей частотой атрофических изменений в слизистой желудка и ДПК.

**Личный вклад соискателя.** Работа выполнена на базе кафедры педиатрии № 2 УО «ГрГМУ» и гастроэнтерологического отделения УЗ «ДОКБ» г. Гродно. Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск по теме диссертации, осуществлен клинический отбор больных, проведен анализ первичной медицинской документации. Соискатель самостоятельно курировала всех тематических больных, определяла объем диагностических мероприятий и выполняла ЭГДС с прицельной биопсией, забор биологического материала для лабораторных исследований, инструментальную оценку состояния NO-обусловленной ЭЗВД по результатам пробы

с реактивной гиперемией, статистическую и графическую обработку полученных данных; анализ и теоретическое обобщение полученных научных результатов исследований. Морфологическое исследование опонейного материала СОЖ и ДПК проведено на базе отделения детской патологии УЗ «Гродненское областное патологоанатомическое бюро», морфометрическое и гистохимическое – на кафедре гистологии и ЦНИЛ УО «ГрГМУ». Определение уровня стабильных метаболитов NO и показателей прооксидантно-антиоксидантной системы организма выполнено в межкафедральной лаборатории ЦНИЛ по изучению газотранспортной функции крови.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты исследования доложены и обсуждены на городской научно-практической конференции, посвященной 40-летию ДОКБ г. Гродно (Гродно, 2002); юбилейных научно-практических конференциях, посвященных 45- и 50-летию ГрГМУ (Гродно, 2003, 2008); II, III и IV Международных научно-практических конференциях «Дисфункция эндотелия» (Витебск, 2002, 2004, 2006); VIII съезде педиатров РБ (Минск, 2006); III Kongrese Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Zywienia Dzieci (Krakow, 2004); на итоговых заседаниях кафедры педиатрии № 2 ГрГМУ и общества педиатров Гродненской области (2000–2007 гг.).

**Опубликованность результатов диссертации.** По результатам выполненных исследований опубликовано 26 печатных работ, из них 10 статей (объемом 3,85 авторских листа) в рецензируемых журналах, 15 статей (объемом 1,85 авторских листа) в рецензируемых сборниках материалов конференций и 1 тезисы докладов (объемом 0,05 авторских листа) в материалах симпозиума. Общий объем опубликованных материалов составил 5,75 авторских листа, из них 1,36 авторских листа опубликованы диссертантом в единоличном авторстве (6 статей).

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, двух глав собственных исследований, заключения, библиографического списка, списка публикаций автора и приложения. Работа изложена на 146 страницах машинописного текста (99 страниц основного текста), иллюстрирована 28 таблицами и 45 рисунками. Список использованных источников содержит 347 работ: 167 – русскоязычных авторов, 180 – зарубежных.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

В ходе проведенной работы обследован 181 ребенок в возрасте от 7 до 15 лет. Основную группу составили 127 детей с синдромом диспепсии, по-

ступившие для обследования и лечения в гастроэнтерологическое отделение УЗ «ДОКБ» г. Гродно. В группу сравнения вошли 54 условно здоровых ребенка, у которых в анамнезе не было указаний на симптомы диспепсии и наследственную отягощенность по гастроинтестинальным заболеваниям и сердечно-сосудистой патологии (I или II группы здоровья по данным формы № 112/у). Критериями исключения были наличие в анамнезе или выявление при обследовании эндокринных, сосудистых и аллергических заболеваний; хронических, а на момент обследования и острых, инфекционных заболеваний; перенесенные кишечные инфекции, гельминтозы. На проведение у детей данного обследования было получено письменное согласие родителей.

Для верификации заключительного клинического диагноза всем пациентам основной группы было проведено комплексное клиническое обследование, ЭГДС с прицельной биопсией из тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК для морфологического, гистохимического исследований и диагностики Нр (уреазный тест, морфологический метод), фракционное исследование желудочной секреции, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря и поджелудочной железы (ПЖ), лактозотолерантный тест (ЛТТ), ЭКГ, кардиоинтервалография. Пациентам обеих групп определяли уровень диеновых конъюгатов (ДК), оснований Шиффа (ОШ) и стабильных метаболитов оксида азота ( $\text{NO}_x$ ) в плазме крови; активность каталазы эритроцитов и уровень  $\alpha$ -токоферола ( $\alpha$ -Т) в плазме крови и эритроцитах. Для оценки NO-обусловленной ЭЗВД был использован тест с реактивной гиперемией. Критерием дисфункции эндотелия (ДЭ) считали прирост пульсового кровотока (ПК) по результатам теста менее 10% от исходного уровня [Затейщиков Д.А., 2000; Vogel R.A., 2001, Пронько Т.П., 2003].

Обработка статистических данных проводилась с помощью программы STATISTICA for Windows (версия 5.5), лицензионный номер AXXR010A934027FAN3 и методов доказательной медицины.

### **Результаты исследований**

В основной группе преобладали пациенты с хронической гастродуоденальной патологией (ХГДП) – 115 детей (90,6%), функциональное расстройство желудка (ФРЖ) диагностировано у 12 пациентов (9,4%,  $p < 0,001$ ). Хронический гастродуоденит (ХГД) выявлен у 87 (68,5%) пациентов, изолированное поражение желудка (ХГ) – у 10 (7,9%) обследованных ( $p < 0,01$ ), т. е. преобладали дети с сочетанным поражением желудка и ДПК, что согласуется с литературными данными [Баранов А.А., 2002; Римарчук Г.В., 2003]. Частота эрозивно-язвенные поражения (ЭЯП) СОЖ и ДПК составила 14,2% (18 человек).

Нр диагностирован у 75,7% пациентов с ХГДП, что чаще, чем у детей с ФРЖ – 16,7% ( $\chi^2 = 18,03$ ;  $p < 0,001$ ).

## Уровень стабильных метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>) в плазме крови обследованных детей

У пациентов с ХГДП уровень NO<sub>x</sub> (M±σ) был выше, чем в группе сравнения (59,0±23,47 и 34,2±7,45 мкмоль/л, соответственно, p<0,005), у детей с ФРЖ – не отличался от контрольных цифр. Через 10 дней после первого исследования (на фоне купирования абдоминального болевого синдрома и улучшения общего самочувствия пациентов) концентрация NO<sub>x</sub> (M±σ) у больных с ХГДП снижалась (36,6±14,12 и 59,0±23,47 мкмоль/л, соответственно, p<0,02) и достоверно не отличалась от показателя группы сравнения.

У пациентов со «стажем» заболевания до 3-х лет (n=51) уровень стабильных метаболитов NO (M±σ) в плазме крови составил 62,8±23,61 мкмоль/л, что значительно превышало этот показатель у детей с длительностью заболевания 3 года и более (n=23) – 50,5±21,27 мкмоль/л (p=0,03) и детей группы сравнения – 34,2±7,45 мкмоль/л (p<0,001). У детей с локальным болевым синдромом в эпигастрии (n=32) содержание NO<sub>x</sub> (M±σ) в плазме крови составило 48,5±23,45 мкмоль/л, у пациентов с разлитым болевым синдромом (эпигастральная, околопупочная области, n=45) – 63,8±22,00 мкмоль/л (p<0,05).

При сопутствующем вовлечении в патологический процесс ПЖ (n=37) уровень NO<sub>x</sub> в плазме крови (M±σ) был достоверно выше, чем у больных без признаков ее поражения (n=41) – 64,0±25,67 и 52,0±20,34 мкмоль/л, соответственно (p<0,05). Выявлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией NO<sub>x</sub> и уровнем амилазы крови, как маркером функционального напряжения поджелудочной железы (R=0,32, p=0,003).

У Нр-позитивных (Нр+) пациентов (n=61) содержание NO<sub>x</sub> составило 61,1±24,39 мкмоль/л, что выше, чем у Нр-негативных (Нр-) детей (n=17) – 45,5±16,16 мкмоль/л (p<0,02) и детей группы сравнения (p<0,001), причем уровень стабильных метаболитов оксида азота в определенной степени был связан с плотностью бактериальной колонизации СОЖ Нр (таблица 1).

Таблица 1 – Концентрация NO<sub>x</sub> в плазме крови и степень обсемененности слизистой антрального отдела желудка Нр у обследованных детей (M±σ)

Группа детей	Нитраты и нитриты, мкмоль/л	p
Группа сравнения, n=10 (1)	34,2±7,45	
Нр-негативные дети, n=17 (2)	45,5±16,16	p <sub>1-2</sub> >0,05
Слабая (+) степень обсемененности Нр СОЖ, n=18 (3)	55,7±29,37	p <sub>1-3</sub> <0,05 p <sub>2-3</sub> >0,05
Средняя (++) степень обсемененности Нр СОЖ, n=29 (4)	63,5±23,07	p <sub>1-4</sub> <0,001 p <sub>2-4</sub> <0,02
Высокая (+++) степень обсемененности Нр СОЖ, n=14 (5)	63,0±20,36	p <sub>1-5</sub> <0,005 p <sub>2-5</sub> <0,05



Установлено, что с повышением выраженности и активности воспалительной реакции в слизистой антрального отдела желудка достоверно повышался уровень стабильных метаболитов NO в плазме крови (таблица 2).

Таблица 2 – Выраженность и активность воспаления в слизистой антрального отдела желудка и содержание NO<sub>x</sub> у детей основной группы (M±σ)

Показатель	Нитраты и нитриты, мкмоль/л	p
Выраженность воспаления		
0–I степень, n=14	42,3±16,81	<0,005
II–III степень, n=26	64,7±25,34	
Активность воспаления		
0–I степень, n=24	47,9±20,18	<0,02
II–III степень n=16,	70,3±25,94	

Установлена прямая корреляционная зависимость между уровнем NO<sub>x</sub> и степенью развития атрофии (R=0,49, p=0,04) и грануляционной ткани в СОЖ (R=0,51, p=0,04) у Нр+ детей. Уровень NO у обследованных детей не зависел от возраста и пола, что согласуется с данными других исследователей [Бычков, 2001; Пронько Т., 2003].

#### Состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови у детей с хронической гастродуоденальной патологией

Концентрация ДК (M±σ) в плазме крови у пациентов с ХГДП была выше, чем в группе сравнения (3,2±1,58 и 1,5±0,45 Ед/мл, соответственно, p<0,005), достоверных различий в содержании ОШ не получено. У детей с ХГДП, по сравнению с группой сравнения, отмечено снижение уровня α-Т (55,5±15,39 и 82,0±3,44 мкмоль/л, соответственно, p<0,001) и активности одного из ключевых ферментов антиоксидантной защиты – каталазы (2,2±1,79 и 4,6±1,60 мкмоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/с гр Нв, соответственно, p<0,01) в эритроцитах. Выявлена обратная корреляционная зависимость между уровнем ДК и обеспеченностью эритроцитов α-Т (R=-0,49, p<0,001) у детей с ХГДП.

Установлено, что у пациентов с длительностью заболевания до 1 года уровень ДК ниже, чем у детей, имеющих более длительный стаж заболевания – 2,0±0,86 и 3,4±1,59 Ед/мл, соответственно (p<0,025), а обеспеченность эритроцитов α-Т выше (71,1±17,12 и 53,4±14,02 мкмоль/л, соответственно, p<0,005). К 10 дню заболевания на фоне проводимого лечения количество ДК снижалось (3,2±1,58 и 2,1±1,00 Ед/мл, p<0,001), но не достигало уровня группы сравнения (p<0,05). Концентрация α-Т возрастала (55,5±15,39 – 70,1±19,54 мкмоль/л, p<0,01), но оставалась ниже, чем в группе сравнения (p<0,05). Уровень каталазы увеличивался (2,2±1,79 и 3,3±2,00 мкмоль Н<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/с гр Нв, p<0,05), но был ниже, чем в группе сравнения.

Уровень ДК в плазме крови Нр+ пациентов был выше, чем у Нр- детей (Mann-Whitney U Test:  $U=350,0$ ,  $p=0,04$ ) и детей группы сравнения (Mann-Whitney U Test:  $U=43,5$ ,  $p=0,03$ ). Количество ДК было выше у пациентов с активным антральным гастритом (Mann-Whitney U Test:  $U=78,5$ ,  $p=0,02$ ), при наличии атрофии в слизистой фундального и пилорического отделов желудка (Mann-Whitney U Test:  $U=16,0$ ,  $p=0,04$ ). Уровень  $\alpha$ -Т ( $M\pm\sigma$ ) в эритроцитах детей с атрофическими изменениями в слизистой фундального отдела желудка был ниже, чем у детей без атрофии –  $45,7\pm 16,05$  и  $68,4\pm 16,73$  мкмоль/л, соответственно ( $p<0,01$ ). Аналогичная закономерность отмечена и при анализе уровня данного показателя в зависимости от наличия атрофии в антральном отделе желудка. Выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ДК и концентрацией  $NO_x$  в плазме крови ( $R=0,51$ ,  $p<0,001$ ) и обратная – между уровнем  $NO_x$  и обеспеченностью эритроцитов  $\alpha$ -Т ( $R=-0,61$ ,  $p<0,001$ ) и каталазной активностью эритроцитов ( $R=-0,37$ ,  $p<0,001$ ) у детей с ХГДП. Таким образом, изменения показателей прооксидантно-антиоксидантной системы организма у детей с ХГДП зависят от уровня стабильных метаболитов оксида азота.

#### Состояние NO-обусловленной эндотелийзависимой вазодилатации у детей с хронической гастродуоденальной патологией

По результатам теста с реактивной гиперемией прирост ПК ( $M\pm\sigma$ ) у пациентов с ХГДП был ниже, чем у детей группы сравнения ( $10,8\pm 10,13$  и  $28,4\pm 15,44\%$ , соответственно,  $p<0,001$ ).

Более низкий прирост ПК имели дети с жалобами на приступообразные боли в животе, особенно в ночное время (таблица 3). При наличии у пациентов жалоб на тошноту, рвоту и метеоризм прирост ПК был ниже, чем у детей, не отмечавших этих симптомов:  $9,7\pm 8,83$  и  $15,5\pm 13,92$  ( $p<0,02$ ),  $6,3\pm 6,27$  и  $14,1\pm 12,59$  ( $p<0,01$ ),  $4,6\pm 8,81$  и  $14,3\pm 12,05$  ( $p<0,01$ ) процента, соответственно.

Таблица 3 – Состояние ЭЗВД и характер болевого синдрома у детей с ХГДП по результатам теста с реактивной гиперемией ( $M\pm\sigma$ )

Показатель	Прирост ПК предплечья, %			p
	Характер боли			
	отсутствует (1)	ноющий (2)	приступообразный (3)	
Боли натощак	$17,9\pm 12,87$ n = 21	$13,6\pm 11,12$ n = 47	$8,2\pm 11,65$ n = 32	$p_{1-3}<0,005$ $p_{2-3}<0,025$
Ночные боли	$13,8\pm 12,46$ n = 85	$10,6\pm 9,01$ n = 8	$3,2\pm 3,94$ n = 7	$p_{1-3}<0,025$
Боли после приема пищи	$19,6\pm 13,88$ n = 19	$12,4\pm 10,89$ n = 47	$9,4\pm 11,38$ n = 34	$p_{1-3}<0,025$

По результатам теста с реактивной гиперемией дети с ХГДП были разделены на две группы. Первую (49%) составили пациенты, прирост ПК в предплечье у которых по результатам теста с реактивной гиперемией был менее 10% от исходного уровня, в среднем –  $3,4 \pm 0,60\%$ , что трактовалось как признак NO-зависимой дисфункции эндотелия (ДЭ), выявленная реакция периферических сосудов на постишемическую гипоксию у детей этой группы считалась патологической. Вторую (51%) составили дети, кровоток в предплечье после окклюзии у которых увеличивался на 10% и более, по сравнению с исходным, в среднем –  $21,8 \pm 1,42\%$ , что расценивалось как физиологически адекватная вазодилататорная реакция на краткосрочную окклюзию. Пациенты с ДЭ (n=49) имели больший «стаж» ( $M \pm \sigma$ ) заболевания, чем дети с адекватным приростом ПК (n=51) –  $2,5 \pm 1,80$  и  $1,3 \pm 1,17$  года, соответственно ( $p < 0,01$ ), абдоминальный болевой синдром у них сохранялся дольше, чем у пациентов без ДЭ –  $8,04 \pm 4,57$  и  $4,2 \pm 2,67$  дня от момента поступления ребенка в стационар ( $p < 0,001$ ). В 2 раза чаще у детей с ДЭ вовлекалась в патологический процесс ПЖ ( $p < 0,05$ ). Прирост ПК у детей с ХГ и ХГД был ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ), но укладывался в нормальные показатели зависимой от эндотелия вазодилатации. У пациентов с ЭЯП СОЖ и ДПК прирост ПК составил  $2,6 \pm 0,90\%$  (менее 10%), и был ниже, чем у детей с ХГ и ХГД ( $p < 0,001$ ) и у детей группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Прирост ПК ( $M \pm \sigma$ ) у Нр+ пациентов был ниже, чем у Нр– детей –  $9,6 \pm 10,04$  и  $21,4 \pm 13,13\%$ , соответственно ( $p < 0,001$ ) и группы сравнения ( $p < 0,001$ ). Прирост ПК у детей с ХГДП зависел от степени обсемененности СОЖ Нр (таблица 4). Установлена обратная корреляционная зависимость между приростом ПК и наличием Нр по результатам уреазного теста ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,001$ ), степенью бактериальной обсемененности СОЖ Нр ( $r = -0,55$ ,  $p < 0,001$ ) и наличием лимфоидных фолликулов в слизистой антрального отдела желудка ( $r = -0,38$ ,  $p = 0,005$ ) у детей с ХГДП.

Таблица 4 – Состояние NO-обусловленной ЭЗВД и степень бактериальной обсемененности СОЖ Нр по результатам теста с реактивной гиперемией у детей с ХГДП ( $M \pm \sigma$ )

Показатель Группа детей	Прирост ПК предплечья, %	p
Группа сравнения, n=54 (1)	$28,4 \pm 15,44$	
Нр-негативные дети, n=27 (2)	$21,4 \pm 13,13$	$p_{1-2} > 0,05$
Слабая (+) степень обсемененности Нр СОЖ, n=23 (3)	$13,0 \pm 9,08$	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,01$
Средняя (++) степень обсемененности Нр СОЖ, n=36 (4)	$9,6 \pm 10,63$	$p_{1-4} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$
Высокая (+++) степень обсемененности Нр СОЖ, n=14 (5)	$3,8 \pm 7,64$	$p_{1-5} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$ $p_{3-5} < 0,003$

Степень прироста ПК снижалась с повышением выраженности воспаления в слизистой фундального ( $p < 0,05$ ), антрального ( $p < 0,001$ ) отделов желудка и луковице ДПК ( $p < 0,005$ ). Наиболее выраженные нарушения ЭЗВД и формирование ДЭ отмечены у детей с умеренной и высокой степенью выраженности воспаления в антральном отделе СОЖ. Причем при активном воспалении прирост ПК был ниже, чем при отсутствии активности –  $9,1 \pm 8,47$  и  $15,3 \pm 10,27$  %, соответственно ( $p = 0,03$ ). Имела значение и степень активности воспалительной реакции в слизистой оболочке. Так при III степени активности воспаления в антральном отделе желудка прирост ПК был меньше, чем у детей с неактивным процессом ( $p < 0,001$ ) и при I степени ( $p < 0,02$ ). Прирост ПК у детей без атрофических изменений был выше, чем у пациентов с наличием атрофии в слизистой антрального отдела желудка ( $p < 0,05$ ) и луковицы ДПК ( $p < 0,02$ ). Пациенты с поверхностными микроэрозиями в СОЖ и ДПК имели более низкий прирост ПК, чем дети, у которых данные изменения отсутствовали: фундальный отдел желудка ( $p < 0,01$ ), луковица ДПК ( $p < 0,05$ ). Длительно текущий воспалительный процесс, приводя к поражению эндотелия сосудов, может нарушать процессы регенерации в СОЖ и ДПК [Краснова Е.Е., 2005]. Установлено, что индекс митотической активности ( $M \pm m$ ) эпителиоцитов ростковой зоны желудочных желёз и эпителия крипт ДПК у детей с ДЭ был ниже, чем у детей с сохраненной ЭЗВД: фундальный отдел –  $1,5 \pm 0,32$  и  $3,0 \pm 0,33$ %, соответственно ( $p < 0,01$ ), антральный отдел –  $1,8 \pm 0,41$  и  $3,1 \pm 0,45$ %, соответственно ( $p < 0,05$ ), луковица ДПК –  $1,8 \pm 0,62$  и  $5,3 \pm 0,46$ %, соответственно ( $p < 0,001$ ). Таким образом, выявлена сопряженность между выраженностью структурных изменений СОЖ и ДПК по результатам морфологического исследования биопсийного материала и состоянием NO-обусловленной ЭЗВД у детей с ХГДП. Установлена обратная корреляционная зависимость данного показателя с глубиной морфологических изменений в СОЖ и ДПК и прямая – с регенераторной способностью слизистой этих отделов ЖКТ, что свидетельствует о том, что адекватная гастроцитопротекция возможно только в условиях нормального кровоснабжения [Баранов А.А., 2002].

У пациентов с ДЭ ( $n=46$ ) прирост гликемии ( $M \pm m$ ) по результатам лактозотолерантного теста (ЛТТ) был ниже –  $0,7 \pm 0,09$  ммоль/л, чем у детей без ДЭ ( $n=47$ ) –  $1,6 \pm 0,11$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о сниженной способности к гидролизу лактозы у этой категории больных. Снижение лактазной активности тонкой кишки (прирост гликемии менее 1,1 ммоль/л) чаще отмечалось у пациентов с ДЭ (73,9% случаев), по сравнению с детьми без ДЭ (10,6% пациентов,  $p < 0,05$ ). Установлена прямая корреляционная зависимость между состоянием ЭЗВД и приростом гликемии по результатам

гликемического нагрузочного теста с лактозой у детей с ХГДП ( $r=0,53$ ,  $p<0,001$ ).

Значимость и информативность оценки прироста ПК для диагностики ХГДП у детей с абдоминальным болевым синдромом определялась с помощью методов доказательной медицины по следующим критериям: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результата. Оценка проводилась с использованием ROC-анализа и построением характеристических кривых. Можно говорить о высокой прогностической способности теста по величине площади под характеристической кривой (AUC – Area Under Curve) – равной 0,866, близкой к 1. Оптимальным порогом классификации нормальных показателей от патологических, обеспечивающих максимум чувствительности и специфичности, является значение прироста ПК равное 11,8%. При этом значении чувствительность равна 85,6 (95% ДИ=77,0–91,9). У 85,6% пациентов с наличием ХГДП диагностический тест положительный. Специфичность – 80,9% (95% ДИ=66,7–90,8). У 80,9% пациентов с отсутствием заболевания, тест – отрицателен. Прогностическая ценность положительного результата – вероятность наличия заболевания при положительном (патологическом) результате теста – 90,2%. Прогностическая ценность отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном (нормальном) результате теста, равна 73,1%. На основании полученных результатов тест может быть рекомендован для диагностики ХГДП. Прогностическая способность теста для диагностики Нр ниже (AUC=0,776). Диагностическая эффективность (ДЭфф) считается хорошей. Оптимальной точкой разделения служит значение показателя равное 8%. При значении  $\leq 8$  диагностируется инфекция Нр. Несмотря на невысокую чувствительность теста 61,6% (95% ДИ=49,5–72,8) высокая специфичность 92,6% (95% ДИ=75,7–98,9) и высокая прогностическая ценность положительного результата 95,7% дают основание к использованию теста для диагностики инфекции Нр у детей с абдоминальным болевым синдромом и симптомами желудочной диспепсии.

Для определения ДЭфф показателей: уровень стабильных метаболитов оксида азота, ДК и  $\alpha$ -Т в плазме крови,  $\alpha$ -Т и каталаза в эритроцитах с целью диагностики ХГДП проведен ROC-анализ. Рассчитаны распространенные критерии точности диагностического метода: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов. Оценив площади характеристических кривых, можно ранжировать анализируемые показатели по степени ДЭфф:  $\alpha$ -Т в эритроцитах (AUC=0,691, 95% ДИ=0,579–0,788), каталаза эритроцитов (AUC=0,666, 95% ДИ=0,553–0,767),  $\text{NO}_x$  в плазме крови (AUC=0,623, 95% ДИ=0,509–0,728), ДК в плазме крови (AUC=0,553, 95% ДИ=0,439–0,663),  $\alpha$ -Т в плазме крови (AUC=0,504,

95% ДИ=0,391–0,616). Информативным является определение следующих показателей:  $\alpha$ -Т и каталазы в эритроцитах, стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови (их доверительные интервалы (ДИ) не содержат значение 0,5). Следующим этапом статистического анализа было определение оптимальной точки разделения, при которой диагностическая ценность метода является максимальной. Это значение диагностического показателя, выше которого диагностируется заболевание, ниже – отвергается. Наибольшая ДЭфф у показателя –  $\alpha$ -Т в эритроцитах. Анализ ROC-кривой показал, что тест является высокочувствительным, но низкоспецифичным методом выявления заболевания. При пороговом значении  $\alpha$ -Т в эритроцитах 79,2 мкмоль/л достигалась наилучшая чувствительность (90,9%) при специфичности – 43,7%. У 90,9% пациентов с наличием заболевания диагностический тест положителен. Точкой баланса, где чувствительность (~62%) и специфичность (~62%) примерно совпадают, является значение показателя, равное 59,13. Прогностическая значимость положительного результата – 87%, прогностическая значимость отрицательного результата – 53,8%. Низкая специфичность не позволяет рекомендовать показатель для точной диагностики заболевания, но значительная чувствительность  $\alpha$ -Т в эритроцитах может быть использована для предварительного скрининга ХГДП у детей с абдоминальным болевым синдромом и симптомами желудочной диспепсии.

### **Клинические особенности инфекции *Helicobacter pylori* у детей**

Установлено, что пациенты с хеликобактериозом (n=89) чаще, чем Нр– дети (n=38) предъявляли жалобы на тошачковые боли ( $\chi^2=5,69$ ; p=0,017), боли в животе после еды ( $\chi^2=12,44$ ; p<0,001), рвоту ( $\chi^2=8,30$ ; p=0,004), изжогу ( $\chi^2=7,27$ ; p=0,007) и тошноту ( $\chi^2=4,90$ ; p=0,026). Болевой синдром у них чаще носил разлитой характер (эпигастрий, правое, левое подреберье) по сравнению с Нр– детьми ( $\chi^2=7,41$ ; p=0,006). Отмечались большая длительность абдоминального болевого синдрома (p<0,001) и частота вовлечения в патологический процесс ПЖ ( $\chi^2=7,03$ ; p=0,008).

Длительность заболевания (M $\pm$  $\sigma$ ) была больше у Нр+ пациентов (n=89) по сравнению с Нр– детьми (n=38) – 2,3 $\pm$ 1,77 и 1,0 $\pm$ 0,66 года, соответственно (p<0,001). Выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью бактериальной колонизации СОЖ Нр и длительностью заболевания у обследованных детей (R=0,39, p<0,001).

По результатам ЭГДС у Нр+ пациентов чаще, по сравнению с Нр– детьми, выявлялась нодулярность слизистой антрального отдела желудка ( $\chi^2=18,59$ ; p<0,001). В БАК у них отмечалось повышение показателей АлАТ (p<0,01), тимоловой пробы (p<0,01), холестерина (p<0,05) и щелочной фос-

фатазы ( $p < 0,01$ ) по сравнению с Нр– детьми. У Нр+ пациентов чаще отмечались патологическое течение настоящей беременности у матери ( $\chi^2=6,20$ ;  $p=0,012$ ), хронические заболевания гастродуоденальной зоны у родственников I – III степени родства ( $\chi^2=7,43$ ;  $p=0,006$ ), меньшая продолжительность грудного вскармливания на первом году жизни (Mann-Whitney U Test:  $U=935,5$ ,  $p=0,026$ ), чем у Нр– детей.

Анализ состояния лактазной активности тонкой кишки по результатам ЛТТ показал, что у детей с хеликобактериозом ( $n=84$ ) прирост гликемии ( $M \pm \sigma$ ) был ниже, чем у Нр– детей ( $n=35$ ) –  $1,0 \pm 0,75$  и  $1,4 \pm 0,87$  ммоль/л, соответственно ( $p < 0,02$ ). Пациенты с хеликобактериозом реже, чем неинфицированные дети имели адекватный прирост гликемии ( $>1,1$  ммоль/л) по результатам ЛТТ ( $\chi^2=7,74$ ;  $p=0,005$ ). Выраженное снижение активности лактазы (прирост гликемии менее 0,5 ммоль/л) чаще диагностировалось у Нр+ пациентов ( $\chi^2=13,14$ ;  $p=0,003$ ).

### **Особенности морфологических и цитохимических изменений в СОЖ и ДПК у детей с хеликобактериозом**

У Нр+ пациентов при изучении биопсийного материала отмечалась большая выраженность воспаления ( $M \pm \sigma$ ) в слизистой по сравнению с Нр– детьми: фундальный ( $1,7 \pm 0,77$  и  $0,7 \pm 0,70$  балла,  $p < 0,01$ ), антральный ( $0,9 \pm 0,66$  и  $1,9 \pm 0,61$  балла,  $p < 0,001$ ) отделы желудка, луковица ДПК ( $1,0 \pm 0,80$  и  $2,0 \pm 0,44$  балла,  $p < 0,005$ ). Активность воспаления ( $M \pm \sigma$ ) в СОЖ у Нр+ пациентов также была выше, чем у Нр– детей: фундальный ( $1,0 \pm 0,83$  и  $0,2 \pm 0,35$  балла,  $p < 0,005$ ), антральный ( $1,5 \pm 0,87$  и  $0,5 \pm 0,73$  балла,  $p < 0,001$ ) отделы желудка. Показатели активности воспаления в слизистой луковицы ДПК у Нр+ и Нр– пациентов достоверно не отличались. У детей с хеликобактериозом отмечалось уплощение поверхностных эпителиоцитов СОЖ и ворсинок ДПК, по сравнению с неинфицированными детьми. Так высота ( $M \pm \sigma$ ) покровных эпителиоцитов фундального отдела желудка составила  $10,8 \pm 1,16$  и  $18,6 \pm 3,43$  мкм, соответственно ( $p < 0,001$ ), антрального –  $12,4 \pm 3,55$  и  $19,2 \pm 4,65$  мкм, соответственно (Mann-Whitney U Test:  $p=0,008$ ), ворсинок ДПК –  $12,9 \pm 2,29$  и  $20,3 \pm 4,43$  мкм, соответственно ( $p < 0,005$ ). У пациентов, инфицированных *H. pylori*, нередко наблюдались эрозивные (реже язвенные) поражения СОЖ и ДПК. Установлена прямая корреляционная зависимость между наличием Нр и ЭЯП слизистой фундального ( $R=0,57$ ,  $p < 0,001$ ), антрального ( $R=0,25$ ,  $p=0,02$ ) отделов желудка и луковицы ДПК ( $R=0,37$ ,  $p=0,008$ ) у детей с ХГДП.

Частота и выраженность атрофических изменений в слизистой у Нр+ пациентов была выше, по сравнению с Нр– детьми: фундальный (Mann-Whitney U Test:  $U=132,0$ ,  $p=0,013$ ), антральный (Mann-Whitney U Test:

U=385,5, p=0,001) отделы желудка, луковица ДПК (Mann–Whitney U Test: U=174,0, p=0,02). У пациентов, инфицированных Hр, индекс митотической активности эпителиоцитов ростковой зоны желудочных желез (M±σ) был ниже, чем у Hр– детей: фундальный отдел – 1,6±0,87 и 4,3±1,17‰, соответственно (p<0,001), антральный отдел – 1,4±1,08 и 4,4±1,32‰, соответственно (p<0,001). У Hр+ пациентов отмечено снижение в клеточных элементах желудка и ДПК активности ключевых ферментов циклов энергетического метаболизма – СДГ, ЛДГ, НАДН·ДГ (p<0,001). Данные изменения способствуют снижению синтетических процессов в СОЖ и ДПК и объясняют выраженность морфологических изменений при хеликобактериозе.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

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<0,005). 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. Отмечено снижение уровня оксида азота в плазме крови у пациентов с ХГДП при увеличении длительности течения патологического процесса в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны (p=0,03) [4, 22].

2. Установлена взаимосвязь между уровнем стабильных метаболитов оксида азота у детей с ХГДП и глубиной морфологических изменений в СОЖ: увеличение уровня NO в плазме крови обследованных детей по мере повышения выраженности (p<0,005) и активности воспалительного процесса (p<0,02) в антральном отделе желудка. Выявлено повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови детей, инфицированных *Helicobacter pylori* (p<0,02), зависящее от степени обсемененности СОЖ хеликобактериями. При этом повышение уровня стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови больных с ХГДП, являющееся следствием усиления выработки эндогенного NO в результате активации индуцибельной NO–синтазы, может служить маркером выраженности и активности воспалительного процесса в слизистой оболочке гастродуоденальной зоны [4, 6, 23].

3. Выявлены нарушения в состоянии прооксидантно-антиоксидантной системы организма в сторону повышения радикалообразования (p<0,005) и угнетения антиоксидантной защиты – уровень α-токоферола (p<0,001) и каталазы (p<0,01) в эритроцитах, зависящие от фазы и длительности забо-



левания, наличия *H. pylori* у больных с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК. Установлена взаимосвязь между выраженностью основных морфологических изменений в СОЖ (активностью воспалительного процесса, развитием атрофии), концентрацией продуктов ПОЛ и антиоксидантным обеспечением организма, а также активностью процессов ПОЛ, состоянием антирадикальной защиты организма и уровнем конечных продуктов метаболизма оксида азота в плазме крови обследованных детей ( $p < 0,001$ ), что подтверждает их патогенетическую взаимосвязь [8, 9].

4. У пациентов с ХГДП имеет место снижение NO-обусловленной ЭЗВД по результатам пробы с реактивной гиперемией ( $p < 0,001$ ), что обусловлено повреждением эндотелиальной выстилки сосудов действием эндотоксинов, медиаторов воспаления и продуктов ПОЛ в результате развития патологического процесса в СОЖ и ДПК. Степень снижения ЭЗВД у детей с ХГДП зависит от длительности заболевания ( $p < 0,01$ ), наличия и степени обсемененности слизистой желудка *H. pylori* ( $p < 0,001$ ), выраженности и активности воспаления, наличия атрофических изменений в СОЖ и ДПК. Установлено уменьшение степени постокклюзионной дилатации периферических сосудов у детей с ЭЯП СОЖ и ДПК ( $p < 0,001$ ), что свидетельствует о формировании у них ДЭ, способствующей поражению слизистой гастродуоденальной зоны. Выявлена взаимосвязь между клинической картиной заболевания и состоянием ЭЗВД, так дети с ХГДП и ДЭ достоверно чаще предъявляют жалобы на тошачковые, ночные боли и боли после приема пищи, носящие интенсивный приступообразный характер. Достоверно чаще в этой группе пациентов отмечаются тошнота ( $p < 0,02$ ), рвота ( $p < 0,01$ ), метеоризм и вздутие живота ( $p < 0,01$ ), вовлечение в патологический процесс ПЖ ( $p < 0,05$ ), чаще выявляется снижение лактазной активности тонкой кишки ( $p < 0,001$ ) [2, 5, 7, 10, 12, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 26].

5. Инфицированность *H. pylori* детей с ХГДП составила 75,7%. У Нр+ пациентов выявлен ряд клинических особенностей заболевания: чаще отмечаются боли в животе после еды ( $p < 0,001$ ), тошачковые боли ( $p = 0,017$ ), рвота ( $p = 0,004$ ), изжога ( $p = 0,007$ ) и тошнота ( $p = 0,026$ ). Характерны большие продолжительность болевого синдрома ( $p < 0,001$ ) и длительность заболевания ( $p < 0,001$ ), боли чаще носят разлитой характер ( $p = 0,006$ ), диагностируется выраженное снижение лактазной активности тонкой кишки ( $p = 0,003$ ), выше частота вовлечения в патологический процесс поджелудочной железы ( $p = 0,008$ ). В БАК у Нр-положительных детей достоверно чаще выявляется повышение показателей уровня АЛАТ ( $p < 0,01$ ), тимоловой пробы ( $p < 0,01$ ), холестерина ( $p < 0,05$ ) и щелочной фосфатазы ( $p < 0,01$ ), как маркера вовлечения в патологический процесс ГБС [1, 3, 6, 11, 14, 15, 17, 24, 25].

6. У пациентов, страдающих ХГДП, ассоциированной с *H. pylori*, отмечены более выраженные морфологические изменения со стороны слизистой гастродуоденальной зоны: большая выраженность воспалительного процесса в слизистой фундального ( $p < 0,01$ ), антрального ( $p < 0,001$ ) отделов желудка, луковице ДПК ( $p < 0,005$ ), активность воспаления и частота атрофических изменений в слизистой фундального ( $p < 0,005$ ,  $p = 0,013$ ) и антрального ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ) отделов желудка, частота атрофии в луковице ДПК ( $p = 0,02$ ) [3, 6].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. В протоколы обследования детей с ХГДП необходимо включить проведение пробы с реактивной гиперемией для оценки сосудистой реакции в качестве дополнительного теста для выявления неблагоприятного фактора течения воспалительного процесса в слизистой желудка, учитывая высокую чувствительность, специфичность и прогностическую ценность предлагаемого метода.

2. Детей с дисфункцией эндотелия следует выделять в группу риска по развитию эрозивно-язвенных и атрофических изменений в слизистой оболочке желудка и ДПК, высокой частоте рецидивов, сопутствующему поражению поджелудочной железы и снижению лактазной активности тонкой кишки.

3. Установленное снижение обеспеченности эритроцитов  $\alpha$ -токоферолом у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и ДПК диктует необходимость назначения данной категории больных витамина Е, являющегося важным фактором антиоксидантной защиты с целью уменьшения у них выраженности окислительного стресса и снижения частоты атрофических изменений в слизистой желудка и ДПК.

4. Пациентам с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori*, при умеренной или выраженной степени обсемененности СОЖ хеликобактериями показано назначение в период обострения безмолочной диеты, учитывая установленное снижение лактазной активности тонкой кишки у данной категории больных.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### *Статьи в журналах*

1. Хоха, Р.Н. *Helicobacter pylori*: роль в развитии патологии верхних отделов пищеварительного тракта, диагностика, принципы терапии / Р.Н. Хоха, Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. – № 3. – С. 14–17.

2. Вильчук, К.У. Исследование роли оксида азота в обеспечении зависимой от эндотелия дилатации сосудов у детей с соматической патологией / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович, Т.В. Мацюк, А.Н. Бердовская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2005. – № 3. – С. 97–99.

3. Мацюк, Т.В. Клинико-морфологическая характеристика воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2006. – № 3. – С. 21–23.

4. Мацюк, Т.В. Клинико-диагностическая значимость оценки уровня стабильных метаболитов оксида азота у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк // «Медицинская панорама». – 2007. – № 6. – С. 21–24.

5. Мацюк, Т.В. Особенности клинического течения хронической гастродуоденальной патологии у детей с NO-зависимой дисфункцией эндотелия / Т.В. Мацюк // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – № 3 – С. 51–54.

6. Мацюк, Т.В. Роль микробного фактора и оксида азота в патогенезе морфологических изменений слизистой оболочки желудка при хронической гастродуоденальной патологии у детей / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук, В.В. Зинчук // «Медицинская панорама». – 2007. – № 9. – С. 42–45.

7. Мацюк, Т.В. Состояние эндотелийзависимой дилатации периферических сосудов у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2007. – № 4. – С. 30–33.

8. Мацюк, Т.В. Уровень активных метаболитов оксида азота и состояние прооксидантно – антиоксидантной системы организма у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук, В.В. Зинчук // «Медицинская панорама». – 2007. – № 14. – С. 37–41.

9. Мацюк, Т.В. Окислительный стресс и морфоструктурные изменения слизистой желудка у детей с хронической гастродуоденальной патологией // Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук, Г.В. Гук // «Медицинская панорама». – 2008. – № 3. – С. 51–54.

10. Мацюк, Т.В. Хеликобактерная инфекция и состояние эндотелийзависимой вазодилатации у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук, Г.В. Гук, О.Г. Слизович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2008. – № 1. – С. 35–38.

*Статьи в сборниках и материалах съездов и конференций*

11. Мацюк, Т.В. Роль диетотерапии в лечении детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Т.В. Мацюк, М.П. Волкова // Сборник материалов научно-практической конференции «Акт. вопросы клин. медицины», посвящ. 40-летию каф. пропед. внутр. болезней ГрГМУ. – Гродно, 2000. – С. 79.

12. Признаки системной дисфункции эндотелия у детей с хронической гастродуоденальной патологией / К.У. Вильчук, Н.А. Максимович, Т.В. Мельниченко, М.П. Волкова, В.А. Жемойтяк // Сборник материалов научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия». – Витебск, 2000. – С. 117–119.

13. Максимович, Н.А. Зависимая от эндотелия дилатация сосудов предплечья и секретообразование в желудке при хронической гастродуоденальной патологии у детей / Н.А. Максимович, Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук // Сборник материалов научно-практической конференции «Дисфункция эндотелия». – Витебск, 2002. – С. 189–192.

14. Мацюк, Т.В. Внешнесекреторная функция поджелудочной железы у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Т.В. Мацюк, М.П. Волкова, К.У. Вильчук // Сборник научных трудов, посвящ. 200-летию узловой клин. больницы. – Гродно, 2002. – С. 386–387.

15. Мацюк, Т.В. Характеристика морфофункционального состояния желудка и тонкой кишки у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с хеликобактериозом / Т.В. Мацюк // Сборник материалов научно-практической конференции, посвящ. 40-летию ДОКБ. – Гродно, 2002. – С. 156–159.

16. Мацюк, Т.В. Роль инфекционного и сосудистого фактора в развитии хронической гастродуоденальной патологии у детей / Т.В. Мацюк // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвящ. 60-летию Брестской обл. больницы. – Брест, 2003. – С. 258–261.

17. Мацюк, Т.В. Современные аспекты проблемы инфекции *Helicobacter pylori* у детей / Т.В. Мацюк, Р.Н. Хоха, К.У. Вильчук // Труды Гродненского госмедуниверситета (к 45-летию университета). – Гродно: ГрГМУ, 2003. – С. 205–207.

18. Мацюк, Т.В. Дисфункция эндотелия при хронической гастродуоденальной патологии у детей / Т.В. Мацюк // Сборник материалов межд. науч-

но-практической конференции «Дисфункция эндотелия». – Витебск, 2004. – С. 216–219.

19. Мацюк, Т.В. Неинвазивный способ диагностики активности воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка по степени выраженности зависимой от эндотелия дилатации периферических сосудов у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук, Н.А. Максимович // Достижения медицинской науки Беларуси. – Мн., 2005. – № 10. – С. 148–149.

20. Мацюк, Т.В. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса и уровень секретообразования в желудке у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк // Сборник научных статей Республ. научно-практической конференции: «Актуальные проблемы медицины». – Гомель, 2005. – № 6. – Т. 3. – С. 21–22.

21. Мацюк, Т.В. Анализ функциональных свойств желудка в зависимости от состояния эндотелийзависимой вазодилатации у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук // Сборник материалов IV междунар. научно-практической конференции: «Дисфункция эндотелия». – Витебск, 2006. – С. 169–172.

22. Мацюк, Т.В. Изменение уровня стабильных метаболитов оксида азота у детей с хронической гастродуоденальной патологией / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук // Акт. вопросы теорет. и практ. медицины: сборник науч. статей. – Гомель, 2006. – Т. 2. – С. 26–28.

23. Мацюк, Т.В. Особенности метаболизма оксида азота при хеликобактериозе / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук, В.В. Зинчук // «Здоровая мать – здоровый ребенок: сборник матер. VIII съезда педиатров РБ. – Мн., 2006. – С. 303–306.

24. Мацюк, Т.В. Особенности диетотерапии у детей с хеликобактериозом / Т.В. Мацюк, К.У. Вильчук // Сборник докладов V Междунар. научно-практической конференции: «Инновационные технологии в производстве пищевых продуктов». – Мн, 2007. – С. 281–283.

25. Matsiuk, T. Znaczenie dietoterapii w leczeniu dzieci z chronicznym nieżytem żołądka i choroba dwunastnicy / T. Matsiuk, K. Wilczyuk, T. Rovbut // III Kongres Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci. – Krakow, 2004. – P. 65–66.

#### *Тезисы докладов*

26. Максимович, Н.А. Некоторые практические подходы к исследованию NO-синтазной активности эндотелия сосудов печени у детей с гастродуоденальной патологией / Н.А. Максимович, К.У. Вильчук, Т.В. Мацюк // Актуальные вопросы гепатологии: тезисы докладов IV симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 27–28 сентября 2000 г. – Гродно, 2000. – С. 166.

## РЭЗІЮМЭ

**Мацюк Таццяна Уладзіміраўна**

**Стан эндатэліязалежнай вазадылатацыі і сістэмы «перакiснае акiсленне ліпідаў – антыаксідантная ахова» ў дзяцей з гастродуадэнальнай паталогіяй, якая асацыіравана з *Helicobacter pylori***

**Ключавыя словы:** дзеці, гастродуадэнальная паталогія, аксід азоту, перакiснае акiсленне ліпідаў, антыаксідантная ахова, эндатэліязалежная вазадылатацыя, *Helicobacter pylori*.

**Аб'ект даследавання:** 181 дзіця ва ўзросце ад 7 да 15 гадоў.

**Прадмет даследавання:** біялагічныя субстраты (кроў, страўнікавы сок, біяпсійны матэрыял слізістай абалонкі страўніка і дванаццаціперснай кішкі), даныя клінічнага і інструментальнага абследавання, вынікі тэста з рэактыўнай гіперэміяй, медыцынская дакументацыя (формы № 112/у і 003/у).

**Мэта даследавання:** вызначыць стан эндатэліязалежнай вазадылатацыі і сістэмы «перакiснае акiсленне ліпідаў – антыаксідантная ахова» ў дзяцей з гастродуадэнальнай паталогіяй, якая асацыіравана з *Helicobacter pylori*, і высветліць прагнастычную значнасць і інфарматыўнасць ацэнкі эндатэліязалежнай вазадылатацыі для дыягностыкі запаленчых захворванняў гастродуадэнальнай зоны ў дзяцей.

**Метады даследавання:** клінічныя, інструментальныя, марфалагічныя, тэст з рэактыўнай гіперэміяй, ультрагукавое даследаванне, лактозаталерантны тэст, вызначэнне ўзроўню дыенавых кан'югатаў, асаванняў Шыфа,  $\alpha$ -токаферолу, стабільных метабалітаў аксід азоту, актыўнасці каталазы, метады статыстыкі і даказальнай медыцыны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Выяўлена ўзаемасувязь паміж узроўнем стабільных метабалітаў аксід азоту ў плазме крыві і асаблівасцямі клініка-марфалагічнай карціны захворвання, наяўнасці *H. pylori*, станам сістэмы «перакiснае акiсленне ліпідаў – антыаксідантная ахова» ў дзяцей з гастродуадэнальнай паталогіяй. Паказаны ўклад сістэмнай NO-залежнай дысфункцыі эндатэлія ў клініка-марфалагічныя асаблівасці захворвання, яе сувязь з наяўнасцю *H. pylori* і станам лактазнай актыўнасці тонкай кішкі. Вызначаны клініка-марфалагічныя асаблівасці хелікабактэрыёзу ў дзяцей.

Даказана высокая прагнастычная значнасць і інфарматыўнасць тэста з рэактыўнай гіперэміяй для дыягностыкі запаленчых захворванняў гастродуадэнальнай зоны ў дзяцей.

**Галіна прымянення:** педыятрыя, гаэнтэралогія.

## РЕЗЮМЕ

**Мацюк Татьяна Владимировна**

**Состояние эндотелийзависимой вазодилатации и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori***

**Ключевые слова:** дети, гастродуоденальная патология, оксид азота, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, эндотелийзависимая вазодилатация, *Helicobacter pylori*.

**Объект исследования:** 181 ребенок в возрасте от 7 до 15 лет.

**Предмет исследования:** биологические субстраты (кровь, желудочный сок, биопсийный материал слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки), данные клинического и инструментального обследования, результаты теста с реактивной гиперемией, медицинская документация (формы № 112/у и 003/у).

**Цель настоящего исследования:** определить состояние эндотелийзависимой вазодилатации и системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у детей с гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, и установить прогностическую значимость и информативность оценки эндотелийзависимой вазодилатации для диагностики воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей.

**Методы исследования:** клинические, инструментальные, морфологические, тест с реактивной гиперемией, ультразвуковое исследование, лактозотолерантный тест, определение уровня диеновых конъюгатов, оснований Шиффа,  $\alpha$ -токоферола, стабильных метаболитов оксида азота, активности каталазы, методы статистики и доказательной медицины.

**Полученные результаты и их новизна.** Установлена взаимосвязь между уровнем стабильных метаболитов оксида азота в плазме крови и особенностями клинико-морфологической картины заболевания, наличием *H. pylori*, состоянием системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у детей с гастродуоденальной патологией. Показан вклад системной NO-зависимой дисфункции эндотелия в клинико-морфологические особенности заболевания, ее связь с наличием *H. pylori* и состоянием лактазной активности тонкой кишки. Определены клинико-морфологические особенности хеликобактериоза у детей.

Доказана высокая прогностическая значимость и информативность теста с реактивной гиперемией для диагностики воспалительных заболеваний гастродуоденальной зоны у детей.

**Область применения:** педиатрия, гастроэнтерология.

## SUMMARY

**Matsiuk Tatsiana Vladimirovna**

**State of endothelium-dependent vasodilatation and «lipid peroxidation antioxidant defense» system in children with gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori***

**Key words:** children, gastroduodenal pathology, nitric oxide, lipid peroxidation, antioxidant defense, endothelium-dependent vasodilatation, *Helicobacter pylori*.

**Object of research:** 181 children aged from 7 to 15 years.

**Subject of research:** biological substrates (blood, gastric juice, biopsy material of the gastric and duodenal mucosa), clinical and instrumental findings, reactive hyperemia test results, medical documents (forms # 112/u and 003/u).

**The purpose of present research:** to determine the state of endothelium-dependent vasodilatation and «lipid peroxidation antioxidant defense» system in children with gastroduodenal pathology associated with *Helicobacter pylori* and to establish the prognostic significance and information capacity of the endothelium-dependent vasodilatation for the diagnosis of inflammatory diseases of gastroduodenal zone in children.

**Methods of research:** clinical; instrumental; morphological; reactive hyperemia test; ultrasound investigation; lactose tolerance test; determination of the diene conjugates level, Schiff's bases,  $\alpha$ -tocopherol, stable metabolites of nitric oxide, catalase activity; statistic methods; and methods of evidentiary medicine.

**Obtained results and their novelty.** The correlation between the level of stable nitric oxide metabolites in blood plasma and particular features of clinicomorphological picture of the disease, presence of *Helicobacter pylori*, state of «lipid peroxidation antioxidant defense» system in children with gastroduodenal pathology has been established. The contribution of NO-dependent endothelial function to the clinical and morphological features of the disease, its correlation to the presence of *Helicobacter pylori* and to the state of lactase activity of the small intestine has been demonstrated. Clinicomorphological features of helicobacteriosis in children have been determined.

High prognostic significance and information capacity of the reactive hyperemia test for the diagnosis of inflammatory diseases of gastroduodenal zone in children have been proved.

**Area of application:** pediatrics, gastroenterology.