

РОЛЬ ОКСИДА АЗОТА И ЭНДОТЕЛИНА-1 В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА У ДЕТЕЙ В НАЧАЛЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

Панова И. В.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), okt@megalog.ru

Проведены исследования уровня оксида азота (NO) и эндотелина-1 (Et-1) в периферической крови у 77 пациентов с хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (основная группа) в сравнении с 28 детьми I-II групп здоровья (группа контроля). Все дети находились в I-III стадии полового созревания. Выявлено снижение уровня NO и Et-1 у больных детей. Установлена разнонаправленность изменений NO и Et-1 во II стадию полового созревания у пациентов основной группы в виде пониженных значений оксида азота и повышенных уровней эндотелина-1. Доказано, что во II стадии полового созревания изменения эндотелина-1 в отличие от оксида азота зависели от фактора половой принадлежности. Выявлены разнонаправленные изменения Et-1 во II и III стадии полового созревания у девочек основной и контрольной групп. Наиболее значимые изменения NO и Et-1 обнаружены во II стадии полового развития.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелин-1, половое созревание, хронический гастродуоденит, дети.

THE ROLE OF NITRIC OXIDE, ENDOTHELIN-1 IN THE FORMATION OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF UPPER PARTS OF ALIMENTARY TRACT IN CHILDREN IN THE BEGINNING OF PUBERTY

Panova I. V.

Rostov state medical University, Rostov-on-Don (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Street, 29), okt@megalog.ru

Studies of the level of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (Et-1) in the peripheral blood of 77 patients with chronic gastroduodenitis in conjunction with gastroesophageal reflux disease (the main group) in comparison with 28 children of I-II groups of health (control group). All the children were in I-III stages of puberty. Found a lower level of NO and Et-1 in patients with children. Set differentiation of changes NO and Et-1 in the II stage of puberty in patients of the main group in the form of low values of nitrogen oxide and elevated levels of endothelin-1. It is proved that in the II stage of puberty changes endothelin-1 in contrast to nitrogen oxide dependent on the factor of gender. Identified opposite changes Et-1 in the II and III stage of puberty in girls is the main and control groups. The most significant change NO and Et-1 were found in the II stage of puberty.

Key words: nitric oxide, endothelin-1, puberty, chronic gastroduodenitis, children.

Введение

Известно, что пик патологии хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) приходится на период полового созревания. Доказано, что именно начало пубертата, к которому следует отнести I – III стадии полового развития (СПР) ребенка, является критическим периодом в становлении физических и психосоциальных функций [1; 6]. При рассмотрении пубертата как критического периода онтогенеза, сопряженного с возрастными изменениями нейро-эндокринной системы в виде проявлений вегетативной и гормональной дисрегуляции, не исключена вероятность нарушения функционального состояния эндотелия как эндокринного органа с развитием эндотелиальной дисфункции и участием эндотелиальных факторов в формировании кислотозависимых заболеваний (КЗЗ). С одной стороны, эндотелий участвует практически

во всех процессах, определяемых как гомеостаз, гемостаз и воспаление; с другой – это первый орган-мишень, наиболее рано реализующий многие звенья патогенеза разной патологии, в том числе заболеваний органов пищеварения [5; 8; 9]. Результаты изучения оксида азота (NO) и эндотелина-1 (Et-1) при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, в том числе ВОПТ, малочисленны и весьма противоречивы [3; 4; 7]. Существуют единичные работы по изучению динамики эндотелиальных факторов при КЗЗ, особенно в аспекте полового созревания детей, что определяет актуальность исследований в этом направлении [2].

Цель исследования: оценить изменения оксида азота и эндотелина-1 у детей с хронической эзофагогастродуоденальной патологией при переходе от I к III СПР.

Материалы и методы исследования. Обследовано 77 детей, включенных в основную группу (ОГ) в возрасте от 8 до 15 лет, страдающих хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ХГД+ГЭРБ) и находившихся на лечении в педиатрическом соматическом отделении городской больницы № 20 г. Ростова-на-Дону. Верификация диагноза проводилась с использованием эзофагогастродуоденоскопии (эндоскоп Olympus P-20) с выполнением биопсии слизистой оболочки желудка и пищевода. Оценка стадии полового развития осуществлялась по критериям Tanner J.M. [10]. У всех больных определялась I–III СПР. Группу контроля (ГК) составили 28 детей I–II групп здоровья, сопоставимых по возрасту, полу и СПР с общей клинической группой. Родители пациентов были ознакомлены с целью и дизайном работы, дали информированное согласие на участие их детей в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати.

Исследование уровня Et-1 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия). Уровень метаболитов NO в сыворотке крови пациентов определяли колориметрическим методом, основанным на ферментативной конверсии нитратов в нитриты нитратредуктазой, которая идет с участием оксида азота. Определение проводили наборами фирмы R&D (США). Обследование детей осуществлялось в стандартизированных условиях, утром, натощак.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы StatisticaforWindows (версия 6.1) методами параметрической и непараметрической статистики (критерии Стьюдента, Манна – Уитни). Для анализа результатов исследования также применён метод дисперсионного анализа. С помощью F-критерия устанавливалось влияние фактора на признак. Данные представлены в виде абсолютных значений (N), %, средней величины (M), ошибки средней (m), медианы (Me), а также 25 и 75 квартиля [25 % –75 %]. Достоверным считали уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Сопоставление содержания оксида азота в основной и контрольной группах выявило тенденцию к более низкому уровню NO у больных детей ($10,97 \pm 0,56$ и $14,54 \pm 2,44$ мкмоль/л; $0,1 > p > 0,05$), как у мальчиков, так и у девочек ($F=1,98$; $p=0,10$) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень оксида азота и эндотелина-1 в зависимости от фактора половой принадлежности

Эндотелиальные факторы	Показатели	Основная группа (N=77)		Контрольная группа (N=28)		Статистические критерии	
		Мальчики (N=42) (54,5%)	Девочки (N=35) (45,5%)	Мальчики (N=17) (60,7%)	Девочки (N=11) (39,3%)	F	p
Оксид азота (мкмоль/л)	M±m	10,82±0,71	11,14±0,91	13,04±1,89	16,85±5,59	1,98	0,10
	Me	9,73	10,21	11,76	13,58		
	[25%-75%]	8,44-12,50	7,73-11,76	7,40-13,62	8,18-19,56		
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	M±m	0,45±0,06	0,71±0,21	0,44±0,12	1,18±0,41	2,61	0,05
	Me	0,33	0,38	0,35	0,48		
	[25%-75%]	0,23-0,51	0,21-0,62	0,14-0,53	0,31-3,07		

Примечание: F – критерий Фишера; p – значимость различия.

Сравнение значений Et-1 у пациентов, страдающих КЗЗ, с данными контрольной группы выявило такую же тенденцию показателя, как и у NO, а именно: более низкое содержание Et-1 у детей основной группы в сравнении с группой контроля ($0,56 \pm 0,10$ и $0,73 \pm 0,18$ фмоль/мл соответственно) ($0,1 > p > 0,05$). При рассмотрении зависимости Et-1 от фактора половой принадлежности установлено, что у девочек уровень эндотелина-1 выше, чем у мальчиков, как в основной группе, так и в группе контроля ($F=2,61$; $p=0,05$). Вместе с тем следует отметить, что этот показатель у больных девочек имел тенденцию к более низким значениям в сравнении с контролем ($0,1 > p > 0,05$). У мальчиков же основной группы не выявлено статистически значимых различий Et-1 в сравнении с контрольными значениями ($p > 0,05$) (табл. 1).

Проведенное исследование изменений оксида азота у больных детей при переходе от I СПР к III СПР с учетом данных группы контроля выявило достоверную зависимость NO от динамики полового созревания ($F=2,87$; $p=0,02$) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень оксида азота в зависимости от стадии полового развития

Эндотелиальные факторы	Показатели	Основная группа (N=77)			Группа контроля (N=28)			Статистические критерии	
		I СПР (N=28) 36,4%	II СПР (N=33) 42,9%	III СПР (N=16) 20,7%	I СПР (N=10) 35,7%	II СПР (N=8) 28,6%	III СПР (N=10) 35,7%	F	p
Оксид азота (мкмоль/л)	M±m	10,96±0,91	*11,32±0,95	10,26±1,04	10,93±7,76	21,57±7,76	12,51±2,10	2,87	0,02
	Me	10,10	9,91	10,03	11,03	13,60	12,51		
	[25%-75%]	7,72-13,29	8,63-11,94	7,70-11,02	7,40-13,58	8,70-26,42	8,18-19,56		

Примечание: СПР – стадия полового развития; F – критерий Фишера; p – значимость различия; * – различия статистически значимы при сравнении основной группы и группы контроля во II СПР, p≤0,05.

Установлено, что во II СПР уровень оксида азота у пациентов основной группы был существенно ниже контрольных значений (11,32±0,95 и 21,51±7,76 мкмоль/л соответственно, p=0,05) (табл. 2). Причем эта особенность изменений NO отмечалась как у мальчиков, так и у девочек (F=2,10; p=0,03) (табл. 3).

Таблица 3

Уровень оксида азота (мкмоль/л) в зависимости от стадии полового развития и половой принадлежности

СПР	Показатели	Основная группа (N=77)		Группа контроля (N=28)		Статистические критерии	
		Мальчики (N=42) (54,5%)	Девочки (N=35) (45,5%)	Мальчики (N=17) (60,7%)	Девочки (N=11) (39,3%)	F	p
I СПР (N=28-ОГ; N=10-ГК)	M±m	10,48±0,82	11,53±1,75	11,26±1,61	9,63±3,95	2,10	0,03
	Me	9,92	10,28	11,03	9,63		
	[25%-75%]	8,44-13,58	6,96-12,12	7,40-14,48	5,68-13,58		
II СПР (N=33-ОГ; N=8-ГК)	M±m	*11,61±1,37	**10,89±1,27	15,75±5,67	31,26±19,47	2,10	0,03
	Me	9,54	10,28	13,58	15,34		
	[25%-75%]	8,81-12,12	8,44-11,02	8,96-13,62	8,44-20,00		
III СПР (N=16-ОГ; N=10-ГК)	M±m	9,59±1,00	10,93±1,88	13,21±3,25	12,05±2,98	2,10	0,03
	Me	9,55	10,03	12,51	11,63		
	[25%-75%]	7,34-11,39	7,89-11,02	8,74-17,68	8,18-19,56		

Примечание: СПР – стадия полового развития; F – критерий Фишера; p – значимость различия; * – различия статистически значимы при сравнении мальчиков основной группы и

группы контроля во II СПР, $p \leq 0,05$; ** – различия статистически значимы при сравнении девочек основной группы и группы контроля во II СПР, $p \leq 0,05$.

Установлено, что на фоне стабильных значений NO у детей с КЗЗ при переходе от I СПР к III СПР ($10,96 \pm 0,91$; $10,26 \pm 1,04$; $10,26 \pm 1,04$ мкмоль/л, $p > 0,05$) Et-1 имел максимальный уровень во II СПР ($p = 0,03$ при сравнении I и II СПР; $p = 0,04$ при сравнении I и III СПР) (табл. 4).

Таблица 4

Уровень эндотелина-1 в зависимости от стадии полового развития

Эндотелиальные факторы	Показатели	Основная группа (N=77)			Группа контроля (N=28)			Статистические критерии	
		I СПР (N=28) 36,4%	II СПР (N=33) 42,9%	III СПР (N=16) 20,7%	I СПР (N=10) 35,7%	II СПР (N=8) 28,6%	III СПР (N=10) 35,7%	F	p
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	M±m	0,56±0,07	*0,64±0,23	**0,42±0,10	0,63±0,28	0,52±0,23	0,99±0,40	0,53	0,74
	Me	0,43	0,34	0,26	0,32	0,35	0,49		
	[25%-75%]	0,28-0,74	0,19-0,49	0,18-0,45	0,15-0,58	0,19-0,45	0,35-0,56		

Примечание: СПР – стадия полового развития; F – критерий Фишера; p – значимость различия; * – различия статистически значимы при сравнении больных в I и II СПР, $p \leq 0,05$; ** – различия статистически значимы при сравнении больных в I и III СПР, $p \leq 0,05$.

Наибольший уровень Et-1 во II СПР определялся у девочек основной группы в сравнении с мальчиками ($1,03 \pm 0,55$ и $0,36 \pm 0,04$ фмоль/мл соответственно девочкам и мальчикам, $p = 0,05$). Также следует отметить разнонаправленность изменений содержания Et-1 у девочек основной и контрольной групп во II и III СПР, а именно: максимальные значения показателя у больных определялись во II СПР ($p = 0,05$), а у девочек из группы контроля – в III СПР ($p = 0,05$) (табл. 5).

Таблица 5

Уровень эндотелина-1 (фмоль/мл) в зависимости от стадии полового развития и половой принадлежности

СПР	Показатели	Основная группа (N=77)		Группа контроля (N=28)		Статистические критерии	
		Мальчики	Девочки	Мальчики	Девочки	F	p

		(N=42) (54,5%)	(N=35) (45,5%)	(N=17) (60,7%)	(N=11) (39,3%)		
I СПР (N=28)	M±m	0,54± 0,12	**0,58± 0,08	0,37± 0,09	1,69± 1,38	0,535	0,749
	Me	0,32	0,55	0,32	1,69		
	[25%-75%]	0,24-0,66	0,41-0,74	0,14-0,56	0,31-3,07		
II СПР (N=33)	M±m	*0,36± 0,04	***1,03± 0,55	0,63±0,38	0,34± 0,05		
	Me	0,35	0,25	0,38	0,32		
	[25%-75%]	0,25- 0,50	0,14- 0,40	0,11- 0,46	0,27- 0,43		
III СПР (N=16)	M±m	0,46±0,17	****0,38 ±0,11	0,36±0,09	1,42±0,63		
	Me	0,20	0,33	0,37	0,51		
	[25%-75%]	0,16-0,72	0,20-0,40	0,25-0,47	0,48-3,29		

Примечание: СПР – стадия полового развития; F – критерий Фишера; p – значимость различия; * – различия статистически значимы при сравнении больных мальчиков и девочек во II СПР, $p \leq 0,05$; ** – различия статистически значимы при сравнении больных девочек в I и II СПР, $p \leq 0,05$; *** – различия статистически значимы при сравнении больных девочек с контрольными значениями во II СПР, $p \leq 0,05$; **** – различия статистически значимы при сравнении больных девочек с контрольными значениями во III СПР, $p \leq 0,05$.

Таким образом, анализ результатов выявил ряд существенных фактов. Во-первых, доказана общая тенденция к снижению уровня NO и Et-1 у больных с хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в сравнении с контролем, что свидетельствует об участии эндотелиальных факторов в формировании хронической эзофагогастродуоденальной патологии. Во-вторых, установлена разнонаправленность изменений NO и Et-1 во II СПР в виде пониженных значений оксида азота и повышенных уровней эндотелина-1. Полученные результаты, по-видимому, отражают состояние определенной «уязвимости» детей, находящихся во II СПР, в аспекте возможного формирования более тяжелых морфологических вариантов заболевания, учитывая известные данные об агрессивно-протективных эффектах NO и Et-1 на желудочно-кишечный тракт [8]. В-третьих, установлено, что во II СПР изменения Et-1 в отличие от NO зависели от фактора половой принадлежности. Данное обстоятельство, вероятно, связано с особенностями процессов полового созревания у мальчиков и девочек и сопряженными с ним изменениями гормональной ситуации, приводящими к гетерохронному характеру развития эндокринной системы, в том числе и эндотелия как эндокринного органа.

Выводы

1. Установлена зависимость изменений уровня NO и Et-1 у детей с КЗЗ в сравнении с группой контроля от стадий полового созревания и фактора половой принадлежности, что указывает на определённое участие эндотелиальных факторов в формировании хронической воспалительной патологии ВОПТ на этапе становления пубертата.
2. Наиболее существенные проявления эндотелиальной дисфункции обнаружены у больных детей во II СПР, что может быть расценено как фактор риска формирования более тяжелых морфологических вариантов патологии именно в этот период становления пубертата.

Список литературы

1. Дудникова Э. В. Роль вегетативной нервной системы и факторов агрессии и защиты в патогенезе хронической гастродуоденальной патологии у детей в начале пубертатного периода: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1991. – 34 с.
2. Дудникова Э. В., Панова И. В. Роль оксида азота в формировании хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительной системы у детей в начале полового развития // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 6(129). – С. 40-44.
3. Кирнус Н. И. Динамика содержания оксида азота и цитокинов при хронических болезнях верхних отделов пищеварительного тракта у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 22 с.
4. Осадчук М. А., Калинин А. В., Липатова Т. Е. Роль диффузной нейроэндокринной системы в патогенезе и исходе гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – № 3. – С. 35-39.
5. Осадчук А. М., Осадчук М. А., Исламова Е. А. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // РЖГГК. – 2009. – №4. – С.19-24.
6. Цветкова Л. Н., Горячева О. А., Цветков П. М. Гастроэнтерологическая патология у детей: патоморфоз заболеваний и совершенствование методов диагностики на современном этапе // Материалы XVIII Конгресса детских гастроэнтерологов. – М., 2011. – С. 5–8.
7. Эседов Э. М., Магомедэминова А. С. Динамика содержания оксида азота в желудочном соке у больных с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта // Тер. архив. – 2010. – №2. – С. 21-24.
8. Nitin I. Kochar, Anil V. Chandewal, Ravindra L. Bakaland Priya N. Kochar. Nitric Oxide and the Gastrointestinal Tract // International Journal of Pharmacology. – 2011. – № 7. – P. 31-39.

9. Shah V., Lyford G., Gores G., Farrugia G. Nitric oxide in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 3, № 126. – P. 903-913.
10. Tanner J. M. Physical growth and development // In: Forfar J. O., Arneil G. C., eds. *Text-book of Paediatrics*. 3rd ed. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1984. – № 1. – P. 292.

Рецензенты:

Афонин Александр Алексеевич, д.м.н., профессор, зам. директора по научной работе, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Кравченко Лариса Вахтанговна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела педиатрии, ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.