

## **ВЛИЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У HELICOBACTER PYLORI-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА В ПЕРИОД СТАНОВЛЕНИЯ ПУБЕРТАТА**

**Дудникова Э. В., Панова И. В.**

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

Исследован уровень метаболитов оксида азота и эндотелина-1 у 77 детей в период становления пубертата с хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в зависимости от вегетативной регуляции и Helicobacter pylori-инфекции. Исследование метаболитов оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа. Диагностика Helicobacter pylori осуществлялась полимеразной цепной реакцией для детекции ДНК Helicobacter pylori в биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка, уреазным методом с определением уреазной активности в биоптате слизистой оболочки желудка и иммуноферментным анализом сыворотки крови на наличие суммарных иммуноглобулинов к Helicobacter pylori. В работе выявлено снижение уровня метаболитов оксида азота у Helicobacter pylori-положительных серопозитивных больных при преобладании парасимпатикотонии. Не установлено достоверных различий изменений уровня эндотелина-1 в зависимости от вегетативной регуляции.

Ключевые слова: оксид азота, эндотелин-1, Helicobacter pylori, вегетативный статус, хронический гастродуоденит.

## **THE INFLUENCE OF VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM ON THE FORMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN HELICOBACTER PYLORI-INFECTED CHILDREN WITH CHRONIC INFLAMMATORY PATHOLOGY OF UPPER PARTS OF ALIMENTARY TRACT IN THE PERIOD OF PUBERTY**

**Dudnikova E. V., Panova I. V.**

*Rostov state medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, Nakhichevansky Street, 29), e-mail: okt@megalog.ru*

Investigated the levels of nitric oxide metabolites and endothelin-1 in 77 children in the period of puberty with chronic gastroduodenitis in conjunction with gastroesophageal reflux disease depending on the vegetative regulation and Helicobacter pylori infection. Study of nitric oxide metabolites and endothelin-1 in blood serum was carried out by means of immune-enzyme assay. Diagnosis of Helicobacter pylori was performed by polymerase chain reaction for the detection of Helicobacter pylori DNA in tissue samples antral mucosa of the stomach, urease the method with the definition for estimation of urease activity in biopsy of the mucous membrane of the stomach and immuno-analysis of blood serum for the presence of total antibodies to Helicobacter pylori. The work showed a reduction in the level of nitric oxide metabolites in Helicobacter pylori-positive seropositive patients with the prevalence of vagotonia. Not found significant differences changes in the level of endothelin-1 depending on the vegetative regulation.

Key words: nitric oxide, endothelin-1, Helicobacter pylori, the vegetative status, chronic gastroduodenitis.

**Введение.** Наряду с неуклонным ростом хронической патологии верхних отделов пищеварительного тракта (ВОПТ) наблюдается тенденция к утяжелению течения кислотозависимых заболеваний (КЗЗ), увеличению удельного веса эрозивных, субатрофических и атрофических форм гастродуоденальной патологии. Эти тенденции связывают с высокой частотой хеликобактериоза в детском возрасте как одного из этиологических факторов формирования хронических заболеваний

эзофагогастроуденальной области [7]. Известно, что пик патологии ВОПТ приходится на период полового созревания, особенно на его начало, к которому следует отнести I – III стадии полового развития (СПР) [4]. Морфофункциональная незрелость вегетативной нервной системы (ВНС) в период становления пубертата играет существенную роль в патогенезе КЗЗ, как правило, сопровождаемых развитием синдрома вегетативной дистонии и нарушением психо-эмоционального статуса ребенка [3]. Рассматривая пубертат как критический период онтогенеза, сопряженный с возрастными изменениями нейро-эндокринной системы в виде проявлений вегетативной и гормональной дисрегуляции, нельзя исключить вероятность нарушения функционального состояния эндотелия как эндокринного органа с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) и участием эндотелиальных факторов в формировании КЗЗ. Существуют исследования, доказывающие важную роль эндотелиальных факторов в регуляции большинства физиологических и патофизиологических процессов пищеварительной системы [5; 8; 9]. В единичных работах доказана связь развития ЭД с вегетативной дисрегуляцией, как правило, сопутствующей хронической воспалительной патологии ВОПТ [6]. Вместе с тем следует отметить отсутствие научных данных, рассматривающих участие эндотелиальных факторов в развитии хронической эзофагогастроуденальной патологии во взаимосвязи особенностей вегетативной регуляции и фактора *Helicobacter pylori*-инфицированности, особенно у детей в период становления пубертата, что и послужило целью настоящего исследования.

**Цель исследования.** Оценить характер изменений уровня оксида азота (NO) и эндотелина-1 (Et-1) в крови у детей, находящихся в I-III СПР, с хроническим гастродуоденитом (ХГД), сочетающимся с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), в зависимости от особенностей вегетативной регуляции и фактора *Helicobacter pylori*-инфицированности.

#### **Материалы и методы исследования**

В основную группу (ОГ) исследования вошло 77 детей, страдающих ХГД+ГЭРБ, в возрасте от 8 до 15 лет, находившихся в I-III СПР, определяемой по критериям Tanner J. M. [10]. Верификация диагноза проводилась с использованием эзофагогастроуденоскопии (эндоскоп Olympus P-20) и выполнением биопсии слизистой оболочки (СО) желудка и пищевода. Диагностика *Helicobacter pylori* осуществлялась тремя методами: 1) полимеразной цепной реакцией для детекции ДНК *Helicobacter pylori* в биоптатах СО антрального отдела желудка тест-системами «Литех» (Россия); 2) уреазным методом с определением уреазной активности в биоптате СО желудка путем помещения его в жидкую среду, содержащую стандартный RU-Test *Helicobacter pylori* (Россия); 3) иммуноферментным анализом сыворотки крови на наличие иммуноглобулинов класса А и суммарных иммуноглобулинов к

*Helicobacter pylori* тест-системами «DRG» (Германия). Функциональное состояние ВНС оценивалось по клиническим признакам, а также методом кардиоинтервалографии [2]. Для оценки клинических проявлений патологии ВОПТ с учетом направленности исходного вегетативного тонуса (ИВТ) и фактора *Helicobacter pylori*-инфицированности был рассчитан интегральный показатель патологии (ИПП), разработанный Л. К. Андреещевой и С. М. Макеевым [1]. Все пациенты находились в стадии клинико-эндоскопического обострения заболевания. Группу контроля (ГК) составили 28 детей I–II групп здоровья, сопоставимых по возрасту, полу, типу вегетативного статуса и СПР с ОГ. 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 эндотелина-1 в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия). Уровень оксида азота в сыворотке крови пациентов определяли колориметрическим методом, основанным на ферментативной конверсии нитратов в нитриты нитратредуктазой, которая идет с участием оксидов азота. Определение проводили наборами фирмы R&D (США). Обследование детей осуществлялось в стандартизованных условиях, утром, натощак.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью пакетов программы StatisticaforWindows (версия 6.1) методами параметрической статистики (критерий Стьюдента) для математического анализа клинической картины (сопоставления ИПП) и методами непараметрической статистики (критерий Манна – Уитни) для анализа изменений эндотелиальных факторов, принимая во внимание, что распределение значений NOи Et-1не соответствовало закону нормального распределения. 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**

В основной группе исследования преобладали ваготонический и эйтонический типы ИВТ (40,3 %; 39,0 %; 20,7 % соответственно эйтонии, ваготонии и симпатикотонии). Установлено доминирование парасимпатикотонической направленности ИВТ у мальчиков (45,2 %), а у девочек – эйтонии (45,7 %). Симпатикотония определялась реже как у мальчиков, так и у девочек, а также в общей выборке (19,1 %; 22,9 % и 20,7 % соответственно). Расчет ИПП с учетом ИВТ больного не выявил статистически значимых различий между показателями ( $7,03 \pm 0,47$ ;  $7,06 \pm 0,53$ ;  $7,00 \pm 0,53$  баллов соответственно эйтонии, симпатикотонии, ваготонии) ( $p > 0,05$ ).

Установлено, что у 29 больных (37,7 %) патология ВОПТ ассоциирована с *Helicobacterpylori*. Причём в этой группе 16 человек (55,2 %) были *Helicobacterpylori*-положительными серонегативными (1 подгруппа), а 13 детей (45,8 %) – *Helicobacterpylori*-положительными серопозитивными (2 подгруппа). С учетом данных ИПП клиническая картина у *Helicobacterpylori*-положительных детей не отличалась от клинических проявлений заболевания у *Helicobacterpylori*-негативных пациентов ( $7,21 \pm 0,38$  и  $6,72 \pm 0,47$  баллов соответственно) ( $p > 0,05$ ).

Проведенное исследование зависимости эндотелиальных факторов от особенностей вегетативной регуляции показало, что у *Helicobacterpylori*-положительных больных при ваготонии уровень метаболитов оксида азота был значительно ниже, чем у *Helicobacterpylori*-негативных пациентов и у детей из группы контроля ( $p = 0,05$  при сравнении *Helicobacterpylori*-позитивных и *Helicobacterpylori*-негативных пациентов;  $p = 0,03$  при сравнении *Helicobacterpylori*-позитивных больных с ГК). Необходимо отметить, что уровень метаболитов NO у *Helicobacterpylori*-негативных больных не имел существенных отличий от ГК ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Таблица 1

Уровень оксида азота и эндотелина-1 у *Helicobacterpylori*-негативных и *Helicobacterpylori*-положительных больных в зависимости от исходного вегетативного тонуса

Эндотелиальные факторы	Показатели	<i>Helicobacterpylori</i> -негативные больные (N=48)			<i>Helicobacterpylori</i> -положительные больные (N=29)			Контрольная группа (N=28)		
		Э (N=19)	С (N=10)	В (N=19)	Э (N=12)	С (N=6)	В (N=11)	Э (N=7)	С (N=13)	В (N=8)
NO(мкмоль/л)	Me	10,28	10,28	** 10,28	9,84	10,28	*8,44	8,96	13,58	11,58
	[25 %-75 %]	6,60-12,12	7,70-16,84	8,81-14,12	8,62-12,12	8,81-11,76	5,86-11,02	7,40-19,56	7,40-15,34	9,44-16,19
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	Me	0,28	0,43	0,36	0,23	0,38	0,36	0,43	0,32	0,45
	[25 %-75 %]	0,20-0,48	0,36-0,57	0,17-0,74	0,17-0,39	0,26-0,74	0,29-0,77	0,27-0,50	0,25-2,12	0,25-0,57

Примечание: Э – эйтония; С – симпатикотония; В – ваготония; Me-медиана; [25 %-75 %] – верхний и нижний квартили; p-значимость различия; \* – различия статистически значимы

при сравнении *Helicobacterpylori*-положительных больных с группой контроля при ваготонии,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия статистически значимы при сравнении *Helicobacterpylori*-положительных и *Helicobacterpylori*-негативных больных при ваготонии,  $p \leq 0,05$ .

Следует отметить, что пониженные значения NO у *Helicobacterpylori*-положительных больных определялись преимущественно у *Helicobacterpylori*-положительных серопозитивных детей при ваготонии ( $p = 0,027$  при сравнении *Helicobacterpylori*-положительных серопозитивных детей и группы контроля) (табл. 2).

Таблица 2

Уровень оксида азота и эндотелина-1 у *Helicobacterpylori*-положительных серопозитивных и *Helicobacterpylori*-положительных серонегативных больных в зависимости от исходного вегетативного тонуса

Эндотелиальные факторы	Показатели	<i>Helicobacterpylori</i> - серонегативные больные (N=16) (1 подгруппа)			<i>Helicobacterpylori</i> – серопозитивные больные (N=13) (2 подгруппа)			Контрольная группа (N=28)		
		Э (N=5)	С (N=4)	В (N=7)	Э (N=6)	С (N=3)	В (N=4)	Э (N=7)	С (N=13)	В (N=8)
NO(мкмоль/л)	Me	8,80	11,02	9,54	10,14	9,55	*6,05	8,96	13,58	11,58
	[25% - 75%]	8,44-10,28	9,01-16,75	5,68-11,02	9,18-12,12	8,81-10,28	5,86-7,89	7,40-19,56	7,40-15,34	9,44-16,19
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	Me	0,37	0,57	0,32	0,22	0,27	0,55	0,43	0,32	0,45
	[25% - 75%]	0,17-0,41	0,33-3,65	0,21-0,77	0,09-0,29	0,19-0,35	0,46-0,98	0,27-0,50	0,25-2,12	0,25-0,57

Примечание: Э – эйтония; С – симпатикотония; В – ваготония; N – количество больных; Me – медиана; [25% - 75%] – верхний и нижний квартили; p-значимость различия; \* - различия статистически значимы при сравнении *Helicobacterpylori*-положительных серопозитивных детей и группы контроля при ваготонии,  $p \leq 0,05$ .

Данные изучения изменений уровня эндотелина-1 в зависимости от типа исходного вегетативного тонуса не выявили статистически значимых различий при сравнении *Helicobacterpylori*-положительных и *Helicobacterpylori*-отрицательных больных, а также при сопоставлении с ГК ( $p > 0,05$ ) (табл. 1).

Интересным представляется выявленная тенденция к разнонаправленности соотношений уровней Et-1 у *Helicobacterpylori*-положительных серонегативных и

*Helicobacter pylori*-положительных серопозитивных пациентов (табл. 2). То есть при доминировании симпатикотонии у детей 2 подгруппы уровень эндотелина-1 имел тенденцию к более низким значениям по сравнению с 1 подгруппой ( $0,1 > p > 0,05$ ). Другая тенденция определялась при превалировании парасимпатикотонических воздействий, а именно: у детей 2 подгруппы содержание Et-1 было несколько выше, чем у *Helicobacter pylori*-положительных серонегативных больных ( $0,1 > p > 0,05$ ) (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование доказало, что при хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей в период становления пубертата характер изменений уровня эндотелиальных факторов, таких как оксид азота, находится в зависимости не только от наличия фактора *Helicobacter pylori*-инфицированности, но и от особенностей вегетативной регуляции. Естественно предположить, что хеликобактериоз усугубляет вегетативную дисрегуляцию, столь распространенную в подростковом возрасте и играющую патогенетическую роль в развитии хронической эзофагогастродуоденальной патологии, что способствует прогрессированию заболевания. Данное обстоятельство позволяет рассматривать эрадикационную терапию, направленную на устранение *Helicobacter pylori*-инфекции, как метод коррекции вегетативной дисрегуляции, что в свою очередь может опосредованно, влияя на нейрогормональный дисбаланс, приводить к уменьшению проявлений эндотелиальной дисфункции.

### **Выводы**

1. Клиническая картина заболевания, оцениваемая с помощью ИПП, не зависела от особенностей вегетативного статуса и наличия фактора *Helicobacter pylori*-инфицированности.
2. Выявлено преобладание парасимпатикотонии у мальчиков и эйтонии – у девочек.
3. Установлено, что уровень метаболитов оксида азота и эндотелина-1 в сыворотке крови у *Helicobacter pylori*-негативных пациентов соответствовал группе контроля.
4. Снижения уровня метаболитов NO обнаружены у *Helicobacter pylori*-положительных пациентов.
5. Изменения уровня метаболитов NO у *Helicobacter pylori*-положительных пациентов связаны с особенностями вегетативной регуляции, а именно: снижение исследуемого показателя определялось у *Helicobacter pylori*-положительных серопозитивных больных при преобладании парасимпатикотонии.
6. Не установлено достоверных различий изменений уровня Et-1 у *Helicobacter pylori*-положительных пациентов в зависимости от особенностей вегетативной регуляции.

## Список литературы

1. Андреещева Л. К. Рефлексотерапия в комплексном лечении дискинетических расстройств билиарной системы у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1985. – 22 с.
2. Белоконь Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей: В 2 т. Т.1. – М.: Медицина, 1987. – 448 с.
3. Белоусов Ю. В. Вегетативный гомеостаз при гастродуоденальной патологии у детей // Материалы XIV конгресса детских гастроэнтерологов России: Сборник материалов «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – М., 2007. – С.50-51.
4. Дудникова Э. В. Клиническое значение билиарных рефлюксов в формировании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей и методы их коррекции // Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2006. – № 5. – С.28-31.
5. Осадчук А. М., Осадчук М. А., Исламова Е. А., Кветной И. М. Роль диффузной эндокринной системы и клеточного гомеостаза эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в возникновении и течении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 4. – С. 19-24.
6. Третьякова Ю. И. Дисфункция эндотелия и психовегетативные нарушения у больных хроническим калькулезным холециститом в периоперационном периоде и возможности их коррекции: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2008. –21 с.
7. Щербаков П. Л., Корсунский А. А., Исаков В. А. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 224 с.
8. Nitin I. Kochar, Anil V. Chandewal, Ravindra L. Bakal and Priya N. Kochar. Nitric Oxide and the Gastrointestinal Tract // International Journal of Pharmacology. – 2011. – №7. – P. 31-39.
9. Sibilia V, Pagani F, Rindi G. et al. Central ghrelin gastroprotection involves nitric oxide/prostaglandin cross-talk // Br. J. Pharmacol. – 2008. – № 154(3). – P. 688-97.
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.