

УДК 616.33/.34/.616-003.231/.215-053.3

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТО - САЛИВАРНОГО БАРЬЕРА У ДЕТЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Краснова Е.Е., Чемоданов В.В., Егорова Е.Ю,  
Горнаков И.С., Томилова И.К., Алексахина Е.Л.

*ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Росздрава,  
Иваново*

**Изучено состояние гемато-саливарного барьера по показателям перекисного окисления липидов, оксида азота, антиоксидантной защиты и макроэлементов у детей с хроническим гастродуоденитом и функциональной диспепсией. Показано, что нарушения в функционировании барьера имеют значение в механизмах повреждения желудка и двенадцатиперстной кишки. Учитывая достоверные изменения метаболического профиля слюны, различные при воспалительных и функциональных заболеваниях гастродуоденальной зоны, предложено использовать его параметры для неинвазивной скрининговой диагностики этой патологии.**

Хронические воспалительные заболевания гастродуоденальной зоны у детей сопровождаются метаболическими нарушениями, отражающими процессы эндогенной интоксикации. Доказано, что выраженность этих нарушений коррелирует с клиническими проявлениями заболевания и данными инструментального исследования и, следовательно, может служить одним из критериев тяжести патологического процесса [7]. В связи с тем, что актуальной проблемой детской гастроэнтерологии является поиск новых информативных и в то же время неинвазивных тестов для диагностики заболеваний органов пищеварения [1], большой интерес вызывают немногочисленные данные о том, что метаболические показатели крови коррелируют с таковыми в слюне [2, 6; 11]. Более того, в этих работах показано, что саливарные тесты отражают процессы гомеостаза, что позволяет говорить о наличии в организме гемато-саливарного барьера (ГСБ), функционирование которого, направлено на сохранение интересов целого организма или пораженного органа. Эти данные свидетельствуют о возможности использования слюны в качестве субстрата для определения характера патологического процесса в органах пищеварения. Однако сведений о комплексном изучении состояния гемато-саливарного барьера у больных с воспалительными и функциональными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки мы не встретили.

Цель исследования: установить особенности количественных изменений отдельных показателей гемато-саливарного барьера и их значимость при хроническом гастродуодените и функциональной диспепсии с тем, чтобы предложить до-

полнительные неинвазивные критерии диагностики этих заболеваний.

**Пациенты и методы.** Обследовано 125 детей с гастродуоденальной патологией в возрасте от 7 до 15 лет. В первую (основную) группу вошли 72 ребенка с хроническим гастродуоденитом, во вторую (группу сравнения) - 53 ребенка с функциональной диспепсией. Контрольную группу составили 15 здоровых детей того же возраста. Распределение больных по группам осуществляли с учётом данных клинико - эндоскопического обследования. Инфицированность *Helicobacter pylori* (HP) выявляли бактериоскопическим методом и уреазным тестом. Для определения функционального состояния желудка выполняли внутрижелудочную рН-метрию. Метаболический профиль крови и слюны характеризовали показателями, отражающими изменения гомеостаза. Оценивали процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в крови и слюне по уровню диеновых конъюгатов и малонового диальдегида. Концентрацию диеновых конъюгатов определяли с помощью спектрофотометрии по P1асег (1968), малонового диальдегида - по его реакции с тиобарбитуровой кислотой. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по уровню восстановленного глутатиона в крови и в слюне кадмиевым методом. Об интенсивности синтеза оксида азота (NO) судили по содержанию стабильных продуктов его окисления - нитрат-ионов, уровень которых определяли в крови и слюне потенциометрическим методом. Исследовали содержание субстрата NO-синтазных реакций - L-аргинина методом тонкослойной ионообменной хроматографии. Ионный состав ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) крови и слюны изучали методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии. Для

каждого метаболита рассчитывали коэффициент распределения, представляющий собой отношение показателей в крови и слюне. Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакетов прикладных программ для персонального компьютера с учетом вычислительных методов, рекомендованных для биологии и медицины. Достоверность отличий определяли по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и обсуждение.** Анализ композиционных изменений в деятельности гематосаливарного барьера при гастродуодените и функциональной диспепсии позволил определить характер его функционирования при этих заболеваниях. Установлено, что у детей в фазу

обострения гастродуоденита происходит активация синтеза оксида азота и интенсификация ПОЛ, о чем свидетельствует достоверное повышение и в крови, и в слюне уровней L-аргинина и нитрат-ионов, первичных (диеновые конъюгаты) и конечных (малоновый диальдегид) продуктов ПОЛ (табл. 1). Повышение концентраций метаболитов в слюне было более выраженным, чем в крови, что отражалось на величине коэффициента распределения этих веществ. При гастродуодените он был ниже, чем в контроле. Уменьшение величины коэффициента распределения указывало на снижение активности гематосаливарного барьера, т.е. на повышение проницаемости метаболитов из крови в слюну.

**Таблица 1.** Показатели метаболического профиля крови и слюны ( $M \pm m$ ) у детей основной группы ( $n=72$ ), группы сравнения ( $n=53$ ) и контрольной группы ( $n=15$ )

Показатели	Группы наблюдения								
	Основная группа			Группа сравнения			Группа контроля		
	кровь	слюна	КР	кровь	слюна	КР	кровь	слюна	КР
L-аргинин (мкм/мл)	$2,73 \times 10^{-4} \pm 0,31 \times 10^{-4}*$	$1,04 \times 10^{-4} \pm 0,22 \times 10^{-4}*$	2,63	$0,39 \times 10^{-4} \pm 0,03 \times 10^{-4}***$	$0,19 \times 10^{-4} \pm 0,02 \times 10^{-4}***$	2,05	$0,29 \times 10^{-4} \pm 0,3 \times 10^{-5}$	$0,07 \times 10^{-4} \pm 0,3 \times 10^{-6}$	4,14
Нитрат-ионы (нмоль/л)	$3,52 \pm 0,22*$	$4,54 \pm 0,46*$	0,78	$2,35 \pm 0,14**$	$3,82 \pm 0,35$	0,62	$2,00 \pm 0,13$	$3,51 \pm 0,22$	0,57
Диеновые конъюгаты (ед/мг)	$1,81 \pm 0,11*$	$3,08 \pm 0,27*$	0,59	$1,77 \pm 0,14$	$2,62 \pm 0,27*$	0,68	$1,07 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,12$	0,73
Малоновый диальдегид (нмоль/л)	$5,34 \pm 0,22*$	$3,23 \pm 0,21*$	1,65	$4,84 \pm 0,24*$	$2,52 \pm 0,14$	1,92	$3,09 \pm 0,14$	$1,45 \pm 0,14$	2,13
Восстановленный глутатион (мкмоль/л)	$7,93 \pm 0,44*$	$6,17 \pm 0,34*$	1,28	$9,98 \pm 0,42**$	$7,03 \pm 0,35*$	1,42	$9,15 \pm 0,41$	$4,25 \pm 0,21$	2,15
Кальций (ммоль/л)	$2,92 \pm 0,11*$	$0,49 \pm 0,02*$	5,96	$2,85 \pm 0,10*$	$0,45 \pm 0,01*$	6,33	$2,34 \pm 0,10$	$0,31 \pm 0,03$	7,56
Натрий (ммоль/л)	$150,5 \pm 2,53*$	$33,72 \pm 3,10*$	4,46	$124,85 \pm 5,12**$	$16,86 \pm 1,63**$	7,41	$128,5 \pm 2,8$	$11,10 \pm 1,9$	11,57
Калий (ммоль/л)	$4,32 \pm 0,11$	$28,14 \pm 2,42*$	0,15	$4,10 \pm 0,09$	$37,03 \pm 1,12**$	0,11	$4,13 \pm 0,21$	$41,64 \pm 2,6$	0,10
Магний (ммоль/л)	$1,85 \pm 0,23*$	$0,42 \pm 0,03*$	4,40	$1,35 \pm 0,12**$	$0,39 \pm 0,03*$	3,46	$1,31 \pm 0,10$	$0,26 \pm 0,03$	5,03

*Примечание:* КР – коэффициент распределения (рассчитан в абсолютных величинах); \* -  $p < 0,05$  в сравнении с группой контроля; \*\* -  $p < 0,05$  в сравнении с основной группой.

В состоянии антиоксидантной защиты при хроническом гастродуодените мы наблюдали своеобразные "ножницы". Отмечалось уменьшение уровня восстановленного глутатиона в плазме и достоверное повышение его в слюне, что, на наш взгляд, являлось отражением включения компенсаторно-приспособительных механизмов, направленных на защиту пораженного органа – желудка, поскольку слюна непосредственно контактирует с его слизистой оболочкой.

При анализе метаболического профиля крови и слюны у больных гастродуоденитом отме-

чено, что в зависимости от давности болезни происходят разнонаправленные изменения изучаемых показателей, что согласуется с данными, полученными и другими авторами [3]. Чем меньше была длительность заболевания, тем были выше коррелирующие между собой показатели продуктов ПОЛ и оксида азота. Это подтверждает наличие тесной связи синтеза оксида азота и оксидативного стресса в организме. При этом максимальный уровень нитрат-ионов в биологических субстратах имел место при выраженной инфильтрации слизистой оболочки желудка ней-

трофилами, которые, как известно, являются одним из источников синтеза NO [4].

Мы полагаем, что повышение продукции оксида азота может не только отражать наличие воспалительной реакции, но и играть определенную протективную роль в отношении слизистой оболочки, поскольку известно, что NO инициирует в ней слизееобразование, опосредует вагусную дилатацию сосудов желудка, усиливает кровоснабжение и таким образом в норме защищает слизистую от воздействия ионов водорода [5, 8].

У 16 (23%) детей с давностью заболевания более 3-х лет мы выявили снижение активности ПОЛ и синтеза NO почти в 2 раза по сравнению с менее продолжительным течением болезни, при более низкой величине коэффициента распределения этих метаболитов между кровью и слюной. В то же время известно, что подавление ПОЛ приводит к преобладанию процессов пролиферации над дифференцировкой клеток, что влечет за собой снижение резистентности слизистой оболочки желудка [6, 12]. Действительно, у этих больных чаще встречалось неблагоприятное течение заболевания, клинически выражающееся частыми рецидивами, несильным, но упорным болевым синдромом, выраженной декомпенсацией ошелачивания в антруме. Сниженное содержание нитратов в плазме и слюне у этих больных имело обратную корреляционную зависимость ( $r=-0,49$ ) от степени обсемененности НР. Возможно, недостаток оксида азота сопровождался снижением антимикробного эффекта, в результате чего отмечалось избыточное размножение бактерий. С другой стороны, известно, что некоторые штаммы НР выделяют аргиназу, способную ингибировать синтез NO в слизистой оболочке желудка, а, следовательно, при высокой степени геликобактериоза активно подавлять его продукцию [13].

У больных с длительным течением заболевания более значительным было и снижение уровня восстановленного глутатиона в обоих биологических субстратах. Концентрация его в крови была в 1,5 раза меньше, а в слюне – в 2,4 раза меньше по сравнению с недлительным течением гастродуоденита. Повышение величины коэффициента распределения глутатиона при этом указывало на утрату слюной компенсаторной функции, которую мы наблюдали у пациентов с непродолжительным сроком болезни.

Функциональная диспепсия у детей сопровождалась умеренным повышением уровней продуктов ПОЛ на фоне нормального содержания нитратов в плазме и слюне. Активность гемато-саливарного барьера в отношении этих метаболитов, определяемая по коэффициенту их распределения, существенно не отличалась от

таковой в контрольной группе. А вот содержание фактора антиоксидантной защиты в слюне было достоверно выше, чем у здоровых детей, на фоне нормальных его показателей в плазме. Активность барьера по отношению к восстановленному глутатиону снижалась, свидетельствуя о повышенной проницаемости вещества в слюну.

Умеренную активацию свободнорадикального окисления при функциональной диспепсии можно рассматривать в качестве адаптационного процесса, возникающего в условиях нарушенной регуляции функций желудка, поскольку известно, что система ПОЛ играет ключевую роль не только в повреждении клеточных мембран, но и в сложном комплексе механизмов формирования адаптации и обеспечения устойчивости клеток к действию повреждающих факторов [10]. Вышеуказанное распределение антиоксиданта между кровью и слюной мы также рассматривали как проявление включения адаптационных реакций при функциональной диспепсии.

Закономерным результатом повреждения клеточных мембран в процессе активации ПОЛ является нарушение трансмембранных механизмов, результатом чего может стать дисбаланс макроэлементов. Так было установлено, что при обострении гастродуоденита достоверно повышалось содержание  $Ca^{2+}$ , а также  $Mg^{2+}$  и  $Na^+$  в крови при одновременном существенном повышении их концентрации в слюне и снижении коэффициента распределения. Между тем известно, что  $Ca^{2+}$  участвует в регуляции моторики желудка, продукции соляной кислоты, синтезе оксида азота, активации апоптоза, дегрануляции тучных клеток и ряде других функций, имеющих значение в развитии воспаления в слизистой оболочке, а  $Na^+$  способствует усилению кислотной активности желудочного сока [9]. Кроме того, нами было отмечено снижение транспорта в слюну  $K^+$ , обладающего протективными свойствами [6], при нормальном его содержании в крови. Как видим, гемато-саливарный барьер при гастродуодените, выполняя свою гомеостатическую функцию в отношении крови, способствовал повышению повреждающих свойств слюны. При функциональной диспепсии дисбаланс макроэлементов был менее выраженным и проявлялся лишь в небольшом повышении уровня  $Ca^{2+}$  в крови и слюне, что также соответствовало умеренному повышению кислотопродукции у этих больных.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, сопоставление особенностей метаболических сдвигов в крови и в слюне у больных с воспалительными и функциональными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта выявил композиционные разли-

чия в этих взаимосвязанных биологических средах, регулирующих гомеостаз организма. При небольшой длительности хронического гастродуоденита изменение функции гематосаливарного барьера направлено в сторону его ослабления и накопления продуктов ПОЛ, оксида азота,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  в слюне, что снижает ее протективные свойства в отношении слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, но, возможно, является компенсаторным механизмом по отношению к целостному организму. Повышение же в слюне уровня восстановленного глутатиона отражает компенсаторно - приспособительный процесс, направленный на защиту пораженного органа. Увеличение длительности заболевания сопровождается одновременным снижением активности ПОЛ, синтеза оксида азота и антиоксидантной защиты, что проявляется уменьшением содержания их компонентов в обоих биологических субстратах и коррелирует с неблагоприятным клиническим течением патологического процесса. Глубокий дисбаланс обмена веществ у детей с длительным «стажем» заболевания указывает на снижение резервных возможностей организма, создание условий для нарушения репаративных процессов и поддержания воспаления в слизистой гастродуоденальной зоны.

Функциональная диспепсия характеризуется меньшим спектром и выраженностью изменений параметров гемато-саливарного барьера, активность и проницаемость которого для большинства метаболитов не отличается от таковой у здоровых детей. При этом состоянии отмечается умеренная активация процессов ПОЛ на фоне повышения факторов антиоксидантной защиты, что можно рассматривать в качестве адаптационного процесса, возникающего в условиях нарушенной регуляции функций желудка.

Полученные данные подтверждают и развивают положение о значимости изменений биохимических показателей, характеризующих гемато-саливарные взаимоотношения в развитии адаптационных, компенсаторно - приспособительных и повреждающих реакций при хрониче-

ском гастродуодените и функциональной диспепсии. А достоверные различия в биохимическом составе слюны при воспалительных и функциональных заболеваниях позволяют использовать их в качестве дополнительных неинвазивных критериев для диагностики и прогноза течения этих состояний.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А.А. //Вопр. соврем. педиатрии. 2002. Т. 1. №2. С. 9-13.
2. Булатов В.П., Зайнетдинова М.Ш., Рылова Н.В. и др. //Детская больница. 2003. № 4(14). С. 34-36.
3. Видманова Т.А. //Детское здравоохранение России: стратегия развития: Материалы IX съезда педиатров России. М. 2001. С. 118.
4. Видманова Т.А., Шабунина Е.И., Жукова Е.А., Кулик Н.Н. //Тезисы докладов Первого Всероссийского конгресса «Медицина детям». – Н.-Новгород. 2003. С. 85.
5. Виноградов Н.А. //Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-1997. №2. С. 6-10.
6. Ипатов Ю.П., Комарова Л.Г., Переслегина И.А., Шабунина Е.И. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний. / Под ред. А.И. Волкова. Н.-Новгород. 1997. 217 с.
7. Парменова Л.П. //Педиатрия. 2004. №2. С. 15-19.
8. Поленов С.А. //Рос. журнал гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.-1998. №8. С. 53-60.
9. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. – М.: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.
10. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. //Клинич. лаб. диагностика. 2003. №5.-С. 5-7.
11. Трифонов В.Д., Белякова Т.Д., Зубрицкая С.П., Шубин А.С. //Русс. мед. журн. 2003. Т. 11. №3 (175). С.-97-98.
12. Успенский В.М. Функциональная морфология слизистой оболочки желудка. – Л.: Наука, Ленинград. отд. 1986. 299 с.
13. Gobert A.H., McGee D.J., Akhtar M. et al. //Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2001. Vol. 98 (24). P. 13844-13849.

#### THE CHARACTERISTIC OF HEMATOSALIVARY BARRIER IN CHILDREN WITH STOMACH AND DUODENUM DISEASES

Krasnova E.E., Chemodanov V.V., Egorova E.Yu., Gornacov I.S., Tomylova I.K., Aleksakhina E.L.

The hematosalivary barrier status has been studied using the values of lipid peroxidation, and those of nitric oxide, antioxidant defense and macroelements in children with chronic gastroduodenitis and functional dyspepsia. The disturbances of the barrier's functioning have been shown to be important in the mechanisms of stomach and duodenum lesions. Taking into account significant changes in a metabolic profile of the sputum, which are different in inflammatory and functional diseases of the gastroduodenal zone we have suggested to use its parameters for noninvasive screening diagnostics of this pathology.