© Д.Р. Андрійчук, 2012

УДК: 616.33/. 342-002.44-053.2-07-08

Д.Р. АНДРІЙЧУК
Буковинський державний медичний університет, кафедра педіатрії та медичної генетики, Чернівці

ЗМІНИ СИСТЕМИ МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ В ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА ВИРАЗКОВУ ХВОРОБУ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ

У дітей, хворих на виразкову хворобу, рівень монооксиду нітрогену достовірно підвищений у крові та слині при гелікобактерній інфекції, знижується при тривалості захворювання більше 3-х років та при тяжкому перебігу хвороби, не залежить від віку дитини, локалізації виразкового дефекту. Доцільне включення до комплексної терапії виразкової хвороби в дітей цитраргініну з метою підвищення та стабілізації рівня NO в крові.

Ключові слова: виразкова хвороба, монооксид нітрогену, діти, цитраргінін

Вступ. В останні роки уявлення про джерела монооксиду нітрогену (NO) та його метаболізм на молекулярному та клітинному рівні значно розширилися, з'явилися нові інформативні методи визначення, експериментальні моделі, синтезовані нові речовини – донатори та інгібітори NO, які дозволили по-новому оцінити роль NO при багатьох захворюваннях, в тому числі і шлунково-кишкового тракту [3, 4].

Вивчається взаємозв'язок між секрецією монооксиду нітрогену слизовою оболонкою шлунка та активністю гелікобактерної інфекції. Встановлено, що підвищена продукція NO зумовлена активною запальною реакцією за участі Helicobacter pylori (Hp), який здатний метаболізувати сечовину. NO є стабільною сполукою в кислому середовищі і може бути використаний як індикатор даного запалення [5]. Відома також позитивна роль NO в гальмуванні прогресування гелікобактеріозу.

Виявлено, що підвищення експресії індукованої NO-синтази (i-NOS) в слизовій оболонці шлунка при інфікуванні Hp підвищує рівень NO [2]. Проте дане питання залишається недостатньо вивченим у педіатричній практиці, а саме в дитячій гастроентерології.

Мета дослідження. Вивчити зміни рівня (NO) у дітей, хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної зони.

Матеріали та методи. Детальне клінічне обстеження проведене у 87 хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної зони (ВХ) дітей віком від 7-и до 18-и років, які склали основну групу дослідження, та 45 практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння).

Серед хворих дітей домінували, з невеликою перевагою, особи жіночої статі. Кількість дітей віком 7-12 років в основній групі та групі дослідження була практично однаковою. В обох вікових групах діти проживали в Чернівецькій області.

Кількість дітей, котрі мають значний стаж захворювання та тривалість до 1 року, були майже однакові – 17,0% та 25,5% відповідно.

При проведенні ендоскопічного дослідження дітей, хворих на ВХ, спостерігається вірогідне переважання уражень слизової оболонки дванадцятипалої кишки (85,1%) над ураженнями слизової оболонки шлунка.

Оцінка локалізації ураження в наших дослідженнях показала, що найчастіше виразковий дефект виявлявся в цибулині дванадцятипалої кишки, а саме по передній стінці – у 44% та по задній стінці – в 25%.

Серед обстежених дітей, хворих на ВХ, достовірно переважала кількість хворих, у яких діаметр виразки на слизовій оболонці становив 3-5 мм (50%), тоді як у 36% − діаметр виразки до 2 мм, у 14% – 6-8 мм.

Провівши розподіл ВХ залежно від наявності Helicobacter pylori (HP), слід зазначити, що Hp-позитивна патологія спостерігалася в 85,1% випадків, у 14,9% випадків захворювання не обумовлене наявністю Hp. Крім того, у дітей із гелікобактерною інфекцією розподіл частоти ендоскопічних ознак загострення показав вірогідне переважання потовщення складок слизової оболонки.

Концентрацію NO в плазмі крові та слині визначали за допомогою стандарту. Як стандарт використовували нітрит натрію за Голіковим П.П. та ін. [1]. Для визначення поліморфізму проводили полімеразну ланцюгову реакцію із сироваткою крові дітей за стандартною методикою.

Дітям призначалася стандартна базова терапія, затверджена відповідними протоколами МОЗ України, при Нр-позитивній виразковій хворобі. Інша група дітей отримувала препарат цитраргінін – 10 мл 2 рази на добу внутрішньо після попереднього розведення в 50 мл дистильованої води протягом 10 днів.

Результати досліджень та їх обговорення. Оскільки відсутні в літературних джерелах дані про нормальне значення NO в педіатричній практиці, ми запропонували показники, які були нами вираховані для групи порівняння (n=35): NO плазми крові – 15,78±4,4 мкмоль/л та слини – 56,46±3,8 мкмоль/л.

В ході виконання дослідження встановлено, що у дітей, які хворіють на ВХ, рівень NO в плазмі крові та слині був достовірно вищим, порівняно з групою порівняння в 1,5 разу ($p<0,05$).

Рівень монооксиду нітрогену достовірно був підвищеним при розподілі дітей основної групи відносно аналогічних вікових категорій групи дослідження ($p<0,05$). Дана тенденція робить можливим визначення рівня NO незалежно від віку, оскільки його показники є сталими відносно віку.

Достовірно рівень NO в плазмі крові та слині не відрізнявся від локалізації виразкового дефекту слизової оболонки у дітей основної групи. Цей показник не може бути використаний для топічної діагностики виразки, а лише для підтвердження її наявності (табл. 1).

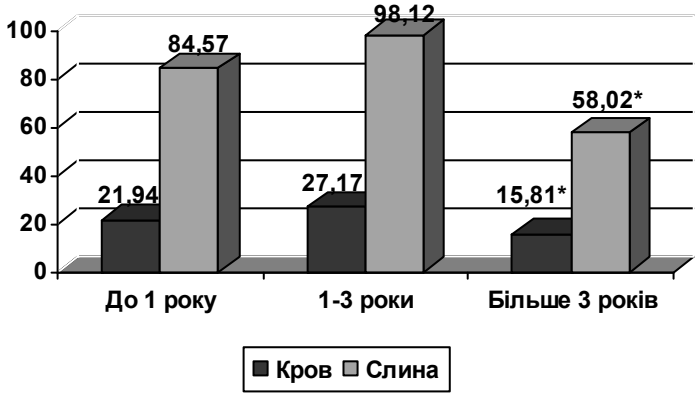
Таблиця 1

Вміст монооксиду нітрогену в біологічних рідинах дітей основної групи залежно від наявності Helicobacter pylori

Наявність гелікобактерної інфекції	Біологічні рідини	
	Плазма крові, мкмоль/л	Слина, мкмоль/л
Нр-позитивна ВХ	25,26±1,6	91,97±6,0
Нр-негативна ВХ	15,81±3,8*	57,93±6,2*

Примітка: * – відмінність достовірна у порівнянні з показниками групи дітей при Нр-позитивній ВХ ($p<0,05$).

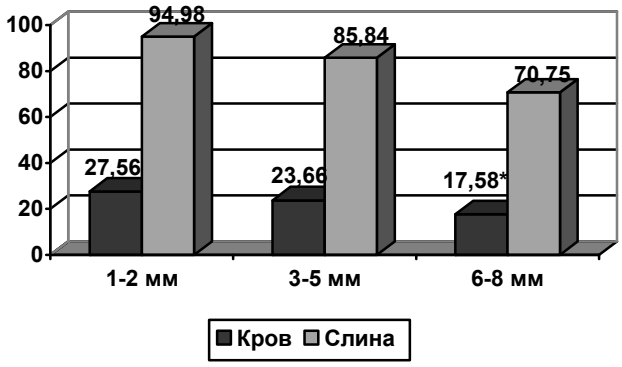
Як видно з таблиці 1, за відсутності Нр рівень NO в плазмі крові та слині достовірно нижчий порівняно з групою, в якої діагностовано Нр-позитивна ВХ. При наявності даної інфекції показник залишається високим. Можливо, це є свідченням того, що молекула монооксиду нітрогену має потужну протимікробну активність проти даного мікроорганізму. У випадку Нр-негативної виразкової хвороби дія NO спрямована, в основному, на вазодилятацію та швидше заживлення виразкового дефекту.



Примітка. * – відмінність вірогідна у порівнянні з показниками тривалості захворювання 1-3 роки ($p<0,05$).

Рис. 1. Рівні монооксиду нітрогену в плазмі крові та слині хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної зони, в залежності від тривалості захворювання, мкмоль/л

У дітей, які хворіють на ВХ до 1-го року, спостерігається незначне зниження рівня монооксиду нітрогену в плазмі крові та слині порівняно з показниками основної групи. Що стосується підгрупи, в якій тривалість захворювання становила 1-3 роки, то тут намітилась тенденція підвищення рівня NO в плазмі кров та слині. У підгрупі, де тривалість захворювання становила більше 3-х років, зафіксовано достовірне зниження рівня монооксиду нітрогену в плазмі крові та слини ($p<0,05$) порівняно з показниками групи дітей, тривалість захворювання яких становила 1-3 роки (рис.1).



Примітка: * – відмінність вірогідна у порівнянні з показниками групи, де дефект виразки був 1-2 мм ($p<0,05$).

Рис. 2. Зміни рівня монооксиду нітрогену в плазмі крові дітей та слині хворих на виразкову хворобу гастродуоденальної зони, в залежності від розміру виразкового дефекту слизової оболонки, мкмоль/л

Рівень монооксиду нітрогену при розмірі виразкового дефекту 6-8 мм достовірно знижений порівняно з показниками групи, де розмір дефекту складав 1-2 мм. Найвищий рівень монооксиду нітрогену в плазмі крові та слині спостерігається при найменшому розмірі виразкового дефекту, а найнижчий рівень – при найбільшому розмірі. Це можна пояснити тим, що при меншому розмірі виразкового дефекту спостерігається нижча активність гелікобактерної інфекції і зниження репаративної здатності слизової оболонки, тому рівень NO буде вищим, а при великому дефекті – активність Нр вища, а репаративні властивості СО значно знижені, тому рівень монооксиду нітрогену знижений (рис. 2).

Відомо, що за умов сповільнення швидкості метаболізму NO виникають порушення шлункового кровоплину, клітинного дихання, енергогенезу та апаптозу, що призводить до ураження слизової оболонки та розвитку в ній запальних змін, при тривалому процесі виникає виразка.

Нами було вивчено розподіл генотипу поліморфізму G954C на предмет однонуклеотидної заміни (заміна нуклеотиду G на мутантний C). Встановлено, що в дітей, хворих на виразкову хворобу, у 44,5% виявлено генотип GG та GC кожний. Лише в 11% виявлено генотип CC. В гомозигот С спостерігався тяжкий перебіг ВХ та розвиток ускладнень (2 випадки кровотечі та перфорація). При визначенні рівня монооксиду нітрогену відповідно до генотипу встановлено, що рівень монооксиду нітрогену був достовірно зниженим в біологічних рідинах у порівнянні з відповідними показниками у гомозигот G та гетерозигот ($p<0,05$).

В процесі лікування рівень монооксиду нітрогену підвищується у крові у всіх пацієнтів, які були поділені на 2 групи: 25 хворих дітей, що отримували базову терапію, – група 1 та 27 хворих дітей, що отримували базову терапію та цитрагінін, склали групу 2. Проте у пацієнтів 2 групи, які додатково отримували цитраргінін, підвищення було більш суттєвим порівняно з обстеженими дітьми, які отримували базову терапію. Так, у хворих 2 групи даний показник в крові становив 39,78±5,4 мкмоль/л проти 29,45±6,7 мкмоль/л у пацієнтів 1 групи. Наведені дані вказують на ефективність включення до комплексної терапії виразкової хвороби в дітей цитраргініну з метою підвищення та стабілізації рівня NO в крові.

Висновки. Таким чином, встановлено, що рівень монооксиду нітрогену в практично здорових дітей складає в плазмі крові 15,78±8,2 мкмоль/л, в слині – 56,46±8,2 мкмоль/л. У дітей, що хворіють на виразкову хворобу гастродуоденальної зони, концентрація NO в плазмі крові та слині достовірно вища. Встановлено, що рівень монооксиду нітрогену в біологічних рідинах достовірно підвищується при наявності гелікобактерної інфекції, знижується при тривалості захворювання більше 3-х років, та при тяжкому перебігу хвороби, не залежить від віку дитини, локалізації виразкового дефекту. Наведені дані вказують на ефективність включення до комплексної терапії виразкової хвороби в дітей цитраргініну з метою підвищення та стабілізації рівня NO в крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Голиков П.П. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний / П.П. Голиков. — М.: Медпрактика, 2004. — 180 с.

2. Губергриц Н.Б. Клинико-патогенетические особенности и лечение гастродуоденальной патологии, ассоциированной с различными штаммами Helicobacter pylori / Н.Б. Губергриц, О.А. Прилуцкая // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — №1 (21). — С. 19—29.

3. Лазебник Л.Б. Роль оксида азота в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения / Л.Б. Лазебник, В.Н. Дроздов, Е.Н. Барышников // Экспериментальна и клиническая гастроэнтерология. — 2005. — № 2. — С. 4—9.

4. Пікас О.Б. Роль оксиду азоту і його метаболітів в організмі людини та у розвитку патологічних процесів / О.Б. Пікас, В.І. Петренко // AML. — 2006. — № 3—4. — С. 114—118.
5. Bandarage U.K. Nitric oxide-releasing nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): novel gastrointestinal-sparing prodrugs / U.K. Bandarage, D.R. Janero // Med. Chem. Revs. — 2004. — Vol. 1. — P. 57—70.

ANDRIYCHUK D.R.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsy

CHANGES OF SYSTEM OF NITRIC OXIDE IN CHILDREN WITH PEPTIC ULCER DISEASE OF GASTRO-DUODENAL REGION

In children with ulcer disease level of nitric oxide is reliable elevated in blood and saliva by Helicobacter infection, decreases by duration of disease more than 3 years, and by severe course of disease, does not depend on age of child, localization of ulcer defect. It is expedient to involve to complex treatment of ulcer disease in children Cytrarginine with the aim to increase and stabilize level of NO in blood.

Key words: ulcer disease, nitric oxide, children, cytrarginine

Стаття надійшла до редакції: 02.02.2012 р.