

УДК 577.161.002.234:[616.33-002.44-053.2/.6+616.36+616.995.1-02

М. А. Ивановская¹, В. А. Мирошниченко¹, В. Г. Рыбин²¹Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2),²Тихоокеанский научно-исследовательский рыбохозяйственный центр (690950 г. Владивосток, пер. Шевченко, 4)

ДЕФИЦИТ ЖИРОРАСТВОРИМЫХ ВИТАМИНОВ И РАЗВИТИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ 12-ПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Ключевые слова: язвенная болезнь, сопутствующая патология, жирорастворимые витамины.

Анализ сопутствующей патологии у детей и подростков, страдающих язвенной болезнью 12-перстной кишки, позволил выделить группу нозологических единиц, встречаемость которых в несколько раз выше, чем при неязвенных поражениях желудочно-кишечного тракта, и связанных с дефицитом жирорастворимых витаминов А и Е. В эту группу вошли анемия, заболевания кожи, заболевания глаз, вегетативные дисфункции, нарушение функции щитовидной железы, заболевания опорно-двигательного аппарата, гепатобилиарной системы и ЛОР-органов, белково-энергетическая недостаточность. Формирование дефицита жирорастворимых витаминов носило многофакторный характер: ухудшение всасываемости, прием лекарственных препаратов, образование свободнорадикальных соединений, связанных с инфицированностью *Helicobacter pylori*, и др.

Заболевания органов пищеварения занимают одно из ведущих мест в патологии детей и подростков. Чаще всего это поражение гастродуоденальной системы [5]. Среди болезней желудочно-кишечного тракта особое место в детской гастроэнтерологии занимает язвенная болезнь (ЯБ) двенадцатиперстной кишки (ДПК).

У 40–60% взрослых ЯБ ДПК возникает в детском возрасте. Вариабельность ее распространенности среди детей в различных регионах России довольно значительна и составляет от 2,1 до 6,5% в структуре гастроэнтерологических заболеваний, достигая в некоторых регионах 12,4% [1, 5].

Материал и методы. Обследовано 126 пациентов 7–18 лет, страдавших ЯБ ДПК. Контрольную группу составили 184 ребенка с хроническим гастритом хеликобактерной этиологии (без эрозий и язв).

Диагноз ЯБ ДПК и хронического гастрита подтверждали гастродуоденофиброскопией, с использованием аппарата фирмы Olimpus модели GIF-XPE (Япония). Проводили ультразвуковое сканирование в реальном масштабе времени на аппарате Aloca SSD-1100 (Япония). Внутривенную рН-метрию выполняли на аппарате «Ацидометр». Брали прицельную биопсию участков слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, *Helicobacter pylori* выявляли цитологическим методом (мазки-отпечатки). Для анализа функции щитовидной железы определяли уровни тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину [4]. Белково-энергетическая недостаточность обосновывалась показателями трофического статуса, содержанием в сыворотке крови общего белка, альбумина,

трансферрина и абсолютным количеством лимфоцитов в периферической крови. Проводились стандартные клинические и биохимические лабораторные исследования крови, кала, мочи [4].

Для детекции ретинола и α -токоферола забор крови из вены проводили утром, натощак с последующим центрифугированием для получения сыворотки. К 10–30 мл плазмы крови добавляли 10–30 мл системы растворителей хлороформ–этанол (2:1) и тщательно перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре. Полученную смесь разделяли на центрифуге при комнатной температуре. Далее отбирали нижний слой и сушили над безводной Na_2SO_4 . Остаток дважды подвергали экстракции, как описано выше. Все хлороформные фракции объединяли и упаривали в вакууме при температуре 30–35°C до постоянного веса. Сухой остаток растворяли в известном (не более 100 мкл) количестве системы растворителей хлороформ–этанол (1:1) и полученный раствор анализировали на жидкостном хроматографе LC-6A (Shimadzu, Япония) с колонкой Zorbax ODS, 250×4,6 мм (размер частиц 5 мкм), предколонкой Shim-Pack FLC-ODS, 50×4,6 мм (размер частиц 3 мкм) и детектором на диодной матрице SPD-M6A (Shimadzu, Япония). Элюировали системой растворителей ацетонитрил–вода (95:5) со скоростью 3 мл/мин при температуре 55°C. Витамин А (ретинол) обнаруживался при 327 нм, витамин Е (α -токоферол) – при 293 нм. Время удерживания ретинола составляло 1,8–2 мин, α -токоферола – 9–9,5 мин. Идентификацию осуществляли по ультрафиолетовым спектрам и времени удерживания. Количественный анализ проводили по калибровочным кривым, полученным для каждого компонента, используя стандартные растворы [7, 8, 12]. Полученные данные обрабатывали с использованием статистического пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования. По сопутствующим заболеваниям выделены три группы наблюдения. В 1-ю группу объединили те заболевания, частота встречаемости которых при ЯБ ДПК возрастала в несколько раз по сравнению с контрольной группой. Сюда, например, отнесена патология гепатобилиарной системы, наблюдавшаяся у 100% детей и подростков, страдавших ЯБ ДПК (в контроле – 86%). 2-я группа сопутствующих заболеваний – паразитарные инвазии (гельминтозы и лямблиоз), частота которых при ЯБ ДПК была в 1,4–1,5 раза выше. В 3-ю группу вошли сопутствующие болезни, при которых доля заболевших достоверно не отличалась от контроля (рис. 1).

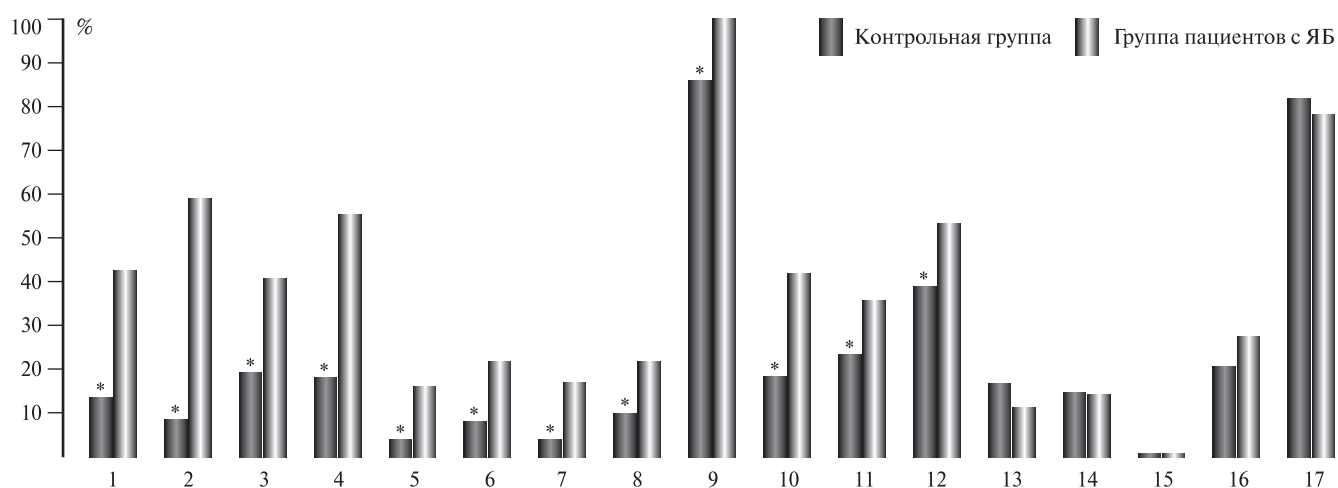


Рис. 1. Частота сопутствующей ЯБ ДПК патологии у детей и подростков.

1 – анемия; 2 – заболевания кожи; 3 – заболевания глаз; 4 – вегетативные дисфункции; 5 – отставание в физическом развитии; 6 – белково-энергетическая недостаточность; 7 – нарушение функции щитовидной железы; 8 – заболевания опорно-двигательного аппарата; 9 – заболевания гепатобилиарной системы; 10 – ЛОР-заболевания; 11 – лямблиоз; 12 – гельминтозы; 13 – заболевания кишечника; 14 – заболевания почек; 15 – гипоталамический синдром; 16 – тубинфицированность; 17 – кариес. * Разница между группами наблюдения статистически значима.

Вся сопутствующая патология, вошедшая в первую группу: анемия, заболевания кожи, заболевания глаз, вегетативные дисфункции, отставание в физическом развитии, белково-энергетическая недостаточность, нарушение функции щитовидной железы, заболевания опорно-двигательного аппарата, заболевания гепатобилиарной системы и ЛОР-заболевания прямо или опосредованно связаны с дефицитом жирорастворимых витаминов А и/или Е [3, 7, 9, 10]. Среди детей и подростков с заболеваниями кожи были пациенты с сухостью кожных покровов, атопическим дерматитом, себореей, фурункулезом, угревой сыпью. В группу заболеваний глаз вошли конъюнктивит, блефарит, миопия, спазм аккомодации. Группу заболеваний опорно-двигательного аппарата составили нарушения осанки, деформации грудной клетки, сколиоз, плоскостопие, уплощение стопы. Заболевания гепатобилиарной системы были представлены дисфункциями желчевыводящих путей и желчного пузыря. Среди ЛОР-патологии регистрировались аденоиды, вазомоторный ринит, гипертрофия миндалин, хронический тонзиллит, хронический гайморит, отит.

Содержание жирорастворимых витаминов в плазме крови у больных ЯБ ДПК было снижено по сравнению с контрольной группой. Так, у пациентов с неязвенной гастропатией уровень витамина Е составил $8,7 \pm 1,6$ мкг/мл, а у страдающих ЯБ ДПК – $0,13$ мкг/л (при норме $6–10$ мкг/мл). По современным представлениям, концентрация витамина А в сыворотке крови менее $0,1$ мкг/мл свидетельствует о недостаточном, $0,1–0,19$ мкг/мл – о низком, $0,2–0,5$ мкг/мл – о приемлемом его уровне в организме [2, 9, 10]. На нашем материале при неязвенной гастропатии концентрация витамина А в сыворотке крови была $0,18 \pm 0,12$ мкг/мл, а у страдавших ЯБ ДПК – $0,06 \pm 0,004$ мкг/л.

Обсуждение полученных данных. Поступление жирорастворимых витаминов-антиоксидантов в организм, их усвояемость и расходование в процессе пе-

рекисного окисления носит динамический характер. Всасывание витамина Е, как и витамина А в кишечнике, зависит от присутствия жиров и белков животного происхождения в диете, которая в период обострения язвенной болезни имеет ограничения по этому компоненту. Нарушение всасываемости наблюдается также при недостаточной секреции желчи, при этом дефицит витамина Е приводит к снижению всасывания витамина А [2, 7, 10].

Изменения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в виде эрозивно-язвенных поражений, атрофических и гипертрофических процессов, лимфофолликулярной гиперплазии, рубцовых процессов со временем также ведут к ухудшению всасываемости жирорастворимых витаминов [2, 3, 10]. Особая роль в повреждении желудочно-кишечного тракта принадлежит гельминтам и лямблиям. Высокая частота гельминтозов и лямблиоза у детей и подростков, страдающих ЯБ ДПК, увеличивает вероятность развития эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки.

Кроме этих факторов, на всасывание витамина А в желудочно-кишечном тракте влияют состояние желчевыделительной функции печени, печеночно-кишечная циркуляция желчных кислот, секреторная функция поджелудочной железы и тонкого кишечника, гормональный статус и физиологическое состояние организма. В зависимости от воздействия этих факторов определенная часть пищевого ретинола выделяется с калом, не всасываясь в пищеварительном тракте [2, 7, 10]. На формирование дефицита жирорастворимых витаминов могут влиять и некоторые лекарственные средства, непосредственно разрушающие витамины или повреждающие слизистую оболочку, это относится и к препаратам висмута, которые используют в схемах лечения ЯБ у детей и подростков [11].

Постоянное образование повреждающих свободно-радикальных соединений в физиологических условиях

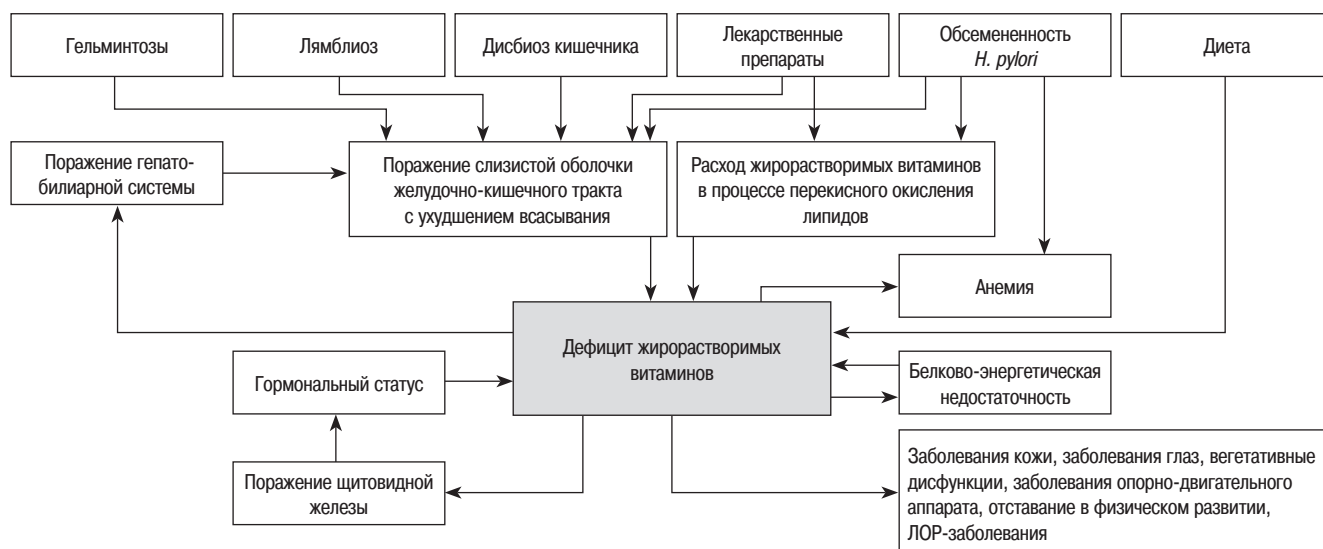


Рис. 2. Схема формирования дефицита жирорастворимых витаминов при ЯБ ДПК.

приводит к расходу антиоксидантов, в том числе и жирорастворимых витаминов. Ведущая роль в этих процессах, по мнению многих исследователей, связана с инфицированностью *H. pylori* [14, 15]. Более того, отмечена связь этой инфекции с железодефицитной анемией. Это происходит вследствие того, что *H. pylori* репрессирует выработку железа во внешних белках мембран [13].

Усугубление дефицита жирорастворимых витаминов в ряде случаев действует по принципу положительной обратной связи. Так, ухудшение их всасывания может быть связано с развитием сопутствующей патологии, в первую очередь — с поражением гепатобилиарной системы, которая на нашем материале зарегистрирована у 100% детей ЯБ ДПК. Дисфункции желчевыводящих путей и желчного пузыря являются причинами холестаза, при длительном течении которого зарегистрировано нарушение всасывания жирорастворимых витаминов [7, 10]. Белковая недостаточность существенно влияет на усвоение каротина — предшественника ретинола [2, 3, 7, 8, 10].

Дефицит антиоксидантов, к которым относятся жирорастворимые витамины, в организме детей увеличивает риск токсикоза, воспаления и иммунодефицита, в основе молекулярных механизмов которых лежит накопление свободнорадикальных соединений или активных форм кислорода [13–15]. По-видимому, это и обуславливает столь широкий спектр сопутствующей патологии при ЯБ.

Таким образом, дефицит жирорастворимых витаминов в организме больных ЯБ отличается многообразием причинных факторов. Более того, эти факторы могут действовать сочетанно и по принципу обратной положительной связи. Следствием этого может быть развитие ряда сопутствующих заболеваний (рис. 2). Очевидно, что в процессе терапии ЯБ ДПК как в период обострения, так и в период ремиссии необходимо проводить коррекцию и лечение жирорастворимыми витаминами [3, 7, 10].

Литература

1. Баранов А.А., Щербаков П.Л. Актуальные вопросы детской гастроэнтерологии. // Вопросы современной педиатрии. 2002. Т. 2, № 1. С. 12–16.
2. БМЭ, т. 4 / под ред. Б.В. Петровского. М.: Советская энциклопедия, 1976. С. 259–268.
3. Коровина Н.А., Захарова И.Н., Заплатников А.Л., Обычная Е.Г. Дефицит витаминов и микроэлементов у детей: современные подходы к коррекции: руководство для врача-педиатра. М.: 2004. 100 с.
4. Медведев В.В., Волчек Ю.З. Клиническая лабораторная диагностика: справочник для врачей / под ред. В.А. Яковлева. СПб.: Гиппократ, 1995. 208 с.
5. Мирошниченко В. А., Янсонс Т. Я., Ивановская М.А. и др. Заболевания гастродуоденальной системы — наиболее распространенная патология органов пищеварения у детей и подростков // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. № 3. С. 53–55.
6. Рыбин В.Г., Саяпина Т.А. Методические рекомендации по подготовке образцов и проведению анализа состава жирных кислот общих липидов, свободных жирных кислот и жирорастворимых витаминов в биологических жидкостях, тканях биологических объектов и пищевой продукции, а также проведению дериватизации органических соединений для масс-спектрометрического исследования / под ред. Н.С. Самойлова. Владивосток: Изд-во ТИНРО-Центра, 2003. 40 с.
7. Синдром холестаза у детей: руководство для врачей-педиатров / Коровина Н.А., Захарова И.Н., Мухина Ю.Г. и др. М.: АдамантЪ, 2006. 92 с.
8. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Методы оценки витаминной обеспеченности населения: учебно-методическое пособие. М.: НИИ питания РАМН, 2001. 68 с.
9. Тищенко А.Л., Тищенко Ч.Г., Чаламилла С.М. и др. Динамика содержания витамина А в сыворотке крови больных экземой и дерматитом в Танзании // Вестник дерматологии и венерологии. 1998. № 3. С. 47–48.
10. Ших Е.В. Роль витаминных комплексов в профилактике и лечении заболеваний внутренних органов // Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 5. С. 369–375.
11. Bagchi D., Carryl O. R., Tran M.X. et al. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth subsalicylate // Mol. Cell. Biochem. 1999. Vol. 196, No. 1–2. P. 109–116.
12. Bailey A.L., Finglas P.M. Normal phase high performance liquid chromatographic method for the determination of thiamin

- in blood and tissue samples // *J. Micronutr. Anal.* 1990. Vol. 7, No. 2. P. 147–157.
13. Kato S., Nishino Y., Ozawa K. et al. The prevalence of *Helicobacter pylori* in Japanese children with gastritis or peptic ulcer disease // *J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 39. P. 734–738.
 14. Santra A., Clowdhury A., Chaudhuri S. et al. Oxidative stress in gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection // *Indian J. Gastroenterology.* 2000. Vol. 19, No. 1. P. 21–23.
 15. Zhang Q.B., Dawodu J.B., Erolhi Q. et al. Relationship between the mucosae production of reactive oxygen radical and density of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer // *Eur. J. Gastroenterology Hepatology.* 1997. Vol. 9, No. 3. P. 261–265.

Поступила в редакцию 7.07.2009.

DEFICIENCY OF FAT-SOLUBLE VITAMINS AND PATHOGENIC MECHANISM OF CONCOMITANT DISEASES IN DUODENAL ULCER DISEASE DIAGNOSED IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

M.A. Ivanovskaya¹, V.A. Miroshnichenko¹, V.G. Rybin²

¹ Vladivostok State Medical University (2 Ostryakov Av. Vladivostok 690950 Russia), ² Pacific Scientific Fisheries Centre (4 Shevchenko per. Vladivostok 690950 Russia)

Summary — Comorbidity analysis of children and adolescents suffering from duodenal ulcer disease allowed identifying the group of clinical entities, which are several times frequent than in cases of non-ulcer affects of gastrointestinal tract and are in connection with deficiency in fat-soluble vitamins A and E. This group comprises anemia, skin diseases, eye diseases, vegetative disfunctions, thyroid function abnormalities, diseases of the musculoskeletal system, diseases of hepatobiliary system and ENT-organs, and protein-energy malnutrition. Deficiency of fat-soluble vitamins was of multiple-factor nature: deterioration of blotting capacity, intake of drugs, formation of free-radical compounds related to contamination with *Helicobacter pylori*, etc.

Key words: ulcer disease, comorbidity, fat-soluble vitamins.

Pacific Medical Journal, 2009, No. 4, p. 59–62.

УДК 578.245.2+616.988-25-002.954.2-085.37-053.2

А.В. Гордеев¹, Е.Н. Юрсова¹, С.Л. Пискунова², А.А. Черникова¹, О.Г. Савина²

¹ Владивостокский государственный медицинский университет (690950 г. Владивосток, пр-т Острякова, 2), ² Городская клиническая больница № 2 (690105 г. Владивосток, ул. Русская, 57а).

ИНТЕРФЕРОНЫ И ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНА В ЛЕЧЕНИИ СОЧЕТАННЫХ ФОРМ ИЕРСИНИОЗОВ

Ключевые слова: иерсиниоз, микст-инфекции, цитокины, дети.

Описаны особенности иммунологических изменений у 106 детей, больных сочетанными формами иерсиниозов и вирусного гепатита А. Во всех случаях выявлен значительный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Проведена оценка изменения уровней интерлейкинов 2, 4 и 8 и γ-интерферона на фоне иммунокорректирующей терапии у 60 больных. Предложено в случае исходно высоких концентраций интерлейкина-8 и γ-интерферона использовать в комплексном лечении индукторы интерферона, а в случае низких концентраций этих цитокинов — рекомбинантный интерферон.

Актуальность изучения иерсиниозной инфекции определяется высокой заболеваемостью иерсиниозами в России, полиморфизмом их клинических проявлений, поражением желудочно-кишечного тракта, опорно-двигательного аппарата, печени и других органов, трудностью диагностики и высоким процентом неблагоприятных исходов [2–5, 12]. В последние годы псевдотуберкулез и кишечный иерсиниоз чаще регистрируются в виде спорадических заболеваний, а не массовых эпидемических вспышек [9–11].

В то время как патогенез иерсиниозов изучен достаточно и методы их лечения определены [9, 10, 13], механизмы развития и клинические особенности сочетанных инфекций остаются не до конца ясными [7]. Дальневосточный регион — эндемичная зона распространения иерсиний, поэтому в последние годы частота регистрации сочетанных с другими инфекциями форм иерсиниозов здесь продолжает увеличиваться [9, 10].

Доказано, что течение и исходы иерсиниозов во многом определяются иммунологическим дисбалансом на уровне фагоцитирующих клеток. Незавершенность фагоцитоза определяется способностью иерсиний продуцировать антигенные субстанции, угнетающие фагоцитоз, а также способностью связывать и нейтрализовать опсонизирующие факторы сыворотки крови [10, 13]. С другой стороны, современные достижения в области изучения иммунорегуляторных механизмов инфекционного процесса доказали главенствующую роль цитокинов в активации и регуляции иммунного ответа. Поэтому неотъемлемым условием лабораторной диагностики инфекционных заболеваний является определение иммунных дефицитов, оценка состояния гуморального и клеточного звеньев иммунитета [1, 6]. Роль и место патогенетических средств лечения в последние годы существенно меняются в связи изменением структуры и особенностей развития инфекционной патологии. Поэтому дополнительным фактором повышения эффективности терапии может стать применение различных иммунопрепаратов, регулирующих каскад воспалительных реакций [8, 9, 10].

Целью нашей работы явилось обоснование метода лечения больных иерсиниозами в сочетании с вирусным гепатитом А (ВГА) на основе изучения цитокинового статуса.

Материал и методы. Обследовано 106 детей с сочетанным инфицированием вирусом гепатита А и иерсиниями (псевдотуберкулез, кишечный иерсиниоз). Диагноз иерсиниозной инфекции подтверждали специфическими серологическими исследованиями.

Гордеев Альвина Васильевна — д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии № 1 с курсом детских инфекций ВГМУ; тел.: 8 (4232) 22-97-89; e-mail: tais359@mail.ru.