

УДК 546.172.6-31:616.341-008.6:616.24-003]4-053.2

Т.А. Шуматова, О.Б. Баранова, С.Н. Шищацкая,
Я.Е. Павлова, Ф.Ф. Антоненко

СОСТОЯНИЕ НИТРООКСИДЕРГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ СИНДРОМЕ МАЛЬАБСОРБЦИИ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Владивостокский государственный медицинский
университет,
Краевой клинический центр охраны материнства и
детства (г. Владивосток)

Ключевые слова: оксид азота, муковисцидоз, синдром
мальабсорбции.

Внедрение высоких технологий в практическую медицину создает объективные предпосылки для пересмотра существующих и создания новых стратегий диагностики, прогнозирования, лечения и реабилитации не только приобретенных заболеваний, но и определенного круга болезней, имеющих генетическую предрасположенность [1, 4, 6].

Согласно современным представлениям муковисцидоз — самое частое моногенное заболевание, обусловленное мутацией гена, расположенного в середине длинного плеча 7 аутосомы, вследствие чего нарушается структура и функции трансмембранного регуляторного белка. Для муковисцидоза характерно системное поражение экзокринных желез, жизненно важных органов и систем, ранняя инвалидизация и серьезный прогноз для жизни [5].

В мире насчитывается более 45 000 детей, больных муковисцидозом. В 2000 г. количество больных муковисцидозом в России превысило 15000. Ежегодно в стране рождается 650 младенцев с этой патологией. Численность гетерозиготных носителей гена заболевания в России составляет более 6 миллионов человек [5]. В Приморском крае на диспансерном учете в Краевом клиническом центре охраны материнства и детства состоит 29 детей с муковисцидозом, 2 из которых достигли возраста 18 лет.

В последние годы не ослабевает интерес исследователей к молекуле-посреднику многих физиологических и патологических процессов в организме — оксиду азота [2]. В зарубежной литературе появились данные о связи трансмембранного регуляторного белка с активностью фермента нитрооксидсинтазы, продуцирующего оксид азота [7]. При уменьшении выработки трансмембранного регуляторного белка возрастает количество оксида азота, что, по мнению ряда ученых, способствует развитию хронического воспаления легочной ткани [11]. Существует мнение, что определение данных показателей может быть использовано для ранней диагностики обострения хронического воспалительного процесса в легких. Наряду с этим в литературе существуют данные о

снижении концентрации оксида азота в выдыхаемом воздухе у больных муковисцидозом [7].

Таким образом, несмотря на проводимые исследования, до настоящего времени не существует целостного взгляда на состояние нитрооксидергических процессов у больных муковисцидозом, нет единой патогенетической концепции роли оксида азота в генезе патологии бронхолегочной системы при данном заболевании. Характер участия этого соединения в развитии синдрома мальабсорбции также полностью не изучен. В зарубежной литературе содержатся лишь единичные сведения, указывающие на возможность вовлечения оксида азота в гастроинтестинальную секрецию, в процессы регулирования абсорбции, выполение энтеропротекции [9, 10].

Цель настоящей работы состояла в анализе состояния нитрооксидергических процессов в клетках слизистой оболочки тонкой кишки у больных с преимущественно кишечными формами муковисцидоза.

Проведено комплексное обследование 19 детей с муковисцидозом в возрасте от 2 месяцев до 14 лет, находившихся на лечении и диспансерном наблюдении в Краевом клиническом центре охраны материнства и детства. В 12 случаях данный диагноз был выставлен впервые, 7 детей — неоднократно (с интервалом в 3–6 месяцев) проходили обследование и лечение в детском соматическом отделении центра. Диагноз заболевания выставлялся, согласно положениям Российского консенсуса (2001) и клинко-лабораторного отраслевого стандарта диагностики и лечения муковисцидоза (2004) на основании наличия типичной триады клинических синдромов, положительного потового теста, ДНК-диагностики. При определении периода заболевания оценивали степень выраженности клинической симптоматики и изменений лабораторных данных.

Всем детям было проведено комплексное биохимическое изучение крови, тестирование на вирусные гепатиты А, В, С, D и оппортунистические инфекции, копрологическое исследование с реакцией на редуцированные сахара, рентгенопленочный тест, ультразвуковое исследование печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и селезенки, эндоскопическое обследование пищевода, желудка и тонкой кишки. Фиброгастроудоденоюноскопия осуществлялась по методике «кратчайшего пути» [3]. Данная методика позволяет последовательно в течение одной процедуры осмотреть пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку и проксимальные отделы тощей кишки (уровень связки Трейца), провести прицельную биопсию осмотренных отделов для морфологического изучения. Для эндоскопического исследования использовали фиброволоконные аппараты японской фирмы Pentax марки FG-24 и FG-26 с торцевым расположением оптики, форцепты с чашечкообразными браншами KW-2415S и KW-1815S, с диаметром рабочей части 7,8 мм [3]. Визуально состояние слизистой оболочки тонкой кишки оценивалось в соответствии

с терминологией Международной ассоциации эндоскопии пищеварительного тракта OMED (1996). Биопсийный материал использовался для приготовления срезов с последующей окраской их гематоксилином и эозином. Оценка морфологических данных проводилась с помощью световой микроскопии. Для изучения состояния нитрооксидергических процессов в слизистой оболочке тонкой кишки определяли NADPH-диафорузу, солюбилизированную в клетках с нитроксидсинтазой [8]. Метод основан на образовании нерастворимого осадка диформазана в присутствии экзогенных субстратов — NADPH и нитросинтетического тетразолия.

Изучение состояния слизистой желудочно-кишечного тракта показало наличие у 10 больных воспалительных изменений пищевода и нарушение его моторной функции (гастроэзофагальный рефлюкс). Патологический процесс локализовался в нижней трети пищевода, слизистая оболочка выглядела рыхлой, определялись участки эритемы от Z-линии вверх по вершинам складок, белесоватый налет, отек на фоне заброса содержимого из желудка и пролапс слизистой оболочки желудка в пищевод.

У 12 пациентов зарегистрированы воспалительные изменения слизистой оболочки преимущественно антрального отдела желудка. У 4 детей данные изменения сочетались с дуоденогастральным рефлюксом при отсутствии *Helicobacter pylori*. Персистенцию *Helicobacter pylori* на слизистой оболочке желудка зарегистрировали в 7 случаях. При динамическом наблюдении в период клинической ремиссии отмечали положительную динамику. Только у трех пациентов наблюдали признаки поверхностной (эритематозной) гастропатии тела и антрального отдела желудка, двое детей имели реактивную гастропатию в антральном отделе за счет дуоденогастрального рефлюкса.

Признаки патологического изменения слизистой оболочки тонкой кишки при визуальном осмотре имели 16 из 19 наблюдавшихся больных. Слизистая оболочка тонкой кишки была бледной, имела мозаичную окраску за счет просвечивающей сети сосудов подслизистого слоя. В 11 случаях наблюдали эритематозную дуоденопатию различной степени выраженности.

Наряду с признаками вовлечения в патологический процесс тонкой кишки у 15 больных определялись косвенные данные, свидетельствующие о поражении поджелудочной железы. Развернутую подкову луковицы двенадцатиперстной кишки имели 11 детей, белесоватый налет, напоминавший хлопья снега (симптом «иней») в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, — 2 детей.

Динамическое наблюдение за пациентами с муковисцидозом в период клинической ремиссии показало отсутствие визуальных признаков поражения слизистой оболочки тонкой кишки при эндоскопи-

ческом исследовании. У 2 больных сохранялось изменение положения луковицы двенадцатиперстной кишки.

Морфологическая картина слизистой оболочки тонкой кишки характеризовалась диффузной гиперсекреторностью покровного эпителия, определялось неравномерное укорочение и расширение ворсин с элементами деформации, компенсаторное удлинение крипт, расширение межворсинчатой стромы с плазмоклеточной и макрофагальной инфильтрацией.

Определение локализации NADPH-диафоразы в структурах слизистой оболочки доказало наличие нитроксидпозитивности у эпителиального слоя. Эпителий слизистой тонкой кишки окрашивался диформазаном в синий цвет, свидетельствующий о высокой активности фермента. Наибольшей способностью синтезировать оксид азота обладали энтероциты ворсин, преципитат диформазана содержался преимущественно в апикальной части клеток, базальная часть оставалась свободной. Активность фермента в эпителиоцитах ворсин составила $58,36 \pm 2,82$ ЕОП¹. Активность нитроксидсинтазы в эпителиоцитах крипт была достоверно ниже. Бокаловидные клетки способностью синтезировать оксид азота не обладали.

Клетки желез подслизистого слоя проявляли также низкую способность к синтезу оксида азота. Слабоположительную реакцию на нитроксидсинтазу давали концевые отделы желез. В кровеносных сосудах мышечная оболочка вместе с эндотелием окрашивались диформазаном в бледно-голубой цвет (низкая активность фермента). В собственной пластинке слизистой оболочки высокий уровень синтеза оксида азота регистрировали в тканевых макрофагах.

В период клинической ремиссии повышенная активность фермента в эпителиоцитах ворсин сохранялась, преципитат также определялся только в апикальной части клеток. В целом активность фермента в эпителиоцитах слизистой тонкой кишки была достоверно ниже, чем на фоне клинических проявлений заболевания, и определялась на уровне $47,05 \pm 2,14$ ЕОП. В бокаловидных клетках диформазан располагался по периметру цитоплазмы в виде мелких гранул и четко ее контурировал.

Полученные данные свидетельствуют, что у больных с преимущественно кишечной формой муковисцидоза в патологический процесс вовлекается не только слизистая оболочка тонкой кишки, но и верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Установлено, что в развитии процессов нарушенного кишечного всасывания у больных муковисцидозом участвуют нитрооксидергические механизмы. Динамика синтеза оксида азота клетками эпителия тонкой кишки в различные периоды заболеваний свидетельствует, что у больных с данной патологией имеются нарушения не только полостного, но и пристеночного

¹ ЕОП — единица оптической плотности.

пищеварения. Результаты проведенного исследования показывают, что генетически обусловленное уменьшение выработки трансмембранного регуляторного белка у больных муковисцидозом сопровождается увеличением уровня синтеза оксида азота клетками слизистой оболочки тонкой кишки, что на ранней (доклинической) стадии заболевания (первые месяцы жизни) может играть защитную роль, привлекающая во внимание физиологические эффекты данного биологического мессенджера. Стойкая и длительная гиперпродукция оксида азота эпителиоцитами, очевидно, является одной из ведущих причин, поддерживающих хроническое воспаление в тонкой кишке у больных муковисцидозом. Установленные закономерности открывают перспективу внедрения новых диагностических «болезньконтролирующих тестов» у больных муковисцидозом, расширяют возможности корригирующей терапии.

Литература

1. Аруин Л.И. // *Вестник РАМН*. - 1994. - № 5. - С. 32-37.
2. Ванин А.Ф. // *Вестник РАМН*. - 2000. - № 4. - С. 3-5.
3. Гершман Г.Б., Боксер В.О. // *Вопросы охраны материнства и детства*. - 1987. - Т. 32, №7. - С. 20-24.
4. *Детская гастроэнтерология (избранные главы)* / под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. - М.: Медицина, 2002.
5. Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. *Муковисцидоз (современные достижения и пробле-*

мы) : методические рекомендации. - М. : Медпрактика, 2001.

6. Фроликс А.В. *Энтеральная недостаточность*. - СПб.: Фолиант, 2003.
7. Bebok Z., Varga K., Hicks J.K. // *J. Biol. Chem.* - 2002. - Vol. 22. - P. 1215-1228.
8. Hope B. T., Michael G.J., Knigge K.M. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. - 1991. - No. 88. - P. 2811-2814.
9. Lee E.L., Feldman M. // *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*. - 2002. - Vol. 10, No. 4. - P. 669-712.
10. Wapnir R.A., Teichberg S. // *J. Nutr. Biochem.* - 2002. - Vol. 13, № 4. - P. 190-199.
11. Morrissey B., Schilling K // *Arch. Biochem. Biophys.* - 2002. - Vol. 406, No. 1. - P. 33-42.

Поступила в редакцию 21.03.05.

NITROOXIDEERGIC PROCESSES AT MALABSORPTION SYNDROME IN CHILDREN WITH MUCOVISCIDOSIS

T.A. Shumatova, O.B. Baranova, S.N. Shishchatskaya,
Ya.E. Pavlova, F.F. Antonenko
Vladivostok State Medical University, Regional Mother and
Childhood Center (Vladivostok)

Summary — The nitric oxide-ergic processes in intestinal mucous cells in 19 children in the age 2 months — 14 years with intestinal mucoviscidosis were evaluated. Upper GI endoscopy was done by «shortest pass» method with the subsequent biopsy for morphological and histochemical analyses. The analysis of the received data has proved the presence of the nitroxidesynthase expression in intestinal cells in all patients which expressiveness was maximal in the presence of intestinal syndrome.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 3, p. 73-75.

УДК616.24-036.11+616.23-008.841.8]-053.2

В.Н. Лучанинова, И.Д. Мостовая, В.С. Каредина,
Л.А. Чижова

ХАРАКТЕРИСТИКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ОСТРОЙ ПНЕВМОНИИ И СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ МУКОЦИЛИАРНОГО ТРАНСПОРТА В ДИНАМИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

Владивостокский государственный медицинский университет,
Детская городская клиническая больница № 3
(г. Владивосток)

Ключевые слова: острая пневмония, дети,
мукоцилиарный транспорт.

В последнее десятилетие отмечается устойчивый рост болезней органов дыхания, который у детей в возрасте до 14 лет составил 13,1% по сравнению с 1990 г. Наряду с ростом заболеваемости наблюдается тенденция к увеличению числа затяжных, рецидивирующих и хронических бронхолегочных заболеваний, которые весьма часто становятся причиной инвалидизации ребенка [1]. Источником же таких заболе-

ваний нередко являются перенесенные острые пневмонии. Одним из важнейших защитных механизмов органов дыхания является система мукоцилиарного транспорта (МЦТ), эффективность работы которой зависит от морфологического и функционального состояния мерцательного эпителия дыхательных путей и реологических свойств слизи. Имеются исследования мукоцилиарной системы у детей при различных бронхолегочных заболеваниях [2, 8]. Оценка же МЦТ при острой пневмонии представлена в единичных работах [3, 6].

При острой пневмонии в полной мере реализуется действие комплекса патогенных факторов, способных вызвать развитие дисфункции мерцательного эпителия и нарушение реологических свойств трахеобронхиального секрета, что приводит к развитию мукоцилиарной недостаточности [4].

Цель настоящего исследования — анализ состояния функции МЦТ в динамике острой пневмонии у детей.

Под нашим наблюдением находилось 100 детей, больных острой пневмонией, которые были разделены на три возрастные группы: 1-я (3—6 лет) — 30 человек, 2-я (7—11 лет) — 35 человек, 3-я (12—16 лет) — 35 человек. МЦТ изучался с помощью теста по