УДК: 616.12-008.331.1-053.2

Эндотелиальная дисфункция у детей с хроническими очагами инфекции

Г.М. Гасангулиева, Ф.Б. Амрахова, К.Т.Велиева
Азербайджанский медицинский университет, Кафедра Детских болезней I, г.Баку

Адрес электронной почты автора: gulara.hasanquliyeva@mail.ru
dc.fexriyye@mail.ru
kemaleveliyeva2018@gmail.com

Açar sözlər*:* endothelial disfunksiya, azot oksid, endotelin-1, xronik infeksiya ocaqları, uşaqlar
Ключевые слова*:* эндотелиальная дисфункция, оксид азота, эндотелин-1, хронические очаги инфекции, дети
Key words: endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelin-1, chronic foci of infection, children

Благодаря своей способности реагировать на механические и биохимические стимулы, эндотелий играет активную и важную роль в физиологической регуляции сосудистого тонуса, клеточной адгезии и устойчивости к тромбозу. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) характеризуется нарушенной активацией эндотелия и его неспособностью выполнять вышеуказанные физиологические функции. Зачастую в основе ЭД лежит дезадаптивный ответ на патологические стимулы [1].

Патогенетически эндотелиальная дисфункция является следствием дисбаланса между продукцией вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных соединений, с одной стороны, и вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных субстанций – с другой [1, 2].

Нарушенная эндотелиальная функция в основном является результатом сниженной активности эндотелиальной оксидазотной синтазы (eNOS), что приводит к снижению уровня оксида азота (NO), который представляет собой важнейший регулятор вазодилатации, оказывающий также вазопротекторное и кардиопротекторное действие [3].

Согласно данным ряда исследователей, признаки эндотелиальной дисфункции включают повышенную экспрессию молекул клеточной адгезии, нарушенную барьерную функцию, приводящую к повышенному лейкоцитарному диапедезу, а также сниженную устойчивость к тромбозу и повышение тонуса гладких мышц сосудов вследствие нарушенной выработки вазодилатирующих компонентов (оксид азота NO, простациклин PGI2, брадикинин, натрийуретический пептид С-типа и др.), и преобладанию вазоконстрикторных (эндотелин-1, тромбоксан TxA2, ангиотензин, простагландин H2 и др.) [3, 4].

Хронические очаги инфекции являются одной из причин дисбаланса в работе множества органов и систем за счет хронической интоксикации и нарушений на клеточном уровне. Влияние очагов хронической инфекции различной локализации на развитие общих заболеваний признается значимым во всех странах мира [5]. Как показывают исследования ряда авторов, более чувствительна система кровообращения [6]. Особенно это проявляется в растущем детском организме, приводя к дезадаптивным нарушениям, лежащим в основе патологических процессов более глубокого характера. Однако до сих пор нет однозначного ответа на вопрос о влиянии очагов хронической инфекции на состояние эндотелия и его компонентов.

Целью исследования явилась оценка показателей, характеризующих эндотелиальную дисфункцию (оксид озота и эндотелин-1) у детей с хроническими очагами инфекции

Материалы и методы исследования. По нашим наблюдением находилось 46 детей в возрасте 2-9 лет с хроническими очагами инфекции различной локализации (основная группа). Средний возраст больных составил (4,9±1,3 года). Среди пациентов основной группы распределение согласно локализации очагов инфекции было следующим: преобладали дети с хроническими инфекциями носоглотки – 29 (63,04%), на втором месте по частоте находились инфекции мочевыделительной системы (циститы, пиелонефриты) – 11 (23,9%). Остальные дети основной группы имели хронические инфекции желудочно-кишечного тракта (4 ребенка, 8,7%), и кожи (2 ребенка, 4,3%).

Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей сопоставимого возраста, не имеющие хронические очаги инфекции и не переносивших острые инфекционные заболевания в течение последних 3 месяцев до момента исследования.

Все детям проводили определение уровня оксида азота (NO) и эндотелина-1 (ЕТ-1) в сыворотке крови. Уровень оксида азота в сыворотке крови определяли по методу В.А. Метельской и Н.Г. Гумановой (2005). Для определения содержания эндотелина-1 в сыворотке крови применяли метод иммуноферментного твердофазного анализа ELISA, используя наборы фирмы «Вектор-бест» (РФ).

Полученные в ходе исследования цифровые данные были подвергнуты статистической обработке с использованием методов непараметрического анализа (U-критерий Манна -Уитни) в соответствии с результатами проверки сравниваемых совокупностей на нормальность распределения. Систематизация данных и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Результаты и обсуждение. При анализе уровня NO, было установлено, что у здоровых детей он составил в среднем 8,4±1,3 мкмоль/л. В то же время у детей из основной группы величина этого показателя оказалась равной 6,4±4,0 мкмоль/л, что статистически достоверно ниже, чем результаты, полученные у здоровых детей (p=0,038).

При этом, интересно, что у большинства детей (72,7 %) с хронической инфекцией мочевыделительной системы, уровень NO был выше, чем у других пациентов основной группы. Вероятно, это связано с тем, что в эту группу детей входили пациенты с диагнозом «пиелонефрит». При указанной патологии выраженная активность воспалительного процесса в почках, лейкоцитарная инфильтрация почечной паренхимы, усиление хемотаксического действия на гранулоциты могут приводить к более высокому уровню NO. Наличие подобных изменений в биосинтезе оксида азота может быть показателем сохранения воспалительного процесса в почечной ткани, даже в ряде случаев, несмотря на нормальные показатели крови и мочи и отсутствие клинических проявлений пиелонефрита. С другой стороны, при обструкции мочевыводящих путей происходит нарушение внутрипочечной гемодинамики (а также микроциркуляции). Это, в свою очередь, может привести к увеличению синтеза NO, который оказывает сосудорасширяющее, натрийуретическое и диуретическое действие [2].

Согласно результатам проведенных исследований было установлено, что средний уровень ЕТ-1 у здоровых детей, входящих в контрольную группу, составил 1,36±0,63 фмоль/мл. В основной группе этот показатель находился на уровне 2,85±0,27 фмоль/мл, что оказалось достоверно выше, чем в контрольной группе (p=0,029).

Нужно отметить, что наиболее выраженные отличия от результатов контрольной группы продемонстрировали пациенты с хроническими инфекциями носоглотки (риниты, фарингиты, другая ЛОР-патология). По всей вероятности, это можно объяснить нарушениями на уровне микроциркуляции, что очень часто сопровождает хронический инфекционный процесс [7].

Доказано, что любой хронический воспалительный процесс приводит к нарушению васкуляризации, что приводит к повышению синтеза эндотелина-1 и усилению его сосудосуживающего действия. В конечном итоге, указанные нарушения создают фон, на котором вазоконстрикторные воздействия могут усиливать соединительнотканные изменения, составляющие основу склеротических процессов, а это, в свою очередь, замыкает порочный круг. Такое изменение можно расценивать как ухудшение прогноза хронической патологии вследствие гипоксии и ишемии тканей, а в случае заболеваний мочевыделительной системы - как признак ускоренного развития нефросклероза [2, 7].

Полученные нами результаты согласуются с данными ряда исследователей, в работах которых представлена информация о нарушении вазомоторной функции эндотелия у лиц с хроническими инфекциями различных органов и систем.

Так, Pacinella, G.; и соавт (2022) отмечают, что прогрессирующее снижение количества эндотелиальных клеток является отличительной чертой воспаления. Несколько экспериментальных исследований на животных и людях показали, что воспаление является одним из основных патологических процессов, лежащих в основе эндотелиальной дисфункции [4].

Ключевым элементом клеточного воспаления является окислительный стресс. В середине 1950-х годов была выявлена и получила распространение «теория свободных радикалов». Активные формы кислорода (ROS), вырабатываемые ферментом НАДФН (восстановленный

никотинамидадениндинуклеотидфосфат)-оксидазой и митохондриями, приводят к изменениям в молекулярных процессах клеток, стимулируя дисфункцию эндотелиальных клеток и подпитывая хроническое воспаление, что приводит к необратимым изменениям в сосудистой системе [7, 8].

Fodor A. и соавт (2021) описали влияние оксидативного стресса при воспалении у пациентов с COVID-19, указав на то, что даже по истечении острого процесса, эндотелиальная дисфункция сохраняется в течение длительного времени [9].

В своей работе Dri E. и соавт (2023) подчеркивают, что различные острые и хронические состояния, включая психологический стресс, аутоиммунные заболевания, микробные и вирусные инфекции, а также традиционные факторы риска, могут приводить к повреждению и дисфункции эндотелия [3]. Исходя из сказанного, хронические очаги инфекции, особенно в детском возрасте, закладывают основу сосудистых нарушений, что в дальнейшем может привести к целому ряду заболеваний и осложнений.

Заключение. Таким образом, дисфункцию эндотелия можно считать ключевым ранним маркером необратимых изменений и прогрессирования процесса у детей с хроническими очагами инфекции. Изменения уровней NO и ET-1, которые являются индикаторами этой дисфункции, могут предоставить раннюю информацию о прогнозе заболевания и рассматриваться как основа для принятия соответствующих мер.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медянникова И.В., Куклис Ю.Ч., Савельева И.В. и др. Эндотелиальная дисфункция в системе мать-плацента-плод после перенесенной новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // Гинекология. 2023, 25(2), с. 189-194.
2. Макарова Т.П., Мельникова Ю.С. Эндотелиальная дисфункция и элементный статус при хронической болезни почек у детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018, 63(2), с.48-52.
3. Dri E., Lampas E., Lazaros G. et al. Inflammatory Mediators of Endothelial Dysfunction // Life 2023*, 13*, 1420.
4. Pacinella, G.; Ciaccio, A.M.; Tuttolomondo, A. Endothelial Dysfunction and Chronic Inflammation: The Cornerstones of Vascular Alterations in Age-Related Diseases // Int. J. Mol. Sci. 2022, 23*,* 15722.
5. Фисун А.Я., Черкашин Д.В., Макиев Р.Г., Кириченко П.Ю. «Очаговая инфекция» – фактор риска или патогенетическая основа возникновения заболеваний системы кровообращения // Вестник Российской Военно-медицинской Академии. 2015, 51, с.7-1
6. Pepin, Mark E. et al. The Role of Endothelial Cells in Atherosclerosis // The American Journal of Pathology, 2024, 194 (4), p. 499-509
7. Inflammaging Decreases Adaptive and Innate Immune Responses in Mice and Humans: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25921609/ (accessed on 10 November 2024).
8. Pahwa R., Goyal A., Jialal I. Chronic Inflammation. In StatPearls; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2022.
9. Fodor A., TiperciucB., Login C. et al. Endothelial Dysfunction, Inflammation, and Oxidative Stress in COVID-19-Mechanisms and Therapeutic Targets // Oxid. Med. Cell. Longev. 2021, 8671713.

Xülasə
Xronik infeksiya ocaqları olan uşaqlarda endotel disfunksiyası

G.M. Həsənquliyeva, F.B Əmrahova, K.T. Vəliyeva

Tədqiqatın məqsədi xronik infeksiya ocaqları olan uşaqlarda endotelial disfunksiyasını xarakterizə edən göstəriciləri (azot oksid və endotelin-1) qiymətləndirmək olmuşdur. Müşahidələrimiz altında müxtəlif lokalizasiyalı xronik infeksiya ocaqları olan 2-9 yaşlı 46 uşaq olub. Nəzarət qrupu tədqiqatdan əvvəl son 3 ay ərzində kəskin yoluxucu xəstəliklərdən əziyyət çəkməyən 20 praktik sağlam uşaqdan ibarət idi. Bütün uşaqlarda qan zərdabında azot oksidin (NO) və endotelin-1 (ET-1) səviyyələri təyin olunmuşdur. NO-nun səviyyəsini təhlil edərkən məlum olmuşdur ki, sağlam uşaqlarda orta hesabla 8,4±1,3 μmol/l təşkil edir. Eyni zamanda, əsas qrupdan olan uşaqlarda bu göstəricinin dəyəri 6,4±4,0 μmol/l təşkil etmişdir ki, bu da sağlam uşaqlarda əldə edilən nəticələrdən statistik əhəmiyyətli dərəcədə aşağıdır (p=0,038). Nəzarət qrupuna daxil olan sağlam uşaqlarda orta ET-1 səviyyəsi 1,36±0,63 fmol/ml olmuşdur. Əsas qrupda bu göstərici 2,85±0,27 fmol/ml səviyyəsində olub ki, bu da nəzarət qrupuna nisbətən xeyli yüksək olub**.** Beləliklə, endotelial

disfunksiya xronik infeksiya ocaqları olan uşaqlarda geri dönməz dəyişikliklərin və prosesin irəliləməsinin əsas erkən göstəricisi hesab edilə bilər. Bu disfunksiyanın göstəriciləri olan NO və ET-1 səviyyələrində dəyişikliklər xəstəliyin proqnozu haqqında erkən məlumat verə bilər və müvafiq tədbirlərin görülməsi üçün əsas hesab edilə bilər.

Summary
Endothelial dysfunction in children with chronic foci of infection
Department of Pediatric Diseases I, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

The aim of study was to evaluate the parameters characterizing endothelial dysfunction (nitric oxide and endothelin-1) in children with chronic foci of infection. We observed 46 children aged 2-9 years with chronic foci of infection of various localizations. The control group consisted of 20 practically healthy children who had not suffered from acute infectious diseases during the last 3 months before the study. All children underwent determination of the level of nitric oxide (NO) and endothelin-1 (ET-1) in the blood serum. When analyzing the level of NO, it was found that in healthy children it amounted to an average of 8.4±1.3 μmol/l. At the same time, in children from the main group, the value of this indicator was 6.4±4.0 μmol/l, which is statistically significantly lower than the results obtained in healthy children (p=0.038). The average level of ET-1 in healthy children included in the control group was 1.36±0.63 fmol/ml. In the main group, this indicator was at the level of 2.85±0.27 fmol/ml, which was significantly higher than in the control group. Thus, endothelial dysfunction can be considered a key early marker of irreversible changes and progression of the process in children with chronic foci of infection. Changes in NO and ET-1 levels, which are indicators of this dysfunction, can provide early information on the prognosis of the disease and be considered as a basis for taking appropriate measures.

Daxil olub: 14.01.2025