

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК [616.33-002.2+616.342-002.44]:616.155.2-053.2

**КУХТИК**  
**Ольга Владимировна**

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ И ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ  
ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У ДЕТЕЙ: ПЕРЕКИСНОЕ  
ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНАЯ ЗАЩИТА  
И АГРЕГАЦИОННАЯ АКТИВНОСТЬ ТРОМБОЦИТОВ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности: 14.01.08 – педиатрия

Минск 2015

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

**Научный руководитель:** **Жерносек Владимир Федорович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой поликлинической педиатрии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

**Официальные оппоненты:** **Парамонова Нэлла Сергеевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий 2-й кафедрой детских болезней учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»;

**Козловский Александр Александрович**, кандидат медицинских наук, доцент, проректор по учебной работе учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Защита состоится 23 сентября 2015 г. в 12<sup>00</sup> часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон (017) 272 55 98, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» августа 2015 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук



О.Н. Волкова

## ВВЕДЕНИЕ

У детей колонизация слизистой оболочки желудка (СОЖ) *Helicobacter pylori* (HP) является ведущим этиологическим фактором хронического гастрита (ХГ) и язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК) [И.А. Ольховский, С.Ю. Терещенко, 2014; И.А. Щербаков, П.Л. Щербаков, 2011; P. Bontems et al., 2013]. Большинство современных исследований и обзоров посвящено именно инфекционному фактору в становлении и течении ХГ и язвенной болезни [А.Б. Жебрун и соавт., 2013; К.Ю. Мараховский, 2004; Я.С. Циммерман, 2013; Kalali et al., 2014].

Не ослабевает также интерес исследователей к изучению патогенетических сдвигов в различных системах и органах при ХГ и язвенной болезни: интенсивно изучается состояние перекисного окисления липидов (ПОЛ) и системы антиоксидантной защиты (АОЗ). Выполнены исследования по характеристике ПОЛ у больных с ХГ и ЯБДПК в сыворотке и плазме крови, желудочном соке и лимфоцитах [А.В. Щербатых и др., 2005; В.А. Щербак, 2006]. Установлена связь степени обсемененности HP СОЖ и слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и уровня продуктов ПОЛ в плазме крови [S.K. Tiwari et al., 2010]. Показано, что чем выше степень обсемененности HP, тем выше уровень продуктов ПОЛ [S.K. Tiwari et al., 2010]. Однако большинство таких исследований проводилось у взрослых пациентов [В.А. Щербак, 2006; S.K. Tiwari et al., 2010]. Практически не исследованы параметры ПОЛ-АОЗ в тромбоцитах, являющихся мощным генератором свободных радикалов [F. Violi, P. Pignatelli, 2012; X.M. Zhao, S.C. Qin, 2011], у детей с ХГ и ЯБДПК.

В последние годы выполнены работы, в которых продемонстрировано значение расстройств локального и системного периферического кровотока, а также коагуляционного гемостаза в генезе морфофункциональных изменений СОЖ у пациентов с ХГ. Оказалось, что эти отклонения укладываются в признаки хронического рецидивирующего тромбогеморрагического ДВС-синдрома [M. Levi, 2014; S. Margetic, 2012; H. Suzuki et al., 2009]. При этом наименее изученным остается вопрос о значении у пациентов с ХГ и ЯБДПК тромбоцитарного гемостаза, обеспечивающего адекватный транскапиллярный обмен на уровне микрососудистой стенки. У детей же с хроническими и функциональными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта характеристика функциональной активности тромбоцитов не представлена.

Таким образом, у детей с функциональными и хроническими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта остаются практически не освещенными функциональная активность тромбоцитов, состояние в них системы ПОЛ-АОЗ, не прослежены возможные их взаимосвязи со степенью колонизации СОЖ HP.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Связь работы с крупными научными программами, темами

Диссертационная работа выполнялась по гранту Фонда фундаментальных исследований Республики Беларусь по теме «Определение уровня активности эластазы тромбоцитов и плазмы крови детей с деструктивной формой гастродуоденита и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки» (грант № 262М, срок выполнения – 30.03.2007–30.03.2008 гг.); по гранту Фонда фундаментальных исследований Республики Беларусь по теме «Механизмы нарушения и особенности регуляции функций тромбоцитов у детей и подростков с хроническими заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта» (грант № Б08М-154, срок выполнения – 01.04.2008–31.03.2010 гг.).

### Цель и задачи исследования

**Цель исследования** – на основе сопоставления характеристик агрегационной активности тромбоцитов, состояния в них продуктов ПОЛ и АОЗ при обострении *HP*-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта разработать дополнительные критерии язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей.

### Задачи исследования

1. Представить характеристику ПОЛ (уровни диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и состояния системы АОЗ (активность супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы, концентрации ретинола и  $\alpha$ -токоферола) в тромбоцитах и плазме крови детей с обострением ХГ и ЯБДПК в зависимости от нозологической формы и степени колонизации *HP* СОЖ в сопоставлении с функциональной диспепсией (ФД).

2. Определить состояние эластолитической активности тромбоцитов и плазмы крови в период обострения *HP*-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей с учетом нозологической формы.

3. Оценить АДФ-, адреналин-,  $H_2O_2$ -индуцированную агрегационную активность тромбоцитов крови у пациентов с обострением *HP*-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от нозологической формы и степени инфицированности *HP* СОЖ.

4. Установить взаимосвязь показателей ПОЛ и АОЗ в тромбоцитах, а также параметров их агрегационно-деагрегационной активности с язвенным поражением ДПК у детей с целью выявления дополнительных маркеров деструкции ее слизистой оболочки.

**Объект исследования:** дети школьного возраста (9–17 лет) с *HP*-ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

**Предмет исследования:** результаты анамнестического, клинического и инструментального обследования детей с ХГ, ЯБДПК и ФД, показатели агрегационной активности, ПОЛ и АОЗ тромбоцитов и плазмы крови пациентов.

### **Научная новизна исследования**

Значительно расширены имеющиеся представления о функциональном состоянии тромбоцитов у детей с обострением ХГ и ЯБДПК в сравнении с ФД:

1) доказано, что уровень ДК и активность каталазы в тромбоцитах крови детей с обострением ХГ и ЯБДПК в сравнении с ФД различаются в зависимости от нозологической формы заболевания, наличия и степени колонизации *НР СОЖ* при ХГ, а с увеличением степени колонизации *НР* при ХГ наблюдается усиление дисбаланса системы ПОЛ-АОЗ;

2) установлено, что у детей с обострением ХГ и ЯБДПК в сравнении с ФД ответ тромбоцитов на разные индукторы агрегации (адреналин, АДФ и  $H_2O_2$ ) отличается, а при ХГ в ответ на действие 2,5 мкмоль/л АДФ разнится в зависимости от степени колонизации *НР СОЖ*;

3) показано, что при обострении ЯБДПК параметры 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов коррелируют с уровнем в них ДК.

Впервые установлено, что степень агрегации Т при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и степень дезагрегации Тd при 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации тромбоцитов у детей может служить дополнительным маркером язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей с болями и чувством «дискомфорта» в эпигастрии.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Состояние ПОЛ и АОЗ тромбоцитов у детей с обострением ХГ и ЯБДПК отличается от пациентов с ФД по уровню ДК и активности каталазы. При нарастании степени колонизации *НР СОЖ* при ХГ концентрация ДК и активность каталазы в тромбоцитах снижаются.

2. Эластолитическая активность тромбоцитов у детей с обострением ХГ и ЯБДПК в сравнении с ФД не отличается и не зависит от степени колонизации *НР СОЖ*.

3. Показатели агрегации и дезагрегации тромбоцитов крови при индукции адреналином, АДФ и  $H_2O_2$  в период обострения ХГ и ЯБДПК отличаются от аналогичных показателей у детей с ФД, а у пациентов с ХГ в ответ на АДФ разнятся в зависимости от степени колонизации *НР СОЖ*.

4. Степень агрегации Т при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и дезагрегации Тd при 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации тромбоцитов у детей с болями и чувством «дискомфорта» в эпигастрии могут служить дополнительным маркером язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Совместно с научным руководителем определены тема, цель и задачи, выбраны методы исследования, осуществлено планирование работы, сформулированы положения, выносимые на защиту. Автором самостоятельно изучена отечественная и зарубежная литература по теме научно-исследовательской работы; проведен патентно-информационный поиск; анализ клинических данных и результатов инструментальных методов исследования; отбор пациентов для исследования; запись агрегатограмм с различными индукторами, исследованы параметры агрегационной активности тромбоцитов; определены метаболиты ПОЛ в плазме крови и тромбоцитах; измерена активность эластазы в плазме крови и тромбоцитах. Самостоятельно оформлена заявка на получение патента Республики Беларусь на изобретение. Создана база данных пациентов, проведена статистическая обработка полученных данных. По результатам исследований автором опубликованы научные работы. Все основные научные результаты, изложенные в диссертации, соискателем получены лично. Состояние ПОЛ у детей с ХГ и ЯБДПК представлено в статьях [1, 3] – вклад диссертанта 80%. Активности эластазы в плазме и тромбоцитах крови у детей с хронической патологией верхних отделов пищеварительного тракта посвящены статьи в журналах [2, 4] – вклад диссертанта 85%. Сравнительная характеристика клинического течения хронического гастродуоденита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и функциональной диспепсии у детей в современных условиях [6] – вклад диссертанта 85%. Взаимовлияние метаболической и функциональной активности тромбоцитов при *НР*-ассоциированных заболеваниях у детей отражено в статьях [3, 5, 7], материалах конференций и тезисах докладов [8–22] – вклад диссертанта 90%.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований, включенные в диссертацию, докладывались на V Национальной научно-практической конференции с международным участием «Активные формы кислорода, оксида азота, антиоксиданты и здоровье человека» (г. Смоленск, Россия, 18–22 сентября 2007 г.); конференции молодых ученых «Молодежь в науке – 2007» (г. Минск, 16–18 октября 2007 г.); на VIII Съезде белорусского общественного объединения фотобиологов и биофизиков «Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем» (г. Минск, 25–27 июня 2008 г.); 6-th Europaediatrics (г. Glasgow., Great Britain, 5–9 июня 2013 г.); на Республиканской научно-практической конференции «Современные диагностические и лечебно-профилактические технологии в амбулаторной педиатрии» (г. Минск, 5 июня 2014 г.); на Республиканской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием «Минский консилиум 2014» (г. Минск, 10–11 июня 2014 г.).

По результатам исследования получен патент Республики Беларусь на изобретение: «Способ диагностики хронического гастродуоденита или язвенной болезни у ребенка»: пат. 11055 Республика Беларусь: МПК G 01 N 33/48 / Кухтик О.В., Бичан О.Д., Бокуть С.Б., Жерносек В.Ф.; заявитель и патентообладатель Междунар. гос. экол. ун-т. – № а 20070689; заявл. 06.06.07; опубл. 30.08.08, Бюл. № 4. – 4 с: ил.

Результаты исследования внедрены в работу «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» и в учебный процесс ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», что подтверждается 3 актами внедрения:

1. Способ оценки агрегационной активности тромбоцитов с использованием  $H_2O_2$  при отборе для неинвазивной диагностики *H. pylori* детей с синдромом функциональной диспепсии» – в работу клиничко-диагностической лаборатории «ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

2. Способ оценки агрегационной активности тромбоцитов с использованием  $H_2O_2$  при отборе для неинвазивной диагностики *H. pylori* детей с синдромом функциональной диспепсии» – в учебный процесс кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

3. Данные о параметрах АДФ-, адреналин-,  $H_2O_2$ -индуцированной агрегационной активности тромбоцитов крови пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта в зависимости от их клинической, эндоскопической и морфологической характеристики, степени инфицированности *H. pylori* слизистой оболочки желудка» – в учебный процесс кафедры поликлинической педиатрии ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

### **Опубликование результатов диссертации**

По результатам диссертации опубликованы 22 печатные работы, получен 1 патент Республики Беларусь на изобретение. Из них статей в рецензируемых научных журналах, согласно перечню ВАК Республики Беларусь – 7, статей в рецензируемых сборниках научных трудов – 4, тезисов докладов – 8, материалов научных конференций – 3. Общий объем опубликованного материала – 63 страницы (5,3 авторских листа), из них статьи, соответствующие пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и званий в Республике Беларусь, занимают 2,9 авторских листа. Без соавторов опубликовано 8 научных работ общим объемом 2,4 авторского листа, из них 3 статьи – в рецензируемых научных журналах, согласно перечню ВАК Республики Беларусь.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация написана на русском языке, состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, включающей 6 глав, в том числе: анали-

тический обзор литературы, материалы и методы исследования, клиническая характеристика пациентов с ХГ, ЯБДПК и ФД, 3 главы собственных исследований и обсуждений полученных результатов, заключения с основными научными результатами диссертации и рекомендациями по практическому использованию результатов, библиографического списка литературы, приложений. Полный объем диссертации составляет 118 страниц компьютерного текста, содержит 30 таблиц и 25 иллюстраций (24 страницы), приложение (8 страниц). Библиографический список литературы (14 страниц) состоит из списка использованных источников, который включает 212 работ (42 – на русском языке и 170 – на иностранных языках), и списка публикаций соискателя, который включает 22 печатные работы и 1 патент Республики Беларусь на изобретение.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование включены 143 ребенка 9–17 (13,0 (11,0–15,0)) лет с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта (ХГ – 62, ЯБДПК – 41, ФД – 40 детей), лечившихся в педиатрическом отделении УЗ «Минская областная детская клиническая больница» в период с ноября 2006 г. по декабрь 2009 г. Из общего числа пациентов мальчики составили 44 (30,8%), девочки – 99 (69,2%). Пациенты обследованы согласно «Отраслевым стандартам обследования и лечения детей с патологией органов пищеварения в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях», утвержденных приказом Министерством здравоохранения Республики Беларусь от 30.09.2003 № 156.

Критериями исключения для всех групп пациентов были: прием антибиотиков в течение 4-х недель, прием ингибиторов протонной помпы в течение 2-х недель до исследования, наличие хронических или неспецифических заболеваний других органов и систем, отказ законных представителей ребенка от участия в обследовании.

Диагноз ХГ верифицировали в соответствии с Сиднейской классификацией ХГ (1996). Этиологический вариант, топографию, форму поражения желудка, период заболевания при ХГ определяли с учетом «Классификации хронического гастрита, дуоденита, гастродуоденита у детей» [А.А. Баранов, 2014]. Диагноз ЯБДПК формулировали в соответствии с модифицированной классификацией А.В. Мазурина [А.А. Баранов, 2014]. Диагноз ФД выставляли в соответствии с рекомендациями Римского консенсуса III [А. Rasquin et al., 2006]. На каждого пациента заполняли специально разработанную карту, включающую данные анамнеза, клинической характеристики, эндоскопического и морфологического исследования СОЖ и двенадцатиперстной кишки, результаты лабораторного исследования. Анамнестические данные и симптоматику оцени-

вали с помощью анкеты с 25 вопросами путем личной беседы и осмотра пациентов. Анкетный опрос был разработан на основе версии, рекомендованной к использованию для клинических исследований, Римских критериев III (Rome III Integrative Questionnaire), позволяющих оценить наличие болей в эпигастрии или в верхней части живота, а также чувства «дискомфорта», по крайней мере, в течение 3-х месяцев. Также оценивали интенсивность болей в баллах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

В качестве материала для исследований использовали тромбоциты, лизат тромбоцитов и плазму крови. Обогащенную тромбоцитами плазму, бестромбоцитарную плазму, отмытые тромбоциты, суспензию тромбоцитов получали как описано в работе А.Б. Самаль и соавт. (1990). В качестве индукторов агрегации тромбоцитов применяли растворы АДФ в конечной концентрации 2,5; 5,0 и 10,0 мкмоль/л; адреналина – 2,5 и 5,0 мкмоль/л;  $H_2O_2$  – 5,0 ммоль/л. Оценивали изменения параметров агрегационной (степени (T, %) и скорости (V, %/мин) агрегации) и дезагрегационной (степени ( $T_d$ , %) и скорости ( $V_d$ , %/мин) дезагрегации) активности тромбоцитов. О процессах ПОЛ судили по содержанию ДК и МДА в плазме крови и лизате тромбоцитов. Определение ДК проводили по методу, описанному в работе И.А. Волчегорского и соавт. (1989). Определение МДА выполняли спектрофотометрическим методом [В.Б. Гаврилов и соавт., 1987]. Состояние АОЗ оценивали по активности СОД и каталазы, содержанию показателей ретинола и  $\alpha$ -токоферола в плазме крови. Для определения активности СОД использовали спектрофотометрический метод [В.А. Костюк и соавт., 1990]. Активность каталазы измеряли также спектрофотометрическим методом [М.А. Королюк и соавт., 1988]. В процессе исследования установили референтные значения показателей в тромбоцитах, которые представлены в виде  $X \pm 2\sigma$ : ДК –  $1,16 \pm 0,95$  нмоль/ $10^9$  кл., МДА –  $0,78 \pm 0,16$  нмоль/ $10^9$  кл., каталаза –  $7,42 \pm 3,11$  мккат/ $10^9$  кл., СОД –  $9,21 \pm 4,23$  %/мг белка. Концентрации ретинола и  $\alpha$ -токоферола определяли спектрофотометрически с применением стандартных растворов  $\alpha$ -токоферолаацетата или ретинолаацетата в этаноле [Р.Ч. Черняускене и соавт., 1984]. Эластолитическую активность в плазме крови оценивали спектрофотометрически с использованием в качестве субстрата Вос-Glu(OBu)-Pro-Nva-pNA по методу L. Visser et al. (1972). Активность эластазы в тромбоцитах определяли методом, разработанным автором совместно с сотрудниками лаборатории прикладной биохимии ГУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси» [Л.М. Чемитова и соавт., 2004; О.В. Кухтик и соавт., 2008].

Статистическая обработка выполнялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.0 для Windows software («StatSoft», США) методами непараметрической статистики с использованием U-теста Mann–Whitney и Kruskal–Wallis в независимых группах. Сравнение качественных характеристик выполняли по

критерию  $\chi^2$ . Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Оценка корреляции ( $r_s$ ) осуществлялась по критерию Spearman. Корреляцию 0,25 и ниже считали слабой, от 0,25 до 0,75 – средней, выше 0,75 – сильной. При отличном от нормального распределения вычислялась медиана (Me) и интерквартильный интервал с представлением результатов в формате Me (P25–P75). Для выявления дополнительных маркеров язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки вычислялась чувствительность (Ч) и специфичность (С). Оценка эффективности выявленных маркеров язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки проводилась на основе анализа ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic). Построение ROC-кривой проводилось с использованием программы Attestat для Windows software.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наши исследования подтверждают сложившуюся точку зрения о роли наследственного фактора в формировании хронических воспалительных и функциональных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей. Так, у нашего контингента пациентов отягощенность наследственного анамнеза по хроническим заболеваниям верхних отделов пищеварительного тракта регистрировалась у каждого второго-третьего ребенка с ХГ, ЯБДПК и ФД, а при ЯБДПК, ассоциированной с *НР*, отягощенность по линии отца встречалась чаще, чем по линии матери (11/35 и 4/35,  $\chi^2=4,16$ ,  $p=0,0415$ ). ХГ протекал с преимущественным поражением антрального отдела желудка (82,0%), реже имело место сочетанное воспаление его антрального отдела и тела (18,0%). У 87,2% детей ХГ был ассоциирован с *НР*. Для ЯБДПК были типичны поверхностные язвенные дефекты диаметром до 6 мм. Среди пациентов с ЯБДПК 85,4% являлись *НР*-позитивными. При ФД инфицирование *НР* встречалось в 52,5% случаев. В современных условиях говорят об изменении морфогенеза и характера течения патологического процесса в зоне желудка и двенадцатиперстной кишки. Наши данные также свидетельствуют о том, что достоверных отличий по большинству характеристик болевого и диспепсического синдрома у пациентов с ХГ, ЯБДПК и ФД не наблюдается. Тем не менее, у детей с ХГ и ЯБДПК боли в животе чаще в сравнении с ФД носили постоянный характер, в то время как при ФД в  $\frac{3}{4}$  случаев они были периодическими, а при инфицировании *НР* интенсивность боли по ВАШ различалась у пациентов с ХГ, ЯБДПК и ФД. Так, Me (P25–P75) интенсивности боли была равной 4,0 (3,0–6,0) баллам у детей с ХГ, ассоциированным с *НР*. Она составила 5,0 (3,0–7,0) баллов у пациентов с ЯБДПК, ассоциированной с *НР*, а у пациентов с ФД, ассоциированной с *НР* – 2,0 (2,0–3,0) балла.

## **Характер свободнорадикальных процессов в тромбоцитах при ХГ и ЯБДПК**

В таблице 1 представлены показатели ПОЛ и состояние АОЗ в тромбоцитах у пациентов с нозологической формой: ФД, ХГ и ЯБДПК. Из всех показателей, характеризующих состояние ПОЛ и АОЗ, достоверные различия выявлены только в отношении активности каталазы. Проведенный корреляционный анализ показал, что у пациентов как с ХГ, так и с ЯБДПК выявлена корреляция между активностью каталазы и концентрацией ДК. Так, у детей с ХГ установлена положительная корреляция средней силы между концентрацией ДК и активностью каталазы ( $r_s=0,459$ ,  $p=0,0003$ ).

Таблица 1. – Показатели ПОЛ и состояние АОЗ в тромбоцитах у пациентов с ФД, ХГ и ЯБДПК, Ме (P25–P75)

Показатель, единицы измерения	Нозологическая форма			Достоверность различий [z (p)]		
	ФД <sup>1</sup> , n=40	ХГ <sup>2</sup> , n=62	ЯБДПК <sup>3</sup> , n=41	z (p <sub>1-2</sub> )	z (p <sub>1-3</sub> )	z (p <sub>2-3</sub> )
ДК, нмоль/10 <sup>9</sup> кл.	1,2 (0,74–1,98)	1,4 (0,6–1,9)	0,9 (0,3–2,1)	0,473 (0,6364)	-1,162 (0,2451)	1,273 (0,2030)
МДА, нмоль/10 <sup>9</sup> кл.	2,7 (2,1–3,4)	3,9 (3,0–4,9)	3,0 (2,6–3,6)	0,993 (0,3207)	1,346 (0,1784)	0,190 (0,8496)
Каталаза, мккат/10 <sup>9</sup> кл.	4,3 (3,0–5,4)	5,8 (3,7–10,4)	1,6 (1,1–2,5)	5,064 (0,00001)	-5,761 (0,0001)	7,046 (0,0001)
СОД, %/мг белка	6,9 (6,1–11,4)	6,8 (5,7–9,3)	7,1 (5,8–9,1)	-1,334 (0,1822)	-0,612 (0,5407)	-0,754 (0,4511)

У пациентов с ЯБДПК выявлена прямая корреляция между концентрацией ДК и активностью каталазы ( $r_s=0,353$ ,  $p=0,0319$ ). Достоверной корреляции указанных показателей у пациентов с ФД не отмечалось (рисунок 1).

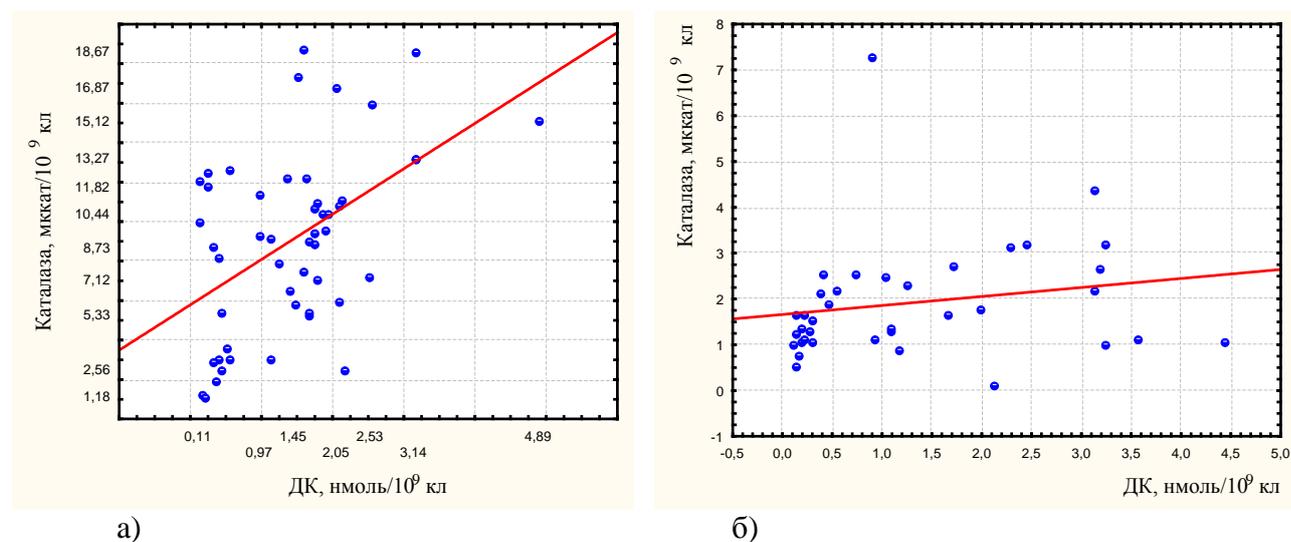
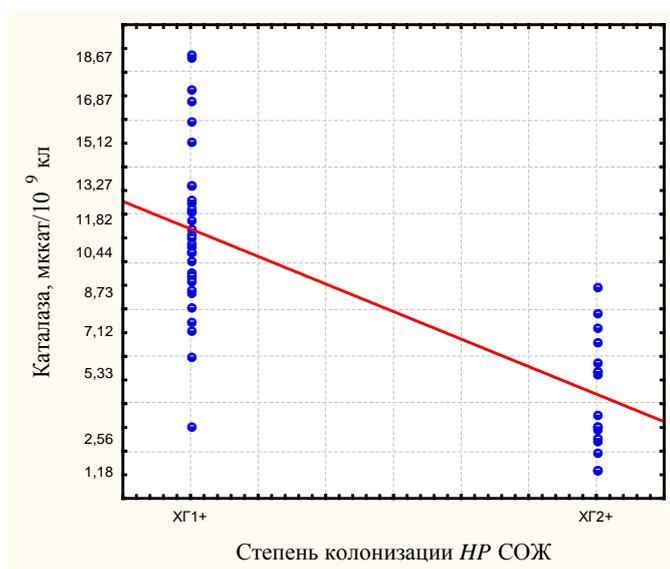


Рисунок 1. – Связь концентрации ДК и активности каталазы в тромбоцитах у пациентов с ХГ (а) и ЯБДПК (б)

По результатам корреляционного анализа показателей системы ПОЛ-АОЗ с характеристиками ХГ по инфицированности *HP* установлена средней силы обратная корреляция степени колонизации *HP* СОЖ и активности каталазы ( $r_s = -0,756$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Связь активности каталазы в тромбоцитах и степени колонизации *HP* СОЖ у пациентов с ХГ**

### ***Активность эластазы при ХГ и ЯБДПК***

Активность эластазы тромбоцитов у детей с ХГ, ЯБДПК и ФД статистически достоверно не отличалась (таблица 2).

Таблица 2. – Активность эластазы тромбоцитов у детей с ФД, ХГ, ЯБДПК, Ме (P25–P75)

Наименование показателя, единицы измерения	Нозологическая форма			Достоверность различий [z (p)]		
	ФД <sup>1</sup> , n=40	ХГ <sup>2</sup> , n=62	ЯБДПК <sup>3</sup> , n=41	z (p <sub>1-2</sub> )	z (p <sub>1-3</sub> )	z (p <sub>2-3</sub> )
Активность эластазы, нмоль/ч×10 <sup>9</sup>	10,0 (6,9–13,4)	10,4 (8,0–12,2)	9,6 (8,3–10,3)	0,506 (0,6131)	0,665 (0,506)	1,171 (0,2418)

### ***Состояние агрегационной активности тромбоцитов при ХГ и ЯБДПК***

При проведении исследования использовали три индуктора: АДФ, адреналин и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, механизм действия которых на тромбоциты отличается. При сравнительном анализе с использованием критерия Краскела–Уоллиса и Манна–Уитни установлено, что воздействие АДФ в концентрации 5,0 мкмоль/л и 10,0 мкмоль/л и адреналина в концентрации 2,5 мкмоль/л и 5,0 мкмоль/л не выявили статистически значимой разницы в активации тромбоцитов между обследованными группами детей (таблица 3).

Таблица 3. – Параметры АДФ-, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной активности тромбоцитов у детей ФД, ХГ, ЯБДПК, Ме (P25–P75)

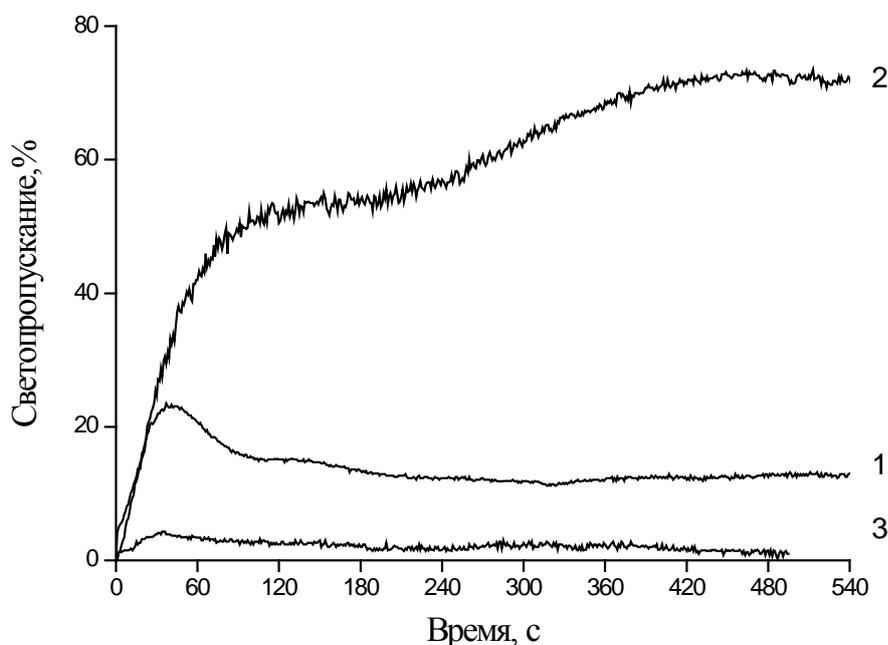
Индуктор	Параметры	Нозологическая форма			Достоверность различий [z (p)]		
		ФД <sup>1</sup> , n=40	ХГ <sup>2</sup> , n=62	ЯБДПК <sup>3</sup> , n=41	z (p <sub>1-2</sub> )	z (p <sub>1-3</sub> )	z (p <sub>2-3</sub> )
[АДФ], 2,5 мкмоль/л	T, %	27,1 (16,6–37,2)	17,0 (10,2–33,0)	14,2 (8,6–24,6)	-2,031 (0,042)	-3,608 (0,003)	1,280 (0,200)
	V, %/мин	41,5 (22,7–55,7)	29,0 (13,8–37,0)	23,6 (12,8–34,8)	-2,746 (0,006)	-3,646 (0,003)	1,222 (0,222)
[H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ], 5,0 ммоль/л	T, %	30,5 (23,6–38,8)	31,9 (22,2–39,8)	32,2 (22,4–43,6)	-0,473 (0,636)	0,110 (0,912)	-0,831 (0,406)
	V, %/мин	41,3 (21,2–56,2)	49,2 (33,8–59,6)	47,0 (40,1–58,6)	2,054 (0,040)	2,069 (0,039)	-0,257 (0,797)
	Td, %	83,7 (75,4–91,2)	60,8 (51,8–81,0)	75,5 (59,8–81,1)	-4,285 (0,002)	-3,252 (0,001)	-1,063 (0,288)
	Vd, %/мин	22,8 (20,7–29,8)	22,1 (18,8–30,6)	23,7 (22,3–31,3)	-0,494 (0,621)	1,275 (0,203)	-1,440 (0,150)

Статистически значимое отличие тромбоцитарной активности отмечалось при действии АДФ в концентрации 2,5 мкмоль/л и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в концентрации 5,0 ммоль/л. Между группами пациентов с ХГ и ФД, с ЯБДПК и ФД выявлены статистические различия в агрегационной активности тромбоцитов по степени агрегации T и скорости агрегации V при действии в качестве индуктора АДФ в концентрации 2,5 мкмоль/л.

По данным сравнительного анализа 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у пациентов с ХГ и ФД установлены статистические различия по степени агрегации T (p=0,042) и скорости агрегации V (p=0,006). У пациентов с ЯБДПК также наблюдались различия с ФД по степени агрегации T (p=0,0003) и скорости агрегации V (p=0,0003). У детей с ХГ при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов корреляционный анализ выявил прямую корреляцию между степенью колонизации *HP* СОЖ и показателями агрегационной активности тромбоцитов: для степени агрегации T ( $r_s=0,327$ , p=0,017), для скорости агрегации V ( $r_s=0,318$ , p=0,020). При сравнительном анализе агрегационной активности тромбоцитов у детей с ХГ и ЯБДПК обращает на себя внимание большой разброс значений характеризующих ее параметров (данные таблицы 3). Это послужило поводом для оценки индивидуальных агрегатограмм пациентов с целью выявления частоты их встречаемости. На рисунке 3 приведены основные типы агрегационных кривых при ХГ, ЯБДПК и ФД.

Анализ индивидуальных агрегатограмм обследованных пациентов выявил, что при ЯБДПК агрегационная активность тромбоцитов в виде обратимой агрегации отмечена только у одного пациента. Следует отметить, что агрегато-

грамма 1 (обратимая агрегация) намного чаще встречается у детей с ХГ и ФД по сравнению с ЯБДПК (у 52,5% и 2,4%, соответственно;  $\chi^2=0,078$ ,  $p=0,004$ ;  $\chi^2=0,1084$ ,  $p=0,0033$ , соответственно). Агрегатограмма 2 (необратимая агрегация с выраженной второй волной) и агрегатограмма 3 (полное угнетение агрегации) встречаются одинаково часто у детей с ХГ и ФД. При этом у детей с *НР*-ассоциированной ЯБДПК у 40,0% наблюдалось полное угнетение агрегации (агрегатограмма 3).



1 – обратимая агрегация, 2 – необратимая агрегация с выраженной второй волной, 3 – полное угнетение агрегации

**Рисунок 3. – Основные типы агрегационных кривых при ХГ, ЯБДПК и ФД, характеризующих активность тромбоцитов, инициированную 2,5 мкмоль/л АДФ**

Анализ изменения параметров агрегационной и дезагрегационной активностей у пациентов с ЯБДПК при рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки провели с использованием критерия Краскела–Уоллиса (H). Установлено, что H высокозначим для степени дезагрегации Td тромбоцитов (H=11,310,  $p=0,004$ ). У пациентов с рубцовой деформацией луковицы двенадцатиперстной кишки отмечено снижение степени дезагрегации Td тромбоцитов по сравнению с аналогичным показателем в группе с ФД (71,22 (62,20–80,10)% и 83,65 (75,40–91,20)%,  $p=0,0008$ ). Следовательно, по мере прогрессирования деструктивных процессов в двенадцатиперстной кишке у детей происходит достоверное снижение степени дезагрегации Td тромбоцитов на фоне неизменных показателей степени агрегации T, скорости агрегации V и скорости дезагрегации Vd тромбоцитов.

**Связь между показателями ПОЛ-АОЗ в тромбоцитах  
и агрегационно-деагрегационной активностью тромбоцитов  
у детей при ХГ и ЯБДПК**

У детей с ЯБДПК как с рубцовой деформацией луковицы двенадцатиперстной кишки, так и без нее, обнаружена обратная корреляция между скоростью дезагрегации  $V_d$  5,0 ммоль/л  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации тромбоцитов и уровнем ДК ( $r_s = -0,3765$ ,  $p = 0,024$ ).

**Агрегационная активность тромбоцитов как маркер язвенного поражения  
слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки**

Для нужд клинической практики разработаны и применяются опосредованные (неэндоскопические) методы оценки структуры и функции СОЖ. Нами определена возможность применения характеристик агрегационной активности тромбоцитов как маркера язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

На первом этапе при определении агрегационной активности тромбоцитов установили, что для ее характеристики по степени агрегации и дезагрегации информативной является конечная концентрация АДФ, равная 2,5 мкмоль/л, а для  $H_2O_2$  – 5,0 ммоль/л. Степень агрегации  $T\%$ , степень дезагрегации  $T_d\%$  отобрали в качестве критериев для определения возможного прогноза язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Значения  $\chi$ ,  $S$  и эффективности ( $\Xi$ ) для степени агрегации  $T\%$  (АДФ, 2,5 мкмоль/л) и степени дезагрегации  $T_d\%$  ( $H_2O_2$ , 5,0 ммоль/л) превысили 70%, что указывает на высокую вероятность их изменения под влиянием язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Прогностическая ценность положительного результата с вероятностью свыше 13% для степени агрегации и 39% для степени дезагрегации 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации тромбоцитов свидетельствует о вероятности наличия (развития) ЯБДПК у детей с инфекцией *HP*, что позволяет использовать вышеуказанные показатели в качестве дополнительных маркеров язвенного поражения слизистой. При этом высокая прогностическая ценность отрицательного результата исследованных показателей не может исключить наличие ЯБДПК при получении у пациента отрицательного результата данных исследований (таблица 4).

У детей с ЯБДПК, ассоциированной с *HP* ( $n=35$ ), пороговое значение степени агрегации тромбоцитов  $T$  при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации составило 37,3% ( $\chi=94,3\%$  и  $S=68,4\%$ ,  $p=0,001$ ).

Количество детей с ЯБДПК, ассоциированной с *HP*, со значением степени агрегации тромбоцитов  $T$  ниже порогового значения, составило 32 человека (с использованием критерия  $\chi^2$ ). При этом количество детей с ФД, у которых значение степени агрегации тромбоцитов  $T$  превышало пороговое значение, составило 22 человека.

Таблица 4. – Характеристики диагностической надежности дополнительных критериев язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у детей на основе параметров агрегационной активности тромбоцитов крови

Показатель	Критерии						
	Ч, %	С, %	Э, %	ПЦПР	ПЦОР	AUC	p
ЯБДПК с <i>HP</i> , степень агрегации Т, % [АДФ], 2,5 мкмоль/л	94,3	68,4	81,4	13,3	84,6	0,88	0,001
ЯБДПК с <i>HP</i> , степень дезагрегации Тd, % [H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ], 5,0 ммоль/л	70,0	77,8	73,9	39,1	84	0,77	0,007

*Примечание* – Ч – чувствительность, С – специфичность, Э – эффективность, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, AUC – площадь ROC-кривой.

У детей с ЯБДПК, ассоциированной с *HP* (n=35), пороговое значение степени дезагрегации тромбоцитов Тd при 5,0 ммоль/л H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной агрегации составило 81,1% (Ч=70,0% и С=77,8%, p=0,007).

Учитывая высокую чувствительность и специфичность, значение степени агрегации Т при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже 37,3%, а также значение степени дезагрегации Тd при 5,0 ммоль/л H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной агрегации тромбоцитов ниже 81,1% рекомендуется использовать в качестве дополнительных маркеров язвенного поражения слизистой двенадцатиперстной кишки.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

В результате проведенного исследования получены данные, позволяющие сформировать следующие выводы:

1. При обострении ХГ и ЯБДПК в сравнении с ФД у детей содержание ДК и активность каталазы в тромбоцитах различаются в зависимости от нозологической формы заболевания, наличия и степени колонизации *HP* СОЖ, а при увеличении степени колонизации *HP* СОЖ при ХГ наблюдается усиление дисбаланса системы ПОЛ-АОЗ [1, 3, 19, 22].

При обострении ХГ, неассоциированного с *HP*, уровень ДК в тромбоцитах крови достоверно выше в сравнении с ФД без *HP* (1,67 (0,98–2,45) нмоль/10<sup>9</sup> кл. и 0,99 (0,30–1,22) нмоль/10<sup>9</sup> кл., p=0,0402). Содержание ДК в тромбоцитах при нарастании степени колонизации *HP* СОЖ (2+ и более) у детей с ХГ становится ниже в сравнении с пациентами с ФД с *HP* (0,56 (0,40–1,67) нмоль/10<sup>9</sup> кл. и 1,56 (1,21–2,18) нмоль/10<sup>9</sup> кл., p=0,0142) [11].

Активность каталазы в тромбоцитах у детей при обострении ХГ без *HP* выше по отношению к пациентам с ФД как с *HP*, так и без него (10,62 (6,01–15,80), 4,32 (2,94–5,39) и 4,12 (3,11–5,25) мккат/10<sup>9</sup> кл., p<0,01). При слабой

степени колонизации *HP* (1+) СОЖ при ХГ активность каталазы в тромбоцитах выше в сравнении с ФД как у инфицированных, так и неинфицированных пациентов (11,01 (9,27–12,67), 4,32 (2,94–5,39) и 4,12 (3,11–5,25) мккат/10<sup>9</sup> кл.,  $p < 0,001$ ). В то же время при нарастании степени колонизации *HP* СОЖ при ХГ (2+ и более) активность каталазы в тромбоцитах снижается, и ее уровень не отличается в сравнении с ФД как у инфицированных, так и неинфицированных пациентов (3,55 (2,56–5,78), 4,32 (2,94–5,39) и 4,12 (3,11–5,25) мккат/10<sup>9</sup> кл.,  $p > 0,05$ ). У детей в обострении ХГ выявлена обратная корреляция ( $r_s = -0,756$ ,  $p < 0,001$ ) степени колонизации *HP* СОЖ и активности каталазы [3, 5, 8]. При обострении ЯБДПК с наличием рубцовой деформации луковицы двенадцатиперстной кишки активность каталазы ниже в сравнении с ФД (1,59 (1,08–2,27) и 4,25 (3,03–5,35) мккат/10<sup>9</sup> кл. соответственно,  $p = 0,00001$ ) [6, 22].

2. При обострении ХГ и ЯБДПК в сравнении с ФД активность эластазы тромбоцитов в крови не отличается и не зависит от степени колонизации *HP* СОЖ ( $N = 5,201$ ,  $p = 0,0672$ ) [2, 4].

3. В период обострения ХГ и ЯБДПК в сравнении с ФД ответ тромбоцитов периферической крови на разные индукторы агрегации (адреналин, АДФ,  $H_2O_2$ ) отличается, а при ХГ в ответ на индукцию АДФ различия в зависимости от степени колонизации *HP* СОЖ. У детей с обострением ХГ в сравнении с ФД снижена степень  $T$  и скорость  $V$  2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов:  $T$  (17,0 (10,20–33,0)% и 27,05 (16,60–37,20)%,  $p = 0,042$ );  $V$  (29,0 (13,80–37,0)%/мин и 41,50 (22,70–55,70)%/мин,  $p = 0,006$ ). Повышена скорость агрегации  $V$  (49,20 (33,80–59,60)%/мин и 41,30 (21,20–56,20)%/мин,  $p = 0,040$ ) и снижена степень дезагрегации  $T_d$  (51,81–81,0)%, 83,65 (75,40–91,20)%,  $p = 0,0002$ ) при 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации, а степень агрегации  $T$  при средней и высокой степени колонизации *HP* СОЖ (2+ и более) при ХГ выше в сравнении со слабой степенью колонизации (1+) (34,10 (22,90–39,80)% и 27,10 (19,80–37,80)%,  $p = 0,0223$ ). Скорость 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации  $V$  тромбоцитов также выше при средней и высокой степени колонизации *HP* СОЖ в сравнении со слабой степенью колонизации (1+) (41,60 (26,60–51,80)%/мин и 27,50 (11,30–34,20)%/мин,  $p = 0,0025$ ) [3, 5, 6–18, 20, 21].

При обострении ЯБДПК в сравнении с ФД снижена степень  $T$  и скорость  $V$  2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов:  $T$  (14,20 (8,60–24,60)% и 27,05 (16,60–37,20)%,  $p = 0,0003$ ),  $V$  (23,60 (12,80–34,80)%/мин и 41,50 (22,70–55,70)%/мин,  $p = 0,0003$ ). При этом реже у пациентов с ЯБДПК в сравнении с ХГ и ФД встречается обратимая агрегация ( $\chi^2_{\text{ЯБДПК-ХГ}} = 0,078$ ,  $p = 0,004$ );  $\chi^2_{\text{ЯБДПК-ФД}} = 0,1084$ ,  $p = 0,0033$ ). При индукции 5,0 мкмоль/л адреналином при ЯБДПК в сравнении с ХГ повышена скорость агрегации  $V$  (33,80 (26,60–36,60)%/мин и 22,10 (13,60–34,0)%/мин,  $p = 0,0027$ ). При этом чаще встречается

однофазная необратимая агрегация тромбоцитов (90,2% и 66,1% случаев,  $\chi^2=7,810$ ,  $p=0,0052$ ). При индукции агрегации 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$  у пациентов с обострением ЯБДПК в сравнении с ФД повышена скорость агрегации  $V$  (47,0 (40,10–58,60)%/мин и 41,30 (21,20–56,20)%/мин соответственно,  $p=0,039$ ), при одновременном снижении степени дезагрегации  $Td$  (75,50 (59,57–81,10)% и 83,65 (75,40–91,20)%,  $p=0,0011$ ), а обострение ЯБДПК с рубцовой деформацией луковицы двенадцатиперстной кишки в сравнении с ФД сопровождается снижением степени дезагрегации  $Td$  (71,22 (62,20–80,10)%,  $p=0,0008$ ) [3, 5–9, 11, 12, 14].

4. У детей с обострением ЯБДПК параметры 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов коррелируют с концентрацией в них ДК: для степени агрегации  $T$  ( $r_s = -0,571$ ,  $p=0,0002$ ), для скорости агрегации  $V$  ( $r_s = -0,607$ ,  $p=0,007$ ) [1, 3, 6, 22].

5. Степень агрегации  $T$  при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (пороговое значение 37,3%) и степень дезагрегации  $Td$  при 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации (пороговое значение 81,1%) у детей с болями и чувством «дискомфорта» в эпигастрии могут быть дополнительными маркерами язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [7, 14].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Клиническая картина заболеваний не позволяет дифференцировать ХГ, ЯБДПК и ФД, а выявление степени агрегации тромбоцитов  $T$  при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации ниже 37,3% и степени дезагрегации  $Td$  при 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации тромбоцитов ниже 81,1% у детей с болями и чувством «дискомфорта» в эпигастрии рекомендуется в качестве дополнительного критерия язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и дополнительным обоснованием для выполнения эндоскопии [7, 14].

2. Для оценки функционального состояния тромбоцитов у детей с заболеванием верхних отделов пищеварительного тракта необходимо выполнять комплекс тестов с различными индукторами агрегации: 2,5 мкмоль/л АДФ; 5,0 мкмоль/л адреналин; 5,0 ммоль/л  $H_2O_2$  [14, 23].

3. Для определения активности эластазы в тромбоцитах крови рекомендуется метод, разработанный автором совместно с сотрудниками лаборатории прикладной биохимии ГУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», основанный на применении субстрата  $Woc-Glu(OBu)-Pro-Nva-pNA$  [2, 4].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. Состояние перекисного окисления липидов и агрегационная активность тромбоцитов у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, О.Д. Бичан, С.В. Ткачев // Медицинская панорама. – 2008. – № 5. – С. 34–37.

2. Эластаза тромбоцитов у детей при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и её роль в изменении функционального состояния тромбоцитов / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, О.Д. Бичан, Д.А. Макаревич, В.А. Голубович // Медицинская панорама. – 2008. – № 12. – С. 55–58.

3. Кухтик, О.В. Взаимовлияние метаболической и функциональной активности тромбоцитов при *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваниях у детей / О.В. Кухтик // Охрана материнства и детства. – 2011. – № 2. – С. 32–37.

4. Кухтик, О.В. Активность лейкоцитарной эластазы в плазме крови у детей с хроническим гастритом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / О.В. Кухтик // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – № 4. – С. 73–78.

5. Кухтик, О.В. Особенности агрегационной активности тромбоцитов у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированным хроническим гастритом и дуоденальной язвой / О.В. Кухтик // Медицинские новости. – 2013. – № 8. – С. 63–66.

6. Кухтик, О.В. Сравнительная характеристика клинического течения хронического гастродуоденита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и функциональной диспепсии у детей в современных условиях / О.В. Кухтик, В.Ф. Жерносек // Педиатрия. Восточная Европа – 2014. – № 3. – С. 31–39.

7. Кухтик, О.В. Сопряженность степени колонизации *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка с показателями агрегационной активностью тромбоцитов у детей с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / О.В. Кухтик, В.Ф. Жерносек // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. – № 3. – С. 79–89.

### Статьи в научных сборниках

8. Исследование заболеваний верхнего отдела пищеварительного тракта у детей и подход к ранней диагностике и профилактике / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, В.Ф. Жерносек, С.Н. Ежелева // Здоровье и окружающая среда: сб. науч. тр. / редкол.: С.М. Соколов (гл. ред.). – Минск, 2007. – Вып. 10. – С. 101–104.

9. Кухтик, О.В. Состояние системы гемостаза у детей с хроническими заболеваниями верхнего отдела пищеварительного тракта / О.В. Кухтик, О.Д. Бичан // Молодежь в науке – 2007: прилож. к журн. «Весці Нац. акад.

наук Беларусі» / редкол.: И.Д. Волотовский (гл. ред.) [и др.]. – Минск, 2008. – Ч. 1. – С. 385–388.

10. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов и агрегационная активность тромбоцитов у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / О.Д. Бичан, О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, С.В. Ткачев, Е.Л. Лойко // Молекулярные, мембранные и клеточные основы функционирования биосистем: сб. стат. / редкол.: И.Д. Волотовский (отв. ред.) [и др.]. – Минск, 2008. – Ч. 2. – С. 26–28.

11. Кухтик, О.В. Функциональная активность тромбоцитов при *H. pylori*-ассоциированных заболеваний у детей / О.В. Кухтик // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. / редкол.: К.У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2011. – Вып. 4. – С. 253–258.

### **Материалы конференций**

12. Кухтик, О.В. Использование параметров функционального состояния тромбоцитов для раннего прогнозирования предъязвенного состояния верхнего отдела пищеварительного тракта у детей / О.В. Кухтик // Наши сердца детям: материалы IX съезда педиатров Респ. Беларусь, Минск, 17–18 ноября 2011 г. / редкол.: В.И. Жарко [и др.]. – Минск, 2011. – С. 168–170.

13. Кухтик, О.В. Особенности  $H_2O_2$ -индуцированной агрегации и дезагрегации тромбоцитов у детей с хроническим гастритом при различной степени колонизации *H. pylori* слизистой оболочки желудка / О.В. Кухтик // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: материалы 8-го съезда гематологов и трансфузиологов Респ. Беларусь, посвящ. 80-летию ГУ Респ. науч.-практ. центр трансфузиологии и мед. биотехнологий, Минск, 24–25 мая 2012 г. / редкол.: Г.Я. Хулуп [и др.]. – Минск, 2012. – С. 419–422.

14. Кухтик, О.В. Агрегационная активность тромбоцитов у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / О.В. Кухтик // Минский консилиум 2014: сб. материалов респ. науч. конф., Минск, 10–11 июня 2014 г. / редкол.: Ю.Е. Демидчик [и др.]. – Минск, 2014. – С. 139–143.

### **Тезисы докладов**

15. Кухтик, О.В. Влияние экологических факторов на течение хронических воспалительных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, В.Ф. Жерносек // Сахаровские чтения 2007 года: материалы 7-й междунар. науч. конф., посвящ. 15-летию МГЭУ им. А.Д. Сахарова, Минск, 17–18 мая 2007 г. / редкол.: С.П. Кундас [и др.]. – Минск, 2007. – С. 60.

16. Кухтик, О.В. Влияние продуктов перекисного окисления липидов на агрегацию тромбоцитов у детей и подростков с хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, В.Ф. Жерносек // Молекулярная медицина и биохимическая фармакология: материалы Респ. науч. конф., Гродно, 28–29 июня 2007 г. / редкол.: П.С. Пронько [и др.]. – Гродно, 2007. – С. 304–306.

17. Влияние процессов свободнорадикального окисления липидов на агрегацию тромбоцитов у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим гастродуоденитом / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, В.Ф. Жерносек, О.Д. Бичан // Активные формы кислорода, оксида азота, антиоксиданты и здоровье человека: материалы 5-й национ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Смоленск, 18–22 сент. 2007 г. / ФГУ «Смоленский ЦНТИ». – Смоленск, 2007. – С. 235–236.

18. Кухтик, О.В. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированная агрегация тромбоцитов у детей с хроническими воспалительными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки / О.В. Кухтик, О.Д. Бичан // Санкт-Петербургские научные чтения – 2007: материалы II междунар. мол. мед. конгр., посвящ. 110-летию СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, СПб, 5–7 дек. 2007 г. / редкол.: В.И. Амосов [и др.]. – СПб, 2007. – С. 16.

19. Состояние перекисного гомеостаза у детей с хроническим гастродуоденитом / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, В.Ф. Жерносек, О.Д. Бичан, С.В. Ткачев // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы юбилейного XV междунар. конгр. дет. гастроэнтер. России и стран СНГ, Москва, 18–20 марта 2008 г. / редкол.: Ю.Г. Мухина [и др.]. – Москва, 2008. – С. 161–162.

20. Кухтик, О.В. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, проживающих в экологически неблагоприятных районах Минской области до и после базисной терапии / О.В. Кухтик, С.Б. Бокуть, О.Д. Бичан // Сахаровские чтения 2008 года: материалы 8-й междунар. науч. конф., посвящ. 16-летию МГЭУ им. А.Д. Сахарова, Минск, 22–23 мая 2008 г. / редкол.: С.П. Кундас [и др.]. – Минск, 2008. – С. 72.

21. Kukhtsik, V. Platelet aggregation activity in children with *Helicobacter pylori* related duodenal ulcer [Электронный ресурс]: 6-th Europaediatrics, 5–8 June, 2013, Glasgow, UK / V. Kukhtsik. – Электрон. текстовые дан. – Glasgow, 2013 – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

22. Кухтик, О.В. Взаимосвязь агрегационно-деагрегационной активности тромбоцитов и показателей перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты у детей с *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки [Электронный ресурс]: VI Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья, развития и питания» /

О.В. Кухтик, В.Ф. Жерносек. – Электрон. текстовые дан. – Минск., 2014 – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

### **Патенты**

23. Патент Республики Беларусь на изобретение: «Способ диагностики хронического гастродуоденита или язвенной болезни у ребенка»: пат. 11055 Республика Беларусь: МПК G 01 N 33/48 / О.В. Кухтик, О.Д. Бичан, С.Б. Бокуть, В.Ф. Жерносек; заявитель и патентообладатель Междунар. гос. экол. ун-т. – № а 20070689; заявл. 06.06.07; опубл. 30.08.08, Бюл. № 4. – 4 с.: ил.

## РЭЗІЮМЭ

**Кухцік Вольга Уладзіміраўна**

**Хранічны гастрыт і язвая хвароба дванаццаціперсай кішкі ў дзяцей:  
перакіснае акісленне ліпідаў, антыаксідантная абарона  
і агрэгатыўная актыўнасць трамбацытаў**

**Ключавыя словы:** хранічны гастрыт (ХГ), язвая хвароба дванаццаціперсай кішкі (ЯХДПК), дзеці, перакіснае акісленне ліпідаў (ПАЛ), антыаксідантная абарона (ААА), агрэгатыўная актыўнасць трамбацытаў.

**Аб'ект даследавання:** дзеці школьнага ўзросту (9–17 гадоў) з *НР*-асацыяванымі захворваннямі верхніх аддзелаў стрававальнага тракта.

**Прадмет даследавання:** вынікі анамнестычнага, клінічнага, інструментальнага, лабараторнага (плазма і трамбацыты крыві пацыентаў) абследавання дзяцей з ХГ, ЯХДПК і функцыянальнай дыспепсіяй (ФД), паказчыкі агрэгатыўнай актыўнасці, ПАЛ і ААА трамбацытаў і плазмы крыві.

**Мэта даследавання:** на аснове супастаўлення характарыстык агрэгатыўнай актыўнасці трамбацытаў, стану ў іх прадуктаў ПАЛ і ААА пры абвастрэнні *НР*-асацыяваных захворванняў верхніх аддзелаў стрававальнага тракта распрацаваць дадатковыя крытэрыі язвавага пашкоджання слізістай абалонкі дванаццаціперсай кішкі.

**Метады даследавання:** біяхімічныя, клінічныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** у дзяцей з ХГ агрэгатыўная актыўнасць трамбацытаў, індукаваных АДФ у канцэнтрацыі 2,5 мкмоль/л, спалучана са ступенню каланізацыі *НР* слізістай абалонкі страўніка (САС). Пры ХГ і ЯХДПК у адрозненні ад ФД у трамбацытах крыві назіраецца кампенсаторная рэакцыя ферментатыўнага зв'язна ААА, а з павелічэннем ступені каланізацыі *НР* САС пры ХГ назіраецца ўзмацненне дысбалансу сістэмы ПАЛ-ААА. Устаноўлена, што ступень агрэгатыі Т пры 2,5 мкмоль/л АДФ-індукаванай агрэгатыі трамбацытаў, а таксама ступень дэагрэгатыі Td пры 5,0 ммоль/л H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-індукаванай агрэгатыі трамбацытаў у дзяцей рэкамендуецца выкарыстоўваць у якасці дадатковых маркераў язвавага пашкоджання слізістай абалонкі дванаццаціперсай кішкі.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** даныя могуць быць выкарастаны ў рабоце педыятрычных аддзяленняў стацыянараў, клініка-дыягнастычнай лабараторыі стацыянараў і паліклінік пры абследаванні пацыентаў з функцыянальнай дыспепсіяй.

**Галіна прымянення:** педыятрыя, гастрэнтэралогія, біяхімія.

## РЕЗЮМЕ

**Кухтик Ольга Владимировна**

**Хронический гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и агрегационная активность тромбоцитов**

**Ключевые слова:** хронический гастрит (ХГ), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДПК), дети, перекисное окисление липидов (ПОЛ), антиоксидантная защита (АОЗ), агрегационная активность тромбоцитов.

**Объект исследования:** дети школьного возраста (9–17 лет) с *НР*-ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта.

**Предмет исследования:** результаты анамнестического, клинического, инструментального, лабораторного (плазма и тромбоциты крови пациентов) обследования детей с ХГ, ЯБДПК и функциональной диспепсией (ФД), показатели агрегационной активности, ПОЛ и АОЗ тромбоцитов и плазмы крови.

**Цель исследования:** на основе сопоставления характеристик агрегационной активности тромбоцитов, состояния в них продуктов ПОЛ и АОЗ при обострении *НР*-ассоциированных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта разработать дополнительные критерии язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

**Методы исследования:** биохимические, клинические, статистические.

**Полученные результаты и их новизна:** у детей с ХГ агрегационная активность тромбоцитов, индуцированных АДФ в концентрации 2,5 мкмоль/л, сопряжена со степенью колонизации *НР* слизистой оболочки желудка (СОЖ). При ХГ и ЯБДПК в отличие от ФД в тромбоцитах крови наблюдается компенсаторная реакция ферментативного звена АОЗ, а с увеличением степени колонизации *НР* СОЖ при ХГ наблюдается усиление дисбаланса системы ПОЛ-АОЗ. Установлено, что степень агрегации Т при 2,5 мкмоль/л АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, а также степень дезагрегации Тd при 5,0 ммоль/л H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-индуцированной агрегации тромбоцитов у детей рекомендуется использовать в качестве дополнительных маркеров язвенного поражения слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

**Рекомендации по использованию:** данные могут быть использованы в работе педиатрических отделений стационаров, клинико-диагностической лаборатории стационаров и поликлиник при обследовании пациентов с функциональной диспепсией.

**Область применения:** педиатрия, гастроэнтерология, биохимия.

## SUMMARY

**Kukhtik Olga**

### **Chronic gastritis and duodenal ulcer in children: lipid peroxidation, antioxidant protection and platelet aggregation**

**Key words:** chronic gastritis, duodenal ulcer, children, lipid peroxidation, platelet aggregation.

**Object of the investigation:** school-age children (9–17 years) with *HP*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract.

**Subject of the investigation:** results of history records, clinical, instrumental and laboratory examination (plasma and patient's blood platelets) with chronic gastritis, duodenal ulcer and functional dyspepsia, performance aggregation activity, lipid peroxidation and antioxidant protection of platelets and blood plasma.

**Purpose:** by comparing the characteristics of platelet aggregation, oxidation states in their metabolic products and antioxidant system in children during exacerbation of *HP*-associated diseases of the upper gastrointestinal tract to develop additional criteria of ulceration of the mucous membrane of the duodenum.

**Methods of the investigation:** biochemical, clinical and statistical.

**Results obtained and their novelty:** platelet aggregation induced by ADP in 2.5  $\mu\text{mol/l}$  concentration in children with chronic gastritis, interfaced with *HP* degree colonization of the gastric mucosa. At chronic gastritis and duodenal ulcer unlike functional dyspepsia in blood platelets observed compensatory reaction of enzymatic chain EPA and with increasing degree of *HP* colonization coolant in chronic gastritis has been increasing imbalance of lipid peroxidation-antioxidant system. The degree of aggregation induced by ADP 2.5  $\mu\text{mol/l}$  and the degree of disaggregation induced by  $\text{H}_2\text{O}_2$  5.0  $\text{mmol/l}$  in children can be used as additional markers of duodenal mucosa ulceration.

**Recommendations for using:** data can be used in the pediatric, clinical diagnostic laboratory in patients with functional dyspepsia.

**Field of application:** pediatrics, gastroenterology, biochemistry.

Подписано в печать 24.06.15. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,38. Тираж 60 экз. Заказ 411.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.