

Изменение уровней АКТГ и кортизола в зависимости от срока службы

Анализируемые показатели	Группа обследованных					
	Здоровые в/с			СНДСТ без ГЭРБ		
	1 мес	3 мес	6 мес	1 мес	3 мес	6 мес.
АКТГ (нг/мл)	20±2,8	18±1,9	17±2,1	21±1,9	16±3,1	18±2,7
Кортизол (нмоль/мл)	980±11	531±19	584±26	1014±14*	976±21*	1024±13*

Примечание: * – достоверность различий с группой контроля ($p < 0,05$)

Таблица 2

Особенности вегетативного статуса военнослужащих при наличии синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Показатели ВНС	Здоровые	Военнослужащие с СНДСТ
-активность парасимпатического отдела, %	12,6±1,2	16,1±0,9
-активность симпатического отдела, %	18,4±1,2	25,1±3,1*
-глазосердечный рефлекс, Ед	3,3±1,5	3,6±2,3
-синокардиальный рефлекс, Ед	2,9±1,1	4,6±1,0*
-соляренный рефлекс, Ед	4,0±1,3	4,1±0,6
-среднее ортостатическое ускорение, Ед	12, 4±2,3	14,4±2,2
- ортостатический индекс лабильности, Ед	2,2±0,8	4,2±0,4*
- клиностатическое замедление, Ед	2,3±0,5	2,5±0,4
- ортоклиностатическая разница, Ед	4,2±0,5	3,9±0,6
-клиностатический индекс лабильности, Ед	3,6±0,8	5,3±1,1*

Примечание: * – достоверность различий ($p < 0,05$) с группой здоровых

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Болезни пищевода / Под ред. В.Т. Ивашкина, А.С. Труханова. – М.: Триада-Х, 2000. – 179с.
2. Взаимосвязь гастроэзофагеального рефлюкса и признаков дисплазии соединительной ткани: Пособие для врачей / Под ред. С.Ф. Гнусаева, Ю.С. Апенченко, И.И. Иванова, Д.Н. Розова. – М., 2004. – 36с.
3. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика / Под ред. А.М. Вейна. – М.: Мед.информ. агентство, 1998. – 752 с.
4. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 599 с.
5. Земцовский, Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Аналитический обзор / Э.В. Земцовский. – СПб.: Изд-во «Ольга», 2007. – 80с.
6. Киричук, В.Ф. Военно-профессиональная подготовка:

ка: системный подход и адаптация / В.Ф. Киричук, Н.Г. Коршевер. – Саратов: Изд-во СГМУ, 1997. – 303 с.

7. Меерсон, Ф.З. Адаптационная медицина: Механизмы и защитные эффекты адаптации / Ф.З. Меерсон. – М.: СП Интер. Союз, 1993. – 331с.

8. Пособие для врачей. Диагностика и лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. – М.: Минздрав РФ, 2003. – 30с.

9. Функциональные и психосоматические расстройства желудочно-кишечного тракта / Под ред. В.И. Симаненкова, В.Б. Гриневича, И.В. Потапова. – СПб., 1999. – 164с.

10. Bardhan, K.D. Reflux rising! An essay on witnessing a disease in evolution / K.D. Bardhan, C. Royston, A.K. Nayyar // Dis. Liver Dis. – 2006. – Vol. 38. – № 3. – P. 163-168.

11. Fass, R. Epidemiology and pathophysiology of symptomatic gastroesophageal reflux disease / R. Fass // Am.J. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 98. – №3, Suppl. – P.S2-7.

УДК 616-006-073.584-079.4

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДКА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ СЫВОРОТКИ КРОВИ

С. В. Насонов – ООО «Медицинская диагностика», начальник вычислительного центра, г. Нижний Новгород; **А. А. Игнатьев** – ООО «Медицинская диагностика», заместитель директора по научным вопросам, кандидат медицинских наук, г. Нижний Новгород; **О. П. Алексеева** – гастроэнтерологический центр Приволжского федерального округа РФ, директор, профессор, доктор медицинских наук, г. Нижний Новгород. E-mail: sn_nn@mail.ru

Обследованы 62 больных с эндоскопически и морфологически верифицированным диагнозом хронического гастрита, 89 больных с морфологически верифицированным диагнозом рака желудка и 43 здоровых лица в возрасте от 23 до 54 лет. Изучена возможность использования высокоэффективной жидкостной хроматографии сыворотки крови для диагностики и дифференциальной диагностики хронического гастрита и рака желудка. Высушенный экстракт сыворотки крови подвергался исследованию на хроматографе «Миличром А-02» (ЗАО «Эконова», Новоси-

бирск). Обработка хроматограмм производилась при помощи многомерного кластерного анализа с формированием трехмерного образа патологического состояния, достоверно отличающегося от образа здорового человека. Чувствительность диагностики хронического гастрита и рака желудка составила 92% и 96% соответственно.

Ключевые слова: хронический гастрит, рак желудка, сыворотка крови, жидкостная хроматография.

POTENTIALITIES OF DIAGNOSTICS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF STOMACH DISEASES BY MEANS OF USAGE OF HIGH-PERFORMANCE BLOOD SERUM LIQUID CHROMATOGRAPHY

S.V. Nasonov – Nizhniy Novgorod «Medical Diagnostics», Chief of Computing Centre; **A.A. Ignatyev** – Nizhniy Novgorod «Medical Diagnostics», Deputy Director for Scientific Work, Candidate of Medical Science; **O.P. Alexeeva** – Nizhniy Novgorod Gastroenterological Centre, Professor, Doctor of Medical Science. E-mail: sn_nn@mail.ru

62 patients with the endoscopically and morphologically verified diagnosis of the chronic gastritis, 89 patients with the morphologically verified diagnosis of stomach cancer and 43 healthy persons ages 23 to 54 years have been examined. Potentialities of the usage of high-performance blood serum liquid chromatography have been studied for the purpose of diagnostics and differential diagnostics of chronic gastritis and stomach cancer. Blood serum dried extract was investigated by means of "Milichrome A 02" chromatograph (Novosibirsk, "Econova" joint-stock company). The chromatograms were treated by the multivariate cluster analysis with the formation of pathologic three-dimensional characteristic state notably differed from the healthy human image. Diagnostic sensitivity of chronic gastritis and stomach cancer accounts for accordingly 92% and 96%. Diagnostic accuracy of the method comes to 94%.

Key words: chronic gastritis, stomach cancer, blood serum, liquid chromatography.

Хронический гастрит является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний, что ставит его в ряд важных медико-социальных проблем практического здравоохранения. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки железистого эпителия в слизистой оболочке [1, 6] при хроническом гастрите является начальным этапом формирования рака желудка [7], который стабильно остается на втором месте в структуре онкозаболеваемости у мужчин – 16,5%, и на третьем у женщин – 13,3%. В структуре смертности у мужчин рак желудка занимает второе место – 19,0%, а у женщин первое – 19,3% [10].

Диагностика хронического гастрита и рака желудка основывается на данных клинического обследования больных, результатах лабораторных и инструментальных методов. Основными инструментальными методами являются рентгенологический, эндоскопический и морфологический. Для установления клинического диагноза хронического гастрита необходимо эндоскопическое исследование. У больных раком желудка диагнозы ставились на основании данных клинико-рентгенологического и эндоскопического исследований. Верификация диагноза проводилась с помощью гистологического метода. Однако общепринятая во всем мире схема диагностики рака желудка [5] оказалась неэффективной [10] в связи с длительным бессимптомным течением заболевания или с его развитием на фоне хронического гастрита.

В качестве одного из возможных направлений в лабораторной диагностике хронического гастрита и рака желудка нами были изучены особенности показателей высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) сыворотки крови.

ВЭЖХ является современным высокоточным аналитическим методом, позволяющим проводить разделение и анализ компонентов в сложных биологических смесях [4]. Она уже с успехом применяется для диагностики некоторых заболеваний [3].

В качестве объекта исследования нами была выбрана сыворотка крови, как наиболее доступный материал, несущий в себе максимально возможную информационную нагрузку о состоянии систем и органов человека [9].

Цель исследования: изучить возможность использования высокоэффективной жидкостной хроматографии для диагностики и дифференциальной диагностики хронического гастрита и рака желудка, определить чувствительность и диагностическую точность метода.

Материалы и методы. В проведенном исследовании участвовали 62 пациента с хроническим гастритом, 89 больных раком желудка и 43 человека контрольной группы. Все пациенты были разделены на группы по полу и по возрасту (до 55 лет и старше). Разделение по возрасту проведено для повышения точности диагностики с учетом возрастных изменений в организме.

В исследование включались больные с гистологически верифицированным диагнозом, не включались больные с сопутствующей патологией в стадии декомпенсации или обострения. Наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания у включенных в исследование больных были: сердечно-сосудистые заболевания – у 88 лиц, анемии различного генеза – у 48 больных, заболевания мочеполовой системы – у 18 человек, заболевания бронхолегочной системы – у 16 человек.

Забор крови проводился у пациентов натощак из вены в количестве 5-10 мл. Полученная сыворотка (не менее 2 мл) высушивалась при 25°C до состояния сухой корочки и перемалывалась до состояния гомогенного порошка. Далее бралась навеска порошкообразной сыворотки в количестве 40 мг и проводилась экстракция 85% метанолом – 200 мкл в течение 45 минут. После осаждения крупно- и среднемолекулярных белков проводилось центрифугирование смеси при ускорении 12000 об/мин с последующим отбором надосадочной жидкости. Полученный таким образом экстракт сыворотки крови подвергался хроматографическому исследованию.

При анализе использовалась стандартная методика исследования на хроматографе «Миличром А-02» (ЗАО «Эконова», Новосибирск). Современные жидкостные хроматографы на микроколонках типа «Миличром А-02» представляют собой аналитический комплекс функционально объединенных устройств,

обеспечивающих разделение жидких смесей, детектирование, идентификацию и количественный учет компонентов смеси. Контрольная программа встроена в спектрофотометр компьютера не допускает неправильных и несовместимых параметров, обеспечивая автоматический набор пробы, спектрофотометрическое детектирование, объективность и высокую точность анализов. Статистическая обработка массива хроматограмм выполнялась на основе многоуровневого кластерного анализа с формированием трехмерного образа нормы или патологического состояния при помощи специальной компьютерной программы [8].

Результаты и обсуждение. В исследование были включены больные с хроническим гастритом вне зависимости от степени обострения основного заболевания. В группу больных с раком желудка входили пациенты с ранними и поздними стадиями заболевания.

Клиническая картина у больных с поражением желудка была весьма разнообразной и включала в себя набор характерных синдромов. Частота встречаемости клинических проявлений у больных с хроническим гастритом и раком желудка представлена в табл. 1 и 2.

Лабораторные данные при гастрите и раке желудка не отличались высокой специфичностью, однако позволяли заподозрить наличие заболевания. Особо "чувствительными" являлись такие лабораторные показатели, как повышение СОЭ – 65,8% и анемизация различной степени тяжести – 24,19%.

Тем не менее большинство лабораторных признаков заболевания появлялись на запущенных стадиях онкопроцесса или у больных с выраженным атрофическим гастритом и не позволяли проводить раннюю и точную диагностику указанных заболеваний в силу низкой специфичности.

По данным эндоскопического исследования, в группе больных с хроническим гастритом преобладали больные с антральным гастритом – 38 человек и с пангастритом – 20 человек. По данным гистологического исследования, преобладал атрофический гастрит – 30 человек. По данным клинико-инструментального исследования, в группе пациентов с раком желудка преобладали больные с 3 и 4 стадией заболевания – 73 человека. По данным гистологического исследования, в этой группе преобладали аденокарциномы – 67 случаев.

После выполнения анализа сыворотки крови у пациентов методом ВЭЖХ и статистического анализа результатов полученных хроматограмм при помощи многомерного дискриминантного анализа установлены диагностические показатели и критерии диагностики и дифференциальной диагностики для пациентов с хроническим гастритом и раком желудка для каждой возрастной группы.

Результаты статистического анализа, приведенные в табл. 3, показывают практически полное разграни-

чение показателей ВЭЖХ у пациентов с хроническим гастритом и раком желудка (см. рисунок).

Проводя обсуждение результатов исследования, необходимо подчеркнуть, что сыворотка крови, несмотря на то, что является очень сложной по своему составу, подчинена единым физико-химическим принципам строения и функционирования биологических жидкостей. При дегидратации молекулы и молекулярные комплексы претерпевают пространственные перемещения и локализируются в строго определенном месте в форме фиксированной волны по ВЭЖХ. При этом каждая волна соответствует градиенту концентрации определенной группы ассоциированных молекул, близких по своей физико-химической структуре. В сыворотке крови подавляющее большинство молекул находится в виде надмолекулярных комплексов. Организационная ауто-волновая структура дегидрированной сыворотки отражает спектр этих комплексов на хроматограмме. Фазовый переход биологической жидкости из неупорядоченного жидкого состояния в твердое путем высушивания организует определенный стохастический порядок, который становится наблюдаемым даже на макроскопическом уровне [11]. Волновые ритмы различного характера и качества являются одной из форм самоорганизации живой материи и ее взаимосвязи как с внутренней, так и с внешней средой [12].

При любом заболевании наблюдаются изменения в биосинтезе белков, нуклеиновых кислот, полипептидов и других соединений, которые поступают в кровь и могут быть обнаружены [4]. Почти все зарегистрированные на хроматограмме пики являются олигопептидами, пептидами или низкомолекулярными белками. На этом основании существует вполне реальная возможность использования метода ВЭЖХ для лабораторной диагностики многих заболеваний, в частности диагностики и дифференциальной диагностики хронического гастрита и рака желудка.

Таким образом, в результате выполненных исследований показана возможность использования метода высокоэффективной жидкостной хроматографии для диагностики и дифференциальной диагностики хронического гастрита и рака желудка.

Выводы:

1. Технология построения и анализа жидкостно-хроматографических спектральных образов сыворотки крови может быть использована для диагностики и дифференциальной диагностики хронического гастрита и рака желудка. Диагностическая чувствительность и точность составила более 90%.

2. Установлены новые закономерности в изменении спектральных свойств сыворотки крови при хроническом гастрите и раке желудка по сравнению со здоровыми пациентами. Создана динамичная база данных хроматографических образов сыворотки крови у пациентов с хроническим гастритом и раком желудка, которая может быть использована в клинической практике для решения задач диагностики и дифференциальной диагностики.

Таблица 1

Частота проявления основных клинических синдромов у больных с хроническим гастритом

Синдром	Процент	Количество
Абдоминальный болевой	56,45	35
Желудочная диспепсия	75,8	47
Кишечная диспепсия	22,58	14
Демпинг-синдром	9,67	6
Астеновегетативный	93,54	58

Таблица 2

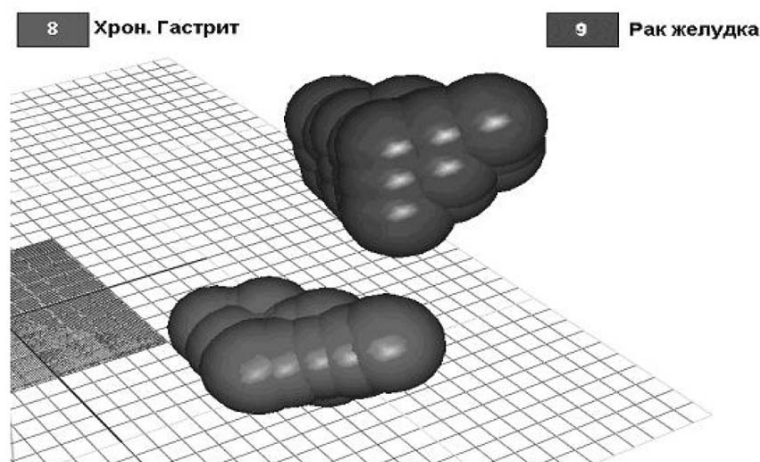
Частота проявления основных клинических синдромов у больных с раком желудка

Синдром	Процент	Количество
Абдоминальный болевой	54,4	43
Анемизация	51,89	41
Желудочная диспепсия	81,01	64
Кишечная диспепсия	11,39	9
Астеновегетативный	86,07	68

Таблица 3

Результаты статистического анализа диагностики между группой пациентов с хроническим гастритом и раком желудка при помощи ВЭЖХ в возрастной группе до 55 лет у женщин

Показатели	Рак желудка	Хр. гастрит
Количество пациентов	9	8
Истинная диагностика	9	8
Гиподиагностика	0	0
Чувствительность диагностики, %	100	100
Диагностическая точность, %	100	
Критерий хи-квадрат	42,0570	
Уровень вероятности, %	99,76	



ВЭЖХ-спектрометрические образы хронического гастрита (внизу) и рака желудка (наверху)

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. –496 с.
2. Аруин, Л.И. Новая международная морфологическая классификация хронического гастрита (модификация Сиднейской системы) / Л.И. Аруин // Архив патологии. –1997. – №3. – С. 3-6.
3. Барам, Г.И. Высокоэффективная микроколоночная обращенно-фазовая хроматография пептидов / Г.И. Барам // Тез. докл. IV Всесоюз. симпоз. по молек. жидк. хроматографии в Алма-Ате. – Черноголовка, 1987. – С. 263-265.
4. Высокоэффективная жидкостная хроматография в биохимии: Пер. с англ. /Под ред. А. Хеншен и др. – М.: Мир, 1988. – 688 с.
5. Григорьев, П.Я. Методические рекомендации по диагностике и лечению больных с заболеваниями органов пищеварения / П.Я. Григорьев // Практикующий врач. – 2002. – №1. –С. 1-27.
6. Рысс, Е.С. Современные представления о хроническом гастрите (определение, механизмы развития, классификация, клиническая картина, лечение) / Е.С. Рысс // Терапевт. архив. –1999. – №2. – С.7-13.
7. Рысс, С.М. Болезни органов пищеварения / С.М. Рысс. – Л.: Медицина, 1966. –591 с.
8. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2007611453: Программа для обработки спектров и создания экспертных диагностических систем DiaStat / Насонов С.В., Игнатьев А.А., Казаковцев А.В., Чельшев И.В.
9. Способы и техника пробоподготовки сложных биожидкостей для скрининговых исследований методом ВЭЖХ / Е.А. Батова, Е.В. Зозин, А.А. Игнатьев и др. // Тез. докл. XII Нижегород. сессии молодых ученых. – Н.Новгород, 2007. – С. 8-9.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ МНИОИ им. А.П. Герцена, 2006. – 186 с.
11. Шабалин, В.Н. Аутогенные ритмы и самоорганизация биожидкостей / В.Н. Шабалин, С.Н. Шатохина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – №10. – С. 364-371.
12. Шатохина, С.Н. Диагностическое значение профильной дегидратации сыворотки крови: структурная форма информации / С.Н. Шатохина, В.Н. Шабалин // Лаборатория. – 1999. – № 4.