

На правах рукописи

Минченко Елена Юрьевна

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ,
АССОЦИИРОВАННОЙ С ДЕФИЦИТОМ НАКОПЛЕНИЯ
КОСТНОЙ МАССЫ, У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ АНТРОПОГЕННОГО
ВОЗДЕЙСТВИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ**

14.01.08 – Педиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва
2012

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Аминова Альфия Иршадовна

Официальные оппоненты:

Бельмер Сергей Викторович - доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры детских болезней №2 педиатрического факультета Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета имени Н.И. Пирогова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Потапов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий гастроэнтерологическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения Научного центра здоровья детей Российской академии медицинских наук

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита диссертации состоится « » 2012 года в часов на заседании Диссертационного совета Д.208.040.10 при ГБОУ ВПО Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова Росздрава (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр.2).

С диссертацией можно ознакомиться в Центральной научной библиотеке ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (117998, г. Москва, Нахимовский проспект, дом 49).

Автореферат разослан « »

2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Эрдес Светлана Ильинична

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Актуальность работы обусловлена высоким ростом заболеваемости по всем основным классам болезней (за 2008-2009 гг. на 5,7%), в том числе по болезням органов пищеварения и костно-мышечной системы (КМС). В последнее время все больше внимания в научной литературе и практическом здравоохранении уделяют понятию коморбидности, т.е. сопряженности и сочетаемости разных видов патологии, патогенетически взаимосвязанных, но относящихся к разным функциональным системам. На территориях с неблагоприятной санитарно-гигиенической обстановкой отмечается полиорганность поражения, регистрируемая на фоне патоморфоза традиционной клинической картины хронического гастродуоденита (ХГД), который заключается в увеличении частоты тяжелых форм гастритов и дуоденитов, язвенной болезни, множественных эрозий с явлениями субатрофии, атрофии гастродуоденальной слизистой оболочки (СО) (Баранов и соавт., 2002; Волков и соавт., 2002; Зайцева и соавт., 2009; Фаламеева, 2008; Чернеченков и соавт., 2004). Формирующиеся особенности характеризуются не только более тяжелым поражением (СО), но и частым нарушением всасывания пищевых ингредиентов, в том числе минералов (кальция) (Щеплягина и соавт., 2011), что может способствовать нарушению физиологического процесса накопления генетически детерминированной пиковой костной массы (Щеплягина и соавт., 2005). Актуальность проблемы изучения дефицита накопления костной массы (ДНКМ) обусловлена высокой распространенностью данного состояния. Согласно литературным источникам число лиц в детской популяции с нарушениями костной прочности менее $M1\delta$ составляет среди мальчиков 13,9% и среди девочек 13,2%, в среднем по выборке - 13,6%. Значения костной прочности на уровне $M2\delta$ регистрируется в среднем у 3% мальчиков и 1,4% девочек, в среднем по выборке – 2,2%. У детей с ХГД регистрируется высокая частота встречаемости снижения костной прочности, оцениваемой по показателю SOS (скорость прохождения ультразвука) менее 10% перцентиля у мальчиков - 14,6%, у девочек - 7,8%, при SOS менее 3% перцентиля - 6,0% и 2,4%, соответственно (Щеплягина и соавт., 2011).

Доказательство причинно-следственной связи между патологией желудочно-кишечного тракта и нарушением процесса костного ремоделирования представлено в работах Kotova et. al, (1999 г.), описывающих атрофические изменения в СОЖ и ДПК у детей и подростков при ДНКМ. Актуальность проблемы изучения особенностей ХГД, сочетанного с ДНКМ, связана с неполной очевидностью непосредственных причин, способствующих устойчивому росту болезней органов пищеварения и нарушений фосфорно-кальциевого обмена у взрослых и детей, особенно на территориях с высоким уровнем загрязнения среды обитания тяжелыми металлами (Бурдыгина и соавт., 2000; Гребняк и соавт., 2002; Михайлов, 2003; Щеплягина и соавт., 2005; Короткова и соавт., 2007; Долгих и соавт., 2008; Зайцева и соавт., 2009). Отсутствие точных представлений об этиопатогенезе ХГД у детей с ДНКМ, проживающих в условиях неблагоприятного воздействия антропогенных факторов, препятствует созданию комплексных единых программ ранней профилактики ДНКМ у детей и остеопороза взрослых, усугубляет прогнозные показатели заболеваемости.

Цель работы – изучить клинические и морфофункциональные особенности хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с дефицитом накопления костной массы, у детей при антропогенном воздействии тяжелых металлов.

Задачи исследования:

1. Провести анализ заболеваемости хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с дефицитом костной массы у детей, проживающих в условиях антропогенного воздействия тяжелых металлов (свинца, никеля, хрома⁺⁶, марганца).

2. Оценить клинико-anamnestические, лабораторные, морфофункциональные особенности хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с дефицитом накопления костной массы, у детей с высоким уровнем содержания в биосредах свинца, марганца, никеля, хрома⁺⁶.

3. Изучить морфологические и морфометрические признаки хронического гастродуоденита, ассоциированного с дефицитом накопления костной массы,

установить причинно-следственные связи с клинико-лабораторными показателями и уровнем содержания в биосредах никеля, свинца, марганца, хрома⁺⁶.

4. Научно обосновать необходимость расширения стандарта лечения хронической гастродуоденальной патологии в условиях сочетания с дефицитом накопления костной массы и контаминации биосред никелем, свинцом, марганцем, хромом⁺⁶, оценить эффективность разработанных лечебно-профилактических мероприятий.

Научная новизна заключалась в следующем:

- Установлено, что у детей в условиях воздействия никеля, свинца, марганца и хрома⁺⁶ увеличивается относительный и атрибутивный риски ХГД, ассоциированного с ДНКМ.
- Показано, что у детей с ХГД, ассоциированным с ДНКМ, ведущими патогенетическими звеньями, формирующимися при воздействии тяжелых металлов, являются: синдром нарушения белково-энергетического баланса (гипоальбуминемия, гипогликемия, анизоцитоз), иммунного воспаления (лейкоцитоз, моноцитоз, гипериммуноглобулинемия А, дефицит Т- и В-лимфоцитов, высокая фагоцитарная активность лейкоцитов) и истощения антиоксидантной защиты (снижение АОА, увеличение МДА).
- Установлено, что морфофункциональными и морфометрическими особенностями, обусловленными антропогенным воздействием тяжелых металлов, у детей с ХГД, ассоциированным с ДНКМ являются: снижение кислотообразующей функции желудка (марганец, свинец), субатрофические и эрозивные процессы в СОЖ и ДПК (марганец, никель), выраженная плазмацитарная, макрофагальная, фибробластная, инфильтрация (свинец, хром⁺⁶, никель), коллагеноз стромы (хром⁺⁶, свинец, никель), увеличение просвета желез (никель), снижение толщины эпителия и объема эпителиальных желез (свинец).
- Доказана эффективность лечения ХГД, ассоциированного с ДНКМ, препаратом энерготропного действия, способствующего восстановлению нарушений, обусловленных воздействием металлов: усилению регенераторной функции эпителия желудка и ДПК, улучшению гомеостатических параметров, снижению

дефицита костной массы.

Практическая значимость и внедрение результатов работы

Исследование позволило рекомендовать программу лечебно-профилактических мероприятий по предупреждению развития хронической гастродуоденальной патологии (ХГП), ассоциированной с ДНКМ у детей, проживающих в условиях воздействия тяжелых металлов.

Результаты исследования используются в деятельности детских поликлиник, реабилитационных центров и отделений г. Перми и Пермского края, в педагогическом процессе на кафедрах ФУВ Пермской государственной медицинской академии, на кафедрах Пермского государственного педагогического университета и Пермского государственного национального исследовательского университета. Полученные данные легли в основу пособий для врачей, монографий, публикаций и выступлений на конференциях разного уровня.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У детей, проживающих в условиях антропогенного воздействия тяжелых металлов (свинца, никеля, хрома⁺⁶, марганца), увеличивается риск развития ХГД, ассоциированного с ДНКМ.

2. Морфологические и морфометрические признаки поражения СОЖ и ДПК у детей с ХГД, ассоциированным с ДНКМ, находятся в причинно-следственной связи с клинико-лабораторными показателями и уровнем содержания в крови никеля, хрома⁺⁶, марганца и свинца.

3. Расширение стандарта терапии ХГД, ассоциированного с ДНКМ, препаратом энерготропного действия способствует достоверному улучшению гомеостатических показателей, активации репаративных процессов в СОЖ и ДПК, приводит к снижению степени ДНКМ.

Апробация материалов диссертации. Диссертация апробирована на заседании Научного Совета ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 23 марта 2012 года. Результаты исследования доложены и обсуж-

дены на XII Конгрессе педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2008), III международной научно-практической конференции «Здоровьесберегающие технологии в образовательном процессе: проблемы и перспективы.» (Пенза, 2009), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Охрана здоровья населения промышленных регионов: стратегия развития, инновационные подходы и перспективы» (Екатеринбург, 2009), международной научно-практической конференции «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте» (Одесса, 2009), II Всероссийской научно-практической дистанционной интернет-конференции, посвященной 75-летию КГМУ «Окружающая среда и здоровье населения» (Курск, 2010), на XVI Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2010) и др.

Личный вклад автора. Автором лично составлена программа научного исследования, проведен анализ государственных форм статистики и первичной медицинской документации. Автор лично осуществляла отбор, последующее лечение и наблюдение детей с ХГД, ассоциированным с ДНКМ, проживающих в различных санитарно-гигиенических условиях. Формирование целей и задач исследования, статистическая обработка, концептуальный анализ фактического материала и обобщение результатов полностью проведены автором работы.

Публикации. По материалам исследования опубликованы 30 печатных работ, в том числе 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, а также 2 монографии (отдельные главы).

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 170 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания объема и методов исследования, четырех глав о результатах собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и списка литературы, включающего 218 источников, в том числе 150 отечественных и 68 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 45 таблицами, 92 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы, методы и объем исследования. Объект исследования: дети с ХГП, ассоциированной с ДНКМ, проживающие в условиях неблагоприятного антропогенного воздействия тяжелых металлов. Предметом исследований являлись процессы, взаимосвязи, зависимости, формирующие развитие ХГП, ассоциированной с ДНКМ. Направления, количественная характеристика объектов, материалы, методы и объемы исследования представлены в таблице 1

Таблица 1

Направления, объекты, материалы, методы и объем исследований

Направления исследований	Методы анализа	Объем исследований
Комплексная сравнительная гигиеническая оценка ситуации. Анализ состояния, динамики и прогноз показателей популяционных уровней заболеваемости населения болезнями костно-мышечной системы и гастродуоденальной патологии	Санитарно-гигиеническая оценка территорий. Эпидемиологический анализ, прогноз заболеваемости	34159 единиц информации; 12 городов, 3 – углубленно, 26 районов, данные 5 стац. постов наблюдения; 14 информационных баз данных по заболеваемости детей за 1992-2010 гг.
Углубленная оценка состояния здоровья детей, выявление клинико-лабораторных особенностей и параметров контаминации биосред (кальциевого гомеостаза, метаболизма, функционального и морфологического состояния желудочно-кишечного тракта), установление связи с биомаркерами техногенной химической нагрузки	Химико-аналитическое обследование биосред. Клинико-лабораторные: общеклинические (общий анализ крови, желудочного сока), биохимические (спектр крови по 22 позициям), иммуноаллергологические (клеточное звено, IgA, фагоцитарная активность), иммуноферментный анализ (N-остеокальцин, С-концевые телопептиды, костный изофермент щелочной фосфатазы и тартрат-резистентная кислая фосфатаза с использованием моноклональных антител). ККК (моча), ФГДС, <u>РН-метрия</u> , остеоденситометрия. Патоморфологические исследования биоптатов СОЖ и ДПК. Морфометрическое исследование биоптатов СОЖ и ДПК. Химико-аналитические исследования биосред по 4 металлам. Математическое моделирование (анализ вероятностных логистических моделей и достоверности различий по двухвыборочному критерию Стьюдента и Фишера)	270 детей с различных территорий Пермского края; 220 кальций-креатининовый коэффициент в моче; 350 ед. денситометрических измерений; 2500 математических моделей; 25000 клинико-лабораторных, функциональных и химико-аналитических единиц информации
Клиническая апробация разработанной схемы патогенетической коррекции ХГД, ассоциированного с ДНКМ у детей в условиях антропогенного воздействия тяжелых металлов	Сравнительный анализ клинико-лабораторных и катamnестических показателей	116 детей (44 – группа наблюдения, 72 – группа сравнения); 116 определений ККК в моче; 3480 клинико-лабораторных и химико-аналитических ед. информации; 2 схемы лечения

Гигиеническая оценка техногенной нагрузки на среду обитания населения Пермского края проведена на основе динамического (2000-2010 гг.) анализа данных об объемах и составе выбросов от стационарных и передвижных источников по статистическим параметрам Госкомстата (2 ТП – воздух), ежегодных томов «Атмосфера. Предельно допустимые выбросы вредных веществ» или томов ПДВ отдельных предприятий. Основная информация об объемах и составе сбросов сточных вод в водные объекты была обобщена в соответствии с Сан-

Пин 2.1.5.980-00 и СП 2.15.1059-01 и документации Роспотребнадзора по Пермскому краю, согласно МУК 2.1.4.682-97, использованы материалы Росгидромета. Заболеваемость детского населения на региональном и территориальном уровнях оценивали по данным государственной статистической отчетности лечебно-профилактических учреждений: "Отчет о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебно-профилактического учреждения" (форма 12-здрав.). Оценку заболеваемости населения за 18-летний период (1992-2010 гг.) (территориальную, динамическую, прогнозную) осуществляли с помощью методов статистического анализа, построения трендовой модели с динамическим экспоненциальным сглаживанием.

Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования выполнялись с помощью анализатора гематологического А^сT5diff AL (США, Франция, Baskman Coulter) (МЗРФ № 2004/433, №РОСС FR.UM04.H07284, ГОСТ Р50444-92 (р.р.3,4), ГОСТ Р 51350-99); фотометра фотоэлектрического КФК-3 (Россия, зав. № 9900294, ТУ 3-3.2164-89), биохимического анализатора Konelab 20 (Финляндия, зав. № 21923, ФС №2006/2924, РОСС FI .ME20.HO 1902, ГОСТ Р 50444-92, ГОСТ Р 51350-99); ацидогастрометра «АГМ-03», эндоскопа «Olympus GIF-Q10». При патоморфологическом исследовании биоптатов СОЖ и ДПК применялась окраска гематоксилин-эозином для обзорной методики, окраска Шифф – йодной кислотой (ШИК – реакция) - для выявления углеводистых соединений в цитоплазме специализированных клеток СОЖ, окрашивание по Ван-Гизону использовалось для выявления степени выраженности склеропластических процессов. Митотическая активность комбиальных клеток эпителия желез СОЖ выявлялась иммуногистохимическим методом Ki-67. Фосфорно-кальциевый гомеостаз оценивали: по уровню кальция (общего и ионизированного) и фосфора в крови; по молярному кальций-креатининовому и фосфорно-креатининовому коэффициентам (равному отношению концентрации (в микромолях) кальция/фосфора к креатинину) в утренней порции мочи. Показатели костного метаболизма определяли методом моноклональных анти-

тел с использованием наборов «Elisa Kit» Дания (N-остеокальцин и C-N концевые телопептиды), «ВАР» США (костный изофермент щелочной фосфатазы), «BioVendor» Чехия (тартрат-резистентная фосфатаза). Оценка состояния костной ткани проводилась методом количественного ультразвукового исследования – quantitative ultrasound (QUS) аппаратом Sunlight Omnisense по показателям SOS (скорость прохождения ультразвука) и по стандартному отклонению Z – score, в ряде случаев оценка состояния костной ткани на остеоденситометре («Osteometer DTX-200», Дания - США). Определение металлов (марганец, хром⁺⁶, никель и свинец) в биосредах (сыворотке крови и желудочном соке) осуществлялось на атомно-абсорбционном спектрофотометре С-116М и методом прямого определения концентраций с относительным стандартом типа ГСОПМ-1, ГСОПМ-2, ГСОПМ-24. Для выявления причинно-следственных связей клинично-лабораторных показателей и данных морфофункциональных и морфологических исследований проведено статистическое моделирование на базе построения моделей логистической регрессии с использованием стандартных (SAS V 6.04, STATGRAF и др.) и специально разработанных программных продуктов. Проверка статистических гипотез относительно параметров моделей проводилась с использованием критериев Стьюдента и Фишера. Обследуемые дети были рандомизированы на две группы: группа наблюдения 150 чел. в возрасте 9-17 лет, проживающие на территории с высоким уровнем загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, и группа сравнения 120 человек, проживающие вне зоны воздействия изучаемых факторов. Одним из критериев выбора детей в группы было отсутствие инфицированности *H.pylori*. Кроме того, больные группы наблюдения в зависимости от методов лечения были разделены на две подгруппы: группа I - 44 ребенка, получавших оптимизированную схему лечения, в состав которой входили полиметилсилоксана полигидрат по 10 мг х 2 раза в сутки – 7 дней, висмута трикалия дицитрат по 120 мг х 2 раза в сутки – 2 нед., мельдоний (полиметилсилоксана полигидрат) по 250 мг х 2 раза в сутки – 2 недели и кальцецин по 250 мг х 2 раза в сутки в течение 3 месяцев, группа II – 72 ребенка, находившихся на программе терапии: полиметилсилокс-

сана полигидрат по 10 мг х 2 раза в сутки – 7 дней, висмута трикалия дицитрат по 120 мг х 2 раза в сутки – 2 нед. и кальцеин по 250 мг х 2 раза в сутки в течении 3 месяцев). Общий курс курации составил 21 день стационарно и 2 мес. амбулаторно. Эффективность терапии изучалась на основании динамики клинических, лабораторных и морфологических показателей по завершению курации и в катамнезе через 6-12 месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К положению 1. На территории с загрязнением атмосферного воздуха и воды хозяйственно-бытового назначения марганцем, свинцом, хромом⁺⁶ и никелем в концентрациях выше предельно допустимых (г. Чусовой) уровень заболеваемости ХГД, а также патологией КМС среди детей и подростков в период с 1992 по 2010 гг. увеличился в 21 и 20 раз (с 2,6‰ до 54,7‰ и с 13,0‰ до 259,3‰), и превышал среднекраевые показатели в 1,3 и 2,6 раза, соответственно. Максимум заболеваемости патологией КМС приходился на периоды интенсивного роста (вытягивания) в 6-8 лет до 543,4‰ и в подростковый возраст (15-17 лет) до 788,4‰, что в 3,7 и 3,2 раза выше уровня по Пермскому краю. Отмечалось увеличение риска развития ХГД и костно-мышечной патологии (КМП) у детей, проживающих в условиях длительного внешнесредового воздействия тяжелых металлов (ОР (ХГД)=3,23 (ДИ=1,63-4,15), ОР (КМП)=2,8 (ДИ=1,28-3,77)), соответственно.

Показатели заболеваемости органов пищеварения у детей и подростков на сравниваемой территории, характеризующейся относительным санитарно-гигиеническим благополучием (пгт. Ильинский), были в 1,7 раза ниже, чем в среднем по краю (113,5‰, и 194,1‰, соответственно).

Высокий риск развития ХГП и КМП на территории г. Чусовой обусловлен особенностями санитарно-гигиенической обстановки. В г. Чусовой в атмосфере селитебных территорий кратность превышения ПДК_{м.р.} по хром⁺⁶, никелю, марганцу составляла 1,1-3,5 раза. Увеличение ПДК_{м.р.} и ПДК_{с.с.} свинца в 12,3% проб атмосферного воздуха составило до 3-5 раз. При этом в местах проживания обследованных детей устанавливались расчетные концентрации

марганца и его соединений до 2,2 ПДК_{м.р.}, свинца и его соединений – выше 1,0 ПДК_{м.р.}. В отдельных пробах воды хозяйственно-бытового назначения также отмечались высокие концентрации марганца и хрома⁺⁶ выше ПДК от 2 до 14 раз. Питьевая вода, прошедшая предварительную подготовку и поступающая в разводящую сеть не соответствовала СанПиН 2.1.4.559-96 «Питьевая вода». Отмечалось наличие в питьевой воде хрома⁺⁶ (0,0008-0,0093 мг/дм³), марганца (0,01-0,03 мг/дм³). Содержание металлов в атмосферном воздухе п.г.т. Ильинский было ниже нормативных значений (марганца оксида, хрома⁺⁶ и никеля). Исследование качества воды питьевого назначения в п.г.т. Ильинский установило присутствие всех изучаемых компонентов (марганец, хром⁺⁶, никель, свинец), но в концентрациях не превышающих гигиенические нормативы.

Проживание в условиях экспозиции тяжелыми металлами увеличивало риск развития ХГД (К29.9. по МКБ-10), ассоциированного с ДНКМ (М 81.9 по МКБ-10) (ОР=1,4; ДИ=1,1-2,5). Сравнение рисков на территориях (г. Чусовой и пгт Ильинский) по показателю отношения шансов установило статистически достоверную связь высокой заболеваемости ХГД, ассоциированным с ДНКМ, с фактом проживания в условиях превышения гигиенических нормативов по содержанию тяжелых металлов в атмосферном воздухе и питьевой воде (ОР=1,71, ДИ=1,34-2,7, p=0,0001). У детей на территориях с загрязнением среды обитания исследуемыми металлами отмечалось превышение референсных значений концентрации тяжелых металлов в крови - марганца в 1,78 раза, хрома⁺⁶ в 3,56 раза, никеля в 1,5 раза, свинца в 1,2 раза; в желудочном соке - никеля (в 4,2 раза), свинца (в 2,5 раза) и хрома⁺⁶ (в 3,0 раза). При сравнении величины отношения шансов в группах ХГД без ДНКМ и ХГД с нарушением костного метаболизма при наличии и отсутствии контаминации биосред тяжелыми металлами, установили статистически достоверное повышение показателя в 2,1 раза (ОР=12,97; ДИ=8,22-19,86 и ОР=5,42; ДИ=3,73-7,76, соответственно). определялось увеличение показателей относительного и атрибутивного рисков по мере изменения компонентного состава металлов, выявляемых в крови у обследованных больных, особенно в случае обнаружения в крови до 4-х видов

металлов, превышающих референсные уровни (OR=2,43; AR=59%). Отношение шансов развития ХГД, ассоциированного с ДНКМ, при контаминации четырьмя металлами либо одним металлом составило OR=6,22 (ДИ=2,69-13,34). Воздействие марганцем, хромом⁺⁶, никелем и свинцом модифицировало течение ХГП, приводило к развитию характерных морфофункциональных нарушений, способствующих развитию ДНКМ у детей.

К положению 2. Ранжирование анамнестических и семиотических признаков по величине показателя отношения шансов (OR) позволило определить приоритетные факторы, вероятность обнаружения которых в группе наблюдения значительно превышала аналогичные показатели в группе сравнения. Из факторов социально-гигиенического характера наибольшую значимость имели: курение мамы (16% и 2%, $p=0,0001$; OR=8,86; ДИ=2,37-10,65), отдых по месту постоянного проживания (22% и 2%, $p=0,0001$; OR=10,29; ДИ=1,546-12,9), соблюдение депривационной диеты (64% и 14%, $p=0,0001$; OR=5,37; ДИ=2,998-10,152), расположение школы вблизи автомагистрали (23% и 6%, $p=0,001$; OR=4,68; ДИ=1,758-11,051), занятия с компьютером более 1 часа в день (49% и 18%, $p=0,0001$; OR=4,91; ДИ=2,265-8,108). Из факторов перинатального риска: невынашивание у матерей при предыдущих беременностях (55% и 23%, $p=0,001$; OR=4,09; ДИ=2,19-7,37) и позднее прикладывание ребенка к груди после рождения (38% и 14%, $p=0,0001$; OR=3,76; ДИ=1,850-7,297). Из наиболее значимых клиничко-анамнестических признаков - длительность заболевания более 3 лет (60% и 6%, $p=0,05$; OR=10,25; ДИ=5,01-15,03), наличие астеновегетативного синдрома: раздражительность ребенка (30% и 14%; $p=0,01$; OR=2,63; ДИ=1,281-5,196) и плохая успеваемость в школе (42% и 28%; $p=0,55$; OR=1,51; ДИ=2,18-8,62), а также локальные признаки синдрома раздраженного кишечника (урчание по ходу кишечника OR=3,59; ДИ=1,095-9,993). Гармоничное развитие выявлялось у 62,5% и 85,9%, соответственно, (OR=0,78); дисгармоничное у 31,7% и 10,5% ($p<0,05$), а резко дисгармоничное у 5,8% и 3,6% (OR=0,98); макросоматический тип развития у 27,5% и 9,8% ($p<0,05$), а микросоматический у 10,0% и 5,4%, (OR=1,78). У больных в группе наблюдения в ка-

честве сопутствующей патологии КМС значительно чаще, чем в группе сравнения, выявлялись зубочелюстные аномалии в виде - резцовой окклюзии (46,7% и 20%, соответственно), тортоаномалии (24,5% и 12,5%, соответственно), аномалии клыков (26,7% и 12,8%, соответственно), определялись нарушения осанки и сколиоз (60% и 35%, соответственно), плоскостопие (70% и 48%, соответственно).

Отмечались следующие отклонения клинико-лабораторных показателей: более высокий уровень лейкоцитов ($7,98 \pm 0,82 \times 10^9/\text{дм}^3$ и $5,55 \pm 0,42 \times 10^9/\text{дм}^3$; $p=0,032$), с относительным лимфоцитозом ($49,15 \pm 0,15\%$ и $40,17 \pm 0,44\%$; $p=0,001$) и моноцитозом ($6,2 \pm 0,21\%$ и $5,9 \pm 0,37\%$; $p=0,02$); снижение ионизированного кальция ($0,89 \pm 0,06$ ммоль/л и $1,15 \pm 0,08$ ммоль/л; $p=0,01$), умеренная гипогликемия ($4,07 \pm 0,14$ ммоль/дм³ и $4,98 \pm 0,06$ ммоль/дм³; $p=0,05$), повышение содержания малонового диальдегида ($3,44 \pm 0,10$ ммоль/см³ и $2,44 \pm 0,12$ ммоль/см³; $p=0,01$), снижение активности антиоксидантной системы ($33,42 \pm 1,04\%$ и $41,49 \pm 1,67\%$; $p=0,01$); повышение в желудочном соке уровня СРБ ($33,75 \pm 6,24$ у.е. и $16,5 \pm 5,09$ у.е.; $p=0,001$) и МДА ($5,80 \pm 0,47$ мкмоль/см³ и $2,93 \pm 0,57$ мкмоль/см³; $p=0,02$), в иммунологическом анализе крови – дефицит В-лимфоцитов отн. ($7,035 \pm 1,00\%$ и $15,000 \pm 1,28\%$; $p=0,044$), Т-лимфоцитов ($42,29 \pm 0,08\%$ и $55,41 \pm 3,12\%$; $p=0,01$), усиление фагоцитарной активности ($1,135 \pm 0,048$ у.е. и $0,864 \pm 0,051$ у.е.; $p=0,04$), снижение синтеза секреторного Ig А в желудочном соке ($351,5 \pm 77,29$ мкг/л и $680,0 \pm 76,4$ мкг/л; $p=0,02$). Ряд клинико-лабораторных параметров коррелировал с показателями кальциевого обмена: уровень лейкоцитов, степень анизоцитов с концентрацией ионизированного кальция в крови ($p=0,001-0,002$).

Величина щелочного теста Ногаллера (1991 г.) у детей группы наблюдения составила более 30 минут, что свидетельствовало о снижении функциональной активности кислотообразующих желез. В группе сравнения аналогичный показатель составил $14,8 \pm 1,2$ мин, статистически значимо отличался от физиологической нормы и группы наблюдения ($p < 0,05$), и свидетельствовал о повышении кислотообразования в желудке. Величина интрагастральной рН –

коррелировала с содержанием в крови свинца ($r=0,505$; $p=0,017$) и показателем ККК ($r=-0,812$; $p=0,05$), уровень которого соответствовал высокому дефициту накопления костной массы. Определялись прямые корреляции между значением интрагастральной рН в фундальном отделе желудка и концентрацией в крови марганца ($r=0,448$; $p=0,041$) и свинца ($r=0,505$; $p=0,017$), и обратная умеренная корреляционная связь рН в антральном отделе и содержанием никеля ($r=-0,471$; $p=0,047$) и хрома⁺⁶ ($r=-0,458$; $p=0,042$).

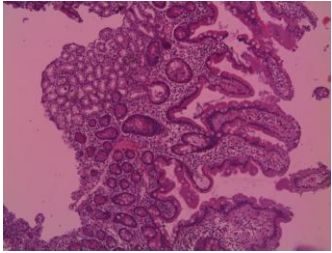
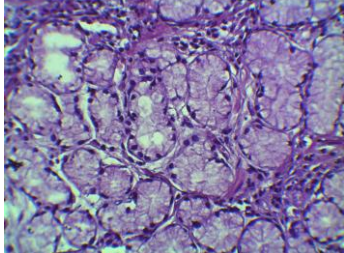
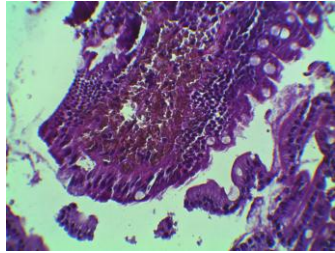
По данным фиброгастродуоденоскопии в группе наблюдения чаще выявлялись дистрофические изменения в антральном отделе (27,01% и 17,36%; OR=1,91) и в ДПК (9,78% и 3,33%; OR=1,45), эрозивные поражения слизистой оболочки в виде эрозивного гастрита (2,83% и 2,13%, OR=1,33) и дуоденита (6,64% и 3,52%, OR=1,88), дискинетические нарушения верхних отделов ЖКТ: рефлюкс-эзофагит (14,29% и 8,51%, OR=1,68) и рефлюкс-гастрит (26,17% и 14,89%, OR=1,76). Эндоскопические признаки рефлюкс - эзофагита были характерны для детей с высоким уровнем в крови свинца, хрома⁺⁶ и никеля ($p=0,002-0,05$); эрозивного гастрита и рефлюкс - гастрита – с наличием в крови высокой концентрации никеля ($p=0,023-0,042$). У детей группы наблюдения в биоптатах СОЖ чаще отмечались признаки дистрофических изменений: лимфоплазмоцитарные клеточные инфильтраты (в 1,3-1,5 раза), субатрофические или атрофические изменения в железистой ткани (в 2,3 раза) и склеропластические процессы (в 4,5-5,0 раза) с одновременным угнетением регенераторной активности специализированных клеток. У 1/3 детей верифицировались глубокие и тяжелые поражения СОЖ с вовлечением железистых структур в виде субатрофии и атрофии с мукоидизацией желез (Рис.2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6).



		эозином. Увеличение x 10 
Рис. 2.4. Распространенный склероз стромы СОЖ. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 40	Рис. 2.5. Перигландулярный отек стромы. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 40	Рис. 2.6. Субатрофия желез в СОЖ. Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 40

У большинства детей группы наблюдения в СО ДПК прослеживались изменения дистрофического, воспалительного, дисциркуляторного, дизрегенераторного характера с исходом в склероз и субатрофию желез, в 1,2 раза чаще определялась диффузно-очаговая инфильтрация, в 1,3 раза - отек стромы и сглаженность складок, в 1,5 раза - выраженный склероз, в 2,5 раза - укорочение и утолщение ворсинок (рис. 2.7, 2.8, 2.9). При наличии в СОЖ и ДПК фибробластной и нейтрофильной инфильтрации, лимфоидных фолликулов ($p=0,018$) и склероза в биоптатах ДПК ($p=0,018$), отмечалось статистически значимое превышение уровня свинца в крови. Кроме того, величина объема эпителиальных желез в биоптатах желудка ($r=-0,97$, $p=0,001$) и количество фибробластов ($r=-0,52$, $p=0,05$) коррелировали с концентрацией свинца в крови. При повышении уровня свинца в желудочном содержимом отмечались более выраженные морфометрические изменения в виде плазмоцитарной ($r=0,89$; $p=0,001$), макрофагальной ($r=0,89$; $p=0,01$) и фибробластной ($r=0,89$; $p=0,001$) инфильтрации СОЖ и ДПК. Превышение в крови референсных значений хрома⁺⁶ сочеталось с преимущественным поражением СОЖ в виде отека, деформации ($p=0,001$), фибробластной и макрофагальной инфильтрации ($p=0,012$), слизистой ДПК в виде склероза ($p=0,005$) и лимфоидных фолликулов ($p=0,009$). Отмечались причинно-следственные связи между уровнем никеля и увеличением просвета желез ($r=0,95$; $p=0,002$), снижением объема эпителиальных желез ($r=-0,92$; $p=0,002$), наличием фибробластной инфильтрации ($p=0,043$), лимфоидных фолликулов ($p=0,028$) в СОЖ, в то время как в ДПК процесс был менее выраженным и свидетельствовал о преимущественном развитии фибробластной инфильтрации ($p=0,043$) и склероза ($p=0,028$). При контаминации марган-

цем отмечались деструкции в СО на фоне выраженной нейтрофильной инфильтрации ($p=0,028$), снижение толщины и объема СО, образование лимфоидных фолликулов ($p=0,0001$) и развитие склеротических и атрофических процессов ($p=0,0001$).

		
<p>Рис. 2.7. Покровный эпителий уплощен с малым содержанием бокаловидных клеток. Ворсинки утолщены, укорочены. Строма с выраженным отеком. Субатрофия и атрофия желез СО ДПК (группа наблюдения). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 10</p>	<p>Рис. 2.8. Атрофия и субатрофия желез СО ДПК. Вакуолизация цитоплазмы (группа наблюдения). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 40</p>	<p>Рис. 2.9. Кровоизлияния в строму апикального отдела ворсинки (группа наблюдения). Окраска гематоксилин-эозином. Увеличение x 40</p>

Следует отметить, что такой показатель костного метаболизма, как ККК, а следовательно и степень ДНКМ (зависимость ДНКМ от уровня показателя ККК описывается с помощью экспоненциальной модели $y=0,740e^{-4,279x}$ ($p<0,05$) на рис.2.10, зависел от выраженности патоморфологических изменений в СОЖ и ДПК, интрагастральной кислотности и уровня МДА в желудочном содержимом (табл. 2.1, 2.2). В тоже время маркеры остеосинтеза и остеорезорбции, процент дефицита костной массы, зависели от распространенности воспалительных изменений в СОЖ и ДПК (табл. 2.3).

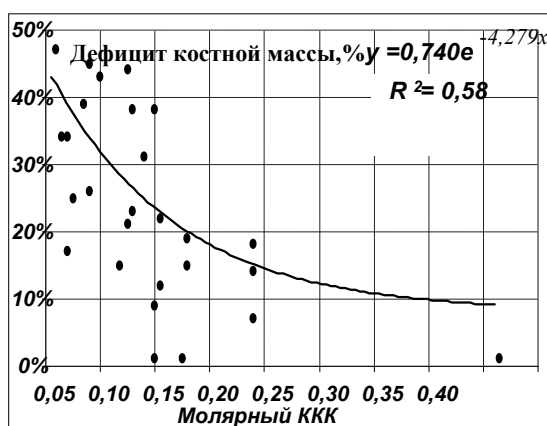


Рис.2.10. Зависимость показателя дефицита костной массы (по данным остеоденситометрии) от уровня ККК

Таблица 2.1
Уровень ККК у детей с хроническим гастродуоденитом в зависимости от выраженности процессов воспаления в желудке

Показатели	Уровень МДА в желудочном соке = N	Уровень МДА в желудочном соке >N
ККК	0,24±0,023	0,18±0,019*
Количество больных с ККК=N	41,1%	82,9%*

* - p<0,05

Таблица 2.2

Показатели ККК при различных нарушениях морфофункционального состояния желудка и ДПК.

Показатели	Состояние кислотообразования		Выраженность морфологических изменений слизистой оболочки желудка	
	pH<N	pH>N	Субатрофия, коллагеноз	Без атрофии и коллагеноза
ККК, у.е.	0,19±0,03*	0,141±0,003*	1,68±0,04*	0,194±0,033

* - p<0,05

Таблица 2.3

Показатели костного метаболизма и дефицита костной массы у обследуемых детей в зависимости от распространенности патологического процесса в слизистой оболочке гастродуоденальной области.

Показатели	Физиологическая норма	Группа наблюдения		Группа сравнения
		ХГ	ХГД	
Костный изофермент щелочной фосфатазы	152,8-174,4	126,2±9,08	100,93±11,14*	132,16±14,84
Ностеокальцин	27,8-194,0	11,03±0,62	8,86±0,71	10,49±0,17
С-концевые теопептиды	2,0	1,62±0,12*	3,57±0,13*	2,16±0,35
Тартратрезистентная кислая фосфатаза	16,1±5,1	7,21±0,930	5,34±0,41	12,59±0,66
Дефицит костной массы (остеоденситометрия)		14,0±1,89%	17,2±0,98 %*	11,6±1,33%

* p<0,05

Обобщение полученных данных позволило определить основные патогенетические механизмы, формирования ХГД, ассоциированного с ДНКМ, при воздействии тяжелых металлов: синдром нарушения белково-энергетического баланса (гипоальбуминемия, гипогликемия, анизоцитоз), иммунной и неспецифической защиты (лейкоцитоз, моноцитоз, гипериммуноглобулинемия А, дефицит Т- и В-лимфоцитов, высокая фагоцитарная активность лейкоцитов) и снижения антиоксидантной активности (снижение АОА, увеличение МДА), способствующие развитию характерных морфологических изменений СО и нарушению костного метаболизма.

К положению 3. Оценка особенностей патогенетических механизмов развития ХГД, ассоциированного с ДНКМ, позволила выдвинуть гипотезу о важной роли нарушений энергообеспечения клеток в процессе развития рассматриваемых патологических состояний (наличие дистрофических, пластических, дисрегенераторных, субатрофических процессов в СОЖ и ДПК и угнетение процессов остеосинтеза), и предложить программу лечебно-профилактических мероприятий, включающую препарат стандартной противовоспалительной цитопротекторной терапии (висмута трикалия дицитрат), патогенетически обоснованной элиминационной (полиметилсилоксана полигидрат), энерготропной - Мельдоний* (Meldonium*) (3-(2,2,2-триметилгидразиния) пропionato дигидрат) и восполнительной (кальцеин) терапии.

У детей группы I в катамнезе (через 6 месяцев), стойкая ремиссия заболевания достигнута в 75% случаев. В группе II, в отличие от группы I, чаще после лечения сохранялись такие признаки, как: тошнота ($p=0,001$; $OR=10,52$ (ДИ=5,16-20,04)), диарея ($p=0,001$; $OR=5,77$ (ДИ=2,79-12,91)) и периодические боли в животе ($p=0,001$; $OR=6,84$ (ДИ=3,76-13,05)). У больных группы I в катамнезе отмечались статистически значимые, более выраженные положительные изменения морфологических и морфометрических показателей: увеличение толщины поверхностного эпителия (в 2,4 раза), объема эпителиальных желез (в 1,1 раза), количества мукоцитов (в 1,6 раза), главных клеток (в 1,8 раза) и париетальных клеток (в 1,9 раза); уменьшение объема стромы (в 1,3 раза), плазмоцитов (в 5 раз) и лимфоцитов (в 1,2 раза).

Отмечалось статистически достоверное улучшение показателей остеоденситометрии. Число детей с нормальным накоплением костной массы после лечения составило 43,8%, $p<0,01$, частота выявления легкого снижения МПКТ уменьшалась с 54,1% до 27,5%, $p<0,05$; ДНКМ от 80% до 90% с 26,5% до 14,5%, $p<0,05$; ДНКМ от 70% до 80% с 11,2% до 8,5%, $p<0,05$; ДНКМ 70% и ниже с 8,2% до 5,7%, $p<0,05$.

Выводы

1. У детей в условиях антропогенного воздействия тяжелыми металлами в 2,8-3,2 раза возрастают относительный и атрибутивный риски ХГД, ассоциированного с ДНКМ. Маркером техногенной экспозиции у детей с ХГП, ассоциированной с ДНКМ, является контаминация биосред, характеризующаяся превышениями показателей референтных пределов по содержанию в крови марганца в 1,78 раза, хрома⁺⁶ в 3,6 раза, никеля в 1,5 раза, свинца в 1,2 раза; в желудочном соке - никеля (в 4,2 раза), свинца (в 2,5 раза) и хрома⁺⁶ (в 3,0 раза).

2. Основными патогенетическими звеньями ХГД, ассоциированного с ДНКМ, у детей с контаминацией биосред никелем, марганцем, хромом⁶⁺ и свинцом являются синдром нарушения белково-энергетического баланса (снижение уровня глюкозы (на 23%), альбуминов (на 11% и 16% соответственно) и иммунного воспаления, проявляющийся на системном и локальном уровнях (лейкоцитоз, моноцитоз, усиление фагоцитарной активности (на 13,5%), снижение уровня Т и В-лимфоцитов (в 1,4 раза), снижение содержания иммуноглобулина А в 1,7 раза, повышение концентрации СРБ (в 5,6 раза), МДА (в 2,7 раза) в желудочном соке, что приводит к формированию причинно-следственных связей с показателями кальциевого обмена: гипокальциемия, способствующая снижению ККК, который в свою очередь коррелирует с ДНКМ ($R^2=0,58$).

3. Характерными морфофункциональными и морфометрическими признаками, формирующимися при антропогенном воздействии тяжелых металлов, у детей с ХГД, ассоциированным с ДНКМ, являются: снижение кислотообразующей функции желудка (марганец - $r=0,448$; $p=0,041$, свинец- $r=0,505$; $p=0,017$), субатрофические и эрозивные процессы в СОЖ и ДПК (марганец- $p=0,0001$, никель $p=0,043$), выраженная плазмоцитарная, макрофагальная, фибробластная, инфильтрация (свинец $p=0,018$, хром⁺⁶ $p=0,012$, никель $p=0,043$), коллагеноз стромы (хром $p=0,009$, свинец $p=0,018$, никель $p=0,043$), увеличение просвета желез (никель- $r=0,95$; $p=0,002$), снижения толщины эпителия и объема эпителиальных желез (свинец- $r=-0,97$; $p=0,001$).

4. Применение препарата энерготропного действия в лечении ХГД, ассоциированного с ДНКМ, у детей, проживающих в условиях антропогенного воз-

действия тяжелых металлов, способствует нормализации показателей обмена веществ - уровня альбуминов (в 1,2 раза) и глюкозы (в 1,2 раза), показателей неспецифической защиты (фагоцитоза) (в 1,3 раза), купированию признаков иммунного воспаления (исходно повышенных МДА (в 1,3 раза), СРБ (в 1,3 раза), Ig A (в 1,3 раза) в желудочном соке, снижению уровня лейкоцитов (в 1,2 раза), моноцитов (в 1,2 раза), уменьшению выраженности плазмоцитарной (в 5,0 раз), макрофагальной (в 1,6 раза) и фибробластной (в 1,2 раза) инфильтрации, восстановлению толщины поверхностного эпителия (в 2,4 раза), слизистой оболочки (в 1,5 раза), снижению объема просвета желез (в 1,7 раза), увеличению объема эпителиальных желез (в 1,1 раза.). На фоне снижения выраженности патоморфологических изменений, улучшаются гомеостатические показатели, что способствует снижению дефицита костной массы у 43,8% пациентов.

Практические рекомендации

На территориях с длительной экспозицией во внешней среде хрома⁺⁶, марганца, свинца, никеля у больных ХГП со стажем заболевания менее 3-х лет целесообразно добавлять в схему стандартной терапии препараты элиминирующего, цитопротекторного, энерготропного действия при обязательной коррекции режимных и диетических мероприятий. У больных ХГД со стажем заболевания более 3-х лет необходимо проводить комплекс мероприятий по раннему выявлению ДНКМ, включающий выполнение пошаговых этапов – сбор анамнеза с учетом факторов повышенного риска, клинико-биохимические, иммунологические и химические исследования биосред, морфофункциональные исследования желудка и ДПК, определение уровня ККК, остеоденситометрию. При верификации ДНКМ у детей с ХГД в комплекс лечебных мероприятий рекомендуется включать препараты, восстанавливающие энергетический баланс клетки. При снижении МПКТ на 10% в лечебной программе необходимо сделать акцент на увеличение суточной нормы кальция в диете до 1600-2000 г. Рекомендуется использование полиметилсилоксана полигидрат, висмута трикалия дицитрат; мельдоний* (Meldonium*) (3-(2,2,2-триметилгидразиния пропионата

дигидрат), кальцеин. Необходим клинико-лабораторный контроль и определение МПКТ не реже 1-2 раза в год.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Аминова А.И., Зайцева Н.В., Акатова А.А., **Баскова Е.Ю.** Особенности фосфорно-кальциевого обмена у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2007. - Т. XVII. - № 5. - Приложение № 30.- С.111.
2. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Акатова А.А., **Баскова Е.Ю.** Гепатобилиарные нарушения и накопление промышленных токсикантов у больных хроническим гастродуоденитом (ХГД), проживающих в экологически неблагоприятных условиях // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2007. - Т. XVII. - № 5.- Приложение № 30.- С.111.
3. Аминова А.И., Устинова О.Ю., Акатова А.А., Кобякова О.А., Яковлева А.С., **Баскова Е.Ю.** Совершенствование эрадикационной терапии хронических гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с геликобактерной инфекцией в условиях высокого экологического риска // Материалы Всероссийской науч.-прак. конференции “Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения”. – Пермь, 2007. - С.116-123.
4. Аминова А.И., **Баскова Е.Ю.** Факторы риска формирования транзиторной гипокальциемии у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в условиях высокой техногенной нагрузки // Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», М., 13-15 марта 2007 г. – С.234-236.
5. Аминова А.И., Голованова Е.С., Баскова Е.Ю. Влияния мукофалька на показатели адаптационно-компенсаторных процессов у больных с хроническим гастродуоденитом. // Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей», М., 13-15 марта 2007 г. – С.232-234.
6. Аминова А.И., Голованова Е.С., **Баскова Е.Ю.**, Яковлева А.С. Расширение диагностической информативности рутинных методов исследования адаптационно-регулятивной функции организма в педиатрии // Материалы российской конференции с международным участием, посвященной 85-летию пермской педиатрической школы. III Пичугинские чтения «Актуальные проблемы педиатрии и детской неврологии». Пермь, 5-6 апреля 2007 г. Т.3 – С.27- 32.
7. Аминова А.И., Акатова А.А., **Баскова Е.Ю.**, Яковлева А.С. Особенности функционального состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническим гастродуоденитом и высокой контаминантной нагрузкой биосред. // Материалы российской конференции с международным участием, посвященной 85-летию пермской педиатрической школы. III Пичугинские чтения «Актуальные проблемы педиатрии и детской неврологии». Пермь, 5-6 апреля 2007 г. Т.3 – С.33- 37.
8. Аминова А.И., Баскова Е.Ю., Яковлева А.С., Акатова А.А.. Сравнительная оценка влияния лекарственных препаратов на вегетативную регуляцию у больных хроническим гастродуоденитом. // Сборник материалов XIV российского национального Конгресса «Человек и лекарство». М., 16-20 апреля 2007 г. - С.47.
9. Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю., **Баскова Е.Ю.**, Яковлева А.С. Клинико-лабораторные и функциональные особенности геликобактернегативных и постэрадикационных гастродуоденитов у детей. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2008.- № 5. – С. 127.
10. Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю., **Баскова Е.Ю.**, Яковлева А.С. Современные подходы к лечению хронических гастродуоденитов у детей на урбанизированных территориях // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2008.-№ 5. – С. 127.
11. Зайцева Н.В., Щербаков П.Л., Аминова А.И., Яковлева А.С., **Баскова Е.Ю.** Перспективы использования нитрофурановых препаратов в схемах эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // «Фарматека».-2008.-№5.- С. 86–90.

12. Аминова А.И., **Баскова Е.Ю.**, Акатова А.А., Яковлева А.С. Влияние сопутствующей патологии толстого и тонкого кишечника, на процессы кумуляции в организме промышленных токсикантов у больных хроническим гастродуоденитом // *Материалы XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»*. М.- 2008. – С. 413.
13. Аминова А.И., **Баскова Е.Ю.**, Акатова А.А., Яковлева А.С. Причины формирования остеопенических состояний у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в условиях высокой техногенной нагрузки // *Материалы XII Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»*. М.- 2008. – С. 414.
14. Зайцева Н.В., Аминова А.И., **Минченко Е.Ю.**, Акатова А.А. Особенности клиники, диагностики и лечения хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H. pylori*, у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // *Методическое пособие для врачей- Пермь*.- 2008.- С.36.
15. Аминова А.И., Акатова А.А., **Минченко Е.Ю.**, Яковлева А.С., Валина С.Л. Эффективность применения антиоксидантов в комплексной схеме лечения *H.pylori*-негативного хронического гастродуоденита у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // *«Вопросы практической педиатрии».- Научно-практический журнал для неонатологов и педиатров.-2009.- Т.4.- № 1.- С. 28-34.*
16. Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю., Минченко Е.Ю., Яковлева А.С., Валина С.Л. Влияние оптимизированной схемы терапии хронического гастродуоденита, не ассоциированного с *H.pylori*, на морфофункциональные показатели верхних отделов желудочно-кишечного тракта // *Материалы Юбилейного XVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. М.- 2009.- С. 145-146.
17. Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю., **Минченко Е.Ю.**, Яковлева А.С., Валина С.Л. Оптимизация терапии хронического гастродуоденита, не ассоциированного с *H. Pylori*, у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // *Материалы Юбилейного XVI Международного Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ*. М.- 2009.- С. 146-147.
18. Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю., Землянова М.А., Долгих О.В., **Минченко Е.Ю.**, Балашов С.Ю. Инновации в лечении хронического гастродуоденита, не ассоциированного с *H.pylori*, у детей на экологически неблагоприятных территориях // *Сборник научных трудов по материалам международной практической конференции «Перспективные инновации в науке, образовании, производстве и транспорте,2009» Том 17. Биология, Сельское хозяйство, Медицина, ветеринария и фармацевтика.* - Одесса; Черноморье.- 2009.- С.41-47.
19. Зайцева Н.В., Аминова А.И., Акатова А.А., **Минченко Е.Ю.** Особенности эрадикационной терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с *H.pylori* у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. // *Педиатрическая фармакология.*- 2009.- №2.- С.90-92.
20. Акатова А.А., Аминова А.И., **Минченко Е.Ю.**, Яковлева А.С., Валина С.Л. Использование фитомуцила в лечении запоров у детей с органической и функциональной гастродуоденальной патологией, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // *XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. Москва.- 2009.-6-10 апреля.- С.414.
21. Аминова А.И., Акатова А.А., **Минченко Е.Ю.**, Яковлева А.С., Валина А.С. Эффективность применения бета-каротина (веторон) в лечении хронического гастродуоденита у детей // *XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. Москва.- 2009. 6-10 апреля.- С.414-415.
22. Аминова А.И., **Минченко Е.Ю.**, Акатова А.А., Яковлева А.С. Оптимизация терапии хронического гастродуоденита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*, у детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия // *XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. Москва.- 2009. 6-10 апреля.- С.415.
23. Аминова А.И., Акатова А.А., **Минченко Е.Ю.**, Маклакова О.А., Носов А.Ю. Профилактика остеопенических состояний у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на территориях экологического неблагополучия // *Охрана здоровья населения промышленных регионов: стратегия развития, инновационные подходы и перспективы*. Материалы Всероссийской конференции с международным участием. Екатеринбург.- 2009.- С.6-9.

24. Аминова А.И., Акатова А.А., **Минченко Е.Ю.**, Яковлева А.С., Валина С.Л. Клинико-патогенетическое обоснование лечебно-профилактических мероприятий при хроническом гастродуодените, ассоциированном с *H. Pylori*, у детей школьного возраста, проживающих в экологически неблагоприятных условиях // III Международная науч.-практ. конф. «Здоровьесберегающие технологии в образовательном процессе: проблемы и перспективы»: Сборник статей. – Пенза.- 2009. – С. 10-12.
25. Пономарева Т.А., Устинова О.Ю., Аминова А.И., **Минченко Е.Ю.** Особенности структуры патологии костно-мышечной системы на промышленно-развитых территориях// Окружающая среда и здоровье населения: материалы Всероссийской научно-практической дистанционной интернет-конференции ksmumpf.ru / под редакцией декана медико-профилактического факультета КГМУ, профессора кафедры общей гигиены А.М. Черных – Курск: КГМУ.- 2010. – 1СДКурск.
26. **Минченко Е.Ю.**, Аминова А.И., Акатова А.А., Устинова О.Ю., Тиунова Н.М. Новые патогенетические механизмы формирования остеопенических состояний у больных хроническим гастродуоденитом с химической контаминацией биосред организма // Актуальные вопросы практического здравоохранения. Материалы I Всероссийской заочной научно-практической конференции.- Тамбов.- 2009.- С.147-152.
27. Аминова А.И., Акатова А.А., Яковлева А.С., **Минченко Е.Ю.**, Толмачева О.Г. Новые подходы в лечении лямблиоза в детском возрасте // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.- 2009.-№5 – С. 117.
28. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И., **Минченко Е.Ю.** Сравнительная оценка эффективности оптимизированной и стандартной схем лечения больных хроническим гастродуоденитом.// В монографии «Экодетерминированные гастродуодениты у детей (эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика)». // Пермь.- 2009.- С.211-256.
29. Устинова О.Ю., Аминова А.И., Акатова А.А., Землянова М.А., Уланова Т.С., Долгих О.В., Кирьянов Д.А., **Минченко Е.Ю.**, Балашов С.Ю., Кошурников Д.Н. Научно-методическое обоснование ранней диагностики и профилактики остеопенических состояний у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на территориях экологического неблагополучия.// Методическое пособие для врачей. – Пермь.- 2011.-С. 25.
30. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И., **Минченко Е.Ю.** Хронический гастродуоденит.// В монографии «Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания». // Пермь.- 2011.- С.155-290.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ОР – относительный риск	МДА - малоновый диальдегид плазмы
p – вероятность отклонения параметра	МКБ – международная классификация болезней
R ² – коэффициент корреляции	МПКТ - минеральная плотность костной ткани
AR – атрибутивный риск	ПДК _{м.р} - предельно допустимая концентрация максимально разовая
OR – отношение шансов	ПДК _{с.с.} - предельно допустимая концентрация среднесуточная
Z-критерий – минеральная плотность костной ткани по отношению к норме;	ПДВ – предельно-допустимые выбросы
АОА – антиоксидантная активность	СО – слизистая оболочка
ДИ- доверительный интервал	СОЖ – слизистая оболочка желудка
ДНКМ – дефицит накопления костной массы	ФГДС - фиброгастродуоденоскопия
ДПК - двенадцатиперстная кишка	ФКК – фосфорно-креатининовый коэффициент
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт	ХГД – хронический гастродуоденит
ККК – кальций-креатининовый коэффициент	ХГП – хроническая гастродуоденальная патология
КМП – костно-мышечная патология	Ig A – иммуноглобулин А

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/