ФГУН «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
МЕДИКО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ЗДОРОВЬЮ НАСЕЛЕНИЯ»
РОСПОТРЕБНАДЗОРА

ЭКОДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ГАСТРОДУОДЕНИТЫ У ДЕТЕЙ

(эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика)»

Учебно-методическое пособие

Под общей редакцией чл.-корр. РАМН,
д-ра.мед. наук,
профессора Зайцевой Н.В.

Пермь
2009

УДК 613.614 (470).

Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Май И.В. Экодетерминированные гастродуодениты у детей (эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика). – Пермь, 2009. – 323 с.

В учебно-методическом пособии обобщены результаты научных исследований, выполненных сотрудниками ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора. На примере ряда промышленных городов Пермского края определен перечень факторов загрязнения среды обитания, формирующих риск развития гастропатологии у детей. Приведены результаты качественной и количественной оценки содержания токсикантов в объектах среды обитания. Обобщены данные по содержанию вредных примесей в биологических средах детей с патологией гастродуоденальной сферы. Выявлен ряд взаимосвязей между содержанием контаминантов в окружающей среде и в биологических средах. Описаны клинико-лабораторные особенности формирования хронических воспалительно-дегенеративных заболеваний гастро-дуоденальной зоны у детей с контаминантной нагрузкой биосред. Разработаны рекомендации по ведению медико-биологического и экологического мониторинга на исследованных территориях.

Исследования выполнены на принципах доказательной медицины, и представляют интерес с точки зрения применения современных технологий экологического и эпидемиологического анализа.

Пособие предназначено для санитарных врачей, педиатров, гастроэнтерологов, преподавателей и студентов высших учебных медицинских и естественнонаучных образовательных учреждений.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ....7

АББРЕВИАТУРЫ....10

Глава 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ....11

1.1. Актуальность проблемы.... 11

1.2. Этиопатогенетические и клинические аспекты хронических гастродуоденитов, характеризующихся классическим течением.... 15

1.3. Этиопатогенетические и клинические аспекты экодетерминированных хронических гастродуоденитов 27

1.4. Проблемы заболеваемости населения Пермского края болезнями органов пищеварения.... 41

Глава 2. ЗАГРЯЗНЕНИЕ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ГАСТРОПАТОЛОГИИ....61

2.1. Химические вещества, формирующие риск гастропатологии, в среде обитания. Источники поступления в окружающую среду.... 61

2.2. Загрязнение среды обитания населения Пермского края химическими веществами, формирующими риск гастропатологии.... 66

2.2.1. Загрязнение атмосферного воздуха....66

2.2.2. Загрязнение природных вод....76

2.2.3. Загрязнение питьевых вод....82

2.3. Оценка вероятных доз поступления загрязняющих веществ населению с атмосферным воздухом и питьевыми водами.... 87

Глава 3. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ В УСЛОВИЯХ КОНТАМИНАНТНОЙ НАГРУЗКИ БИОСРЕД 92

3.1. Объемы и методы исследования 92

3.2. Оценка контаминации биологических сред детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения среды обитания 96

3.2.1. Уровень и спектр содержания загрязняющих веществ в биологических средах детей группы сравнения 97

3.2.2. Уровень и спектр содержания загрязняющих веществ в биологических средах детей основной группы 99

3.3. Особенности нарушений биохимического и иммунологического гомеостаза у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны в условиях контаминации биосред 105

3.4. Характеристика межсистемных вероятностных взаимосвязей клинико-лабораторных показателей у детей с биомаркерами техногенной нагрузки 118

3.5. Обоснование действующих и недействующих уровней содержания контаминантов в биосредах и соответствующих им диапазонов маркеров ответных реакций организма 127

Глава 4. КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ 138

Глава 5. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ КОНТАМИНАНТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ 162

Глава 6. КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ.....184

Глава 7. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ И СТАНДАРТНОЙ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ.....213

7.1. Сравнительная характеристика клинической эффективности оптимизированной и стандартной схем лечения больных хроническим гастродуоденитом..... 213

7.2. Динамика морфо-функциональных показателей желудка и двенадцатиперстной кишки до и после лечения у больных хроническим гастродуоденитом основной и контрольной групп..... 232

7.3. Динамика межсистемных патогенетических взаимосвязей показателей биохимического гомеостаза до и после лечения у обследуемых больных хроническим гастродуоденитом 241

7.4. Оценка динамики вероятностных связей параметров биохимических синдромов с показателями контаминантной нагрузки биосред после лечения у обследованных больных хроническим гастродуоденитом..... 253

Глава 8. ОБОСНОВАНИЕ СТАНДАРТА ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ДЕТЕЙ 259

8.1. Обоснование маркерных клинико-лабораторных тестов, отражающих стадии адаптации к возрастающим диапазонам концентраций контаминантов в биологических средах (свинца, марганца, хрома, никеля, бензола, метилового спирта, ацетальдегида, фенола, фторидов)..... 259

8.2. Стандарт гигиенической диагностики хронического гастродуоденита у детей при воздействии загрязняющих веществ среды обитания 278

Глава 9. ОБОСНОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ КАЧЕСТВА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ С УЧЕТОМ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД ДЕТЕЙ С ГАСТРОПАТОЛОГИЕЙ 280

9.1. Методическая основа установления безопасных уровней веществ в среде обитания 280

9.2. Оценка взаимосвязей между дозовыми нагрузками и контаминацией биологических сред детей 286

9.3. Установление допустимых уровней содержания контаминантов в окружающей среде по критериям воздействия на показатели состояния здоровья ребенка 290

9.4. Апробация рекомендованных уровней содержания загрязняющих веществ в среде обитания в задачах экологического нормирования выбросов 294

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 298

ЛИТЕРАТУРА 303

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Адаптационный эффект – эффект повышения функциональных способностей организма как целого и/или его способностей противостоять какой-либо нагрузке.

Аллергическая реакция – приобретенная повышенная чувствительность организма к веществам (аллергенам), обусловленная иммунологическими механизмами.

Биотрансформация ксенобиотика – химическое превращение мол**екул ксенобиотика, его метаболизм**.

Гастродуоденит – хроническое воспалительное рецидивирующее заболевание слизистой и подслизистой оболочки желудка и 12-перстной кишки, которое сопровождается клеточной инфильтрацией, нарушениями физиологической регенерации.

Главные клетки дна, тела, антрального отдела желудка – выделяют проферменты желудочного сока (пепсиногены).

Диспепсия – боли и ощущения дискомфорта, локализованные в подложечной области.

Дисфагия – затруднение глотания, прохождения пищи по пищеводу.

Доза – основная мера экспозиции, характеризующая количество химического вещества, воздействующего на организм.

Заболевание, связанное с окружающей средой – любое заболевание, возникающее непосредственно или опосредованно, полностью или частично в результате воздействия факторов окружающей среды на человека.

Изжога – чувство жжения за грудиной, вызванное нарушением секреторной функции и моторики желудка.

Индекс опасности (Hazard index, HI) – сумма коэффициентов опасности для веществ с однородным механизмом действия или сумма коэффициентов опасности для разных путей поступления химического вещества.

Инкреторная функция желудка – секреция гастрина, простагландинов и гистамина.

Интоксикация – патологическое состояние, вызванное общим действием на организм токсических веществ экзогенного или эндогенного происхождения.

Коэффициент опасности (Hazard quotient, HQ) – отношение воздействующей дозы (или концентрации) химического вещества к его безопасному (референтному) уровню воздействия.

Ксенобиотик – чужеродное вещество, химическое соединение, не присутствующее в норме в организме.

Кумуляция – накопление химического соединения в организме, **органах или тканях в результате воздействия его повторных доз.**

Обкладочные клетки дна, тела, антрального отдела желудка – вырабатывают неорганическую кислоту.

Отрыжка – внезапное самопроизвольное выбрасывание через рот газов из желудка или пищевода.

Референтная доза (концентрация) – суточное воздействие химического вещества в течение всей жизни, которое по имеющимся современным данным не приводит к возникновению неприемлемого риска для здоровья чувствительных групп населения.

Риск для здоровья – вероятность развития неблагоприятных последствий для здоровья отдельных индивидуумов или группы лиц, подвергшихся определенному воздействию химических веществ.

Токсикант (син. токсическое вещество, яд) – химический компонент окружающей среды, поступающий в количестве (реже в качестве), не соответствующем врожденным или приобретенным свойствам организма, и поэтому не совместимый с его жизнью.

Удельный комбинаторный индекс загрязнения воды – показатель, рассчитываемый для водных объектов Пермского края по 14–15 загрязняющим веществам. Значение УКИЗВ может варьировать в водах различной степени загрязненности от 1 до 16. Большему значению индекса соответствует худшее качество воды в различных створах (пунктах).

Факторы риска – факторы, провоцирующие или увеличивающие риск развития определенных заболеваний.

Экскреции – выведения вещества из организма в окружающую среду.

Экспозиция – мера контакта организма с химическим агентом. Учитывает временные характеристики контакта и уровни содержания химического агента в среде обитания.

Элиминация – процесс, приводящий к снижению концентрации веществ в крови, органах и тканях.

Язвенная болезнь – хроническое воспалительное заболевание, характеризующееся воспалительными, дистрофическими и дегенеративными процессами в слизистой желудка и 12-перстной кишки.

АББРЕВИАТУРЫ

ХГД – хронический гастродуоденит
ДПК – двенадцатиперстная кишка
МЭС – медико-экономические стандарты
ХГ – хронический гастрит
ДГР – дуодено-гастральный рефлюкс
ГЭРБ – гастроэзофагальная рефлюксная болезнь
МКБ – международная классификация болезней
ИПП – ингибиторы протоновой помпы
ЛС – лекарственные средства
ЯБ – язвенная болезнь
HCL – соляная кислота
ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
ЯБДК язвенная болезнь ДПК
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
ЦНС – центральная нервная система
АОА – антиоксидантная активность
ИФА – иммуноферментный анализ
МДА – малоновый диальдегид
НР – геликобактер пилори (H.Pylori)
ОШ – отношение шансов
ФИ – фагоцитарный индекс
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
ФЧ – фагоцитарное число
p – вероятность отклонения параметра
НПВС – нестероидные воспалительные средства
АСАТ – аспартатаминотрансфераза
АЛАТ – аланинаминотрансфераза
ФК – функциональный класс
ДМВ – дециметровые волны
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
СРБ – с-реактивный белок
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

Глава 1.
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ХРОНИЧЕСКИХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ

1.1. Актуальность проблемы

Наметившиеся к 2009 г. в Российской Федерации (РФ) положительные демографические сдвиги (рост рождаемости и снижение младенческой смертности), не перекрывают устойчивой тенденции убыли населения. Кроме того, на протяжении нескольких лет в РФ прослеживаются стабильные процессы ухудшения состояния здоровья детского населения. За последнее десятилетие доля здоровых детей снизилась с 45,5% до 32,1% с одновременным увеличением в 2 раза количества детей, имеющих хроническую патологию (16,2%) [12, 15]. Рост заболеваемости детского населения имеет место по всем основным классам болезней: увеличиваются показатели заболеваемости как среди детей в возрасте до 14 лет, так и среди подростков (на 42,5% и 64% соответственно), равно как и темпы роста хронических болезней – на 23% и на 26% соответственно [16, 75, 89].

Вышеизложенное имеет прямое отношение к проблеме хронических гастродуоденитов и язвенной болезни у детей. В структуре патологии пищеварительной системы заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки составляют в настоящее время 50–65%, а частота их выявления за последние десять лет возросла на 78% [8, 10, 17]. В начале нового тысячелетия их распространенность в РФ достигла 30,4 ‰ (2005 г.) – 26,4‰ (2008 г.) [10]. Следует отметить, что на территориях относительного экологического благополучия этот показатель ниже средне российского и составлял в 2008 г. от 17,4‰ (Рязанская обл.) до 22,5‰ (Краснодарский край), в то время как на территориях с комплексом экологических проблем достигал 31,1‰ (Пермский край) – 48,6 ‰ (республика Башкортостан) [5, 8]. По данным Баранова А.А., в настоящее время

удельный вес хронических гастродуоденитов среди неинфекционной желудочно-кишечной патологии в детском возрасте составляет 10% против 6% в начале 90-х годов [8, 9]. Аналогичные данные приводит в своих работах Ю.В. Белоусов (2002 г.) [17].

Одновременно растет и заболеваемость детей язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. По данным Волкова А.И. у 40,8% больных хроническими гастродуоденитами при углубленном клиническом обследовании выявляются множественные и хронические язвы, у 6,3% из них неподдающиеся консервативной терапии [31]. За последнее десятилетие у детей в возрасте до 14 лет число выявленных случаев язвенной болезни двенадцатиперстной кишки возросло с 0,04‰ до 1,16‰, то есть в 29 раз. Среди подростков частота ЯБ увеличилась в 7,4 раза (с 0,4 до 2,95‰) [31, 40]. Обращает на себя внимание и тот факт, что заболеваемость городских детей язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в 1,2 раза превышает средне российский показатель и в 1,6 – показатель заболеваемости сельских детей [41, 44].

Данные эпидемиологических исследований последних десятилетий показали, что хронический гастрит, хронический гастродуоденит стали чаще поражать молодой трудоспособный, а также детский контингенты населения, приводя к формированию необратимых последствий и осложнений уже в раннем возрасте [46].

Следует указать и на факт повышенной распространенности хронических гастродуоденитов у **детей** в возрасте 5–6 и 9–12 лет, т.е. в периоды наиболее интенсивных морфо-функциональных изменений в детском организме, когда вследствие неравномерного роста **отдельных** органов и систем возникает дезинтеграция роста. Установлено, что до 30% выявленных в эти возрастные периоды **заболеваний** являются функциональными расстройствами, более половины из которых бесследно исчезают без какого-либо лечения [38]. В то же время значительная часть функциональных нарушений при условии постоянного воздействия на ребенка факторов среды обитания прогрессирует и переходит в хронические болезни. Таким образом, указанные возрастные периоды, с точки зрения формирования болезней органов пищеварения, следует рассматривать как

критические, что необходимо учитывать при разработке программ санитарно-гигиенических и клинических исследований [37, 47].

В последние годы получены новые данные, указывающие на то, что патологический процесс у детей, как правило, не ограничивается желудком, а захватывает и двенадцатиперстную кишку, что подтверждает обоснованность использования термина «гастродуоденит» [52, 57]. Изолированное поражение желудка (хронический гастрит) у детей встречается редко, лишь в 10–15% случаев, в то время как доминирующей формой является антральный гастрит в сочетании с дуоденитом, т.е. гастродуоденит. С другой стороны, особенностью течения современного хронического гастродуоденита является высокая частота его сопряженности (70–80% случаев) с дисфункциональными расстройствами билиарного тракта, что, как показывает практика, в последующем определяет торпидность течения патологического процесса [60, 77, 88].

В современных условиях в клинической практике все чаще регистрируются заболевания, ранее не свойственные детям – в 2,5 раза увеличился удельный вес тяжелых форм гастродуоденитов, сопровождающихся развитием множественных эрозий и субатрофий (атрофий) слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, в 2,1–2,8 раза – язвенной болезни. Многие заболевания органов пищеварения, в частности язвенная болезнь, приобретают прогредиентное течение, нередко осложняются, способствуя инвалидизации с детства. В настоящее время в 5–8% случаев язвенная болезнь протекает с перфорацией, пенетрацией, перивисцеритами, стенозированием, желудочно-кишечными кровотечениями. Последние представляют реальную угрозу для жизни, так как даже незначительная кровопотеря переносится детьми значительно тяжелее, чем взрослыми [93, 99, 105].

Для современной гастродуоденальной патологии характерно также нивелирование «классической» клинической картины гастритов и гастродуоденитов. Полной обратимости патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в процессе лечебных мероприятий удается достичь только у 18,5% больных детей, у 25 – 30%, несмотря на проведе-

ние комплексной консервативной терапии, отмечаются рецидивы заболеваний [104, 117].

Совокупность вышеперечисленных особенностей современного хронического гастродуоденита обосновывает необходимость всестороннего и комплексного исследования всех факторов и причин формирования и неблагоприятного течения этого патологического процесса.

Проведенные до настоящего времени многочисленные исследования этиопатогенетических аспектов хронической гастродуоденальной патологии включали, как правило, изучение монофакторного или комплексного влияния инфекционных, алиментарных и социальных агентов и недостаточно учитывали роль качества среды обитания. Между тем, болезни гастродуоденальной локализации, рассматриваются на сегодняшний день как маркеры санитарно-эпидемиологического неблагополучия среды обитания [91, 103, 123].

Антропогенное загрязнение воздуха, воды, почвы и, как следствие, пищевых продуктов приводит к формированию кумулятивной эндогенной токсикантной нагрузки, разбалансирующей обменный гомеостаз организма. Одним из основных повреждающих механизмов действия многокомпонентной токсикантной нагрузки является активация процессов перекисного окисления липидов с избыточным образованием активных форм кислорода и нарушением баланса оксидантно-антиоксидантных реакций [9]. С другой стороны, развитие и течение хронических гастродуоденитов отягощается дефицитом эссенциальных микроэлементов – цинка и меди, включение которых в терапию положительно влияет на обратное развитие клинических проявлений патологического процесса в связи с их противовоспалительным, антиаллергическим и иммуномодулирующим действием [30, 41, 49]. Воздействие химических факторов риска провоцирует формирование воспалительно-дегенеративных процессов на уровне желудочно-кишечного тракта [57, 63], однако действие промышленных токсикантов на органы пищеварения изучено недостаточно, мало исследованы и особенности клинического течения экодетерминированных заболеваний желудка и ДПК.

1.2. Этиопатогенетические и клинические аспекты хронических гастродуоденитов, характеризующихся классическим течением

Несмотря на многолетнюю историю изучения этиопатогенетических аспектов хронических гастродуоденитов, проблема остается одной из актуальных в современной гастроэнтерологии. Постоянству столь высокого и стабильного рейтинга способствуют анатомо-физиологические особенности данной зоны, где располагаются органы генетически, топографически и функционально связанные между собой. В свое время Н.И. Лепорский (1951) выдвинул концепцию о функциональном единстве органов, связанных с двенадцатиперстной кишкой, назвав ее гастро-дуодено-гепато-панкреатической системой, а А.М. Уголев (1978) считал двенадцатиперстную кишку «гипофизом желудочно-кишечного тракта», поэтому патологические процессы в органах тесно анатомически и функционально связанных с двенадцатиперстной кишкой, не могут не отразиться на ее структуре и функции [62]. Двенадцатиперстная кишка является своеобразным модулем, который осуществляет непосредственный переход от желудочного пищеварения к кишечному и регулирует пищеварительную функцию тонкой кишки, печени и поджелудочной железы. В области двенадцатиперстной кишки сосредоточено большое количество эндокриноцитов, которые вместе с клетками диффузной нейроэндокринной системы желудка, поджелудочной железы и других отделов кишечника осуществляют регуляцию сложнейшего процесса пищеварения [34]. Наряду с желудком двенадцатиперстная кишка играет большую роль и в стабилизации химуса, что является основой поддержания питательного гомеостаза [77]. Известно, что удаление двенадцатиперстной кишки несовместимо с жизнью. Все это ставит двенадцатиперстный отдел желудочно-кишечного тракта в разряд жизненно важных органов, изучение жизнедеятельности которого в норме и патологии является актуальной проблемой.

Согласно современным представлениям об этиологии хронических гастродуоденитов, характеризующихся классическим тече-

нием, различают 2 группы факторов риска формирования хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта: экзогенные и эндогенные [4, 17, 24, 27].

К экзогенным факторам развития хронических гастродуоденитов у детей в течение длительного времени относили алиментарный, аллергический, медикаментозный, наследственно-конституциональный, пищевые отравления и перенесенные кишечные инфекции.

В ходе многочисленных исследований установлено, что хронические гастродуодениты и язвенная болезнь, характеризующихся классическим течением, чаще развиваются у детей, имеющих наследственную предрасположенность к заболеванию, со сниженными из-за перенесенных ранее соматических и инфекционных болезней компенсаторно-приспособительными возможностями организма [31, 42, 51]. У детей, родившихся от матерей с патологией беременности или в ходе патологических родов, находившихся на искусственном вскармливании и имеющих отягощенный аллергический анамнез, риск развития заболевания системы пищеварения значительно возрастает [62]. Наследственная предрасположенность более выражена и чаще реализуется у больных язвенной болезнью, при этом она регистрируется у 20–60% детей и отмечается чаще по отцовской линии. В связи с установленной ролью наследственных факторов, в настоящее время наряду с тщательным сбором анамнеза и выявлением заболевания у родственников ребенка проводят определение генетических маркеров предрасположенности к язвенной болезни, таких как отсутствие третьей фракции щелочной фосфатазы, высокие показатели ацетилхолина и холинэстеразы в сыворотке крови, гиперпродукция соляной кислоты, обусловленная увеличением числа париетальных клеток, повышение уровня пепсиногена, дефицит мукополипротеидов и др. Реализация наследственной предрасположенности может быть обусловлена недостатком сиаловых и сульфатированных муцинов, обеспечивающих защиту слизистой оболочки, и гиперпродуцией G-клеток в гастродуоденальной слизистой оболочке, сопровождающейся непрерывным кислото- и ферментообразованием [80].

Среди экзогенных причин хронических гастродуоденитов, характеризующихся классическим течением, традиционно ведущая роль отводится алиментарным факторам: нерегулярному питанию, еде всухомятку, злоупотреблению острой и жирной пищей, недостатку белка и витаминов в рационе, употреблению синтетических пищевых добавок, кофе, алкоголя. Большое значение придается психо-эмоциональным факторам и вегетативным дисфункциям, которые вследствие регуляторных сдвигов приводят к нарушению секреторной и моторной функции ЖКТ и впоследствии – к развитию хронического процесса [99, 203].

Среди других экзогенных факторов определенная роль в этиологии хронических гастродуоденитов характеризующихся классическим течением отводится вредным привычкам (курение) и приему медикаментов (нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды, антибиотики) [202].

У детей, страдающих пищевой аллергией, отмечается высокий процент поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки [4, 23].

В развитии хронических дуоденитов у детей большое значение имеют длительно текущие паразитарные инвазии, в частности, лямблиоз. Как известно, лямблии паразитируют на эпителии двенадцатиперстной и тощей кишки, присасываясь к ворсинкам и питаясь продуктами гидролиза углеводов, непосредственно приводя к воспалительно-дистрофическим изменениям слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [30, 31].

В настоящее время истинная этиологическая роль большинства вышеперечисленных экзогенных факторов подвергается сомнению, так как ни один из них в эксперименте не был в состоянии самостоятельно вызвать хронический воспалительный процесс в желудке. При сравнении и углубленном исследовании больших контингентов больных и здоровых людей оказалось, что влияние неблагоприятных факторов было приблизительно равным в обеих группах [54, 79]. Однако, не являясь причиной заболевания, эти факторы могут провоцировать клиническую манифестацию скрыто протекающего заболевания и вызывать обострение уже имеюще-

гося хронического процесса [77, 99, 107]. Среди вышеперечисленных экзогенных факторов в развитии хронических гастродуоденитов характеризующихся классическим течением не вызывает сомнения этиологическая роль лишь трех:

1) медикаментов, в особенности кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных препаратов при длительном их приеме;

2) пищевой аллергии, хотя истинно аллергическим считается лишь редко встречающаяся особая форма гастрита – эозинофильный гастрит;

3) паразитарных инвазий, в первую очередь, лямблиоза (как причины хронического дуоденита).

Остальные экзогенные факторы могут быть расценены лишь как усугубляющие [108, 111].

HP – спиралевидная грам-отрицательная палочка, имеющая тропность к поверхностному эпителию антрального отдела желудка. В ответ на инфицирование HP в организме развивается общая и местная иммунная реакция. В слизистой оболочке желудка развивается воспалительная инфильтрация, а длительное персистирование может привести к хронизации процесса [27, 40, 70, 94].

Среди эндогенных факторов хронических гастродуоденитов характеризующихся классическим течением наибольшее значение придается нервно-рефлекторным воздействиям на желудок и двенадцатиперстную кишку со стороны других пораженных органов пищеварения: желчного пузыря и печени, поджелудочной железы, кишечника [99, 105]. Патологическое влияние реализуется через нервную и эндокринную системы (по принципу обратной связи), рефлекторно, вызывая нарушения регуляции гастродуоденальной системы, дисбаланс нейропептидов АПУД-системы и дискоординации секреторной, двигательной функций желудка и двенадцатиперстной кишки. Возникающее нарушение равновесия факторов «агрессии» и «защиты» в гастродуоденальной системе приводит к развитию неспецифического воспалительного процесса, нарушению регенерации слизистой оболочки и появлению дистрофических, эрозивно-язвенных изменений [106, 117, 124].

Эндогенный хронический гастродуоденит с классическим течением может развиваться на фоне заболеваний других органов и систем: пернициозной анемии, сахарного диабета I типа, аутоиммунного тиреоидита, хронической недостаточности коры надпочечников, хронической почечной недостаточности и др. Считалось, что причиной ХГ при этих заболеваниях являются дистрофические и дисрегенераторные процессы в слизистой оболочке желудка вследствие метаболических нарушений. Однако в настоящее время убедительно доказано, что атрофический гастрит, развивающийся на фоне большинства из этих заболеваний, является следствием аутоиммунного процесса, так как при этом всегда обнаруживаются аутоантитела к обкладочным клеткам желудка, предполагают аутосомно-доминантный путь наследования [136, 148].

Среди эндогенных причин хронических гастродуоденитов характеризующихся классическим течением многочисленными исследованиями показана также роль дуодено-гастрального рефлюкса, в частности, неблагоприятное воздействие желчных кислот и фосфолипазы А, присутствующих в дуоденальном содержимом. ДГР является следствием повышенного давления в двенадцатиперстной кишке в результате ее дисморики [106, 163].

Таким образом, в этиологии хронических гастродуоденитов с классическим течением предусматривают 3 основные группы причин, соответственно которым хронические гастродуодениты подразделяют на 3 типа:

1) экзогенная – инфекционная, ей соответствует ассоциированный с НР гастрит В-бактериальный. Он составляет около 85% в структуре хронических гастродуоденитов характеризующихся классическим течением у детей;

2) эндогенная – аутоиммунная, обусловленная образованием антител к обкладочным клеткам желудка (соответственно гастрит А – аутоиммунный). Этот гастрит обычно развивается у взрослых, в пожилом возрасте; у детей он встречается редко – в 1–3% в структуре хронических гастродуоденитов;

3) экзо-эндогенная, связанная с раздражением желудка медикаментами или выраженным дуоденогастральным рефлюксом (га-

стрит С – химический или реактивный), гастрит С составляет примерно 10–12% в структуре хронических гастродуоденитов у детей [153, 164].

Патогенез хронических гастродуоденитов характеризующихся классическим течением зависит от этиологического фактора [165].

При НР – ассоциированном гастродуодените заражение обычно происходит в семье или фекально-оральным путем. Возможен непосредственный занос НР в желудок при использовании плохо обработанных эндоскопов и зондов [169]. НР, обладая тропностью к углеводам поверхностного эпителия антрального отдела желудка, первоначально заселяет именно этот отдел, т. е. процесс начинается с развития антрального гастрита, который впоследствии может распространиться как на тело желудка, так и на двенадцатиперстную кишку. НР обитает на поверхности эпителия в слое покровной слизи, где он способен легко передвигаться. Он активно размножается, адгезируется к эпителию и выделяет факторы вирулентности: ферменты муциназу, каталазу, фосфолипазу А, уреазу, протеазы, а также токсины – вакуолизирующий и ульцерогенный [169]. Штаммы НР могут отличаться по токсигенности, но основным фактором вирулентности микроба можно считать фермент уреазу, которая расщепляет мочевину, всегда присутствующую в некотором количестве в интерстициальной жидкости и секрете желудка. В результате гидролиза мочевины образуется углекислый газ и аммиак, последний может оказывать непосредственное повреждающее действие на эпителий, а также защелачивает среду вокруг микроба, создавая для него оптимальные условия. Повышение pH на поверхности эпителия приводит к нарушению мембранного потенциала, ионному дисбалансу, нарушает активность мембранных ферментов, способствует обратному току H+-ионов из желудка в клетки, повреждая последние. Защелачивание поверхности эпителия антрального отдела приводит к постоянной стимуляции G-клеток, усилению выработки гастрина и повышению желудочной секреции, т. е. для НР-ассоциированного гастродуоденита характерна нормальная или повышенная желудочная секреция [23]. В ответ на повреждение НР эпителия желудка развивается

воспалительный процесс различной степени активности, активизируется фагоцитоз, происходит выработка специфических Ig A, G в слизистой оболочке. Однако невовлеченность HP во внутреннюю среду организма не дает возможности иммунным механизмам защиты макроорганизма полностью элиминировать микроб. Инфекция характеризуется хроническим волнообразным многолетним течением с тенденцией к прогрессированию и распространению процесса [98]. Постоянная стимуляция желудочной секреции и ускоренная эвакуация из желудка, наблюдаемые при HP-гастрите, приводят к закислению двенадцатиперстной кишки, что способствует повреждению ее эпителия и компенсаторной метаплазии его по желудочному типу. Такой эпителий в двенадцатиперстной кишке может заселяться HP, т. е. развивается HP-дуоденит с активной воспалительной реакцией вплоть до образования эрозий [98]. Поскольку двенадцатиперстная кишка является, по образному выражению А. М. Уголева, гипофизом ЖКТ, центральным органом эндокринной регуляции пищеварения, то развитие дуоденита может нарушать продукцию гормонов, регулирующих моторную и секреторную функции ЖКТ. При этом разрушаются нейроэндокринные связи, происходит разбалансировка вегетативной регуляции, отмечается напряженность адаптационных процессов в целом. Указанные механизмы ведут к усилению секреторных сдвигов, дисморике верхних отделов пищеварительного тракта, функциональным нарушениям желчевыводящих путей и поджелудочной железы, вегетативным дисфункциям, развитию астенического синдрома [109, 202].

При аутоиммунном гастрите с самого начала поражаются главные железы, расположенные в области тела желудка. Непосредственной причиной быстрого развития атрофии без активной воспалительной реакции является выработка аутоантител к обкладочным клеткам. Антитела, связываясь с обкладочными клетками, повреждают фундальные железы и приводят к гибели высокодифференцированных клеток. Если антитела вырабатываются не только к обкладочным клеткам, но и к внутреннему фактору Кастла, то гастрит А сочетается с пернициозной анемией [24, 73,

149]. Причины, которые вызывают аутоиммунный процесс, не совсем ясны. Вероятно, для включения в патогенез иммунопатологического механизма необходимо определенное предрасположение, обусловленное генетическими факторами. При этом любое, даже незначительное поражение слизистой оболочки независимо от причины ведет к тому, что пораженные обкладочные клетки приобретают свойства антигена, на который образуются антитела. В дальнейшем антитела приобретают способность соединяться с нормальными обкладочными клетками, приводя к их гибели. В результате атрофии слизистой оболочки тела желудка и гибели главных желез происходит стойкое снижение секреторной функции желудка, отличительной особенностью которой является резистентность к стимуляции. Компенсаторно активизируется выработка гастрина, уровень его в крови повышается, однако атрофированные железы не в состоянии усилить секреторный ответ даже на повышенную стимуляцию гастрином [117, 201].

Развитие гастрита С (реактивного, химического) может быть связано с приемом медикаментов либо выраженным дуоденогастральным рефлюксом [17, 27, 39, 110, 136, 204]. Наиболее сильное неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку желудка оказывают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в первую очередь, аспирин. Развитие гастрита при этом зависит как от дозы, так и от длительности приема препарата. НПВП могут оказывать как местное, так и общее воздействие [30]. Местное воздействие зависит от способности препарата присоединять H^+ в кислой среде. Общее воздействие связано с основным фармакологическим действием препаратов – ингибированием циклооксигеназы, вследствие чего снижается выработка простагландинов в слизистой оболочке желудка, а значит – выработка бикарбонатов и слизи [120, 179]. В условиях блокирования циклооксигеназы метаболизм арахидоновой кислоты идет по липооксигеназному пути, в результате чего образуются лейкотриены, перекиси и гидроперекиси, свободные радикалы [42]. В слизистой оболочке значительно увеличивается выработка лейкотриена В4, который может способствовать адгезии нейтрофилов к эндотелию

сосудов с образованием так называемых «белых» тромбов, расстройством микроциркуляции и образованием эрозий [68, 101]. При дуодено-гастральном рефлюксе гастрит может локализоваться в антральном отделе, но классический рефлюкс-гастрит развивается в культе резецированного желудка, HP при этом не обнаруживается. Желчные кислоты обладают детергентными свойствами, нарушают слизистый барьер; фосфолипаза А, содержащаяся в дуоденальном соке, при соединении с соляной кислотой в желудке образует цитотоксичный лизолецитин, оказывающий повреждающее воздействие на эпителий [105, 129, 140].

Исходя из особенностей патогенеза каждого из вариантов хронического гастродуоденита можно представить возможность развития также смешанных форм заболевания: A+B, B+C, A+C. На практике не всегда возможно указать точный этиопатогенетический вариант гастрита, поэтому буквенные обозначения (A, B, C) обычно не используются при формулировке клинического диагноза [146].

Симптоматика хронических гастродуоденитов, характеризующихся классическим течением имеет широкий диапазон от бессимптомных латентных форм до ярких и манифестных и отличается большой индивидуальностью. Клинические проявления хронических гастродуоденитов и язвенной болезни зависят от степени структурных изменений слизистой, их локализации, стадии патологического процесса, функционального состояния желудка и нарушения обменных процессов в организме [152]. Общими признаками болезни являются слабость, вялость, нарушенный сон, часто головные боли, ребенок раздражителен, плаксив. При объективном осмотре выявляются: бледность кожных покровов, проявления витаминной недостаточности, мышечный тонус может быть снижен. Выраженность этих симптомов зависит от степени нарушения обменных процессов в организме [103, 197].

Выделяют 2 основных клинических типа хронических гастродуоденитов, характеризующихся классическим течением: 1) язвенноподобный; 2) гастритоподобный [137, 172].

Язвенноподобный по клинической симптоматике похож на язвенную болезнь и включает болевой синдром и синдром желудоч-

ной диспепсии. Чаще всего он встречается у детей с экзогенно обусловленным хроническим гастродуоденитом. При этом более выраженные изменения определяются в слизистой оболочке антрального отдела желудка и двенадцатиперстной кишки в виде воспаления, субатрофии и (или) гиперплазии слизистой, эрозивных поражений [6]. Нозологически они могут определяться как гастродуоденит, антральный гастрит, дуоденит, эрозивный антральный гастрит или дуоденит [6, 38]. Особенностью этого варианта течения болезни являются сохраненная или повышенная функция кислото- и ферментообразования, дискоординация секреторной и двигательной функций желудка и двенадцатиперстной кишки. Дети жалуются на ноющие или тупые боли разной интенсивности в эпигастральной области, возникающие натощак или спустя 1,5–2 часа после приема пищи, иногда ночные или поздние вечерние боли. Характерным является исчезновение или уменьшение болей после приема пищи. Одной из частых диспепсических жалоб является желудочный дискомфорт, ощущение тяжести, давления, распирания в области желудка, изжога, иногда беспокоит отрыжка воздухом или кислым. Диспепсические расстройства связаны, как правило, с кардиальной недостаточностью пищевода. Изредка может быть рвота, обычно однократная, кислым содержимым, приносящая облегчение. Аппетит, как правило, хороший. Иногда у детей отмечается повышенная жажда. Больные этой группы склонны к запорам [6, 38]. Могут отмечаться такие общие симптомы, как утомляемость, головные боли, эмоциональная лабильность или, напротив, депрессия, потливость, гипотония, парестезии. При объективном осмотре обращает на себя внимание обложенный язык («зеркало желудка»), гипертрофия сосочков, явления гингивита. При пальпации живота типична умеренная разлитая болезненность в эпигастрии или пилородуоденальной зоне [9, 123]. При эндоскопическом исследовании для язвенноподобного типа хронического гастродуоденита характерно преимущественное поражение антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки (антродуоденит). Характер эндоскопическх изменений может быть разный: поверхностный, гиперпластический, эрозивный, но

практически всегда с выраженным отеком и гиперемией. При исследовании секреторной функции желудка различными методами определяется нормальный или повышенный ее характер [43, 54]. Этиологически этот тип хронического гастродуоденита практически всегда ассоциирован с HP [97, 170]. Гастритоподобный тип формируется при большой длительности заболевания и преобладании эндогенных, токсических факторов риска. В патологический процесс вовлекается фундальный отдел желудка, при этом наряду с воспалительными, атрофическими, субатрофическими изменениями, очаговой атрофией часто определяются множественные эрозии средней трети слизистой оболочки желудка [57]. Нозологической формой у этого контингента детей может быть фундальный гастрит, гастродуоденит с поражением железистого аппарата желудка, эрозивными изменениями. Особенностями этого варианта болезни являются снижение кислото- и ферментообразования, атония пищеварительного органа [58, 69].

Клинически обычно проявляется ранними ноющими малоинтенсивными болями в эпигастрии и области пупка после еды, особенно обильной, жареной и жирной, боли проходят самостоятельно через 1–1, 5 ч. Часто беспокоит чувство тяжести, переполнения в эпигастрии, быстрое насыщение, пониженный и избирательный аппетит. Иногда может быть отрыжка воздухом, тошнота, изредка рвота съеденной пищей, приносящая облегчение. У больных отмечаются слабость, вялость, быстрая утомляемость. При пальпации живота отмечается разлитая незначительная болезненность в эпигастрии и области пупка [77]. Эндоскопически для этого типа ХГД характерно преимущественное поражение тела желудка либо распространенный на все отделы процесс. Активность воспаления обычно небольшая, но гистологически могут выявляться атрофические изменения слизистой оболочки желудка, иногда с перестройкой эпителия по пилорическому или кишечному типу. Секреторная функция желудка сохранена (нормальная) или понижена.

Этот тип ХГД может быть как аутоиммунным по генезу, так и ассоциированным с HP при условии длительного его течения [73, 88]. Наличие у ребенка наследственно обусловленных морфофунк-

циональных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, способных трансформироваться в язвенную болезнь, рассматривается как предъязвенное состояние [93, 104]. У детей определяется гиперплазия фундальных желез слизистой оболочки желудка с увеличением количества главных, обкладочных клеток. Нозологическая форма может быть определена как гастрит, гастродуоденит, дуоденит с высоким непрерывным кислото- и ферментообразованием и выраженными воспалительными, гиперпластическими, эрозивными изменениями в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки [80, 105, 136]. Клинические проявления сходны с таковыми язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Ведущий симптом – тощаковые боли: до еды и через 2–3 ч после приема пищи. Боли интенсивные, приступообразные, колющие, режущие, локализуются в пилородуоденальной зоне, левом подреберье. Характерна отрыжка кислым. Сезонность болевого синдрома (весна, осень) отмечается у 1/3–1/2 больных. Стул у этих больных со склонностью к закреплению или имеют место запоры. При пальпации живота четко выявляется болезненность в пилородуоденальной зоне, симптом Менделя положителен (болезненность при перкуссии) [6, 23, 136].

Рассматривая клинические проявления язвенной болезни, необходимо подчеркнуть «омоложение» заболевания; в настоящее время язвенная болезнь может быть диагностирована у детей с 5–6-летнего возраста [10, 27, 62]. Язвенные поражения в основном (85 %) локализуются на передней или задней стенке луковицы двенадцатиперстной кишки, у 15% больных отмечаются постбульбарные (внелуковичные) язвы. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки встречается в 6–7 раз чаще, чем язвенная болезнь желудка [52, 70]. У детей проявления язвенной болезни разнообразные и зависят от стадии и локализации дефекта [80]. Для язвы двенадцатиперстной кишки характерны голодные боли (натощак или спустя 1,5–2 ч после еды). У подавляющего большинства детей отмечаются ночные боли. Боли по характеру приступообразные, режущие, колющие, иррадиируют в спину, правое плечо, лопатку. Локализация болей определяется местонахожде-

нием язвы: боли чаще возникают в эпигастральной области и справа от средней линии. Пальпация живота затруднительна, отмечается болезненность в пилородуоденальной зоне. Рвота у больных возникает чаще на высоте болевого синдрома. Диспепсические проявления (изжога, отрыжка кислым) при язвенной болезни свидетельствуют о недостаточности кардии. Аппетит у детей чаще всего сохранен, иногда даже усилен. Язык обложен белым налетом, влажный. Запоры характерны для больных с обострением заболевания. Отмечается сезонность болевого и дипепсического синдромов (весна, осень) [85, 93].

Внелуковичные, или постбульбарные, язвы характеризуются более тяжелым и осложненным течением болезни. Боли упорные, особенно сильные ночью (дети от них просыпаются).

Клиническая характеристика язвы желудка имеет ряд особенностей и определяется локализацией язвы (в кардиальном или антральном отделе желудка) [93, 98, 103, 125]. При локализации язвы в кардиальном отделе желудка характерны ранние боли в животе, возникающие непосредственно после приема пищи. Болевой синдром сопровождается тошнотой, отрыжкой воздухом. Боли локализуются под мечевидным отростком. Язвы в антральном отделе желудка сопровождаются приступами сильных болей в животе, не связанных с приемом пищи, иррадиирующих в спину, за грудину. Сезонность обострения заболевания менее типична, чем при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [136, 140].

1.3. Этиопатогенетические и клинические аспекты экодетерминированных хронических гастродуоденитов

Важным фактором, влияющим на состояние здоровья населения, является неблагоприятная экологическая ситуация, которая регистрируется на 15% территории страны с населением свыше 60 млн. человек [3, 13]. В настоящее время в России среди детей, проживающих в экологически неблагополучных районах, болезни крови и кроветворных органов встречаются в 3,5 раза чаще, чем в

среднем по стране, мочевыделительной системы – в 2,8 раза, глаз – в 1,8 раза, кожи и подкожной клетчатки в 1,3 раза, органов дыхания в 1,4–1,8 раза, пищеварительной системы – в 3 раза. Исследования, проведенные в Нижегородской, Волгоградской областях, а также Казани и Москве показали, что в зонах химического загрязнения не только выше распространенность заболеваний, но и течение их более тяжелое и длительное [31, 41, 62]. Несмотря на значительный рост гастроэнтерологической заболеваемости среди взрослого и детского населения, патология органов пищеварения, в отличие от аллергических, костно-мышечных и онкологических заболеваний, не учитывается в регистре экообусловленных состояний. По данным В.Ф. Приворотского неблагоприятная экологическая обстановка способствует тому, что органы желудочно-кишечного тракта часто оказываются центральным органом-мишенью и вовлекаются в патологический процесс [105, 106]. Эпидемиологические исследования, проведенные в экологически неблагоприятных районах, показали, что частота выявления гастродуоденальной патологии в 3 раза превышает таковую в «спокойных» регионах [107, 108]. Очевидно, что ухудшение экологической обстановки, увеличение частоты аллергических заболеваний, режим повышенных нервно-психических нагрузок, испытываемых в дошкольных учреждениях и школах, малоподвижный образ жизни приводят к росту частоты заболеваний пищеварительного тракта [8]. Проживание в зонах с высокой антропогенной нагрузкой увеличивает риск развития гастроэнтерологической патологии на 78% [17, 51]. Причины такой экозависимости продолжают изучаться [62]. Многие авторы справедливо рассматривают хронические гастродуоденальные заболевания как своего рода болезнь цивилизации и ставят в один ряд с заболеваниями сердца, легких, почек [75, 79]. Выраженные повсеместные изменения структуры и характера хронических заболеваний современных людей несомненно связаны с глобальными техногенными преобразованиями и нарастанием загрязнения окружающей человека среды [81].

В механизме возникновения и развития хронической гастродуоденальной патологии одним из этиологических факторов, на-

ряду с другими, в условиях загрязнения среды обитания, являются химические соединения, в том числе тяжелые металлы, ароматические и галогенизированные углеводороды, фенол, фториды [3, 19, 30, 43, 63, 77]. Желудочно-кишечный тракт, также как кожа и органы дыхания, является барьером между химическими веществами и внутренней средой организма. Однако в отличие от других барьеров токсичное вещество может изменяться в просвете кишки под действием микробов и ферментов, вторично выделяться в просвет кишечника после метаболизма в печени и в кишечных эпителиоцитах [79]. При различных путях поступления загрязнители попадают в ЖКТ. Здесь всасываются, по системе воротной вены попадают в печень, подвергаются воздействию ферментов микросомальной системы, метаболиты выделяются в составе желчи в просвет двенадцатиперстной кишки. В кишечнике ксенобиотики и их метаболиты взаимодействуют с компонентами желудочного, поджелудочного и кишечного сока, химуса и микроорганизмами [103]. Имеет место печеночно-кишечная циркуляция токсических веществ, особенно металлов [107]. Токсиканты экзогенного происхождения преимущественно гидрофобны, и при отсутствии механизма их элиминации наступает интоксикация организма в результате проникновения гидрофобных соединений через клеточные мембраны. Следствием интоксикации могут являться воспалительные и дисрегенераторные процессы гастродуоденальной локализации [109]. При воздействии химических соединений на организм, в первую очередь, страдают неспецифические звенья защитных систем, в частности, иммунная и биохимическая системы, обеспечивающие поддержание гомеостаза [110, 120]. Комплекс биохимических реакций, направленных на метаболизм и трансформацию токсических соединений экзогенного и эндогенного происхождения, определяет в известной мере развитие адаптационных и компенсаторных процессов при действии токсикантов. Нарушение согласованности этапов биотрансформации, являясь одним из общих механизмов эндогенной интоксикации, способствует поддержанию воспаления и дисрегенерации при гастроэнтерологических заболеваниях [130].

Главное патогенетическое звено ХГД – воспаление [137]. В процессе воспаления происходит активация нейтрофилов и моноцитов, эффекты которых отражаются на эндотелиальных, эпителиальных и других типах клеток. Воспалительный и иммунный ответы связаны между собой [19, 55, 98]. С одной точки зрения, воспалительная реакция является исполнительным механизмом иммунного ответа [98, 107]. С другой точки зрения, воспаление представляет собой аварийно-контрольный механизм, который включается только в случае поломки или подавления иммунного ответа. В условиях увеличения загрязнения среды обитания растет число больных с вторичными иммунодефицитными состояниями, как среди взрослых, так и среди детей. В общей популяции дефицит секреторного sIgA встречается в 1% случаев, а у населения промышленно развитых территорий – в 4–5 раз чаще [99]. Желудочно-кишечные воспаления в условиях воздействия загрязнений среды обитания при иммунном дисбалансе в организме характеризуются большей степенью тяжести патологического процесса.

Механизм повреждающего действия токсикантов при экзогенном поступлении в организм является сложным и неоднозначным [2, 30, 76]. При всем многообразии химических веществ можно выделить общие патоморфологические механизмы их реализации на клеточном и молекулярном уровнях, это прежде всего генотоксический (нарушение структуры и процессов репарации ДНК), ферментотоксический (за счет связывания SH-групп ферментов или вытеснения эссенциальных металлов из металлоферментов) и мембранотоксический [80, 93, 99, 101, 107].

Мембранная концепция токсического действия исходит из предпосылки, что большинство токсикантов обладают сильными прооксидантными свойствами. Развитие хронических заболеваний ЖКТ у детей сопровождается повреждением тканей вследствие избыточного образования в них активных форм кислорода [107, 117, 136]. Основным источником образования АФК в гастродуоденальной зоне являются полиморфноядерные лейкоциты, инфильтрировавшие слизистую оболочку желудка и ДПК. Снижение активности системы антиоксидантной защиты организма или ее несостоя-

тельность способствуют повышению активности свободнорадикальных процессов и усиленному образованию токсических продуктов, вызывающих мембранодеструктивный эффект и освобождение медиаторов воспаления [27, 41, 111]. Известно, что внутри клетки ПОЛ непосредственно катализируется ионами металлов с переходной валентностью (мышьяк, хром, железо) [99]. Повышенное содержание этих металлов вызывает усиление процессов окисления мембранных фосфолипидов. С другой стороны, клеточные антиоксидантные ферменты (супероксиддисмутаза, глутатионтрансфераза, каталаза), некоторые компоненты плазмы (трансферрин, церулоплазмин, альбумин), малые водорастворимые антиоксидантные компоненты (мочевая кислота, билирубин, аскорбиновая кислота) и жирорастворимые витамины (токоферол, ретинол, бета-каротин) способны связываться с металлами, обладающими переходной валентностью, и теряют свою способность нейтрализовать активные радикалы [111]. Под действием ряда тяжелых металлов (ртуть, свинец, никель, кобальт и др.) ПОЛ может усиливаться, что на фоне снижения антиокислительных свойств сыворотки крови приводит к повышению уровня МДА и снижению фракции восстановленного глутатиона [117, 136]. При истощении естественных антиоксидантов (аскорбиновой кислоты и токоферола) в клетках этот процесс усугубляется, что, в конечном итоге, приводит к мембранопатологическим процессам [12, 73, 140]. Дисбаланс ряда эссенциальных микроэлементов, в частности, дефицит меди и цинка, входящих в состав антиокислительных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы), также приводит к нарушению стабильности цитомембран и усилению процессов пероксидации и, как следствие, усугублению течения гастрита и гастродуоденита [141, 148]. Дефицит цинка приводит к усиленному накоплению ряда металлов-антагонистов – свинца, кадмия, меди, железа, обладающих также мембрано- и ферментоповреждающим действием [152].

Результатом мембрано- и ферментопатологического действия тяжелых металлов (свинца, никеля, хрома) является нарушение функции митохондрий, приводящее к снижению продукции макро-

эргов, уменьшению соотношения АТФ/АДФ, падению активности АТФ-зависимых ферментных систем и прежде всего К-Na-АТФазы, на долю которой приходится около 1/3 всей клеточной АТФ, а также Са-Mg-АТФазы. Изменение активности АТФаз ведет к электролитным нарушениям и, в конечном итоге, к изменению мембранного потенциала клетки [23, 39, 69, 85]. Блокируя систему Na^+, K^+-АТФазу энтероцитов данные металлы являются сильными повреждающими агентами для эпителия тонкой кишки, вызывающими деградацию и хронический воспалительный процесс [93, 103, 120]. Деструктивные изменения гастродуоденальных эпителиоцитов и нарушение процессов активного транспорта и энергообеспечения обуславливают нарушение инкреторной и секреторной функций желудка и ДПК [123, 136, 148, 155].

Патогенетический механизм генотоксического действия на органы гастродуоденальной зоны обусловлен способностью отдельных химических соединений (бензол, формальдегид, никель, хром, кадмий) взаимодействовать с нуклеофильными группами нуклеиновых кислот (главным образом, ДНК, РНК) и другими биомакромолекулами клетки, что приводит к нарушению синтеза и повреждению структуры, вследствие чего наступают устойчивые экспрессии генома клетки [2, 10, 49, 63]. Нарушение процессов репарации происходит либо в результате прямого связывания с ДНК и образования аддуктов, либо опосредованно (через свободные гидроксирадикалы, альдегиды) вторичного повреждения ДНК [62, 63]. В результате происходит угнетение продукции клеток, развитие их неполноценности, нарушение хромосомных структур и возникновение хромосомных аберраций, лежащих в основе клеточной пролиферации [68, 72, 77, 82].

Детальный анализ существующей научной и методической литературы позволил выделить общие закономерности и особенности механизма реализации повреждающего действия рада металлов и их соединений.

Никель – эссенциальный микроэлемент из группы тяжелых металлов. Является одним из активаторов окислительно-восстановительных процессов в организме, способствует всасыванию

железа в пищеварительном тракте, будучи кофактором неидентифицированного биолиганда, связывающего железо, необходим для регуляции обмена ДНК [83, 98, 100].

Поступление никеля в организм в избыточных количествах может представлять опасность для здоровья [107, 110]. Установлено косвенное воздействие никеля на организм через симбиотические микроорганизмы и экзогенные ферменты пищеварительного тракта и его прямое участие в метаболизме. Населяющая желудочно-кишечный тракт микрофлора содержит целый ряд ферментов, в составе которых обнаружен никель [120]. При избыточном поступлении солей никеля в организм с питьевой водой формируются морфофункциональные реакции, особенно отчетливо выявляющиеся в ЖКТ. Происходят дистрофические изменения эпителия верхушечных отделов ворсин, инфильтрация стромы плазматическими и лимфоидными клетками, увеличение количества гликопротеидов на поверхности эпителия и в бокаловидных клетках, повышение содержания РНК в апикальных отделах эпителия ворсин. В тонком кишечнике обнаруживается значительно выраженная пролиферация лимфогистиоцитарных элементов в строме ворсинок. В поджелудочной железе, наряду с развитием компенсаторных процессов в виде повышения содержания РНК в ацинарных клетках, в островках Лангерганса наблюдаются процессы кариорексиса, разрастание лимфоидной ткани вокруг сосудов и выводных протоков [4].

Хром – микроэлемент, соединения которого обладают различной степенью токсичности для человека. Соединения хрома (VI) более интенсивно абсорбируются через легкие и ЖКТ легче по сравнению с хромом (III). На всасывание хрома оказывают влияние цинк и железо. При недостатке этих элементов усвоение хрома возрастает, а при их одновременном поступлении снижается, что свидетельствует об общих путях поступления цинка, железа и хрома. Взаимный антагонизм на уровне всасывания существует и между хромом и ванадием.

При избыточном поступлении хрома в организм существенно нарушается биологический процесс окисления, наблюдается снижение всасывания кальция и магния, угнетение тканевого дыхания,

приводящее к подавлению энергетического обмена в клетках [2, 35]. Кроме других эффектов, происходит поражение желудочно-кишечного тракта. Действие на слизистую оболочку способствует нарушению секреторной и моторной функций желудка, воспалительным изменениям и частому развитию гастродуоденитов [34, 41]. Отмечается угнетение кислотообразующей функции при незначительном изменении пепсинообразования. У детей с эрозивным и поверхностным гастродуоденитом высокий уровень в крови хрома коррелирует с выраженностью вегетативных нарушений. Доказана статистически значимая связь концентрации хрома в крови с особенностями клинической картины заболевания (ранние боли, сезонность обострений, запоры, длительность патологического процесса) и с нарушениями органов холедохо-панкреатической зоны. В кровяном русле хром специфически связывается с трансферрином, который служит переносчиком не только железа, но и хрома, что приводит к развитию у больных с ХГД анемии [49, 63, 72].

Марганец **–** жизненно необходимый микроэлемент. Играет важную роль в метаболизме клетки и защите клеточных мембран. Входит в состав активного центра многих металлоферментов, в частности, является кофактором Mn-супероксиддисмутазы – фермента, обеспечивающего инактивацию супероксид-аниона (важного генотоксичного радикала), а также потенциального ингибитора апоптоза [77, 82, 87]. Марганец обладает антиоксидантным действием, обеспечивает стабильность и нормальную структуру митохондриальных мембран. Известно, что данный металл влияет на обмен кальция, фосфора, железа, меди, цинка, магния, то есть избыточное поступление марганца в организм усиливает дефицит перечисленных элементов [87, 148]. Марганец необходим для активации и синтеза ряда ферментов (РНК-полимеразы, ДНК-полимеразы, многочисленных киназ), гормонов, витаминов [82, 87].

При экспозиции марганца наблюдаются хронические гастриты с пониженной желудочной секрецией, нарушение белковообразовательной функции печени, витаминного и углеводного обменов (гипогликемизирующий эффект) [124, 140]. Неорганические соединения марганца выводятся, в основном, через ЖКТ с желчью,

часть которой реабсорбируется в процессе кишечной циркуляции, частично – с соком поджелудочной железы. Марганец концентрируется в митохондриях, при этом наиболее высокие его концентрации образуются в печени, поджелудочной железе, кишечнике, почках [87, 99, 103].

Свинец является примесным токсичным элементом. Патохимические сдвиги при свинцовом токсикозе объясняются нарушением обмена кальция, магния, натрия, меди и других металлов [82, 87].

При экзогенном поступлении свинца угнетаются процессы дыхания, фосфорилирования и активного транспорта, возникают функциональные и морфологические изменения в митохондриях [110, 118, 125]. Помимо этого, ионы $РЬ^{2+}$ связываются с сульфгидрильными, фосфатными и карбоксильными группами мембраны, увеличивают ее жесткость и снижают устойчивость к осмотическому шоку. Поэтому показатели ПОЛ и АОЗ являются высокочувствительными к действию даже низких концентраций свинца [130, 140]. Связывание свинца с митохондриальными мембранами приводит к подавлению их энергетизации. Аналогичные аномальные изменения эпителиальных клеток ЖКТ, очевидно, вызывают желудочно-кишечный синдром свинцовой интоксикации (снижение секреторной и инкреторных функций желудка и поджелудочной железы) [149]. Свинец оказывает прямое влияние на окислительные системы и структуру митохондрий печеночных клеток и непрямое – на внутридольковое кровообращение [152]. При попадании свинца в ЖКТ отмечается возникновение свинцовой колики – нарушение моторики, секреторной и резорбтивной функций всех отделов желудочно-кишечного тракта, в патогенезе которых основную роль играет чрезмерное перевозбуждение вегетативных отделов нервной системы [153]. Особенностями функционального состояния желудка являются гиперсекреция соляной кислоты натощак и парадоксальная реакция на раздражитель, диссоциация кислотообразующей и ферментативной функций, снижение кислотообразования и повышение выделения пепсина. При длительном действии небольших концентраций свинца постепенно развивается гипосекреторное состояние главных пищеварительных желез, что предрасполагает к развитию гастрита и язвенной болезни желуд-

ка, которые при длительном течении впоследствии могут привести к злокачественному перерождению клеток. При обсуждении возможных механизмов нарушений функционального состояния органов пищеварения при воздействии свинца многие авторы указывают на изменение нервной регуляции желудочных желез, возможно, в связи с дистрофическими изменениями в солнечном сплетении и интрамуральных ганглиях тонкой кишки. Предполагаются также изменения в гуморальных регуляторных механизмах – в активности ферментов карбоангидразы и АТФ, играющих важную роль в секреции бикарбонатов и соляной кислоты. Можно предполагать влияние свинца на кальциевые эффекты, обеспечивающие секрецию ферментов и электролитов железами желудка и поджелудочной железой [37, 58, 101].

Медь – относится к группе эссенциальных микроэлементов. Обеспечивает регуляцию процессов биологического окисления и генерацию АТФ, синтез важнейших соединительнотканных белков (коллагена и эластина), метаболизм железа, гемоглобина и образование других железопорфиринов [2, 24]. Установлена связь обмена меди с метаболизмом цинка и железа [2, 101]. В организме человека имеет место эффективный гомеостатический механизм для меди. Кроме печени, регулирующим барьером абсорбции избытка меди являются кишечные мукоциты [117, 136].

При избыточном поступлении в организм медь обладает широким спектром токсического действия с многообразными клиническими проявлениями. Решающую роль в механизме токсического действия меди играет способность ее ионов блокировать SH-группы белков, в особенности ферментов. Высокая гепатотоксичность меди и ее соединений связана со способностью повышать проницаемость мембран митохондрий. Локализация меди в лизосомах гепатоцитов также способствует ее избирательной гепатотоксичности. При экспозиции соединениями меди могут сопутствовать аутоиммунные реакции и нарушения метаболизма моноаминов, снижение фагоцитарной активности лейкоцитов [146], титра лизоцима и бактерицидной активности сыворотки крови, развиваются заболевания желудочно-кишечного тракта [140, 162].

Цинк – один из важных эссенциальных микроэлементов. Являясь незаменимым микроэлементом для организма человека, цинк участвует во всех видах обмена веществ как компонент металлоферментов и гормонов, играет важную роль в дифференцировке и стабилизации клеточных мембран, обмене биологически активных веществ, синтезе ДНК и во многих других метаболических процессах, может влиять на метаболизм железа, меди, фосфата [2]. Цинк – один из наиболее исследованных металлов в ферментных системах, обладающий противотоксическими свойствами [10, 35]. Потребление цинка необходимо для выработки медиаторов воспаления, цитокинов, интерлейкинов. Цинк входит в состав супероксидисмутазы, поэтому многие авторы относят его к антиоксидантам [16, 98]. Наиболее изучен метаболизм цинка у детей. При неблагоприятном течении ХГД у детей отмечается снижение содержания цинка в сыворотке крови [110, 118]. Установлены достоверные различия содержания цинка в желчи и сыворотке крови в зависимости от степени поражения билиарного тракта [118]. Содержание цинка в сыворотке крови снижается при гипомоторной дискинезии желчевыводящих путей и хроническом холецистите, что связано с нарушением его всасывания в тонком кишечнике. Отмечается увеличение выделения цинка с желчью при холецистохолангите за счет мембранодеструктивных процессов [119, 129]. Дефицит цинка приводит к усиленному накоплению железа, меди, кобальта, свинца [125, 136, 140].

Патогенетический механизм действия ряда органических соединений (бензола, ксилола и его изомеров, фенола, формальдегида) на органы гастродуоденальной зоны, по мнению большинства авторов, является опосредованным через нарушение нейрогуморальной регуляции. Кроме этого, одним из механизмов секреторных нарушений в желудке и ДПК при экспозиции ароматическими углеводородами может быть расстройство обменных процессов в слизистой оболочке, о чем свидетельствует повышенное содержание аммиака, фосфатов и молочной кислоты в желудочном соке [33, 35, 50].

Бензол – соединение класса ароматических углеводородов. Обладает политропным действием на организм. К числу токсичных эффектов относится поражение органов ЖКТ. Высокие концентрации вызывают умеренно выраженный гастрит, уплощение эпителиальной складчатости железистого отдела желудка, повышение секреции желудочного сока с понижением его кислотности и переваривающей способности [35, 50].

При хроническом воздействии малых концентраций бензола изменения в органах и системах носят в основном функциональный характер и обусловлены первичным поражением ЦНС [33]. Выявляются нарушения белкового обмена (повышение показателей тимоловой пробы, увеличение содержания γ-глобулинов и снижение α_1-глобулинов), липидного (повышение показателей холестерина и фосфолипидов) и ферментного (повышение показателей изофермента ЛДГ–5, γ-глутамилтранспептидазы) обменов. Некоторые авторы рассматривают расстройства пищеварения при интоксикации бензолом как вегетативные, появляющиеся еще до сколько-нибудь заметных изменений со стороны крови или сопровождаемые нерезкой анемией. Наблюдается повышение уровня гастрина в крови, понижение секреции желудочного сока, нарушение секреции поджелудочной железы. По многим данным, довольно рано поражается печень, обычно увеличенная и болезненная; степень поражения ее часто соответствует длительности экспозиции [50].

Фенол относится к группе одноатомных фенолов, является сильным нейротропным ядом. При поступлении в организм повышенная концентрация в крови быстро нормализуется в связи с переходом фенола в ткани, где он обнаруживается в свободном и связанном состоянии. Раздражая слизистую оболочку ЖКТ, способствует формированию гастритов, нарушает автоматизм, возбудимость и проводимость, функции печени, белковый обмен, вызывает аутоиммунные сдвиги [35, 50, 124].

Фториды – протоплазматические яды, действующие в основном на ферменты, блокируют также SH-группы. Соединения фтора оказывают декальцинирующее действие на протоплазму клетки, что приводит к усилению проницаемости сосудов, нарушению

нервно-мышечной проводимости, ингибированию ферментативных процессов. Существенным является взаимодействие фтора с другими элементами: марганцем, магнием, железом, цинком, что приводит к энзимопатиям [2, 33]. Фториды влияют на нарушение углеводно-фосфорного обмена, которое сочетается, как правило, с нарушением кальциевого обмена. Следовательно, не только местное, но и общее воздействие фтора способствуют снижению защитной функции и развитию воспалительных реакций со стороны слизистой оболочки ЖКТ [35]. Выраженное действие оказывает фтор на секреторную функцию желудка. Являясь универсальным активатором аденилатциклазной системы, фтор в нетоксичных дозах приводит к повышению функции и гиперплазии обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, что проявляется хроническим эрозивным гастритом. В детском возрасте преобладают функциональные расстройства желудка и гастриты [50].

Метанол относится к классу алифатических спиртов. Сильный, преимущественно нервный и сосудистый яд с резко выраженным кумулятивным эффектом. Особую токсичность метилового спирта обычно связывают с образованием из него в организме формальдегида и муравьиной кислоты, хотя отдельные авторы указывают на главную роль самого метилового спирта, длительно циркулирующего в крови в неизменном виде [50]. Образующийся в организме формальдегид нарушает окислительное фосфорилирование, следствием чего является торможение анаэробного гликолиза и возникает недостаток АТФ [33, 50].

Обобщение имеющихся аналитических материалов по формированию особенностей течения хронических заболеваний гастродуоденальной зоны в условиях воздействия загрязнений среды обитания позволило выделить определенные патоморфологические механизмы реализации повреждающего действия химических соединений:

♦ тяжелые металлы (свинец, кадмий, хром, никель, марганец) при избыточном экзогенном поступлении в организм обуславливают:

– угнетение процессов дыхания, фосфорилирования, активного транспорта, что ведет к нарушению энергетического обеспечения эпителиоцитов,

– деструкцию мембран митохондрий клеточного эпителия с дистрофией верхушечных отделов ворсин эпителия желудка и ДПК, что проявляется угнетением или стимуляцией желудочной секреции,
– расширение цистерн эндоплазматической сети, межклеточного пространства с нарушением инкреторной функции желудка и ДПК;
– активацию интенсивности ПОЛ цитоплазматической мембраны клеток, образование гидроперекисей и других токсичных метаболитов, следствием чего является деструкция цитомембраны;

♦ металлы (медь, цинк) при дефицитных состояниях способствуют:

– снижению синтеза медьсодержащих металлоферментов с нарушением окислительно-восстановительных процессов и энергообеспечения клетки,
– снижению активности супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, что инициирует усиление ПОЛ цитоплазматической мембраны;

♦ органические соединения (ароматические углеводороды, алифатические спирты и альдегиды) обуславливают:

– раздражение митохондриальных мембран, нарушение энергетического обеспечения с воспалительной реакцией эпителиоцитов,
– нарушение вегетативной нервной регуляции, приводящее к снижению кислотности и переваривающей способности желудочного сока, угнетение секреции желудка.

Анализ клинических особенностей течения экодетерминированных хронических гастродуоденитов показал, что при сохранении классических черт течения им свойственны более обширное поражение ЖКТ у детей, увеличение частоты тяжелых форм гастритов и гастродуоденитов, приводящих к развитию язвенной болезни, множественных эрозий и перерождению слизистой оболочки желудка и ДПК – субатрофии, атрофии (удельный вес за последние 10 лет увеличился в 2,5 раза) [9, 24, 55]. Гастродуоденит

характеризуется рецидивирующим течением (в 25–30% случаев), прогрессированием и более частой необратимостью патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК (у 20% больных детей), приобретает устойчивость к консервативной терапии [59, 70].

Таким образом, в условиях загрязнения среды обитания дополнительными факторами развития хронической гастродуоденальной патологии являются химические соединения – свинец, хром, марганец, никель, медь, цинк, ароматические углеводороды, альдегиды жирного ряда, фторсодержащие соединения, поступающие в организм из объектов среды обитания. Для предотвращения текущих и отдаленных социально-экономических потерь, обусловленных хроническими заболеваниями желудка и ДПК у детей, необходимо повышение эффективности социально-гигиенического мониторинга по выявлению причинно-следственных связей между воздействием химических загрязнений среды обитания и возможными изменениями состояния органов гастродуоденальной серы, а также минимизация негативных воздействия, что является одной из задач гигиенической диагностики и профилактики.

1.4. Проблемы заболеваемости населения Пермского края болезнями органов пищеварения

По данным краевого комитета государственной статистики показатель общей заболеваемости населения Пермского края болезнями органов пищеварения в 2008 г. составил 148,4‰; в то время как в 2001 г. он равнялся 106,2‰; в 1996 г. – 86,5‰; в 1992 г. – 69,6‰, т.е. за последние 15 лет заболеваемость население увеличилась в 2,1 раза. Такие закономерности наблюдались как у взрослого населения, так и у детей и подростков.

В целом, заболеваемость всего населения Пермского края болезнями органов пищеварения каждые пять лет увеличивалась последовательно на 24,3 %, 52,6% и 113,2% относительно уровня 1992 г. У взрослого населения прирост заболеваемости в те же

периоды составил 7,8%, 26,8% и 81,9%, а у детей был еще более значительным, и уже к 1996 г. составлял 90,8%, увеличиваясь в каждый последующий пятилетний период на 167,2% и 260,9%. Периоды 1992–1996 гг. и 2002–2007 гг. характеризовались во всех возрастных категориях стабильным подъемом заболеваемости болезнями органов пищеварения, в то время как в 1997–2001 гг. (рис. 1.1) она носила волнообразный характер, что, скорее всего, объясняется, с одной стороны, введением новых критериев диагностики хронических гастродуоденитов, а с другой – обострением социально-экономических проблем общества в целом.

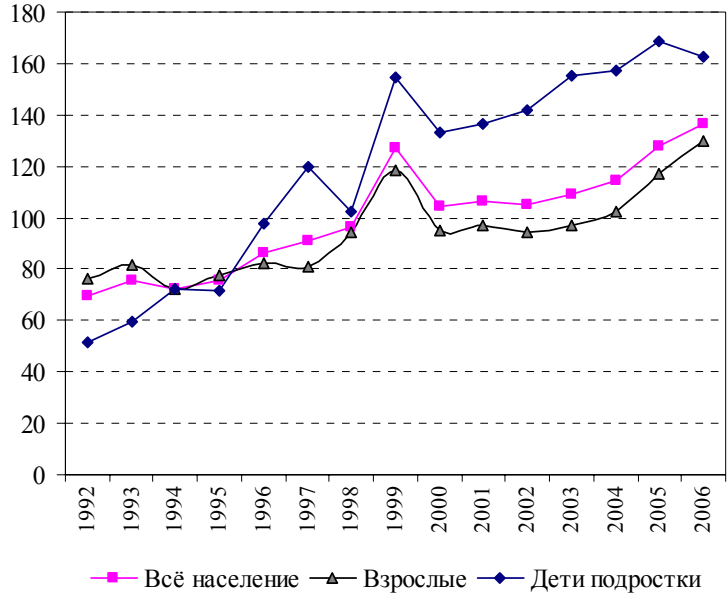


Рис. 1.1 Динамика заболеваемости населения болезнями органов пищеварения в Пермском крае за период 1992–2007 гг. (‰)

В ходе исследования, на основе данных официальной статистической отчетности по форме 12 – «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в зоне обслуживания ЛПУ», был проведен анализ динамических тенденций за-

болеваемости населения Пермского края болезнями органов пищеварения. Для анализа динамики изменения показателей применялся метод построения трендовой полиномиальной модели 2-го порядка.

Прогнозная заболеваемость всего населения Пермского края болезнями органов пищеварения сохраняет устойчивую тенденцию дальнейшего роста и к 2010 г. может составить 159,6‰ (рис. 1.2), при этом неблагоприятный прогноз указывает на еще более значительный рост заболеваемости – 190,7‰.

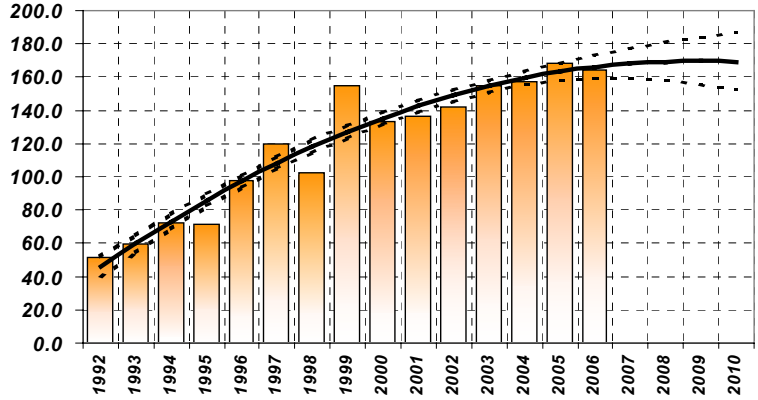


Рис. 1.2. Динамика и прогноз заболеваемости населения Пермского края болезнями органов пищеварения

Такая закономерность наблюдается как среди взрослого населения, так и у детей и подростков. Прогноз заболеваемости детского населения болезнями органов пищеварения к 2010 г. составляет 192,1‰, неблагоприятный прогноз – 227,9‰, что значительно выше, чем у взрослого населения (соответственно 154,5‰ и 186,7‰).

Темпы роста и прироста хронической заболеваемости детского населения Пермского края болезнями органов пищеварения за анализируемый период оказались более высокими, по сравнению со взрослыми, и составили соответственно 360,9% и 260,9% против 181,9% и 81,9%, т.е. были в 2–3,2 раза выше аналогичных показателей у взрослых.

Анализ темпов роста заболеваемости населения болезнями органов пищеварения на урбанизированных и сельских территориях Пермского края показал, что у детей и подростков эти показатели близки между собой (335,8% и 363% соответственно), однако они существенно выше аналогичных у взрослых (153,6% и 232,7%).

В целом, темпы роста заболеваемости детей и подростков болезнями органов пищеварения в городах были в 2,2 раза выше, чем у взрослых, в сельских районах – в 1,6 раза, а показатель темпов прироста в городах был в 4,4 раза выше, чем у взрослых, а на селе – в 1,98 раза.

В ходе изучения структуры болезней органов пищеварения установлено, что за последние 15 лет в Пермском крае отмечен стабильный рост хронических гастродуоденитов среди всех возрастных групп населения, составивший в 1992 году 16,5‰, в 1996 г. – 20,2‰, в 2001 г. – 28,5‰, в 2007 г. – 35,7‰.

Такая же закономерность стабильного увеличения заболеваемости хроническими гастродуоденитами (рис. 1.3) наблюдается как среди взрослого, так и среди детского населения. При этом с 1995 года уровень заболеваемости хроническими гастродуоденитами у детей и подростков начинает ежегодно превышать таковую у взрослого населения, а с 1998 г. – различие прогрессивно возрастает до 1,5–2,1 раза.

Таким образом, для Пермского края характерным является прогрессирующий рост заболеваемости хроническими гастродуоденитами, которая каждые пять лет увеличивалась последовательно на 22,4%, 72,8% и 116,2% относительно уровня 1992 г. У детей прирост заболеваемости хроническими гастродуоденитами оказался более высоким во все анализируемые периоды, по сравнению с взрослым населением, и составил соответственно 111,6%, 298,6% и 335,3% против 2,3%, 28,3%, 75% у взрослых. Темпы роста и прироста заболеваемости хроническими гастродуоденитами за 15-летний период наблюдения у детей и подростков Пермского края составили 435,2% и 335,2% соответственно и превышали аналогичные показатели у взрослого населения в 2,5–4,5 раза.

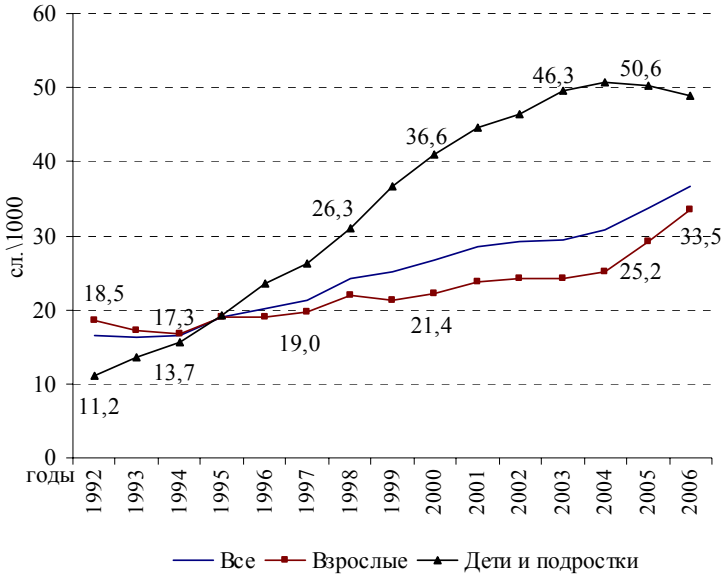


Рис. 1.3. Динамика заболеваемости взрослых и детей Пермского края хроническим гастродуоденитом в период 1992–2007 г.

Построение трендовой модели динамики заболеваемости населения Пермского края хроническими гастродуоденитами, выявляет отчетливую тенденцию их дальнейшего роста и позволяет предполагать к 2010 г. увеличение заболеваемости до 57,13±12,56‰ (рис. 1.4), при этом ожидаемый уровень у детей и подростков составит 55,1‰, и только 39,9‰ у взрослых (неблагоприятный прогноз соответственно 63,5‰ и 44,1‰).

Сравнение темпов роста и прироста заболеваемости различных групп населения Пермского края, проживающих на территориях с разным уровнем техногенной нагрузки, показал, что на урбанизированных территориях дети чаще болеют хроническими гастродуоденитами, чем на сельских районах. У взрослого населения наблюдается обратная закономерность.

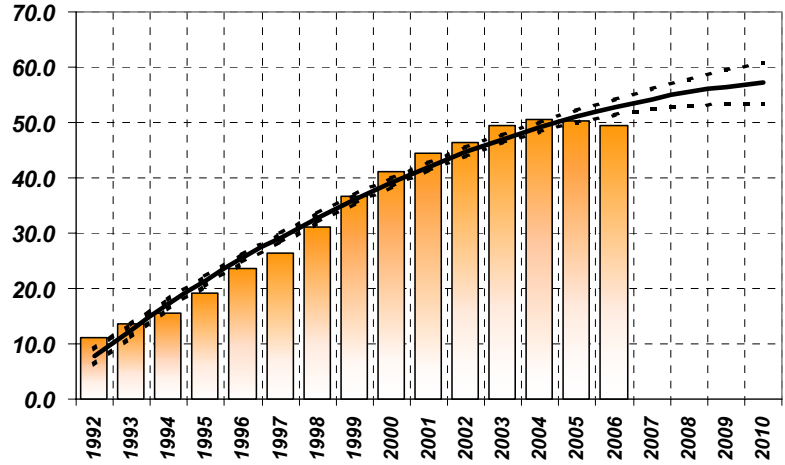


Рис. 1.4. Динамика и прогноз заболеваемости населения Пермского края хроническими гастродуоденитами

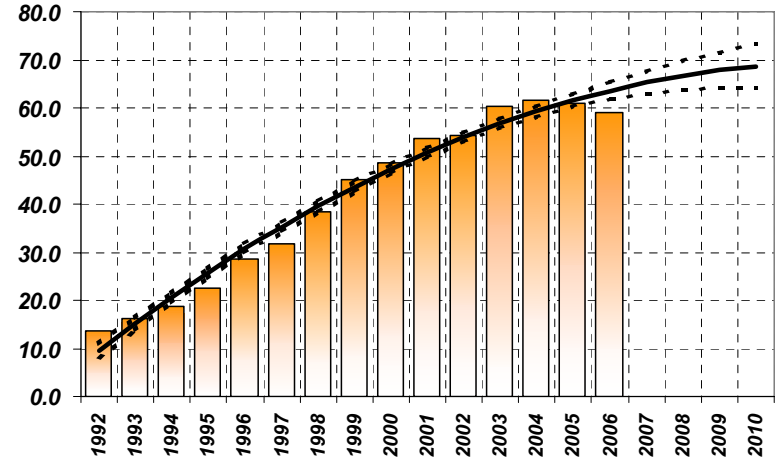


Рис. 1.5. Динамика и прогноз заболеваемости городского населения Пермского края хроническими гастродуоденитами

Построение трендовой модели (рис. 1.5) позволяет ожидать к 2010 г. увеличение заболеваемости хроническими гастродуоденитами городских жителей до 68,7±4,6‰ (в Пермском крае – 57,13±12,56‰).

Сравнительный анализ уровня заболеваемости более тяжело протекающих деструктивно-воспалительных заболеваний верхних отделов ЖКТ – язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, и порой являющихся осложнением несвоевременно и неэффективно леченного хронического гастродуоденита, показал столь же прогрессивное нарастание показателя заболеваемости за последние 15 лет среди детско-подросткового населения Пермского края – с 0,77‰ в 1992 году до 2,07‰ в 2007 г. (в 2,7 раза). У взрослого населения незначительный подъем заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки отмечен с 1998 по 2003 гг., далее отмечается тенденция к снижению.

Сравнительный анализ уровня заболеваемости язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с показателями по РФ выявил стабильное ежегодное превышение таковых в Пермском крае в 1,2 раза. Уровень заболеваемости у детей и подростков на порядок ниже, чем у взрослых, но ее прирост значительно выше (рис. 1.6). За каждые пять лет заболеваемость в детско-подростковом возрасте прогрессивно увеличивается и составляет 68%, 170%, 193% против 4%, 14%, 10% у взрослых. Лишь с 2006 года у детей впервые за 15 лет наметилась тенденция к снижению.

Темпы роста и прироста язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки за последние пятнадцать лет у детей и подростков выше, чем у взрослых в 2,5 и 19,1 раза соответственно. Прогноз заболеваемости населения язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки до 2010 года указывает на тенденцию к ее стабилизации во всех возрастных группах и составляет у детей и подростков 2,08‰ (неблагоприятный 2,41‰), у взрослого населения – 16,95‰ (неблагоприятный 18,95‰). Выявленная перспективная тенденция связана, скорее всего, с введением в 2001 г. обязательной инструментальной диагностикой ХГД и своевременным эффективным лечением препаратами нового поколения (рис. 1.7).

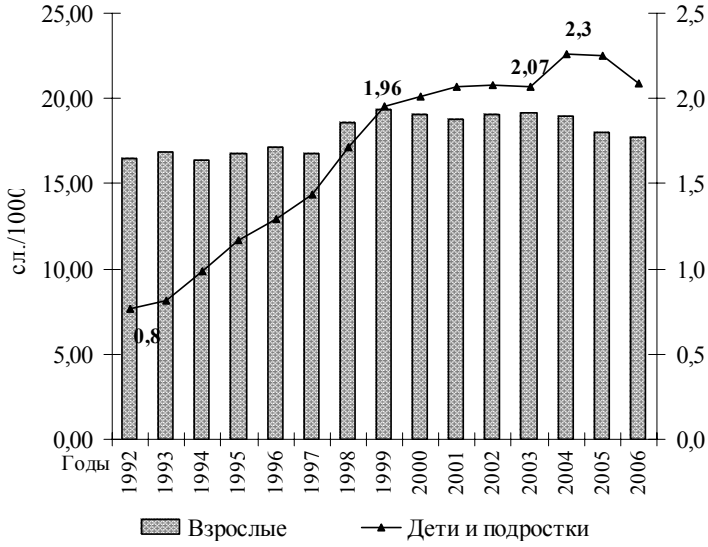


Рис. 1.6. Динамика заболеваемости взрослого и детского населения Пермского края язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки за период 1992–2007г.

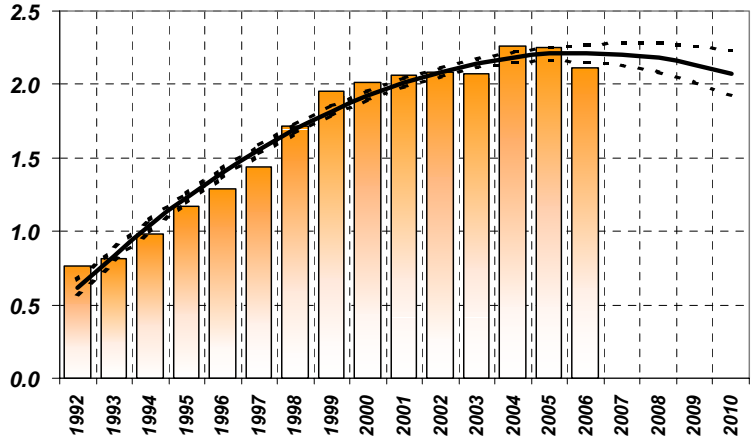
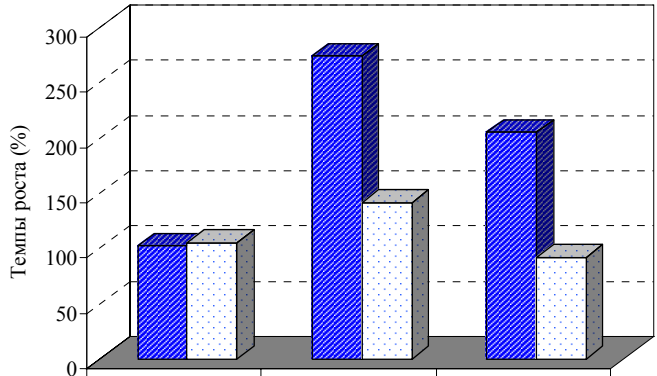


Рис. 1.7 Динамика и прогноз заболеваемости населения Пермского края язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки

Сравнение уровней заболеваемости детского населения, проживающего в различных экологических условиях показало, что на урбанизированных территориях темпы роста заболеваемости детей и подростков язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (рис. 1.8) в 1,9 раз выше, чем на территориях районов без промышленного производства.



	Взрослые	Дети и подростки	Дети
Города	102,49	274,2	204,93
Районы	105,55	141,46	91,98

Рис. 1.8 Сравнительная характеристика темпов роста заболеваемости детей и подростков язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки на различных территориях Пермского края (1992–2007 г.)

У детей Пермского края прогрессивно увеличивается распространенность впервые выявленного хронического гастродуоденита, а так же впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, темпы их роста и прироста во много раз превышают таковые у взрослого населения (рис. 1.9 и 1.10). В целом за анализируемый период заболеваемость детей впервые выявленным хроническим гастродуоденитом в Пермском крае увеличилась в 3,6 раза, а впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки – в 2,1 раза, в то время как у взрослого населения заболеваемость впервые выявленным хроническим гастродуоденитом возросла только в 1,6 раза, а впервые

выявленной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки снизилась в 1,2 раза.

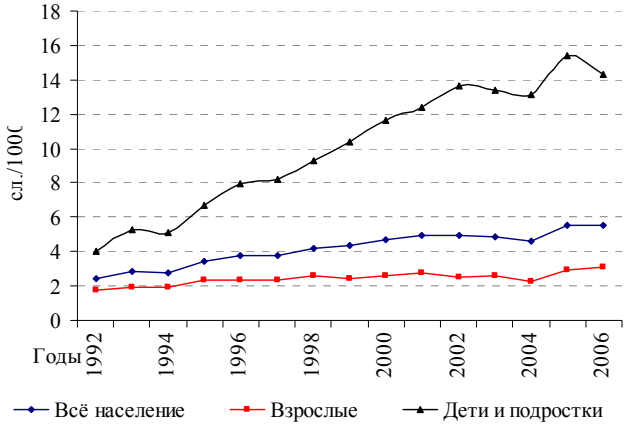


Рис. 1.9. Динамика заболеваемости взрослых и детей Пермского края с впервые выявленным хроническим гастродуоденитом в период 1992–2007 гг.

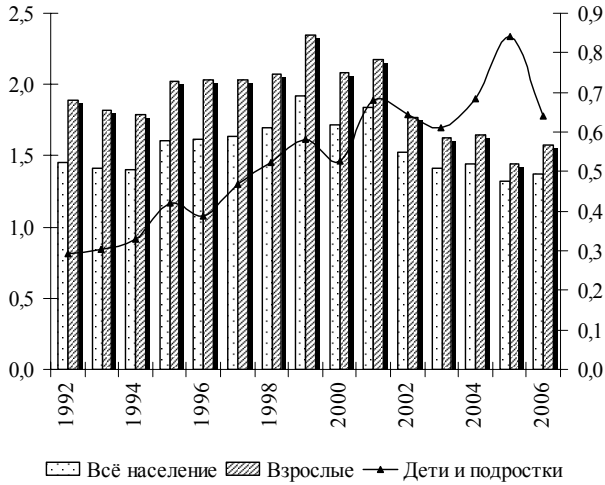


Рис. 1.10 Динамика заболеваемости взрослых и детей Пермского края с впервые выявленной язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки в период 1992–2007 гг.

Построение трендовой кривой заболеваемости первичной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки всего населения Пермского края свидетельствует о ее прогнозе к 2010 г. до уровня 0,80±0,09‰ (рис. 1.11), а в городах Пермского края – до 0,95±0,12‰ (рис. 1.12), что несколько выше краевого прогноза.

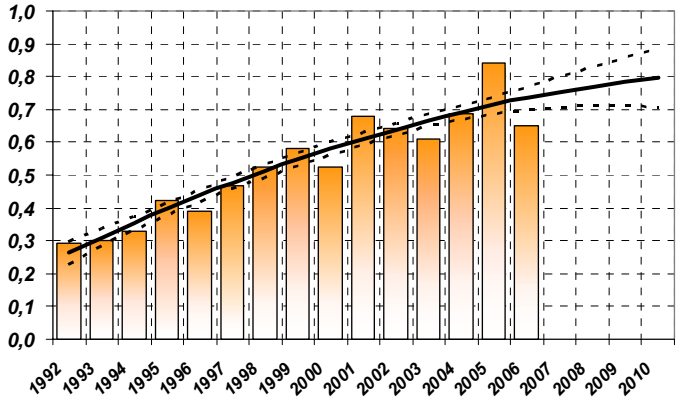


Рис. 1.11 Динамика и прогноз заболеваемости населения Пермского края первичной язвой желудка и 12-перстной кишки

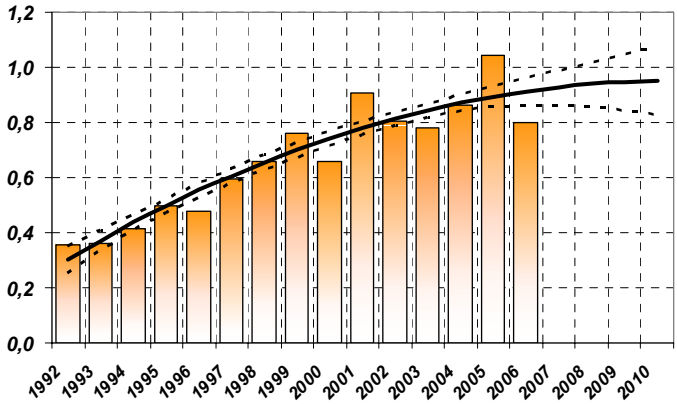


Рис. 1.12 Динамика и прогноз заболеваемости городского населения Пермского края первичной язвой желудка и 12-перстной кишки

Для углубленного изучения эпидемиологических особенностей болезней органов пищеварения в условиях влияния социальной городской среды и внешне средовых факторов загрязнения среды обитания, был проведен анализ распространенности отдельных нозологических форм болезней органов пищеварения в городах с различным типом промышленного производства. В ходе исследования были проанализированы показатели заболеваемости населения в городах индустриального (г. Губаха), старопромышленного (г. Чусовой) и культурно-исторического (г. Кунгур) типов с близкими социальными характеристиками, но различными внешне средовыми: с высоким уровнем загрязнения внешней среды химическими токсикантами промышленного происхождения в гг. Чусовой и Губаха и относительно удовлетворительной характеристикой состояния внешней среды в г. Кунгур.

Анализ заболеваемости детского населения г. Губаха болезнями органов пищеварения в период с 1992 по 2007 гг. показал, что ее уровень колеблется от 85,9‰ до 742,3‰ и по данному показателю город с 2002 г. занимает стабильно 1 место среди всех городов Пермского края, превышая средне краевой уровень в 3,3–4,4 раза. Следует отметить, что наиболее существенный рост наблюдается с 2000 г. и за данный период заболеваемость детей г. Губаха болезнями органов пищеварения возросла в 5,5 раза. Частота регистрации хронических гастродуоденитов у детей г. Губаха в период с 1992 по 2007 гг. увеличилась с 8,57‰ до 59,95‰. Следует отметить, что если до 2000г. уровень заболеваемости детей г. Губахи хроническими гастродуоденитоми был в 1,3–1,8 раза ниже краевого показателя, то начиная с 2001 г. он превышает его в 1,1–1,2 раза, при этом только за период 2000–2007 гг. он увеличился в 1,8 раза. За анализируемый период заболеваемость детского населения г. Губаха язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки возросла с 0,90‰ до 6,16‰. Следует отметить, что уровень заболеваемости детского населения этой патологией в период с 1992 по 2007 гг. всегда превышал средне краевой показатель, однако если с 1992 по 2000 г. это превышение составляло 1,1 раза, то с 2001 г. по 2007 г. – 2,1–3,0. В целом, в течение 2000–

2007 гг. заболеваемость детей г. Губаха язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки возросла в 1,3 раза. За исследуемый период частота регистрации у детей впервые выявленной язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки возросла с 0,34‰ до 2,83‰, при этом всегда в 1,2–4,6 раза превышала средне краевой уровень. Следует отметить, что наиболее существенный рост заболеваемости наблюдался в 2003 г., когда заболеваемость возросла в 4,6 раза относительно краевого показателя. Анализ заболеваемости взрослого населения г. Губаха болезнями органов пищеварения в период с 1992 по 2007 гг. показал, что ее уровень колеблется от 48,82 до 69,96‰, что в 2,0–4,8 раза ниже аналогичного показателя детского населения. В тоже время следует отметить, что целом за анализируемый период заболеваемость взрослого населения болезнями органов пищеварения возросла в 1,4 раза. Уровень заболеваемости взрослого населения г. Губаха хроническим гастродуоденитом увеличился с 8,09‰ до 12,97‰. Следует отметить, что в исследуемый период уровень заболеваемости взрослого населения г. Губахи хроническим гастродуоденитом был в 2,4–2,6 раза ниже краевого. В тоже время в целом заболеваемость населения города с 1992 по 2007 гг. возросла в 1,6 раза. Частота регистрации у взрослого населения г. Губаха язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в исследуемый период снизилась с 20,71‰ до 12,42‰. и с 1994 г. остается ниже средне краевой в 1,1 – 1,4 раза. В тоже время показатель заболеваемости взрослых всегда оставался выше аналогичного у детей (в 2007 г. – в 3,5 раза). В целом за анализируемый период уровень заболеваемости у взрослых снизился в городе в 1,7 раза. Следует отметить волнообразный характер регистрации этой патологии у взрослых: если с 1992 по 1999 гг. уровень заболеваемости увеличился в 1,7 раза и в 1999 г. превышал средне краевой в 1,3 раза, то с 1999 по 2007 гг. заболеваемость снизилась в 1,9 раза и практически не отличалась от средне краевой. Изучение прогноза общей заболеваемости населения г.Губаха болезнями органов пищеварения позволяет ожидать к 2010 году повышение ее уровня до 744,1±86,4 ‰, что превышает средне городской

прогнозный показатель в 4,8 раза. Одновременно в г. Губаха выявлена устойчивая тенденция роста хронических гастродуоденитов, причем к 2010 г. их уровень может составить 85,5±8,9‰, что значительно превышает прогнозный средне городской показатель края – 68,6±4,6 ‰. Ожидаемый прогноз заболеваемости населения язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в г. Губаха составил 4,26±1,29‰ и этот показатель является наиболее неблагоприятным в Пермском крае, т.к. может превысить как краевой, так и средне городской в 1,5–2,0 раза.

Анализ заболеваемости детского населения г. Чусовой болезнями органов пищеварения в период с 1992 по 2007 гг. показал, что ее уровень колеблется от 69,84‰ до 241,52‰., т.е. прослеживается отчетливое ее нарастание в 3,5 раза. За исследуемый период уровень регистрации хронических гастродуоденитов у детей также увеличился с 2,66‰ до 59,98‰ и с 2005 г. превышает средне краевой в 1,1 – 1,2 раза. В целом в период с 1992 г. по 2007 гг. заболеваемость детей г. Чусовой хроническими гастродуоденитами возросла в 19,8 раза и по темпам прироста занимает 2 место в Пермском крае. Число зарегистрированных случаев язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в период с 1992 по 2007 гг. возросло с 0,45‰ до 5,54‰. В целом уровень заболеваемости детского населения этой патологией анализируемый период носил волнообразный характер и практически соответствовал средне краевому. Исключением явился период с 1997 по 2000 гг., когда показатель заболеваемости детей г. Чусовой превышал средне краевой в 1,3–4,0 раза. В целом, за анализируемый период уровень заболеваемости детей язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки увеличился в 5,3 раза. Анализ заболеваемости детского населения г. Чусовой впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, показал, что ее уровень колеблется от 0,19‰ до 2,31‰ и носит волнообразный характер, в среднем соответствуя средне краевым значениям. Исключением явились два периода – с 1997 по 1999 гг. и 2003–2004 гг., когда показатель заболеваемости детей г. Чусовой был выше

краевого в 1,6–4,9 раза. В целом за анализируемый период заболеваемость возросла в 1,6 раза. Анализ заболеваемости взрослого населения г. Чусовой болезнями органов пищеварения в период с 1992 по 2007 гг. показал, что ее уровень колеблется от 39,80‰ до 169,27‰. Следует отметить, что если до 2003 г., этот показатель находился ниже средне краевого в 1,3–2,1 раза, то с 2003 г. уровень заболеваемости превышает средне краевой в 1,1–1,4 раза. Результаты динамического анализа заболеваемости болезнями органов пищеварения в период с 1992 по 2007 гг. свидетельствует о том, что прослеживается отчетливое нарастание уровня заболеваемости и за анализируемый период ее показатель увеличился в 3 раза, по темпам прироста заболеваемости взрослого населения болезнями органов пищеварения г. Чусовой занимает 1 место в Пермском крае. Частота регистрации у взрослого населения г. Чусовой хронических гастродуоденитов в анализируемый возросла с 9,03‰ до 36,94‰, т.е. 4,1 раза и в 2007 г. превышала среднеобластной в 1,1 раза. По темпам прироста заболеваемости взрослого населения хроническими гастродуоденитами г. Чусовой занимает 1 место среди всех городов Пермского края. Анализ динамики заболеваемости взрослого населения г. Чусовой язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с 1992 по 2007 гг. показал, что ее показатель изменился с 11,82‰ до 18,62‰ и кривая заболеваемости носила волнообразный характер. Уровень регистрации у взрослого населения г. Чусовой впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с 1992 по 2007 гг. увеличился с 1,24‰ до 3,25‰, и, несмотря на то, что кривая заболеваемости носила волнообразный характер, однако ее уровень превышал средне краевые значения в 1,1–1,5 раза. В целом за анализируемый период заболеваемость возросла в 1,4 раза. Изучение прогноза заболеваемости населения г. Чусовой болезнями органов пищеварениячь до 2010 г. позволяет отметить устойчивую тенденцию к росту до средне краевого уровня – 195,9±19,8‰. Динамические тенденции распространенности хронических гастродуоденитов в Чусовом аналогичны таковым в Губахе и имееют ярко выражен-

ный рост. Построение трендовой кривой прогноза позволяет сделать вывод о том, что к 2010 г. в Чусовом уровень распространенности хронических гастродуоденитов составит 71,16±7,53‰ и будет несколько превышать прогнозный показатель Пермского края, однако мало отличаться от средне городского прогноза.

Анализ заболеваемости населения г. Кунгур как в целом болезнями органов пищеварения, так и отдельными нозологическими формами, выявил иные тенденции. В частности, уровень заболеваемости детского населения болезнями органов пищеварения с 1992 по 2007 гг. увеличился с 48,45‰ до 220,19‰, т.е. в 4,5 раза, однако, за исключением аномального подъема в 1999 г., всегда соответствовал средне краевому показателю. Одновременно частота регистрации хронических гастродуоденитов возросла с 7,1‰ до 42,5‰, т.е. в 5,9 раза, однако всегда оставалась в 1,3–2,6 раза ниже краевого значения. Частота регистрации у детей язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в исследуемый период увеличилась с 1,3‰ до 3,57‰ и в отдельные годы в 1,1–2,1 раза была выше аналогичного показателя Пермского края. Аналогичная тенденция установлена и в частоте регистрации впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Показатель заболеваемости детского населения г. Кунгур впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в период с 1992 по 2007 гг. увеличился с 0,26‰ до 1,29‰, т.е. в 5,0 раз. Несмотря на то, что в анализируемый временной промежуток кривая заболеваемости носила волнообразный характер, в целом ее уровень был в 1,1–2,6 раза выше краевого показателя. Кривая заболеваемости болезнями органов пищеварения взрослого населения г.Кунгур период с 1992 по 2007 гг. носила волнообразный характер с колебаниями от 93,65‰ до 63,15‰, однако всегда оставалась ниже средне краевого уровня в 2,1–2,2 раза. Одновременно уровень заболеваемости взрослого населения болезнями органов пищеварения был в 1,3–3,5 раза ниже аналогичного у детей. С 1999 г. у взрослых прослеживается тенденция к снижению частоты регистрации этой группы болезней и, в целом,

по изменению показателя заболеваемости болезнями органов пищеварения город занимает последнее место среди всех городских территорий Пермского края. Частота регистрации хронических гастродуоденитов у взрослого населения г. Кунгур за исследуемый период увеличилась с 6,33‰ до 25,8‰, однако всегда оставалась в 1,3–3,0 раза ниже краевого показателя. Следует отметить и еще одну особенность: если в период 1992–1994 гг. заболеваемость детей была в 1,2 – 2,5 раза ниже аналогичного показателя у взрослых, то, начиная с 1995 г., уровень заболеваемости детей хроническими гастродуоденитами превышает аналогичный показатель взрослого населения в 1,3–3,8 раза. В целом за период 1992–2007 гг. заболеваемость взрослого населения г. Кунгур хроническими гастродуоденитами снизилась в 2,3 раза и по темпам ее изменения г. Кунгур занимает одно из последних мест в Пермском крае. Анализ динамики заболеваемости взрослого населения г. Кунгур язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки показал, что ее уровень колеблется от 50,24 ‰ до 10,06‰ и с 1998 г. практически не отличается от средне краевого показателя. В целом, по показателю частоты регистрации у взрослых язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки г. Кунгур занимает одно из последних мест среди городов Пермского края. Частота регистрации у взрослого населения г. Кунгур впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в период с 1992 по 2007 гг. увеличилась с 1,39‰ до 4,85‰ и с 1998 г. устойчиво превышает средне краевой уровень. В 2007 г. число зарегистрированных случаев первичной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у взрослого населения г. Кунгур в 3,1 раза превышало краевой показатель. Исследование прогнозных показателей заболеваемости населения г. Кунгур болезнями органов пищеварения и отдельными нозологиями этой группы позволило выявить существенные отличия этой территории от городов Губаха и Чусовой. Изучение динамики заболеваемости населения г. Кунгур болезнями органов пищеварения выявило аномально высокое значение уровня заболеваемости населения в 1999 г. Исключение

данных 1999г. из аналитических исследований позволяет ожидать уровень заболеваемости болезнями органов пищеварения населения г. Кунгур к 2010 году на уровне 268,8±29,9 ‰, что существенно ниже аналогичного прогноза для г. Губаха. Анализ динамики показателей заболеваемости населения г. Кунгур хроническими гастродуоденитаими показал: при низких уровнях распространенности хронических гастродуоденитов в Кунгуре в исследуемый временной промежуток, отмечается их стабильный и достоверный рост, что прогностически свидетельствует о приближении уровня заболеваемости населения г. Кунгур хроническими гастродуоденитами в 2010 г. к среднегородскому уровню. Ожидаемый уровень заболеваемости населения хроническими гастродуоденитами к 2010 г. может составить 49,02±8,72‰, однако этот показатель остается существенно ниже аналогичного прогноза для г.г. Губаха и Чусовой. Ожидаемый прогноз заболеваемости населения г. Кунгур ЯБЖ и ДПК к 2010 г. составил 1,58±0,93‰, что существенно ниже аналогичного прогноза для г. Губаха (4,26±1,29‰). Аналогичная ситуация выявлена и по впервые выявленной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, прогнозный уровень которой в г. Кунгур составляет – 0,81±0,45‰, в то время как в г. Губаха – 1,10±0,90‰.

Анализ показателей общей смертности населения городов Пермского края в 2006 году позволил установить, что среди анализируемых территорий минимальный показатель смертности от всех причин был зарегистрирован в г. Кунгур (2,3‰), при этом показатель Пермского края в целом составлял 1,9‰, а средне городской – 2,0‰. В г. Губаха показатель смертности от всех причин составлял в 2008 г. 3,6‰, в Чусовом – 3,1‰. Минимальные показатели смертности от болезней органов пищеварения в 2008 г. установлены также в г. Кунгур – 0,8‰, при этом показатель г. Кунгура не отличался от показателя Пермского края в целом (0,8‰) и средне городского показателя – 0,8‰ (рис. 1.13).

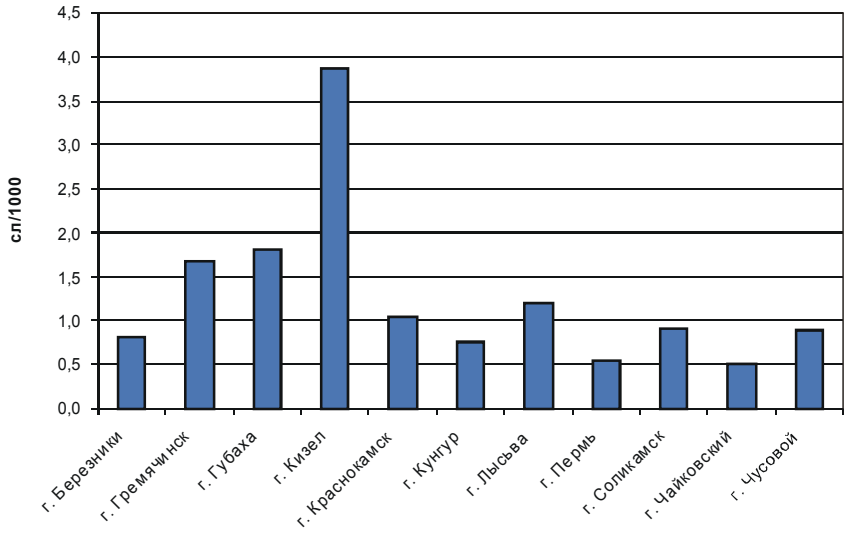


Рис. 1.13. Смертность от заболеваний органов пищеварения на городских территориях Пермского края, 2008 г.

Исследование в динамике показателя смертности населения Пермского края от новообразований желудка в период 2004–2008 гг. показал отсутствие существенных его изменений в этот временной промежуток: если в 2004–2005 гг. показатель составлял 0,25‰, то в 2006–2008 г. – 0,24‰. Исследование в динамике этого показателя для населения г. Кунгур в период 2004–2008 гг. выявляет аналогичную тенденцию – отсутствие существенных изменений смертности населения от новообразований желудка в этот временной промежуток: если в 2004 и 2006 гг. показатель составлял 0,24‰, то в 2008 г. – 0,25‰. Таким образом, для Кунгура в смертности от новообразований желудка характерны тенденции аналогичные всему Пермскому краю в целом. Для населения г. Губаха в период 2004–2006 гг. характерна иная тенденция – постепенное снижение показателя смертности населения от новообразований желудка в этот временной промежуток: если в 2004 г. он составлял 0,29‰, в 2005 г. – 0,22‰, то в 2008 г. – 0,17‰. Таким образом, для

Губахи характерно снижение смертности населения от новообразований желудка и за анализируемый временной промежуток это снижение составило 1,7 раза. Для населения г. Губахи, характерно постепенное снижение смертности населения от новообразований желудка в период 2004–2008 гг.: если в 2004 г. показатель составлял 0,38‰, в 2005 г. – 0,24‰, то в 2008 г. – 0,20‰ в целом за анализируемый временной промежуток снижение составило 1,9 раза. В г. Чусовой иная тенденция – в 2004 г. показатель смертности населения от новообразований желудка составлял 0,33‰, в 2005 г. он изменился незначительно и составил 0,31‰, то к 2008 г. наблюдалось его резкое увеличение до уровня 0,43‰. Таким образом, для Чусового характерно нарастание смертности населения от новообразований желудка и за анализируемый временной промежуток оно составило 1,3 раза.

Таким образом в ходе установлено, что для промышленно нагруженных территорий Пермского края проблемы распространенности болезней органов пищеварения в целом, а также хронических гастродуоденитов, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки стоят крайне остро.

Глава 2.
ЗАГРЯЗНЕНИЕ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ГАСТРОПАТОЛОГИИ

2.1. Химические вещества, формирующие риск гастропатологии, в среде обитания. Источники поступления в окружающую среду

Анализ статистических данных о выбросах промышленных предприятий, автотранспорта, коммунального хозяйства, сбросах сточных вод и составе твердых бытовых отходов показал, что более 50 химических веществ постоянно поступают в среду обитания в результате техногенного воздействия. Среди факторов риска – оксид алюминия, диванадий пентоксид, оксид меди, хром, сажа, водород сульфид, фтористые соединения, ароматические углеводороды С5-С8, трихлорэтилен, фенол, ацетальдегид, формальдегид, ацетон, бензин, керосин, пиридин и др.

Из всего спектра химических веществ, загрязняющих среду обитания, наибольшими по массе и наиболее часто регистрируемыми в составе сточных вод и пылегазовых выбросах являются:

- свинец;
- хром;
- марганец;
- никель;
- медь;
- цинк;
- фенол;
- бензол;
- формальдегид.

Следует принимать во внимание и факт, что пыли, взвешенные частицы, сажа могут являться факторами риска, поскольку сорбируют на поверхности ряд токсикантов, прежде всего тяжелые металлы.

Источниками поступления примесей в среду обитания являются промышленные предприятия, автотранспорт, места складирования отходов и т.п. Специфика загрязнения, как правило, определяется структурой промышленности на территории [ ].

Так, вклад различных отраслей промышленности в загрязнение атмосферного воздуха ая свинцом распределяется следующим образом:

- ♦ цветная металлургия – 34%;
- ♦ машиностроение и металлообработка – 22%;
- ♦ черная металлургия – 17%
- ♦ химическая и нефтехимическая промышленность – 5%,
- ♦ деревообрабатывающая и целлюлозно-бумажная промышленность – 5%,
- ♦ транспортные предприятия, пищевая промышленность, промышленность строительных материалов, электроэнергетика и топливная промышленность 9%,
- ♦ другие отрасли промышленности – менее 5%.

Автотранспорт по данным статистической отчетности является существенным источником загрязнения воздуха свинцом в регионах, где используются автомобильные топлива с присадками, содержащими тетраэтилсвинец. В регионах, которые перешли на топлива без примеси свинца, ситуация оценивается как более благоприятная [ ]. Однако следует принимать во внимание возможность вторичного загрязнения среды обитания следствие многолетнего повсеместного использования этилированных бензинов.

Главным источником поступления в биосферу многих металлов является процесс сжигания угля и нефти, в которых присутствуют практически все металлы. Значительно больше, чем в почве, токсичных химических элементов, включая тяжелые металлы, в золе электростанций, промышленных и бытовых топок.

Наряду со сжиганием минерального топлива важнейшим путем техногенного рассеяния металлов является их выброс в атмосферу при высокотемпературных технологических процессах (металлургия, обжиг цементного сырья и др.), а также транспортировка, обогащение и сортировка руды. Эти процессы характерны для предприятий городов, где размещены горнодобывающие и горноперерабатывающие предприятия.

В процессе сталеплавильного производства в атмосферу выбрасываются парогазовые смеси, содержащие фенол, формальдегид, бензол, аммиак и других токсичных веществ. Наибольшее количество выбросов регистрируется на территориях с нефтехимическими и коксохимическими производствами.

Загрязнение атмосферы фенолом, формальдегидом, бензолом происходит от химических предприятий, нефтеперерабатывающих и металлургических заводов. Они выделяются в процессе производства пластмасс, красителей, пищевых добавок, парфюмерных продуктов, смол, пластификаторов, пигментов, пестицидов, а также при переработке каучуков и нефтехимических продуктов.

Целлюлозно-бумажные комбинаты являются источниками фенола, бензола и формальдегида в атмосферном воздухе.

Отработавшие газы автомобилей содержат около 200 разных углеводородов, в том числе фенол и бензол. В дизельных двигателях углеводороды образуются в камере сгорания из-за гетерогенной смеси, т.е. пламя гаснет в очень богатой смеси, где не хватает воздуха за счет неправильной турбулентности, низкой температуры, плохого распыления.

Двигатель внутреннего сгорания выбрасывает большее количество углеводородов, когда работает в режиме холостого хода, за счет плохой турбулентности и уменьшения скорости сгорания.

Основными представителями альдегидов, поступающих в атмосферный воздух с выбросами автомобилей, являются формальдегид и акролеин.

Естественными источниками поступления свинца в поверхностные воды являются процессы растворения эндогенных (галенит)

и экзогенных (англезит, церуссит и др.) минералов. Со сточными водами рудообогатительных фабрик, некоторых металлургических заводов, свинец попадает в речные воды, где содержится как во взвесях, так и в растворимой форме.

Соединения трех- и шестивалентного хрома попадают в поверхностные воды в результате выщелачивания из пород (хромит, крокоит, уваровит и др.). Некоторые количества поступают в процессе разложения организмов и растений, из почв. Значительные количества могут поступать в водоемы со сточными водами гальванических цехов, красильных цехов текстильных предприятий, кожевенных заводов и предприятий химической промышленности.

Марганец поступает в природные воды в результате выщелачивания железомарганцевых руд и других минералов, содержащих марганец (пиролюзит, псиломелан, браунит, манганит, черная охра) и со сточными водами обогатительных фабрик, металлургических заводов, предприятий химической промышленности и с шахтными водами.

Присутствие никеля в природных водах обусловлено составом пород, через которые проходит вода: он обнаруживается в местах месторождений сульфидных медно-никелевых руд и железо-никелевых руд. Соединения никеля в водные объекты поступают также со сточными водами цехов никелирования, заводов синтетического каучука, никелевых обогатительных фабрик. Значительные выбросы никеля сопровождают сжигание ископаемого топлива.

Основным источником поступления меди в природные воды являются сточные воды предприятий химической, металлургической промышленности, шахтные воды, альдегидные реагенты, используемые для уничтожения водорослей. Медь может появляться в результате коррозии медных трубопроводов и других сооружений, используемых в системах водоснабжения. В подземных водах содержание меди обусловлено взаимодействием воды с горными породами, содержащими ее (халькопирит, халькозин, ковеллин, борнит, малахит, азурит, хризаколла, бротантин).

Цинк попадает в природные воды в результате протекающих в природе процессов разрушения и растворения горных пород и минералов (сфалерит, цинкит, госларит, смитсонит, каламин), а также со сточными водами.

Фенол в естественных условиях образуются в процессах метаболизма водных организмов, при биохимическом распаде и трансформации органических веществ, протекающих как в водной толще, так и в донных отложениях. Фенолы являются одним из наиболее распространенных загрязнений, поступающих в поверхностные воды со стоками *предприятий нефтеперерабатывающей, сланцеперерабатывающей, лесохимической, коксохимической, анилинокрасочной промышленности и др*.

Бензол поступает в поверхностные воды с *предприятий и производств основного органического синтеза, нефтехимической, химико-фармацевтической промышленности, при производстве пластмасс, взрывчатых веществ, ионнообменных смол, лаков и красок, искусственных кож, а также со сточными водами мебельных фабрик*. В стоках *коксохимических заводов* бензол содержится в концентрациях 100–160 мг/дм^3, в сточных водах *производства капролактама* – 100 мг/дм^3, *производства изопропилбензола* – до 20000 мг/дм^3. Источником загрязнения акваторий может быть *транспортный флот* (применяется в моторном топливе для повышения октанового числа).

Формальдегид поступает в водную среду с промышленными и коммунальными сточными водами. Он содержится в сточных водах *производств основного органического синтеза, пластмасс, лаков, красок, лекарственных препаратов, предприятий кожевенной, текстильной и целлюлозно-бумажной промышленностей*.

Таким образом, токсиканты, которые являются факторами риска в отношении патологии гастродуоденальной сферы, содержатся в пылегазовых выбросах, сточных водах и промышленных отходах различных отраслей промышленности, в том числе тех, которые представлены на исследуемых территориях края.

2.2. Загрязнение среды обитания населения Пермского края химическими веществами, формирующими риск гастропатологии

2.2.1. Загрязнение атмосферного воздуха

В качестве модельного объекта бы выбран Пермский край, как типичный промышленный регион с выраженными санитарно-эпидемиологическим неблагополучием и повышенным уровнем заболеваемости населения, в том числе по классу болезней желудочно-кишечного тракта.

Рассматривали отдельные города региона, характеризующие особо острыми проблемами гастропатологии детского возраста: Пермь, Кизел, Березники и ряд других.

Установлено, что в поселениях края с повышенным уровнем гастропатологии в среду обитания выбрасывается практически весь спектр контаминантов, воздействующих на гастродуоденальную сферу.

Так, в атмосферный воздух г.Перми с пылегазовыми выбросами поступает ежегодно более 2 тонн марганца и его соединений, порядка 850 кг соединений хрома (6+), 200 кг никеля, почти 100 кг свинца. Об отсутствии значительной положительной динамики свидетельствуют данные последних шести лет, представленные на рис. 2.1.

Аналогичная ситуация наблюдается и в других поселения края: городах Чусовом, Березниках, Кизеле, Лысьве.

Тяжелые металлы постоянно регистрируются в атмосферном воздухе городов. Их концентрации не превышают предельно допустимых уровней, установленных в Российской Федерации, однако сравнение реальных уровней загрязнения с референтыми концентрациями, обеспечивающими отсутствие неприемлемого риска для здоровья населения, дает повод для серьезных волнений.

На рис. 2.2 приведена годовая динамика содержания соединений марганца в атмосферном воздухе (данные стационарного поста Росгидромета, 2008 год.) в сравнении с референтной концентраций. Среднегодовая концентрация марганца за 2008 году была в 1,3 раза выше референтного уровня, что свидетельствует о существовании риска для здоровья экспонируемого населения.

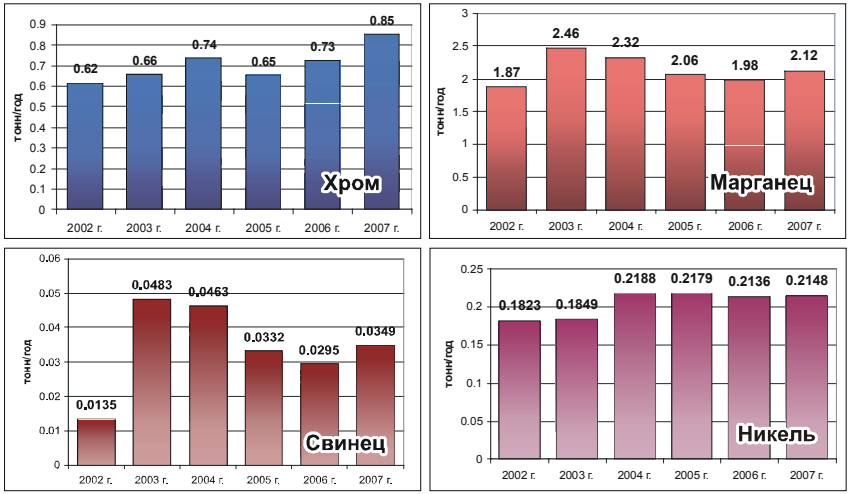


Рис. 2.1. Динамика выброса ряда металлов в атмосферный воздух стационарными источниками предприятий г. Перми

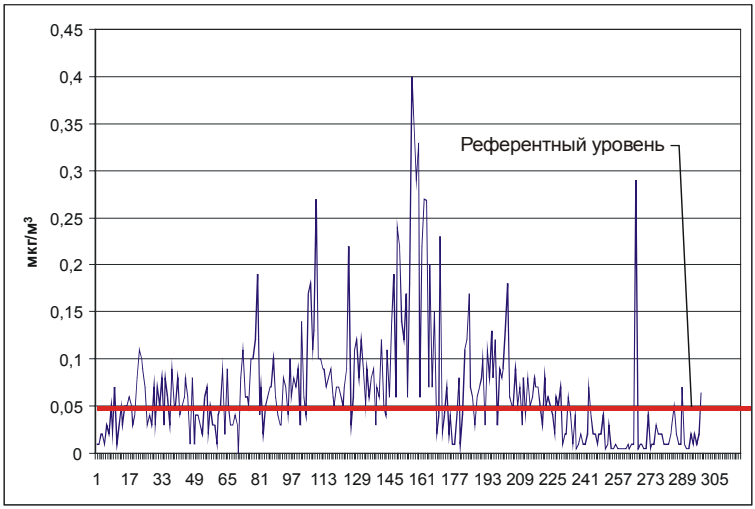


Рис. 2.2. Годовой ход среднесуточных концентраций соединений марганца в атмосферном воздухе г. Перми (данные стационарного поста сети государственного экологического мониторинга)

Аналогично складывается ситуация в отношении загрязнения атмосферного воздуха соединениями хрома (рис. 2.3).

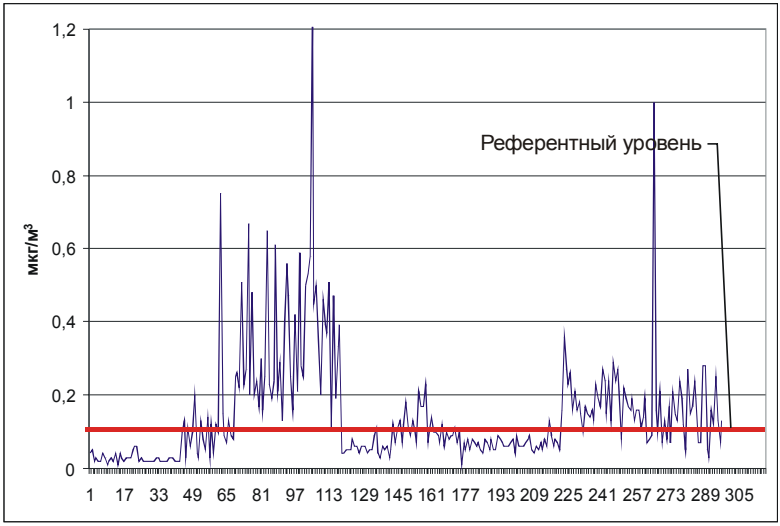


Рис. 2.3. Годовой ход среднесуточных концентраций соединений хрома в атмосферном воздухе г. Перми (данные стационарного поста сети государственного экологического мониторинга)

В результате постоянного техногенного выброса химических веществ в окружающую среду, качество атмосферного воздуха в городах края не соответствует и критериям риска и гигиеническим нормативам.

Так, в атмосфере г. Перми в 2008 году отмечены превышения максимальной разовой ПДК по веществам:

- фенол: 46 случаев до 2,5ПДК
- формальдегид: 112 случаев до 2,9ПДК
- этилбензол: 265 случаев до 4,5ПДК
- хлорид водорода, 32 случая до 6,5ПДК
- ксилолы, 12 случаев до 1,3ПДК;

Основные источники выбросов бензола, фенола и формальдегида сосредоточены в наиболее крупном промузле города – Осенцовском, зона воздействия которого охватывает участки как

Перми, так и прилегающего Пермского района. Предприятия города являются источником поступления в воздух более 65 тонн бензола, 2,5 тонн фенола, других соединений ароматического ряда.

В г. Березники средняя за 2008 год концентрация **фенола** составила 1,3 ПДКс.с., максимальная из разовых концентрация достигала 2,8 ПДКм.р. Средняя годовая концентрация **этилбензола** составила 1,4 ПДК. Средние за год концентрации **бензола, толуола, ксилола** были ниже 1ПДК, однако максимальные из разовых концентрации ароматических углеводородов составили: **бензола** – 2,1 ПДК; **этилбензола** – 16,2 ПДК. В целом по данным Росгидромета для города характерна тенденция роста загрязнения атмосферного воздуха углеводородами (бензол, ксилол, этилбензол) и тяжелыми металлами (железо, магний, марганец, никель, хром).

Отсутствует стабильная динамика выбросов в атмосферу токсичных веществ и на других территориях Пермского края: в городах Чусовом, Губахе, Соликамске и т.п.

На рис. 2.4 в качестве примера приведены кривые годового хода изменения среднемесячных концентраций формальдегида в атмосферном воздухе селитебных зон городов Губахи и Лысьвы.

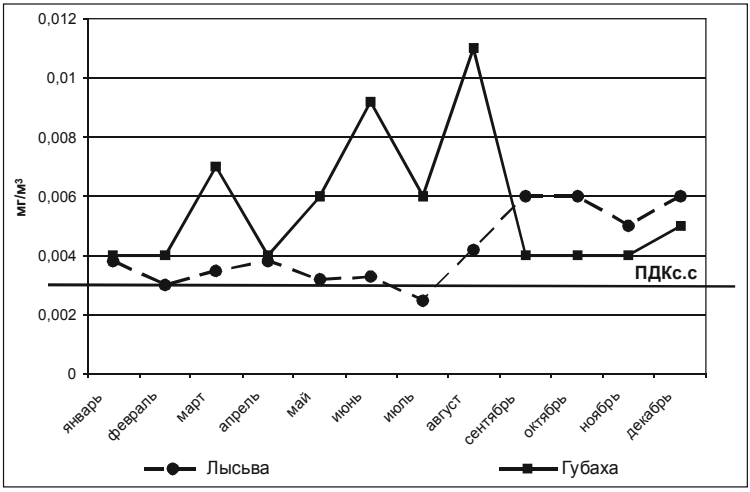


Рис. 2.4. Годовой ход изменения концентрации формальдегида в 2008 году в атмосферном воздухе г.г. Губахи и Лысьвы Пермского края

В таблице 2.1 приведены обобщенные данные Территориального управления Роспотребнадзора в Пермском крае по удельном весу проб атмосферного воздуха, не соответствующих гигиеническим нормам в поселениях региона по факторам риска гастропатологии.

Таблица 2.1

Удельный вес проб атмосферного воздуха выше ПДК по исследованным ингредиентам выше (%)

Вещества	2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	ПО	РФ	ПО	РФ	ПО	РФ	ПК	РФ	ПК	РФ	ПК	РФ
Пыль	10,1	6,5	3,9	5,3	3,5	5,4	2,2	3,9	3,3	4,5	3,7	
Фенол	8,7	3,6	15,1	3,5	16,8	3,2	4,8	3,0	2,6	2,9	3,7	
Формальдегид	5,8	3,8	2,6	3,4	8,7	3,5	3,5	3,4	6,4	3,1	20,8	
Углеводороды	6,8	2,8	6,6	2,3	5,7	2,1	2,3		0,6	2,01	0,2	
Свинец	3,5	3,8	6,2	3,8	1,4	3,1	0		0		0	
Марганец	1,2		1,3		0,4		0		0,13		0	

Отдельные территории региона характеризуются еще более острыми проблемами. Так, много десятилетий территории бывшего угольного бассейна в Пермском крае относились к зонам с наиболее высоким уровнем загрязнения атмосферного воздуха. Это объяснялось использованием низкокачественных местных углей как в коммунальной, так и производственной энергетике. В период интенсивной эксплуатации шахт в бассейне действовало 208 котельных, из них 204 работали на угле, в том числе 20 крупных котельных шахт. По завершении мероприятий по полному закрытию шахт, число действующих котельных сократилось до 157 и из них только 64 мелких котельных продолжали работать на угле [XX]. При этом зоны влияния угольных котельных были очень значительными и охватывали практически полностью территорию муниципалитета.

На рисунках 2.5, 2.6 приведены результаты расчетов рассеивания зол углей на начало и конец периода реструктуризации (1996–2002 гг.). По представленным данным можно судить о масштабах длительного воздействия на среду обитания и размерам вторичного загрязнения природы выбросами от сжигания углей: территории Кизела и Гремячинска характеризуются уровнями приземных концентраций не менее 1 ПДК м.р.

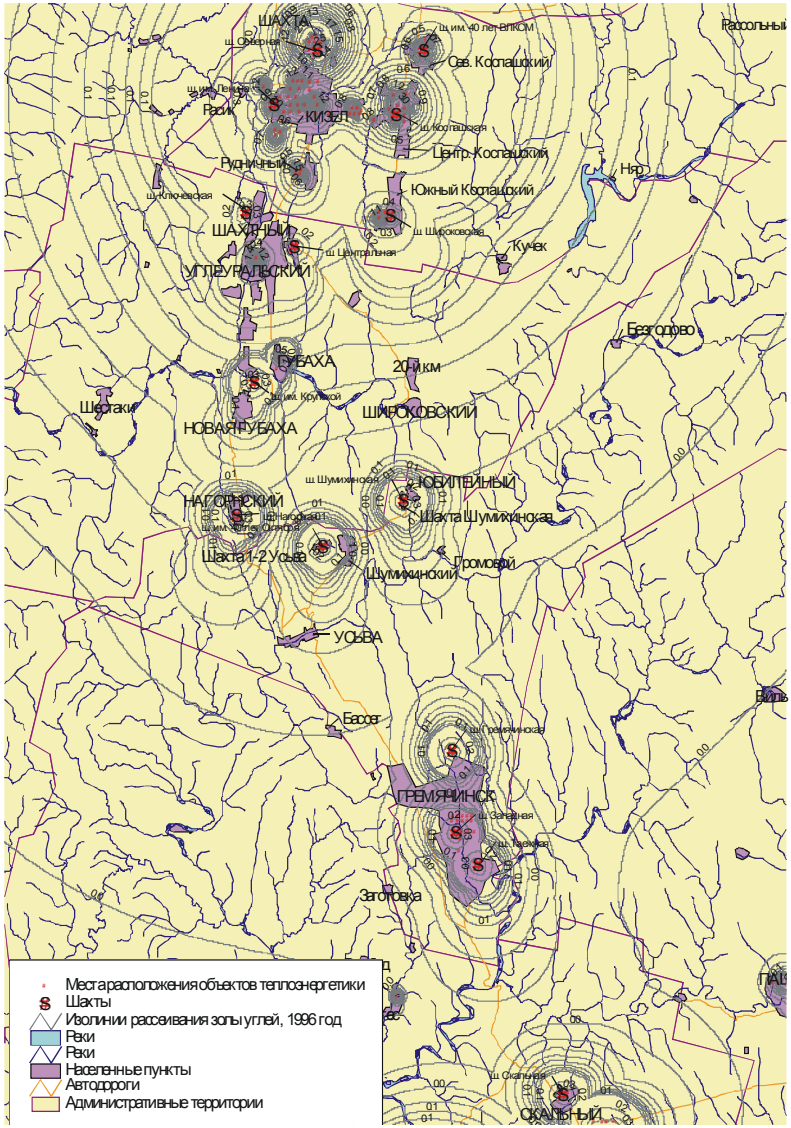


Рис. 2.5. Изолинии рассеивания золы углей от объектов теплоэнергетики Кизеловского угольного бассейна, 1996 год

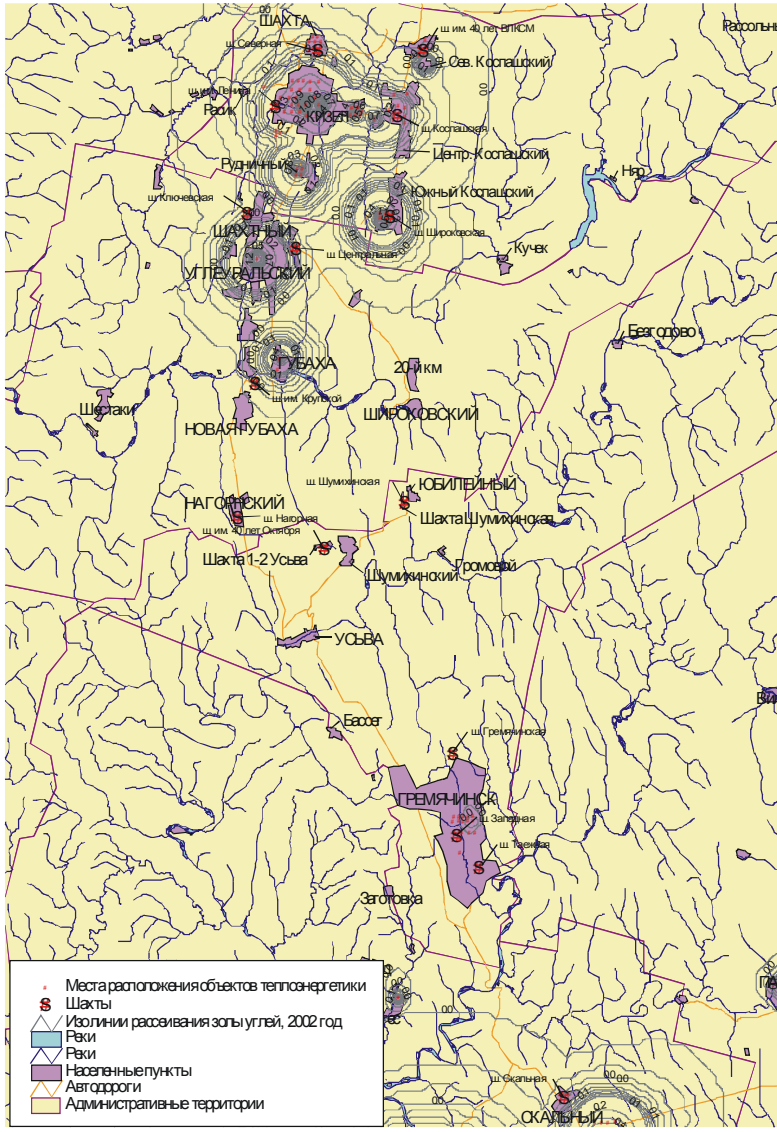


Рис. 2.6. Изолинии рассеивания золы углей от объектов теплоэнергетики Кизеловского угольного бассейна, 2004 год

Более 5 тыс. человек проживали до 2000 года в зонах высокого загрязнения (5 ПДК и более), порядка 7 тыс. человек, в том числе 25% жителей г. Кизела – в зонах умеренного и повышенного загрязнения (от 1 до 5 ПДК м.р.). Золы углей не только попадали с вдыхаемым воздухом в организм человека, но осаждались на почве, строениях, растительности, смывались ливневыми и талыми водами в поверхностные водные объекты и т.п., становясь при этом источниками вторичного загрязнения природной среды и среды обитания. Осредненный состав зол углей приведен в таблице 2.2 [140].

Таблица 2.2

Химический состав угольной пыли и зол углей

Элементы	Общее содержание	Водорастворимая форма
Fe	49500 (13)	3,0/0,0006
Mn	8900 (11)	2,2/0,025
Ni	277 (9,2)	2,15/0,78
Co	109 (11)	1,7/1,56
Cr	1839 (18)	0,040/0,002
Cu	956 (48)	1,1/0,11
V	857 (8,6)	<0,5/---
Zn	22000 (440)	2844/12,9
Pb	1986 (199)	0,36/0,02
Cd	14,0 (28)	3,73/26,6
As	85 (43)	<0,02/---

Примечание: в скобках – кларк концентрации, т.е. кратность превышения содержания элемента над кларком почвы. В водорастворимой форме: в числителе – содержание элементов в водной вытяжке воздушно-сухой массы; в знаменателе – отношение содержания водораствоимых форм к валовому содержанию, %.

К моменту завершения реструктуризации угольного бассейна завершился переход энергетики на природный газ и мазут. Прямое загрязнение атмосферы сократилось. Вместе с тем, продолжает регистрироваться вторичное загрязнение атмосферного воздуха. Кроме ранее выбрасываемых и накопленных в природной среде зол углей, значимым источником загрязнения атмосферного воздуха являются места складирования и длительного хранения отходов производства. На текущий момент в отвалах (плоских и терриконах) на территории бывшего Кизеловского угольного бассейна продол-

жает оставаться свыше 27 млн. тонн вмещающих пород и отходов углеобогащения, в том числе 4,2 млн. $м^3$ перегоревших пород.

Хранение пород сопровождается загрязнение воздушного бассейна породной и угольной пылью, и, соответственно, всем комплексом тяжелых металловК сожалению, депрессивные территории бывшего угольного бассейна не включены в систему государственного экологического мониторинга. Как результат – отсутствуют систематические исследования качества атмосферного воздуха в местах проживания населения. Вместе с тем, рекогносцировочные исследования, выполненные лабораторно-испытательным центрами ВНИИПЭКОТЭК (1996 г.) и Пермского научно-исследовательского клинического института детской экопатологии (2005 г.) свидетельствуют о наличии экологических проблем. Результаты выборочных инструментальных исследований качества атмосферного воздуха приведены в таблицах 2.3, 2.4.

В соответствии с данными о содержании тяжелых металлов в составе зол углей и взвешенных частиц рассчитано вероятное содержание опасных примесей в атмосферном воздухе. Как видно из представленных данных в 1996 г. в атмосферном воздухе систематически регистрировали загрязнения на уровнях выше ПДК. Основываясь на результатах проведенных инструментальных исследований, определено, что максимальная разовая концентрация по марганцу превышала в 2,3 ПДК, по хрому в 3,2 ПДК и по меди в 2,5 ПДК.

После закрытия шахт и газификации энергетики, уровни загрязнения резко снизились, но даже при выборочных исследованиях продолжают регистрироваться концентрации выше ПДК м.р. Так в п. Углеуральский расчетные концентрации марганца, исходя из концентрации пыли, могли составлять до 1,02 ПДК, по хрому – 1,4 ПДК. По прочим компонентам концентрации не превышали установленных в России гигиенических нормативов, но были близки к ПДК: в п. Шахтный по меди – 0,57 ПДК, по хрому – 0,74 ПДК. Количество наблюдений не было достаточно для расчета среднегодовой (среднемесячной) концентрации. Ориентировочная оценка показывает, что существует вероятность превышения среднесуточных ПДК по марганцу – до 3,7 ПДК в п. Шахтный, до 6 ПДК; в п. Углеуральский хрома 0,89 ПДК; в п. Нагорнский хрома 0,4 ПДК; по никелю в п. Углеуральский на уровне ПДК; по меди до уровня 0,1–0,2 ПДК.

Таблица 2.3

Концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе шахтных поселков (исследования 1996 г.)

Показатель	п. Шахтный			п. Углеуральский			п. Нагорнский		
	Средняя, мг/м³ (*n*=14)	Максимальная		Средняя, мг/м³ (*n*=25)	Максимальная		Средняя, мг/м³ (*n*=25)	Максимальная	
		мг/м³	доли $ПДК_{м.р.}$		мг/м³	доли $ПДК_{м.р.}$		мг/м³	доли $ПДК_{м.р.}$
Золы углей *	1,721±0,446	2,600	5,2	1,621±0,426	1,75	2,3	1,15±0,207	2,3	0,5
Марганец**	0,01516±0,004	0,023	2,31	0,0144±0,0039	0,0156	1,56	0,0102±0,004	0,0205	2,05
Никель**	0,00047±0,0001	0,0007	0,72	0,00045±0,0001	0,00048	0,48	0,00032±0,00012	0,00064	0,64
Хром**	0,00313±0,0008	0,0048	3,19	0,0030±0,00082	0,00322	2,15	0,0021±0,0008	0,00423	2,82
Медь**	0,0016±0,0004	0,0025	2,49	0,0015±0,00041	0,0017	1,67	0,0011±0,00043	0,0022	2,2

Таблица 2.4

Концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе шахтных поселков (исследования 2005 г.)

Показатель	п. Шахтный			п. Углеуральский			п. Нагорнский		
	Средняя, мг/м³ (*n*=8)	Максимальная		Средняя, мг/м³ (*n*=10)	Максимальная		Средняя, мг/м³ (*n*=15)	Максимальная	
		мг/м³	доли $ПДК_{м.р.}$		мг/м³	доли $ПДК_{м.р.}$		мг/м³	доли $ПДК_{м.р.}$
Пыли*	0,421±0,446	0,600	1,20	0,721±0,446	1,15	2,3	0,315±0,087	0,512	0,62
Марганец**	0,00375±0,0039	0,00534	0,53	0,00642±0,0039	0,01024	1,02	0,0028±0,0039	0,00456	0,46
Никель**	0,00012±0,0001	0,00017	0,17	0,0002±0,0001	0,00032	0,32	0,00009±0,00013	0,00014	0,14
Хром**	0,00077±0,0008	0,0011	0,74	0,00133±0,00082	0,00211	1,41	0,00058±0,00082	0,00094	0,63
Медь**	0,0004±0,00042	0,0006	0,57	0,0007±0,00043	0,0011	1,10	0,0003±0,00042	0,0005	0,49

Примечание: * – натурные исследования; ** – расчетные данные

Таким образом, опасность загрязнения тяжелыми металлами сохраняется в связи с высоким содержанием в атмосферном воздухе твердых частиц, в том числе от мест хранения отходов угледобычи.

Прогнозируется и присутствие в атмосфере тяжелых металлов, которые переносятся с пылевыми частицами с мест складирования отходов и первично загрязненных объектов (почв, зданий, сооружений и т.п.).

Таким образом, загрязнение атмосферного воздуха ряда поселений края может является источником попадания загрязняющих веществ в организм человека с вдыхаемым воздухом.

Расчетные данные о загрязнении атмосферы и результаты инструментальны исследований легли в основу определении дозовых нагрузок на население и оценки взаимосвязей между уровнем загрязнения среды обитания и накоплением загрязняющих веществ в биологических средах организма

2.2.2. Загрязнение природных вод

В настоящее время практически все водные объекты Пермского края подвержены антропогенному загрязнению. При этом, сложная геохимическая структура региона обуславливает зачастую и естественно высокие уровни содержания ряда химических веществ – факторов риска гастропатологии в воде источников питьевого водоснабжения.

Обобщенные данные по сбросам ряда загрязняющих веществ со сточными водами предприятий Пермского края приведены в таблице 2.5.

Качество природных вод в Прикамье является результатом сочетания природных условий и техногенного воздействия. При это санитарно-гигиенические показатели качества природных вод как правило неудовлетворительные.

Таблица 2.5

Сброс загрязняющих веществ – факторов риска развития гастропатологии в природные водные объекты Пермского края в 2007–2008 годах

Наименование загрязняющего вещества, единицы измерения	2007 г.	2008 г.	Основные источники сброса загрязняющих веществ и причины увеличения сбросов
1	2	3	5
Медь, тонн	1,90	2,75	ООО «Новогор-Прикамье» Пермский филиал (+0,89) – за счет увеличения объема сброса сточных вод
Цинк, тонн	5,60	10,03	ООО «Новогор-Прикамье» Пермский филиал (+3,36) – за счет увеличения объема сброса сточных вод. Кунгурское ГМУП «Водоканал» (+0,79) – за счет изменения концентрации в стоках, поступающих от абонентов. ООО «Промканал», г. Березники (+0,53) – за счет изменения состава сырья на ОАО «АВИСМА», г. Березники. ОАО «Камтэкс-Химпром», г. Пермь (+0,28) – колебание результатов анализов в пределах погрешности измерений. ОАО «Йодобром», г. Пермь (+0,11) – за счет изменения концентрации в стоках, поступающих от субабонентов. ОАО «Нытва», г. Нытва (+0,08) за счет увеличения сброса сточных вод от цеха № 3 (рост вала по биметаллам)
Никель, тонн	1,33	4,14	ООО «Новогор-Прикамье» Пермский филиал (+2,56) – за счет изменения концентрации в канализационных сточных водах. ООО «Промканал», г. Березники (+0,19) – за счет увеличения притока ливневых вод с водосборной территории. Кунгурское ГМУП «Водоканал» (+0,09) – за счет изменения концентрации в стоках, поступающих от абонентов
Марганец, тонн	5,20	4,05	ОАО «АВИСМА», г. Березники (–0,26) – за счет частичной замены труб канализации в цехах, повышения pH воды перед отстойником. ОАО «Соликамский магниевый завод», г. Соликамск (–0,67) связано с уменьшением объема производства. ОАО «Чусовской металлургический завод», г. Чусовой (–0,40) – связано со снижением объема сброса сточных вод по выпускам завода и снижением концентрации вещества в сточных водах завода, за счет ужесточения контрол
Хром, тонн	0,34	0,73	ООО «Промканал», г. Березники (+0,23) колебания pH на очистных сооружениях ОАО «АВИСМА», г. Березники из-за реконструкции. ООО «Новогор-Прикамье» Пермский филиал (+0,23) – за счет увеличения объемов аварийного сброса сточных вод в р. Данилиха

Окончание табл. 2.5

1	2	3	5
Свинец, тонн	0,65	1,43	ООО «Новогор-Прикамье» Пермский филиал (+0,98) – ухудшение качества канализационных сточных вод
Кобальт, тонн	0,12	0,18	ООО «Новогор-Прикамье» Пермский филиал (+0,06) – ухудшение качества канализационных сточных вод
Формальдегид, тонн	9,78	12,33	ОАО «Соликамскбумпром», г. Соликамск (+1,20) – за счет увеличения объема сброса сточных вод. ОАО «ЦБК «Кама», г. Краснокамск (+1,46) –изменение концентрации находится в пределах относительной погрешности метода измерения
Фенолы, тонн	1,56	1,20	ООО «Новогор-Прикамье» Пермский филиал (–0,21) – за счет сокращения сбросов в сточных водах фенолов с ОАО «Камкабель», г. Пермь и с Пермского НПО «Биомед». ООО «Промканал», г. Березники (–0,03) – за счет снижения выпуска продукции и закрытия производств на ОАО «Бератон». г. Березники. ОАО «ЦБК «Кама», г. Краснокамск (–0,10) – за счет уменьшения выпуска целлюлозы. Кунгурское городское МУП «Водоканал» (–0,02) – за счет закрытия ОАО «Амкар спецобувь» и МРУЧ «Пермавтодор»
Ванадий, тонн	2,24	2,35	ООО «Промканал» г. Березники (+0,12) Загрязняющие вещества в сточных водах и ливневых сточных водах выпуска этого предприятия делятся условно, в 2007 г. содержание этого показателя было приведено в строке объема ливневых сточных вод и в обобщение не вошло
Хром +6, тонн	0,50	0,68	ООО «Промканал». г. Березники (+0,19) – за счет колебания pH на очистных сооружениях ОАО «АВИСМА» из-за реконструкции

В районе Соликамско-Березниковского промышленного узла среднегодовые концентрации, превышающие ПДК, составили по содержанию соединений марганца – 13 ПДК, железа общего – 5 ПДК; содержание фенолов, нефтепродуктов, меди не превысило ПДК. Качество воды на данном участке водохранилища в 2008 г. незначительно улучшилось по сравнению с 2007 г. Значения УКИЗВ составили 2,54–2,76, что соответствует 3 классу качества, разряд «б» и характеризует воду как «очень загрязнённая».

Произошло изменение уровня загрязнённости воды по сравнению с 2007г. – улучшение, в пределах 3 класса качества с переходом из разряда «б» – «очень загрязнённая» в разряд «а» – «загрязнённая» за счет уменьшения повторяемости числа случаев превышения ПДК соединений меди, нефтепродуктов и фенолов в

створе выше г. БерезникиВ ниже расположенных створах Камского водохранилища до г. Перми среднегодовые концентрации выше ПДК отмечались: по меди – 2 ПДК, марганцу – 13 ПДК, железу общему – 4 ПДК. Среднегодовое содержание нефтепродуктов, фенолов не превышало ПДК. Значения УКИЗВ составили 2,78–3,27.

В створе у г. Добрянка произошло изменение уровня загрязнённости воды – улучшение, по сравнению с 2007г., с переходом из 4 класса качества, разряд «а» – вода «грязная» в 3 класс, разряд «б» – «очень загрязнённая» за счет уменьшения повторяемости числа случаев превышения ПДК соединениями азота и марганца, а в створе выше г. Пермь – незначительное ухудшение с переходом в пределах 3 класса качества из разряда «а» – «загрязнённая» в разряд «б» – «очень загрязнённая» – за счет увеличения повторяемости числа случаев превышения ПДК фенолов и кратности превышения ПДК соединений марганца (критический показатель загрязнения).

Комплексная оценка качества воды Камского водохранилища показала, что в 2008г. общая тенденция снижения уровня загрязнения, как и в 2007г. по сравнению с 2006г. сохраняется. Качество воды в большинстве створов характеризовалось, как вода «очень загрязненная», 3 класс качества (значения УКИЗВ в 2007г. составляли 2,91–3,68).

В 2008г. уровень загрязнения во всех створах соответствует 3 классу качества – вода «очень загрязнённая», (УКИЗВ 2,72–3,27), а выше г. Березники соответствует 3 классу качества, разряд «а» – вода «загрязнённая» (УКИЗВ – 2,54).

В районе Пермско – Краснокамского промышленного узла среднегодовые концентрации, превышающие ПДК, наблюдались: по марганцу –12 ПДК, меди – 2 и железу общему – 4 ПДК.

Качество воды на данном участке улучшилось в районе г. Пермь и в районе г. Краснокамск. Произошло изменение уровня загрязнённости воды по сравнению с 2007г. – улучшение, с переходом в пределах 3 класса качества из разряда «б» – «очень загрязнённая» в разряд «а» – «загрязнённая» за счет уменьшения повторяемости числа случаев превышения ПДК нефтепродуктов,

меди, железа в створе черта г. Пермь, нижний бьеф Камской ГЭС, а выше и ниже г. Краснокамск – из 4 класса – вода «грязная» в 3 класс, разряд «б» – вода «очень загрязнённая» за счет уменьшения повторяемости числа случаев превышения ПДК соединений меди, фенолов, нефтепродуктов.

На участке ниже г. Краснокамска до г. Чайковского качество воды улучшилось по сравнению с 2007г. Среднегодовые концентрации, превышающие ПДК, отмечены по меди – 3, железу общему – 4 ПДК, марганцу – 9 ПДК. Среднегодовой уровень загрязнения нефтепродуктами и фенолами не превысил ПДК. Произошло изменение уровня загрязнённости воды по сравнению с 2007г. – улучшение качества, по сравнению с 2007г., в створе у с. Елово, с переходом из 4 класса – вода «грязная» в 3 класс качества, разряд «б» – вода «очень загрязнённая» за счёт уменьшения повторяемости числа случаев превышения ПДК азота аммония, меди, нефтепродуктов и в створе ниже г. Чайковский – улучшение, с переходом в пределах 3 класса качества из разряда «б» – «очень загрязнённая» в разряд «а» – «загрязнённая» за счет уменьшения повторяемости числа случаев превышения ПДК нефтепродуктов, азота аммония.

В реке **Косьва ниже г. Губахи с**реднегодовые концентрации выше ПДК отмечались: по марганцу – 21 ПДК, фенолам – 2 ПДК, соединениям железа – 61 ПДКрыб./хоз (в 2007г. – 54 ПДК), максимальные концентрации которого, как и в 2007г. неоднократно достигали уровня экстремально высокого загрязнения водного объекта – пределах 65 – 93 ПДК.

Основная причина загрязнения – самоизлив шахтных вод закрытых шахт Кизеловского угольного бассейна. Уровень загрязнения воды р. Косьва ниже г. Губаха остаётся стабильно высоким, как и в 2007г., к критическим показателям загрязнения воды относятся соединения железа и марганца.

Значение УКИЗВ – 4,65 (в 2007 г. – 3,90) характеризует воду в р. Косьва как «грязную» (4 класс качества) и указывает на сохранение стабилизации уровня загрязненности воды реки.

Среднегодовые значения концентраций, превышающих ПДК, отмечались по меди – 2 ПДК, марганцу – 14 ПДК и железу обще-

му – 4 ПДК. Среднегодовые концентрации нефтепродуктов незначительно превышали ПДК. Уровень загрязнения реки хромом (трансграничный перенос из Свердловской области) остаётся стабильным на протяжении нескольких лет, максимальные разовые концентрации хрома шестивалентного, как и в 2007 г. достигали 0,5 ПДК. Качество воды во всех 3-х створах осталось практически на уровне 2006г. УКИЗВ составил 2,68 – 3,25, что соответствует 3 классу качества воды, разряд «б» – «очень загрязнённая», за исключением створа выше г. Чусовой, где произошло изменение уровня загрязнённости воды – незначительное улучшение, в пределах 3 класса качества с переходом из разряда «б» – «очень загрязнённая» в разряд «а» – «загрязнённая» за счет уменьшения повторяемости числа случаев превышения ПДК фенолов, нефтепродуктов.

Река Сылва в районе г. Кунгура характеризовалась среднегодовым содержанием соединений марганца на уровне 9 ПДК, железа – 5ПДК. Среднегодовые концентрации соединений азота, соединений меди, фенолов не превышали ПДК. Качество воды не претерпело существенных изменений, (УКИЗВ 2,67 – 3,07) и как в 2007 г. оценивалось в пределах 3 класса качества, разряд «а» – «загрязнённая» в створе выше г. Кунгур и разряд «б» – «очень загрязнённая» ниже города.

В воде реки Лысьвы в районе г. Лысьва Среднегодовые концентрации, превышающие ПДК, отмечены: по железу – 3, марганцу – 11 ПДК. Среднегодовое содержание нефтепродуктов и меди снизилось с 2-х до 1 ПДК, фенолов не превысило ПДК. Качество воды в створе ниже г. Лысьва, незначительно ухудшилось по сравнению с 2007г., с переходом, в пределах 3 класса качества, из разряда «а» – «загрязнённая» в разряд «б» – «очень загрязнённая» за счет увеличения повторяемости числа случаев превышения ПДК азота нитритного и кратности превышения ПДК соединений марганца (критический показатель загрязнения). УКИЗВ составил 2,26–3,33 выше и ниже г. Лысьва, соответственно.

2.2.3. Загрязнение питьевых вод

Качество поверхностных природных вод важно в силу того, что практически все крупные водные артерии в Прикамье являются источниками питьевого водоснабжения, обеспечивая свыше 60 % населения края, в т.ч. таких крупных населенных пунктов как г. Пермь, Краснокамск, Чайковский, Кунгур, Губаха [XX].

В целом по краю 41,9 % поверхностных источников не имеет зон санитарной охраны: Октябрьский район (с.Тюинск, Новопетровка), г. Кунгур, Кунгурский район (Ергач, Кылосово), Горнозаводский район (п. Сараны), Губахинский район (п. Широковский), Чернушинский район (п. Танып), Гремячинский район (п. Юбилейный, Шумихинский, Усьва) г. Краснокамск (Камская районная фильтровальная станция), г. Пермь (Большекамский водозабор).

По данным территориального органа Федеральной службы Роспотребнадзора показатели химической безопасности питьевой воды, подаваемой населению, на протяжении последних лет остаются стабильными, имеют тенденцию к улучшению и не превышают среднероссийские уровни (рис. 2.7).

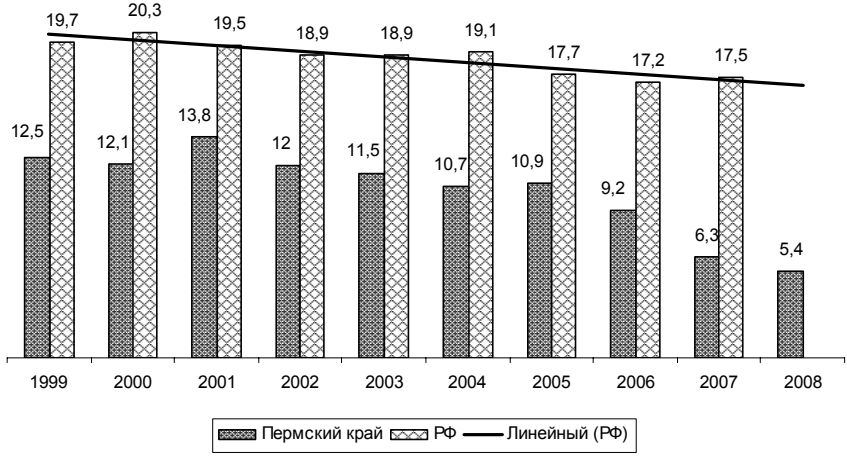


Рис. 2.7. Динамика показателей качества питьевой водопроводной воды по санитарно-химическим показателям (% нестандартных проб)

Вместе с тем, следует отметить, что в питьевой воде многих территории содержатся, хоть и в количествах, существенно ниже ПДК, целый ряд тяжелых металлов и техногенных органических веществ, в том числе хлорированных углеводородов (дихлорметан, хлороформ, дихлорметан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен).

Так, анализ качества питьевой воды г. Перми, выполняемый ФГУН «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» [ ] позволил установить, что в воде присутствуют ртуть, свинец, медь, марганец, молибден, мышьяк и прочие примеси, которые могут поступать в организм с питьевой водой (табл. 2.6). При этом практически все население краевого центра подвержено воздействию загрязняющих веществ.

В питьевой воде г. Чусового зарегистрировано присутствие в воде марганца, меди, молибдена, хрома и ванадия (табл. 2.7, 2.8).

Эти данные использовали для расчета дозовых нагрузок на организм при пероральном поступлении веществ.

В регионе существуют и проблемы техногенного загрязнения подземных вод

Многолетние исследования института МНИИКО ТЭК и ООО «Фонд–мониторинг» свидетельствуют о том, что затопление шахт привело к значительному изменению гидрологической обстановке в регионе. Изливы шахтных вод на поверхность (в объеме более от 8,9 до 25 млн $м^3$ в год) ухудшили состояние поверхностных водных объектов, подтопление водоносных горизонтов питьевого качества – к ухудшению качества воды, подаваемой населению.

В ходе исследования были собраны данные о состоянии 18 наиболее крупных водоисточников, запитывающих централизованное водоснабжение бывших поселений Кизеловского бассейна.

Таблица 2.6

Выборочные данные манные мониторинга качества воды в точках контроля системы централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения в 2007 г. (данные Роспотребнадзора)

Наименование вещества	Норма	БКВ			КФС		ЧОС					
		НС «Заостровка»	НС «Западная»	ст. 2 подъёма БКВ	ЦТП КФС	ст. 2 подъёма КФС	НС «Центральная подзона»	НС «Южная»	ст. 2 подъёма ЧОС	НС «Заречная»	НС «Северная»	НС «Кислотные дачи»
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Свинец, мг/л	0,03	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001	0,001	0,001	0,002	0,001	0,001	0,002
Хром (+6), мг/л	0,05	0,020	0,020	0,020	0,001	0,001	0,020	0,020	0,002	0,020	0,020	0,020
Цианиды, мг/л	0,035	0,010	0,010	0,010	0,005	0,010	0,010	0,010	0,000	0,010	0,010	0,010
Цинк, мг/л	5	0,01	0,01	0,01	0,00	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01
Алюминий, мг/л	0,5	0,12	0,16	0,23	0,32	0,15	0,08	0,08	0,06	0,06	0,08	0,06
Дихлорметан, мг/л	7,5	0,00	0,00	0,00	0,12	0,10	0,00	0,00		0,00	0,00	0,00
Кадмий, мг/л	0,001	0,0001	0,0001	0,0001	0,00005	0,0001	0,0001	0,0001	0	0,0001	0,0001	0,0005
Кобальт, мг/л	0,1	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02		0,02	0,02	0,02
Марганец, мг/л	0,1	0,05	0,04	0,09	0,03	0,02	0,02	0,02	0,03	0,01	0,02	0,02
Медь, мг/л	1	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01
Молибден, мг/л	0,25	0,003	0,003	0,003	0,003	0,010	0,003	0,003	0	0,003	0,003	0,003
Мышьяк, мг/л	0,05	0,005	0,005	0,005	0,003	0,016	0,005	0,050	0,006	0,005	0,005	0,005
Нефтепродукты, мг/л	0,1	0,02	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,02	0	0,02	0,02	0,02
Никель, мг/л	0,1	0,02	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,02
Количество населения, пользующееся питьевой водой, характеризующейся данной точкой		74393	95536	53252	21414	17400	115584	114060	174109	99685	101235	93981

Таблица 2.7

Качество питьевой воды, поступающей в разводящую сеть Чусового

Показатели	Норматив, мг/л	Водозабор «Усьва»		Ротомские ключи	Скважина №8
		2 подъем	Камера переключения		
Марганец	0,1 (0,5)	-	0,03	-	0,01
Медь	1,0	0,02	0,03	-	0,02
Молибден	0,25	0,003	-	-	0,003
Мышьяк	0,05	-	0,010	-	-
Трихлорэтилен		-	0,008	-	-
Хлороформ	0,2	-	0,110	-	-
Четыреххлористый углерод	0,006	-	0,003	-	-

Таблица 2.8

Содержание ванадия и хрома в питьевых водах г. Чусового

№ проб	Место отбора проб	Ванадий, мг/дм³	Хром, мг/дм³
ПДК		0,100	0,05
Водопровод (р. Усьва)			
Проба № 1	ул. Ласьвинская, 99, МОУ «СОШ» №13	0,00055	0,0093
Проба № 2	ул. 50 лет ВЛКСМ, д.1–6	0,00050	0,0008
Водопровод (скважина №8)			
Проба № 3	ул. Севастопольская, 26а–34	0,00165	0,0016
Проба № 4	ул. Победы, 22а (водозаборн. колонка)	0,00305	0,00184
Водопровод (Ротомские Ключи)			
Проба № 5	ул. Попова,91, МОУ «СОШ» №9	0,00000	0,0008
Проба № 6	ул. Фрунзе, 30, общежитие МУП	0,00050	0,00104
Водопровод (ж/д узел)			
Проба № 7	ул. Матросова, 11–7	0,00088	0,0076
Проба № 8	Ул.Электродеповская, 8–11	0,00082	0,0019

Результаты исследования показали, что в целом питьевые воды практически по всем поселкам соответствуют требованиям ГОСТа «Вода питьевая». Однако качество подземных источников подверглось изменению. Так, в воде скважины питьевого водоснабжения № 7Г (пос. Шахты – зона влияния шахты Северная) за период до 1992–1997 гг. соединения железа были зарегистрирова-

ны только в сентябре 1993 г. на уровне 0,1 мг/л., однако с 1997 г. соединения железа стали определяться практически постоянно, хотя и на уровне ниже гигиенических нормативов.

Аналогична ситуация по скважине 5Г, питающей п. Северный Коспашский: до 1995 г. соединения железа находились на уровне не выше 0,02 мг/л, что не превышает нормативные показатели. С 1996 г. его средняя концентрация возросла до 0,05 мг/л. В 2000–2005 гг. среднее содержание железа составило 0,105 мг/л, что превысило показатель за предыдущие годы в 2,1 раза. При этом в воде были зарегистрированы случаи содержания железа до 0,45 мг/л (1,5 ПДК).

Аналогичная ситуация произошла в п. Юбилейный, где с 1992 г. происходило нарастание концентрации железа и к 2000–2001 гг. достигло уровня, близкого к верхней допустимой границе.

В таблице 2.9 приведены осредненные результаты исследования качества питьевых вод ряда поселений [49].

Таблица 2.9

Среднее содержание загрязняющих веществ в питьевых водах подземных водоисточников поселений бывшего угольного бассейна

Поселение бывшего Кизеловского угольного бассейна	Концентрация в питьевой воде, мг/л			
	Железо	Марганец	Свинец	Медь
Центральный Коспашский	0,043±0,008	0,022±0,007	0,008±0,001	0,026±0,009
Северный Коспашский	0,110±0,006	0,050±0,006	0,0035±0,0004	0,045±0,0055
Шахта	0,074±0,011	0,068±0,008	0,005±0,0001	0,028±0,0052
Гремячинск	0,16±0,068	0,012±0,006	0,001±0,0001	0,022±0,0006
Шумихинский	0,20±0,0305	0,009±0,0008	0,001±0,0004	0,018±0,0006

Начиная с 2000 г., практически повсеместно в питьевых водах шахтных поселков регистрируется присутствие соединений свинца, меди и марганца в концентрациях близких к предельно допустимым, а порой и выше.

В питьевых водах пос. Шахты (скважины 8Г и 9Г) соединения марганца в октябре 2001 были зарегистрированы в концентрациях 0,12 и 0,1 мг/л при нормативе 0,1 мг/л. За 1992–1995 гг. в питьевых водах п. Шахты ни в одной проанализированной пробе воды не

было обнаружено соединений свинца, в 1996–1999 гг.из восьми отобранных проб в семи свинец был зарегистрирован, затем с 2000 г. он обнаруживается постоянно.

Представленные данные позволяют сделать вывод о том, что тяжелые металлы – марганец, свинец и медь присутствуют в питьевых водах практически повсеместно и в концентрациях, близким к референтному уровню (уровню, при котором возникает риск формирования нарушений здоровья).

2.3. Оценка вероятных доз поступления загрязняющих веществ населению с атмосферным воздухом и питьевыми водами

На основании данных о содержании загрязняющих веществ в атмосферном воздухе и питьевых водах выполняли расчет дозовой нагрузки на организма [10].

Расчет суточных доз I_a при ингаляционном воздействии веществ с атмосферным воздухом выполняли по формуле (2.1.), используя параметры, приведенные в таблице 2.10:

$$I_a = \frac{(Ca \cdot Tout \cdot Vout) + (Ch \cdot Tin \cdot Vin) \cdot EF \cdot ED}{BW \cdot AT \cdot 365}, \qquad (2.1)$$

где

Таблица 2.10

Параметр	Характеристика	Стандартное значение
I_a	Величина поступления с атмосферным воздухом, мг/(кг*день)	-
Ca	Концентрация вещества в атмосферном воздухе, мг/м^3	-
Ch	Концентрация вещества в воздухе жилища, мг/м^3	1,0 * Ca
Tout	Время, проводимое вне помещений, час/день	8 ч/день
Tin	Время, проводимое внутри помещений, час/день	16 ч/день
Vout	Скорость дыхания вне помещений, м^3/час	1,4 м^3/час
Vin	Скорость дыхания внутри помещения, м^3/час	0,63 м^3/час
EF	Частота воздействия, дней/год	350 дн./год
ED	Продолжительность воздействия, лет	30 лет; дети – 6 лет
BW	Масса тела, мг/кг	70 кг; дети – 15 кг
AT	Период осреднения экспозиции, лет	30 лет; дети – 6 лет; канцерогены – 70 лет

Расчет средней суточной дозы I_w при пероральном поступлении химических веществ с питьевой водой выполняли по формуле (2.2), используя параметры, приведенные в таблице 2.11.

$$I_w = \frac{Cw \cdot V \cdot EF \cdot ED}{BW \cdot AT \cdot 365}, \quad (2.2)$$

где

Таблица 2.11

Параметр	Характеристика	Стандартное значение
I_w	Поступление с питьевой водой, мг/(кг*день)	-
Cw	Концентрация вещества в воде, мг/л	-
V	Величина потребления, л/сут	2 л/сут
EF	Частота воздействия, дней/год	350 дн./год
ED	Продолжительность воздействия, лет	30 лет
BW	Масса тела, мг/кг	70 кг
AT	Период осреднения экспозиции, лет	30 лет

Общую дозу поступления токсикантов в организм рассчитывали по формуле (2.3):

$$I = I_a + I_w \quad (2.3)$$

Расчет дозы каждого загрязняющего вещества выполняли для каждого конкретного ребенка с учетом его места проживания на территории, особенностей качества атмосферного воздуха и питьевого водоснабжения.

Примеры информации по суммарным дозовым нагрузкам – в таблицах – 2.12, 2.13.

Дозовые нагрузки были рассчитаны для всех детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы, которые проходили углубленное обследование на базе ФГУН «Федеральный научный центр медико-профлактических технологий управления рисками здоровью».

Таблица 2.12

Суммарные дозовые нагрузки, рассчитанные для детей г. Губахи с воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы

№ п/п	ИДН	Координаты		Алюминий оксид	Диванадий пентоксид	Марганец и его соед.	Медь (I)оксид	Свинец и его соед.	Хром	Мышьяк	Формальдегид
		X	Y								
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	13
1	17419	33523	36190	0,000002	0,000000	0,000930	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001685
2	35609	32161	25729	0,000160	0,000000	0,001006	0,000418	0,000004	0,000023	0,000372	0,003024
3	43873	32132	24577	0,000280	0,000000	0,000911	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001277
4	5897	31771	24706	0,000135	0,000000	0,000836	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001211
5	28073	32090	24692	0,000302	0,000000	0,000907	0,000418	0,000002	0,000008	0,000372	0,001632
6	33007	31838	25395	0,000171	0,000000	0,000871	0,000418	0,000003	0,000019	0,000372	0,002721
7	16783	31788	24153	0,000185	0,000000	0,000968	0,000418	0,000002	0,000008	0,000372	0,001567
8	28747	31788	24139	0,000238	0,000000	0,001034	0,000418	0,000003	0,000010	0,000372	0,002036
9	31941	31786	24118	0,000244	0,000000	0,001049	0,000418	0,000003	0,000010	0,000372	0,002118
10	23136	31785	24100	0,000137	0,000000	0,000924	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001201
11	50605	33434	36269	0,000004	0,000000	0,001111	0,000418	0,000002	0,000012	0,000372	0,003120
12	34419	33768	36475	0,000002	0,000000	0,001049	0,000418	0,000002	0,000010	0,000372	0,001829
13	3226	31881	24359	0,000197	0,000000	0,000936	0,000418	0,000002	0,000007	0,000372	0,001398
14	48368	31935	24370	0,000165	0,000000	0,000908	0,000418	0,000002	0,000005	0,000372	0,001093
15	16786	32205	24050	0,000296	0,000000	0,001346	0,000418	0,000002	0,000007	0,000372	0,001680
16	27066	32302	23886	0,000247	0,000000	0,002046	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001433
17	37470	32252	24308	0,000610	0,000000	0,001287	0,000418	0,000003	0,000010	0,000372	0,002451
18	41329	32025	25113	0,000188	0,000000	0,000829	0,000418	0,000002	0,000011	0,000372	0,001700
19	29312	31853	25622	0,000089	0,000000	0,000853	0,000418	0,000002	0,000013	0,000372	0,001778
20	33199	31948	25507	0,000103	0,000000	0,000812	0,000418	0,000002	0,000013	0,000372	0,001695
21	46211	32298	23847	0,000169	0,000000	0,001597	0,000418	0,000002	0,000004	0,000372	0,001031
22	46286	32551	23656	0,000230	0,000000	0,001477	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001385
23	46221	32236	23867	0,000218	0,000000	0,001518	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001424
24	48380	32086	23932	0,000210	0,000000	0,001133	0,000418	0,000002	0,000006	0,000372	0,001448

Таблица 2.13

Суммарные дозовые нагрузки, рассчитанные для детей г. Чусовой с воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы

№ п/п	ИДН	Координаты		Алюминий оксид	Диванадий пентоксид	Марганец и его соед.	Медь (I)оксид	Свинец и его соед.	Хром	Мышьяк	Формальдегид
		X	Y								
1	49854	2179	–1607	0,004881	0,018742	0,016108	0,002125	0,000221	0,000000	0,000820	0,000000
2	49856	2183	–1625	0,006420	0,024617	0,021223	0,002829	0,000289	0,000000	0,001091	0,000000
3	49853	2271	–1671	0,005895	0,022683	0,019631	0,002715	0,000265	0,000000	0,001049	0,000000
4	7392	2286	–1721	0,004422	0,016963	0,014812	0,002105	0,000196	0,000000	0,000815	0,000000
5	30374	2140	–1788	0,006188	0,023501	0,020706	0,002998	0,000262	0,000000	0,001162	0,000000
6	32961	2453	–2350	0,002904	0,010791	0,010371	0,002040	0,000110	0,000000	0,000799	0,000000
7	45613	2431	–2165	0,003880	0,014550	0,013610	0,002455	0,000153	0,000000	0,000959	0,000000
8	49861	2198	–1868	0,003913	0,014853	0,013213	0,002008	0,000164	0,000000	0,000780	0,000000
9	32371	1984	–1691	0,005357	0,020555	0,017879	0,002431	0,000229	0,000000	0,000940	0,000000
10	41932	1942	–1614	0,003099	0,012023	0,010312	0,001344	0,000135	0,000000	0,000518	0,000000
11	49864	1844	–1652	0,004704	0,018502	0,015971	0,002121	0,000201	0,000000	0,000820	0,000000
12	51124	1809	–1649	0,004665	0,018435	0,015947	0,002114	0,000200	0,000000	0,000817	0,000000
13	45639	1661	–1843	0,004032	0,015959	0,014209	0,002109	0,000162	0,000000	0,000820	0,000000
14	35139	2697	–246	0,011140	0,051192	0,037424	0,003334	0,001287	0,000000	0,001212	0,000000
15	35140	2692	–240	0,008455	0,038895	0,028380	0,002522	0,000982	0,000000	0,000916	0,000000
16	35141	2684	–233	0,007956	0,036528	0,026579	0,002357	0,000930	0,000000	0,000855	0,000000
17	35142	2677	–227	0,010360	0,047593	0,034562	0,003060	0,001223	0,000000	0,001109	0,000000
18	32964	1974	377	0,010755	0,056083	0,042045	0,002548	0,000493	0,000000	0,000855	0,000000
19	33376	1979	376	0,014524	0,075982	0,057047	0,003437	0,000669	0,000000	0,001154	0,000000
20	35094	1964	427	0,011228	0,061629	0,045687	0,002768	0,000490	0,000000	0,000943	0,000000
21	41970	1727	1152	0,006090	0,029083	0,022648	0,002206	0,000166	0,000000	0,000839	0,000000
22	34906	3481	–1678	0,002955	0,011587	0,010783	0,002053	0,000127	0,000000	0,000799	0,000000
23	38663	781	4	0,007135	0,030725	0,024611	0,002561	0,000212	0,000000	0,000959	0,000000
1	49854	423	350	0,003197	0,013587	0,011126	0,001491	0,000085	0,000000	0,000572	0,000000

Как видно из представленных данных, нагрузки специфичны как для отдельных территорий, так и для отдельных участков (зон) поселений. Это объясняется с удаленностью или приближенностью места проживания ребенка к промышленным источникам выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, особенностями источника водоснабжения и химического состава питьевой воды.

Результаты оценки дозовых нагрузок были использованы для выявления взаимосвязей «качество среды обитания – уровень контаминантной нагрузки биосред».

К неопределенностям при оценке дозы как меры экспозиции к загрязняющей примеси следует отнести отсутствие учета особенностей внутренней среды жилища ребенка, а также неучет поступления примесей с продуктами питания. Изучение этих особенностей предусмотрено как продолжение исследований.

Глава 3.
ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ БИОХИМИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ В УСЛОВИЯХ КОНТАМИНАНТНОЙ НАГРУЗКИ БИОСРЕД

3.1. Объемы и методы исследования

Для формирования доказательной базы и научного обоснования особенностей нарушения биохимического и иммунологического статуса детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны в условиях воздействия техногенных загрязнителей выполнено углубленное обследование 653 детей в возрасте от 4 до 15 лет (мальчики составили 37,2%, девочки – 62,8%), страдающих хроническим гастритом и гастродуоденитом. Обследование выполнено на базе стационарного отделения Пермского краевого научно-исследовательского клинического института детской экопатологии в течение 2007 г.

Дети распределены на две группы по уровню контаминации биосред: основную группу (575 человек), включающую детей с наличием истинных ксенобиотиков и тяжелых металлов в биосредах на уровне, достоверно превышающем показатели группы сравнения; группу сравнения (78 человек), включающую детей с содержанием металлов на уровне фоновых показателей, установленных для региона, или физиологических норм и отсутствием ксенобиотиков в биосредах.

По структуре диагноза основного и сопутствующих заболеваний основная группа и группа сравнения являлись сопоставимыми. В основной группе доля гастродуоденита неуточненного составила

96,7%, хронического гастрита – 3,3%. В группе сравнения – 97,4% и 2,6% соответственно. В качестве сопутствующих заболеваний в обеих группа преобладали болезни системы пищеварения – диспепсия, дуоденит, холангит, хронический холецистит, хронический гепатит, неинфекционный гастроэнтерит, колит, хронический панкреатит, нарушение всасывания в кишечнике (34,5% – в основной группе, 32,8% – в группе сравнения); болезни центральной и вегетативной нервной систем – энурез, расстройства поведения и эмоций, нарушение активности и внимания, нарушение сна, заикание, неврастения, мигрень, тремор (21,1% и 21,2%); хронические болезни органов дыхания – ринит, синусит, ларингит, ларинготрахеит, гипертрофия миндалин и аденоидов, тонзиллит, другие респираторные нарушения (9,4% и 10,3% соответственно); болезни костно-мышечной системы – сколиоз, кифоз, дорсопатия (8,4% и 8,3%); болезни обмена веществ и эндокринные нарушения – задержка или преждевременное половое развитие, гирсутизм, витилиго, ожирение, недостаточность питания, низко- и высокорослость (4,8% и 5,3%). Диагнозы верифицированы в соответствии с МКБ-10 на основании клинических и лабораторных данных.

С целью научного обоснования формирования особенностей развития и течения хронической гастродуоденальной патологии у детей в условиях контаминации биосред выполнены общеклинические, иммунологические, аллергологические, биохимические, химико-аналитические исследования биологических жидкостей, оценка вероятности изменения клинико-лабораторных показателей при повышенной контаминантной нагрузке биосред, выявление наличия и патогенетического характера связей специфических и неспецифических клинико-лабораторных показателей с показателями контаминантной нагрузки.

Химико-аналитические исследования включали в себя определение содержания в крови 18 компонентов, в том числе 6 металлов (марганца, хрома, свинца, никеля, меди, цинка) и 12 органических соединений (ароматические углеводороды, алифатические спирты и альдегиды, ацетон); в моче – 2 компонентов (фенола и фторид-иона) с помощью атомно-абсорбционной спек-

трофотометрии, жидкостной и газовой хроматографии. Всего выполнено 11754 определений в крови и 1306 определений в моче.

Определение содержания металлов выполнено на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 с использованием в качестве окислителя ацетилено-воздушной смеси с детектированием в режиме пламенной атомизации, согласно методическим указаниям [18]. Определение органических соединений (бензол, этилбензол, толуол, о-, п-, м-ксилол; формальдегид, ацетальдегид, масляный альдегид, изомасляный альдегид, пропионовый альдегид; фенол, ацетон; спирты метиловый, этиловый, бутиловый, изобутиловый, пропиловый, изопропиловый) выполнялось в соответствии с методическими указаниями [18]. В качестве фоновых региональных уровней использовали уровни содержания контаминантов в крови и моче 120 детей, проживающих в условно чистом районе.

Клинико-лабораторное обследование включало в себя общеклинические, иммунологические, биохимические показатели, определяющие гомеостаз организма [19–24].

Состояние крови и кроветворных органов оценивали по общему клиническому и биохимическому анализу крови, включающему определение количества эритроцитов, лейкоцитов и подсчет лейкоцитарной формулы, ретикулоцитов, содержания общего гемоглобина и гемоглобина в одном эритроците, сывороточного железа.

Активность окислительных процессов и антиоксидантной системы организма определяли по показателю общей антиоксидантной активности (АОА) и содержанию малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и желудочном соке – показателя интенсивности окислительных процессов, одного из конечных молекулярных продуктов перекисного окисления липидов бислоя клеточных мембран.

Активность ферментативных и синтетических процессов оценивали по определению активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы (γ-ГТ), альфа-амилазы.

Уровень кислотной секреции и инфицированности Helicobacter pylori оценивали по косвенным показателям – pH-метрия желудочного сока, уреазная активность желудочного сока (содержание мо-

чевины). Состояние всасывающей функции слизистого эпителия гастродуоденальной зоны, а также баланс кальция-фосфора и натрия-калия в организме оценивали по содержанию общего кальция и неорганического фосфора в сыворотке крови и моче, натрия и калия в сыворотке крови, расчетным коэффициентам (кальций/креатининовый, фосфорно/креатининовый, натрий/калий). Концентрационную функцию желчного пузыря и коллоидальной устойчивости желчи, моторно-эвакуаторную функцию желчевыводящих путей характеризовали показатели содержания общего и прямого билирубина и общего холестерина в сыворотке крови, общего билирубина и общего холестерина в желчи (пузырная, печеночная фракции). Белоксинтетическую функцию печени характеризовал уровень общего белка и альбумина в сыворотке крови.

Наличие воспалительных и деструктивных процессов в желудочно-кишечном тракте выявляли по показателям содержания С-реактивного белка в сыворотке крови и желудочном соке и маркеров воспалительных и пролиферативных процессов в сыворотке крови – карцино-эмбрионального антигена, альфа-фетопротеина.

Состояние тиреоидного статуса и аутоиммунной активности щитовидной железы оценивали по показателям содержания свободного тироксина и тиреотропного гормона, по уровню содержания аутоантител к тиреопероксидазе. Иммунный статус характеризовали показатели клеточного иммунитета (Т- и В-лимфоциты в крови), гуморального иммунитета (основные классы иммуноглобулинов в сыворотке крови, секреторный иммуноглобулин А в слюне), показатели фагоцитарной активности.

Противоинфекционный иммунитет оценивали по наличию антител в сыворотке крови к Helicobacter pylori, лямблиям, гельминтам, вирусу Эпштейн-Барра. Степень сенсибилизации организма определяли по показателю общей и специфической клеточной сенсибилизации (общий и специфический иммуноглобулин Е).

Всего при клинико-лабораторном диагностическом обследовании выполнено 36000 исследований по 55 показателям.

Клинико-лабораторная диагностика нарушений состояния здоровья выполнена с помощью автоматического биохимического

«Skreen Master Plus» и «Stat Fax-2600», иммуноферментного «Stat Fax-2100» и «EL x 800», гематологического «PS-5» анализаторов, гемоглобинометра «Минигем».

Для выявления наличия и патогенетического характера связей специфических с неспецифическими клинико-лабораторными показателями и параметрами контаминации биосред проведено статистическое моделирование на базе построения моделей логистической регрессии с использованием стандартных (SAS V 6.04, STATGRAF и др.) и специально разработанных программных продуктов. Математическую обработку осуществляли с помощью параметрических методов вариационной статистики. Проведены расчеты вероятности изменения исследуемых показателей, включая множественный корреляционно-регрессионный анализ, факторный анализ, оценка отношения шансов [25, 26]. Проверка статистических гипотез относительно параметров моделей проводилась с использованием критериев Стъюдента и Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

3.2. Оценка контаминации биологических сред детей, проживающих в условиях техногенного загрязнения среды обитания

С целью научного обоснования формирования особенностей развития и течения хронической гастродуоденальной патологии у детей в условиях контаминации биосред выполнены общеклинические, иммунологические, аллергологические, биохимические, химико-аналитические исследования биологических жидкостей, оценка вероятности изменения клинико-лабораторных показателей при повышенной контаминантной нагрузке биосред, выявление наличия и патогенетического характера связей специфических и неспецифических клинико-лабораторных показателей с показателями контаминантной нагрузки.

Химико-аналитические исследования, выполненные на базе лабораторно-испытательного центра ФГУН «Федеральный научный

центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения (аттестат аккредитации № ГСЭН.RU.ЦОА.224) включали в себя определение содержания в крови 18 компонентов, в том числе 6 металлов (марганца, хрома, свинца, никеля, меди, цинка) и 12 органических соединений (ароматические углеводороды, алифатические спирты и альдегиды, ацетон); в моче – 2 компонентов (фенола и фторид-иона) методами атомно-абсорбционной спектрофотометрии, высоко эффективной жидкостной и газовой хроматографии. Всего выполнено 11754 определений в крови и 1306 определений в моче.

Определение содержания металлов выполнено на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin Elmer 3110 с использованием в качестве окислителя ацетилено-воздушной смеси с детектированием в режиме пламенной атомизации, согласно методическим указаниям [18]. Определение органических соединений (бензол, этилбензол, толуол, о-, п-, м-ксилол; формальдегид, ацетальдегид, масляный альдегид, изомасляный альдегид, пропионовый альдегид; фенол, ацетон; спирты метиловый, этиловый, бутиловый, изобутиловый, пропиловый, изопропиловый) выполнялось в соответствии с методическими указаниями [18]. В качестве фоновых региональных уровней использовали уровни содержания контаминантов в крови и моче 120 детей, проживающих в условно чистом районе.

3.2.1. Уровень и спектр содержания загрязняющих веществ в биологических средах детей группы сравнения

Для оценки уровня контаминантной нагрузки биосред у детей с гастродуоденальной патологией при формировании группы сравнения независимо от территории проживания использованы уровни содержания металлов и органических компонентов в цельной крови практически здоровых детей, проживающих вне зоны антропогенного воздействия (фоновый региональный уровень) и референтные уровни (интервал между двумя значениями, в котором располагается 95% всех референтных значений, принятый за нор-

мальный уровень в биологической среде микро- и макроэлементов) в соответствии с имеющимися литературными данными [21].

Результаты анализа содержания металлокомпонентов в крови детей с гастродуоденальной патологией группы сравнения представлено в таблице 3.1:

Таблица 3.1

Содержание металлов в крови детей с гастродуоденальной патологией группы сравнения (мг/дм^3), $p<0,05$

Вещество	Группа сравнения (n=78)				Фоновый уровень (n=150)				Кратность различий	Достоверность различий (p)	Референтный уровень
	Количество детей	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка	Количество детей	Среднее	Стандартное отклонение	Ошибка			
Марганец	42	0,013	0,006	0,002	116	0,019	0,008	0,002	0,68	<0,05	0,011
Медь	15	0,849	0,273	0,151	119	1,059	0,183	0,033	0,80	<0,05	1,500
Никель	18	0,164	0,056	0,028	36	0,230	0,06	0,020	0,71	<0,05	0,028
Свинец	35	0,097	0,025	0,009	112	0,133	0,038	0,007	0,73	<0,05	0,100
Хром	27	0,008	0,004	0,002	97	0,016	0,008	0,002	0,50	<0,05	0,028
Цинк	17	4,814	0,958	0,493	112	4,521	0,714	0,134	1,06	>0,05	7,000

Сравнительный анализ полученных уровней содержания металлов в крови детей группы сравнения с фоновыми региональными показателями свидетельствует о том, что средняя концентрация по группе марганца, свинца, хрома, никеля, меди достоверно ниже значений фоновых региональных показателей. Содержание цинка в крови детей группы сравнения превышает соответствующий фоновый уровень (кратность превышения составляет 1,1 раза), но не имеет с ним статистически достоверных различий.

Оценка содержания органических соединений в организме детей группы сравнения (табл. 3.2) показала, что в крови не идентифицируются ароматические углеводороды (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилолы), алифатические альдегиды (масляный и пропионовый), одноатомные спирты жирного ряда (бутиловый, изобутиловый, пропиловый).

Присутствие метилового спирта, ацетальдегида и ацетона в крови, а также фенола и фторид-иона в моче зарегистрировано на уровне достоверно ниже фоновых региональных показателей.

Наличие формальдегида у детей группы сравнения в концентрациях, статистически достоверно отличающихся от фоновых уровней, возможно связано с его эндогенным образованием в процессе обменных процессов и метаболизма соединений [35]. Полученные уровни органических соединений, за исключением формальдегида, в организме детей с гастродуоденальной патологией использовали в дальнейших исследованиях в качестве показателей сравнения для оценки органической токсикантной нагрузки, а данную группу оценивали как группу сравнения.

Таким образом, группа сравнения представляла собой детей с гастродуоденальной патологией, характеризующаяся отсутствием или низким уровнем содержания в крови, по сравнению с фоновыми региональными показателями, чужеродных органических соединений, компонентов эндогенных метаболических реакций и металлокомпонентов.

3.2.2 Уровень и спектр содержания загрязняющих веществ в биологических средах детей основной группы

Обобщенные результаты оценки контаминации биологических сред детей основной группы приведены в таблице 3.3.

Установлено, что у детей основной группы регистрируются в крови свинец, хром, никель, марганец, а также медь и цинк, являющиеся токсичными, условно-эссенциальными и эссенциальными элементами [43, 44].

При этом свинец, марганец, никель, хром и их соединения относятся к группе высокоопасных промышленных токсикантов (1 и 2 класс опасности), негативно воздействующих на жизненно важные органы и системы, в том числе на желудочно-кишечный тракт [45]

Таблица 3.2

Содержание органических соединений в крови детей с гастродуоденальной патологией группы сравнения (мг/дм^3), p<0,05

Вещество	Группа сравнения (n=78)				Фоновый уровень (n=150)				Кратность различий	Достоверность различий p
	Количество детей	Среднее	Станд. откл.	Ошибка	Количество детей	Среднее	Станд. откл.	Ошибка		
Ацетальдегид	51	0,029	0,021	0,006	100	0,078	0,043	0,009	0,37	<0,05
Масляный альдегид	52	0,0	0,0	0,0	100	0,000	0,000	0,000	-	-
Пропионовый альдегид	52	0,000	0,000	0,000	100	0,000	0,000	0,000	-	>0,05
Формальдегид	53	0,032	0,027	0,008	110	0,005	0,008	0,001	6,4	<0,05
Бензол	47	0,0	0,0	0,0	18	0,000	0,000	0,000	-	-
Этилбензол	47	0,0	0,0	0,0	18	0,000	0,000	0,000	-	-
Бутиловый спирт	15	0,0	0,0	0,0	150	0,000	0,000	0,000	-	-
Изобутиловый спирт	15	0,0	0,0	0,0	150	0,000	0,000	0,000	-	-
Метиловый спирт	14	0,285	0,173	0,099	29	0,369	0,307	0,117	0,77	>0,05
О-ксилол	47	0,0	0,0	0,0	18	0,000	0,000	0,000	-	-
П-, м-ксилол	47	0,0	0,0	0,0	19	0,000	0,000	0,000	-	-
Пропиловый спирт	14	0,0	0,0	0,0	150	0,000	0,000	0,000	-	-
Ацетон	25	0,024	0,013	0,005	91	0,037	0,033	0,007	0,65	<0,05
Толуол	47	0,0	0,0	0,0	18	0,000	0,000	0,000	-	-
Фенол (в моче)	29	0,148	0,126	0,048	11	0,28	0,21	0,14	0,53	>0,05
Фторид-ион (в моче)	14	0,352	0,081	0,046	16	0,415	0,163	0,087	0,85	>0,05

Таблица 3.3

Содержание токсикантов и микроэлементов в крови детей с гастродуоденальной патологией основной группы, $p \leq 0,05$

Вещество	Основная группа, мг/дм³					Группа сравнения, мг/дм³			Кратность превышения	Достоверность различий (p)
	Количество детей	Среднее	Станд. отклон.	Ошибка	% детей выше контроля	Среднее	Станд. отклон.	Ошибка		
Марганец	519	0,029	0,006	0,005	79,0	0,013	0,006	0,002	2,2	0,00
Медь	341	0,966	2,620	0,279	19,6	0,849	0,273	0,151	1,1	0,46
Никель	274	0,236	0,157	0,019	55,8	0,164	0,056	0,028	1,4	0,00
Свинец	495	0,158	0,104	0,009	59,9	0,097	0,025	0,009	1,6	0,00
Хром	429	0,057	0,182	0,017	76,2	0,008	0,004	0,002	7,1	0,00
Цинк	255	5,450	1,069	0,132	55,3	4,814	0,958	0,493	1,1	0,01
Ацетон	243	0,029	0,042	0,005	28,0	0,024	0,013	0,005	1,2	0,25
Ацетальдегид	397	0,043	0,076	0,008	36,0	0,029	0,021	0,006	1,5	0,01
Масляный альдегид	398	0,0002	0,0012	0,0001	4,0	0,0	0,0	0,0	-	0,00
Пропионовый альдегид	398	0,0003	0,002	0,0002	4,0	0,000	0,000	0,000	-	0,01
Формальдегид	418	0,036	0,038	0,004	32,5	0,032	0,027	0,008	1,3	0,32
Бензол	395	0,0012	0,0059	0,006	12,4	0,0	0,0	0,0	-	0,00
Этилбензол	395	0,0002	0,0032	0,0003	1,0	0,0	0,0	0,0	-	0,03
О-ксилол	395	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-
П-, м-ксилол	395	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	-
Толуол	395	0,0006	0,0055	0,0005	6,6	0,0	0,0	0,0	-	0,72
Бутиловый спирт	287	0,0016	0,0176	0,0020	3,5	0,0	0,0	0,0	-	0,14
Изобутиловый спирт	287	0,006	0,044	0,005	2,8	0,0	0,0	0,0	-	0,02
Метиловый спирт	279	0,999	1,706	0,201	59,9	0,285	0,173	0,099	3,5	0,00
Пропиловый спирт	263	0,001	0,018	0,002	0,8	0,0	0,0	0,0	-	0,31
Фенол (в моче)	184	0,567	0,748	0,109	72,8	0,148	0,126	0,048	3,8	0,00
Фтор-ион (в моче)	190	0,614	1,668	0,239	55,3	0,352	0,081	0,046	1,7	0,03

При сопоставлении результатов исследования контаминации биосред детей установлено, что показатели основной группы практически по всем исследованным металлам статистически достоверно превышают показатели группы сравнения. Уровень никеля в крови детей основной группы в 1,4 раза превысил показатель в группе сравнения ($p \leq 0{,}001$), марганца – в 2,2 раза ($p \leq 0{,}001$), свинца – в 1,6 раза ($p \leq 0{,}001$), хрома – в 7,1 раза ($p \leq 0{,}001$), цинка – в 1,1 раза ($p \leq 0{,}01$). Уровень меди в крови детей основной выборки не имел значимых различий с уровнем показателя в группе сравнения. Необходимо отметить, что уровень меди и цинка у детей основной группы был статистически ниже референтных значений (соответственно в 1,6 и 1,3 раза).

Оценка количества проб с повышенным содержанием металлов, отобранных у детей основной группы, относительно показателей группы сравнения позволила установить, что в среднем в 78% случаев идентифицировано повышенное содержание в крови марганца и хрома, в 60% – свинца, в 55% – никеля и цинка, в 20% – меди.

Присутствие техногенных органических соединений в биосредах усиливает отрицательные эффекты воздействия на организм ребенка токсичных металлов и дефицита жизненно важных макро- и микроэлементов. Органические токсиканты способствуют большим изменениям в барьерных тканях, органах-мишенях, в регуляторно-адаптивных системах, а также оказывают воздействие на детоксикационную, ферментативную, экскреторную и другие функции желудочно-кишечного тракта [10, 12, 15].

Оценка содержания органических соединений в организме детей группы сравнения (табл. 3.2) показала, что в крови не идентифицируются представители ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол, о-, м-, п-ксилолы), алифатических альдегидов (масляный и пропионовый), одноатомных спиртов жирного ряда (бутиловый, изобутиловый, пропиловый).

Присутствие метилового спирта, ацетальдегида и ацетона в крови, а также фенола и фторид-иона в моче зарегистрировано на уровне достоверно ниже фоновых региональных показателей. Наличие формальдегида у детей группы сравнения в концентрациях,

статистически достоверно отличающихся от фоновых уровней, возможно связано с его эндогенным образованием в процессе обменных процессов и метаболизма соединений [35]. Полученные уровни органических соединений, за исключением формальдегида, в организме детей с гастродуоденальной патологией использовали в дальнейших исследованиях в качестве показателей сравнения для оценки органической токсикантной нагрузки, а данную группу оценивали как группу сравнения.

Изменения содержания металлов и органических соединений в биологических средах детей с гастродуоденальной патологией являются критериальным тестом и могут быть причиной ранних нарушений постоянства внутренней среды организма. При этом идентификация уровня токсикантов в крови будет характеризовать их активную фракцию, влияющую на обеспечение и регуляцию обменных процессов, а также функцию жизнеобеспечивающих органов и систем, в том числе желудочно-кишечного тракта.

Для сравнительной оценки уровня контаминантной нагрузки биосред у детей основной группы использовали показатели содержания металлов и органических соединений в крови детей группы сравнения.

Оценка уровня контаминации биосред у детей с гастродуоденальной патологией основной группы позволила установить, что в организме детей регистрируется более широкий спектр и более высокие уровни по большинству компонентов токсикантной нагрузки в отличие от показателей детей группы сравнения и референтных концентраций (табл. 3.3).

Установлено, что у детей основной группы регистрируются в крови свинец, хром, никель, марганец, а также медь и цинк, являющиеся токсичными, условно-эссенциальными и эссенциальными элементами [43, 44]. При этом свинец, марганец, никель, хром и их соединения относятся к группе высокоопасных промышленных токсикантов (1 и 2 класс опасности), негативно воздействующих на жизненно важные органы и системы, в том числе на желудочно-кишечный тракт [45].

При сопоставлении результатов исследования контаминации биосред детей установлено, что показатели основной группы практически по всем исследованным металлам статистически достоверно превышают показатели группы сравнения. Уровень никеля в крови детей основной группы в 1,4 раза превысил показатель в группе сравнения ($p \leq 0{,}001$), марганца – в 2,2 раза ($p \leq 0{,}001$), свинца – в 1,6 раза ($p \leq 0{,}001$), хрома – в 7,1 раза ($p \leq 0{,}001$), цинка – в 1,1 раза ($p \leq 0{,}01$). Уровень меди в крови детей основной выборки не имел значимых различий с уровнем показателя в группе сравнения. Необходимо отметить, что уровень меди и цинка у детей основной группы был статистически ниже референтных значений (соответственно в 1,6 и 1,3 раза).

Оценка количества проб с повышенным содержанием металлов, отобранных у детей основной группы, относительно показателей группы сравнения позволила установить, что в среднем в 78% случаев идентифицировано повышенное содержание в крови марганца и хрома, в 60% – свинца, в 55% – никеля и цинка, в 20% – меди.

Выявлены различия у детей основной группы в содержании органических соединений в крови относительно показателей группы сравнения.

Установлено достоверно повышенное содержание в крови бензола, этилбензола, пропионового и масляного альдегидов, изобутилового спирта по отношению к группе сравнения, в которой данные контаминанты не были идентифицированы. В связи с тем, что количество проб крови с повышенным содержанием перечисленных компонентов, за исключением бензола, составляет менее 5% от числа всех отобранных проб в основной группе, концентрация ингредиента может быть принята нулевой [46].

Уровень ацетона, толуола, бутилового спирта, пропилового спирта, формальдегида в крови детей основной группы не имел статистически достоверных различий с показателями группы сравнения.

Установлены статистически достоверные различия содержания ряда органических соединений в биосредах детей основной выборки относительно показателей группы сравнения. Уровень содержания метилового спирта в крови в 3,5 раза выше показате-

ля группы сравнения ($p \leq 0{,}001$), ацетальдегида в крови – в 1,5 раза ($p \leq 0{,}01$), фенола в моче – в 3,9 раза ($p \leq 0{,}001$), фторид-иона в моче – в 1,7 раза ($p \leq 0{,}03$).

Оценка количества проб с повышенным содержанием органических контаминантов в организме, отобранных у детей основной группы, позволил установить, что в крови повышенный уровень ацетальдегида регистрируется в 36% случаев, бензола – в 12% случаев; в моче повышенный уровень фенола установлен в 73% случаев, фторид-иона – в 55% случаев.

Таким образом, на основании детального изучения контаминации биосред у детей с заболеваниями гастродуоденальной зоны в условиях загрязнения среды обитания выделены факторы, имеющие не только статистически достоверные выраженные различия от показателей группы сравнения, но и характеризующиеся спецификой воздействия на желудочно-кишечный тракт. Это, прежде всего, тяжелые металлы: марганец, хром, свинец, никель, цинк; а также энтеротропные органические соединения: фенол, фториды, метиловый спирт, бензол, ацетальдегид.

3.3. Особенности нарушений биохимического и иммунологического гомеостаза у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны в условиях контаминации биосред

При углубленном изучении состояния здоровья детского населения, страдающего хронической гастропатологией в условиях контаминации биосред, выполнено клинико-лабораторное диагностическое обследование, включающее в себя общий, биохимический и иммунологический анализы крови, биохимический анализ желудочного сока и желчи, а также иммуноферментный анализ слюны. Результаты представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4

Клинико-лабораторные показатели у детей с гастропатологией в условиях контаминации биосред, p≤0,05

Вид анализа	Показатель	Физиологическая норма	Группа сравнения *n*=78						Обследуемая группа, *n*=574						
			Среднее	Станд. отклон.	Ошибка	Количество детей с откл. от физиол. нормы, %		Достоверность различий с физиол. нормой (*p*)	Среднее	Станд. отклон.	Ошибка	Количество детей с откл. от физиол. нормы, %		Достоверность различий (*p*)	
						ниже	выше					ниже	выше	с физиол. нормой	с группой сравнения
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Общий анализ крови	эозинофилы., 10^9/дм^3	150-350	235,4	207,8	47,2	45,5	19,5	в норме	239,9	225,7	18,7	46,0	22,7	в норме	0,859
	базофилы, %	0-1	0,04	0,25	0,06	0,0	1,3	в норме	0,06	0,25	0,02	0,0	0,4	в норме	0,518
	гемоглобин, г/дм^3	115-160	133,3	12,2	2,0	2,7	2,7	в норме	133,8	10,7	0,9	0,9	0,5	в норме	0,932
	лейкоциты, 10^9/дм^3	4,5-7,5	6,6	1,9	0,4	0,0	30,3	в норме	6,2	1,5	0,13	0,0	16,8	в норме	0,082
	лимфоциты, %	32-52	40,6	9,1	2,1	17,3	1,3	в норме	40,9	10,2	0,9	18,9	2,0	в норме	0,780
	моноциты, %	4-6	4,5	1,8	0,4	29,9	9,1	в норме	4,4	2,0	0,17	36,1	12,8	в норме	0,587
	палочкоядерные нейтрофилы, %	0-3	1,4	1,2	0,3	0,0	7,8	в норме	1,4	1,0	0,1	0,0	3,9	в норме	0,373
	плазматические клетки, %	0,0	0,03	0,16	0,04	0,0	2,6	0,324	0,02	0,15	0,01	0,0	2,3	0,000	0,886
	сегментоядерные нейтрофилы, %	37-58	49,9	8,5	2,0	1,3	14,7	в норме	50,0	10,0	0,8	1,4	20,9	в норме	0,671
	СОЭ, мм/час	1-10	8,6	5,2	1,2	0,0	1,4	в норме	7,7	4,5	0,4	0,0	1,8	в норме	0,149
	цветной показатель	24-35	30,2	1,9	0,4	1,4	0,0	в норме	30,3	1,7	0,1	0,0	0,5	в норме	0,510
	тромбоциты, 10^9/дм^3	180-320	262,8	32,3	27.0	12,0	12,0	В норме	256,5	55,3	16,6	2,2	8,9	В норме	0,660
	эозинофилы., %	0-3	3,5	2,5	0,6	0,0	42,9	0,297	3,9	3,4	0,3	0,0	40,9	0,000	0,316

Продолжение табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Общий анализ крови	э10^9/дм^{3}озиноф.-лимф. индекс, у.е.	0,015-0,02	0,076	0,067	0,017	0,0	78,9	0,000	0,094	0,095	0,009	0,0	85,3	0,000	0,075
	эритроциты, 10^{12}/дм^3	3,9-5,3	4,4	0,3	0,1	0,0	1,4	в норме	4,4	0,3	0,03	1,3	0,4	в норме	0,796
	эритроциты с базоф. зернистостью	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	-	0,003	0,052	0,005	0,0	0,3	0,318	0,318
	ретикулоциты, %	0,2-0,7	0,4	0,2	0,1	3,3	3,3	в норме	0,4	0,3	0,02	1,7	2,6	в норме	0,915
	анизоцитоз, у.е.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	в норме	0,02	0,18	0,02	0,0	1,1	0,018	0,018
	время свертываемости крови, мин начало	0,5-2	3,5	1,3	1,2	0,0	14,3	0,03	3,4	0,9	0,3	0,0	95,2	0,000	0,771
	конец	3-5	4,4	1,3	1,3	28,6	14,3	В норме	4,5	0,9	0,3	2,4	40,5	В норме	0,862
Биохимический анализ крови	антистрептолизин О, у.е.	0-200,0	193,0	169,3	65,9	0,0	15,0	в норме	363,4	269,3	180,9	0,0	63,6	0,070	0,541
	СРБ, у.е.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	В норме	0,14	0,35	0,13	0,0	14,3	0,043	0,042
	АЛАТ, Е/дм^3	5-42	14,2	6,2	1,4	0,0	0,0	в норме	14,6	5,5	0,5	0,0	0,2	в норме	0,609
	альбумины, г/дм^3	38-51	44,0	4,5	1,1	6,3	4,8	в норме	44,0	6,1	0,5	7,9	6,0	в норме	0,984
	антиоксидантная активность, %	36,2-38,6	39,2	10,5	2,6	42,9	52,4	0,862	40,6	10,1	0,9	34,3	57,7	0,000	0,334
	АСАТ, Е/дм^3	6-37	22,8	6,9	1,6	1,3	1,3	в норме	24,6	8,0	0,7	0,4	4,4	в норме	0,038
	билирубин общий, мкмоль/дм^3	0-18,8	10,7	6,6	1,6	0,0	7,1	в норме	11,5	7,5	0,6	0,0	13,8	в норме	0,324
	билирубин прямой, мкмоль/дм^3	0-4,3	2,4	2,5	0,4	0,0	10,9	в норме	2,8	2,2	0,2	0,0	15,0	в норме	0,087
	глюкоза, ммоль/дм^3	4,2-6,4	4,7	0,6	0,1	16,7	1,4	0,817	4,8	2,5	0,21	20,7	0,2	в норме	0,324
	железо, мкмоль/дм^3	7,6-25,6	14,6	4,8	1,2	11,7	0,0	в норме	16,1	5,5	0,5	6,4	1,5	в норме	0,028
	кальций, ммоль/дм^3	2,02-2,6	2,24	0,36	0,11	31,3	10,4	в норме	2,25	0,51	0,05	27,2	9,0	в норме	0,797
	МДА, мкмоль/см^3	1,8-2,5	2,48	0,59	0,15	0,0	27,0	в норме	2,45	0,55	0,04	0,7	25,5	в норме	0,656

Продолжение табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Биохимический анализ крови	йод, мкг/100 см^3	10-50	8,9	11,2	13,8	80,0	0,0	0,844	6,9	7,2	1,7	78,3	0,0	0,001	0,691
	мочевина, ммоль/дм^3	1,7-8,3	4,1	1,2	0,4	0,0	0,0	в норме	4,1	1,2	0,1	0,7	0,2	в норме	0,689
	общий белок, г/дм^3	66-87	74,3	10,0	2,4	2,9	2,9	в норме	74,0	6,2	0,5	7,8	0,7	в норме	0,800
	холестерин общий, ммоль/дм^3	3,11-5,44	3,78	0,58	0,17	6,4	0,0	в норме	4,08	3,42	0,33	6,7	3,0	в норме	0,118
	щелочная фосфатаза, Е/дм^3	71-645	368,6	193,7	46,2	0,0	8,6	в норме	403,8	206,4	17,2	1,6	13,4	в норме	0,045
	ДФА, у.е	0,12-0,2	0,24	0,0	0,0	30,0	35,0	0,080	0,22	0,073	0,029	0,0	55,6	0,110	0,251
	креатинкиназа, Е/дм^3	24,190	67,0	2,82	25,4	0,0	0,0	в норме	92,67	50,65	21,3	0,0	4,2	в норме	0,023
Биохимический анализ ж/сока	МДА, мкмоль/см^3	1,8-2,5	2,93	1,54	1,10	0,0	50,0	0,397	4,57	2,11	0,64	6,8	81,8	0,000	0,007
	мочевина (уреазная активность), ммоль/дм^3	2-4	2,5	1,2	0,8	41,7	8,3	в норме	3,1	1,1	0,3	15,4	25,0	в норме	0,174
	СРБ, у.е.	0,0	18,5	13,5	9,09	0,0	81,8	0,001	29,2	18,8	5,6	0,0	84,8	0,000	0,035
	pH-метрия, у.е.	1,5-3,5	4,7	2,1	1,3	0,0	58,0	0,080	3,9	2,2	0,6	2,2	37,0	0,145	0,322
Биохимический анализ желчи	билирубин, фр. В, мкмоль/дм^3	429-718	442,8	253,0	130,0	10	0,0	в норме	232,6	220,0	130,0	83,3	0,0	0,04	0,05
	билирубин, фр. С, мкмоль/дм^3	34-171	55,9	37,6	38,6	0,0	0,0	в норме	107,5	60,8	96,7	25,0	0,0	в норме	0,272
	холестерин общий, фр. В, ммоль/дм^3	1,8-4,32	3,21	1,56	0,98	25,0	20,0	в норме	1,05	0,80	0,84	83,3	0,0	0,08	0,333
	холестерин общий, фр. С, ммоль/дм^3	0,45-1,12	0,72	0,71	0,27	10,0	15,0	в норме	0,82	0,46	0,74	0,0	25	в норме	0,872
	ДФА, фр. В, у.е.	0,05-0,09	0,08	0,02	0,01	0,0	0,0	в норме	0,07	0,01	0,01	0,0	0,0	В норме	
	ДФА, фр. С., у.е.	0,04-1,07	0,09	0,03	0,01	10,0	5,0	в норме	0,07	0,03	0,05	25,0	0,0	В норме	

Продолжение табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Иммуноферментный анализ слюны	sIgA, мкг/л	300-700	265,0	195,0	99,0	10,0	0,0	в норме	548,6	262,8	84,0	20,0	40,0	В норме	-
Иммуноферментный анализ ж/сока	sIgA, мкг/л	300-700	168,9	120,0	55,0	100	0,0	в норме	475,6	359,0	241,1	36,4	45,5	В норме	-
Иммунологический анализ крови	IgG, г/дм^3	8,22-14,34	11,71	2,30	0,59	3,3	11,7	в норме	11,77	2,25	0,14	2,2	12,8	в норме	0,831
	IgM, г/дм^3	1,10-1,95	1,47	0,34	0,08	11,7	6,7	в норме	1,47	0,33	0,02	11,4	3,2	в норме	0,971
	IgA, г/дм^3	0,68-1,88	1,80	0,43	0,11	0,0	36,7	в норме	1,76	0,50	0,04	0,0	36,3	в норме	0,542
	абсолютный фагоцитоз, 10^9/дм^3	0,96-2,99	2,06	1,05	0,27	12,1	13,8	в норме	1,87	0,92	0,08	11,7	10,3	в норме	0,179
	процент фагоцитоза	35-60	51,7	14,7	3,9	13,8	27,6	в норме	49,6	14,5	1,3	16,4	24,8	в норме	0,316
	фагоцитарное число, у.е.	0,8-1,2	1,05	0,47	0,12	36,2	41,4	0,421	0,94	0,44	0,04	42,2	25,1	в норме	0,047
	фагоцитарный индекс, у.е.	1,5-2,0	1,98	0,61	0,16	22,4	39,7	в норме	1,82	0,48	0,04	28,0	29,2	в норме	0,037
	альфа-фетопротеин, нг/л	0-5,0	5,0	3,8	3,1	0,0	37,5	0,521	5,2	20,7	3,3	0,0	15,8	0,910	0,916
	IgE общий, МЕ/мл	0-49,9	61,3	74,7	18,8	0,0	44,4	0,001	112,5	168,2	14,3	0,0	43,5	0,000	0,000

Окончание табл. 3.4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Иммунологический анализ крови	а/т тиреоперокседазе, МЕд/мл	0-30	11,8	15,46	7,94	0,0	11,8	в норме	17,24	85,45	18,21	0,0	5,7	в норме	0,581
	карцино-эмбриональный антиген, нг/мл	0-2,9	5,77	3,72	1,79	0,0	63,2	0,004	5,07	6,34	0,84	0,0	60,7	0,000	0,468
	Т-3 общий, нг/мл	0,6-2,1	1,0	0,45	0,16	6,3	3,1	в норме	1,10	0,65	0,08	2,8	7,1	в норме	0,241
	Т-4 общий, мкг%	4,2-12	5,91	2,01	0,72	9,4	0,0	в норме	6,70	2,88	0,35	11,0	4,3	в норме	0,05
	Т4 свободный, пмоль/дм^3	10-25	14,3	3,1	1,2	14,8	0,0	в норме	16,9	5,4	0,8	3,7	5,3	в норме	0,000
	ТТГ, мкМЕ/мл	0,3-4,0	2,26	2,07	0,53	0,0	8,3	в норме	1,93	1,71	0,16	0,2	4,5	в норме	0,249
	а/т к лямблиям, у.е.	0-1,1	0,34	0,59	0,20	0,0	14,7	в норме	0,41	0,75	0,09	0,0	16,2	В норме	0,528
	а/т к ВЭБ, у.е.	0-10	44,1	33,0	16,5	0,0	40,0	0,040	40,1	36,4	18,4	0,0	87,5	0,05	-
	а/т к H.pylori, у.е.	0,0	0,19	0,38	0,14	0,0	51,7	0,017	0,07	0,21	0,03	0,0	65,2	0,000	0,113

Анализ результатов pH-метрии желудочного сока, выполненного с помощью pH-метра при гастродуоденальном зондировании, характеризующей кислотопродукцию при желудочной секреции, не выявил статистически достоверных различий по сравнению с физиологической нормой по анализируемым группам. В то же время в основной группе установлена тенденция изменения показателя в сторону гиперацидности (показатель pH в 1,2 ниже показателя в группе сравнения и количество детей с превышением физиологической нормы на 21% меньше).

Оценка показателей, характеризующих состояние I фазы биотрансформации (МДА и СРБ желудочного сока), при которой происходит гидрофилизация ксенобиотиков и эндотоксинов, свидетельствует о статистически достоверном превышении уровня МДА в основной группе относительно физиологической нормы (в 1,8 раза) и показателя в группе сравнения (в 1,6 раза). Повышение содержания МДА в желудочном соке у детей группы сравнения статистически не являлось достоверным. Чрезмерное накопление активных форм кислорода и перекисей липидов в желудочном соке угнетает резистентность слизистой оболочки в результате нарушения энергообразования и изменения свойств мембран. Последнее способствует дестабилизации лизосом, высвобождению лизосомальных гидролаз, что ведет к деградации гликопротеинов и нарушению слизистого барьера, обусловливающих развитие воспалительного процесса [10]. Концентрация СРБ в желудочном соке, характеризующего активность местной воспалительной реакции, достоверно превышала физиологическую норму в обеих группах, но уровень СРБ в основной группе в 1,6 раза был выше аналогичного показателя в группе сравнения ($p \leq 0{,}03$).

Анализ состояния местного иммунитета позволил отметить тенденцию к усилению продукции секреторного IgA у детей основной группы как по его содержанию в желудочном соке (количество случаев повышения уровня sIgA относительно физиологической нормы составило 45%), так и в слюне (40%). Уровень sIgA в желудочном соке в 2,8 раза превысил показатель группы сравнения, в слюне – в 2,1 раза, но без статистически достоверных различий.

Изменение активности компонентов обеих фаз детоксикации ксенобиотиков сочетается, как правило, со снижением антиоксидантной защиты организма. Биохимический анализ сыворотки крови выявил разнонаправленный характер изменения показателя антиоксидантной активности как в основной группе, так и в группе сравнения. Количество случаев повышения процессов антиокисления, оцениваемых как компенсаторная реакция в ответ на напряжение адаптационных возможностей организма, в основной группе составило 58%, в группе сравнения – 52%. Случаи снижения АОА, рассматриваемые как декомпенсация в результате истощения антиокислительных резервов, в основной группе составили 34%, в группе сравнения – 43%. Уровень АОА при этом в основной группе статистически достоверно превышал физиологическую норму, в группе сравнения – практически соответствовал диапазону физиологической нормы. В результате нарушения баланса в системе «окислительные процессы – антиоксидантная защита», развивается синдром пероксидации, обуславливающий ранние нарушения неспецифической защиты организма, углубление которых формирует специфический патологический процесс [41, 42]. Интенсивность накопления продуктов усиленной пероксидации (перекиси липидов, активные формы кислорода), угнетающих регенерационные свойства ткани, в обеих группах была сопоставима и не превышала физиологическую норму.

Разнонаправленные характер изменения антиоксидантной активности обуславливает преобладание того или иного механизма развития патологического процесса. С одной стороны, снижение антиоксидантной активности сыворотки крови ведет к снижению антиоксидантных свойств желудочного сока, обеспечивающего устранение нарушений слизеобразования и процессов регенерации, составляющих морфологическую основу рецидивирующего течения [10]. С другой стороны, активация окислительных процессов приводит к повреждению клеточных мембран в результате перекисного окисления липидного слоя, и, в конечном итоге, к гибели клеток (апоптозу) [47]. Развитие процесса апоптоза сопровождается усиленным образованием острофазовых белков в периферичe-

ском русле – С-реактивного протеина, альфа-фетопротеина и карцино-эмбрионального антигена, антистрептолизина О. Оценка биохимических показателей свидетельствует о том, что у детей основной группы содержание С-реактивного белка, КЭА и антистрептолизина О в сыворотке крови статистически достоверно превышало физиологическую норму, а уровень СРБ достоверно превышал показатель и в группе сравнения. Данный процесс сочетается с повышенной концентрацией С-реактивного белка в желудочном соке и объясняется развитием у детей с контаминацией биосред субклинических и часто стертых реактивных воспалительных изменений в слизистых желудка и ДПК, что уже на начальных этапах их проявлений сопровождается снижением функциональной активности верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Обращает на себя внимание превышение нормальных значений у 61% детей основной группы уровня карцино-эмбрионального антигена, являющегося маркером хронической патологии желудочно-кишечного тракта.

Изучение особенностей специфического противоинфекционного иммунитета по содержанию антител к Helicobacter pylori и вирусу Эпштейн-Барра, играющих этиологическую роль в возникновении и развитии гастропатологии, позволило выявить достоверно повышенный титр антител к H. pylori у детей независимо от принадлежности к изучаемым группам, тогда как достоверное изменение титра антител к вирусу Эпштейн-Барра было характерно только для детей основной группы.

Течение инфекционного процесса в сочетании с процессами апаптоза обуславливает нарастание процессов сенсибилизации организма, о чем свидетельствует гиперпродукция IgE общего в крови детей как основной группы, так и группы сравнения. Содержание IgE статистически достоверно превышало физиологическую норму в обеих группах, но в основной группе уровень в 1,5 раза был выше показателя группы сравнения ($p \leq 0{,}001$). Аналогичные изменения зарегистрированы по относительному содержанию эозинофилов и эозинофильно-лимфоцитарному индексу, уровень которых в основной группе достоверно отличался от физиологиче-

ского и превысил показатели в группе сравнения в 1,1 и 1,24 раза соответственно.

Результаты изучения гематологических показателей по общему анализу крови свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между показателями у детей основной группы и группы сравнения и физиологическими нормами.

Оценка показателей ферментативной активности гепатоцитов свидетельствует о наличии достоверного повышения в 1,1 раза активности АСАТ и в 1,4 раза – активности креатинкиназы относительно показателей группы сравнения ($0,02 \leq p \leq 0,04$). Установлено статистически достоверное повышение активности щелочной фосфатазы в основной выборке детей по отношению к показателю в группе сравнения, при этом отличий от физиологической нормы в обеих группах не установлено. Развитие подобных тенденций (повышение активности клеточных ферментов) может быть связано, с одной стороны, с мембранотоксическим действием токсикантов, а с другой – с повышением функциональной активности печени, являющейся одним из основных органов метаболизма и детоксикации.

Цитолитический эффект действия промышленных токсикантов ведет к дистрофии липидных слоев клеточных мембран и выходу липидов в кровяное русло (уровень общего холестерина в сыворотке крови детей основной группы на 8% выше показателя группы сравнения). Следует учесть и тот факт, что щелочная фосфатаза является одним из основных катализаторов метаболизма токсикантов и ее количество может повышаться также и за счет стимуляции ее выработки для реализации метаболических процессов биотрансформации токсикантов.

Результаты исследования свидетельствуют о нарушении концентрационной функции желчного пузыря на фоне хронического воспалительного процесса. Уровень билирубина в порции В статистически достоверно снижен у детей основной группы относительно физиологической нормы и группы сравнения. При этом положительная дифениламиновая проба в сыворотке крови (показатель воспаления в желчевыводящих путях) зарегистрирована у 56% детей основной группы при 30% в группе сравнения.

При гепатоцеллюлярной недостаточности и нарушении процессов всасывания в ДПК развивается дефицит витамина К, обеспечивающего коагуляционные процессы, следствием чего может являться гипокоагуляция. У детей обеих исследуемых выборок зарегистрировано статистически достоверное удлинение начала свертывания крови, но количество детей с замедлением процессов свертывания в основной группе составило 95%, в группе сравнения – 14%.

При оценке показателей гуморального иммунитета статистически достоверных изменений относительно физиологической нормы в обеих группах не установлено. При этом выявлена тенденция к гиперпродукции сывороточного иммуноглобулина А (превышение IgA у 36% детей в обеих группах). Анализ показателей неспецифической защиты организма позволил установить, что уровень фагоцитарной активности у детей основной группы достоверно снижен по отношению к группе сравнения. Так, содержание фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса у детей основной группы снижено на 12% и 9% соответственно ($p \leq 0{,}047$). Данные изменения характеризуют снижение иммунной резистентности у детей основной группы относительно группы сравнения.

Анализ показателей функции щитовидной железы выявил статистически достоверные различия по группам в уровнях гормона щитовидной железы Т4 как общей так и свободной фракций (кратность превышения составила 1,2 раза относительно группы сравнения). При этом отмечена тенденция к снижению продукции ТТГ у детей основной группы (уровень в 1,2 раза ниже аналогичного показателя у детей группы сравнения, но без статистически достоверных различий). Установлен более низкий уровень йода в моче детей обеих групп, но в основной группе показатель был достоверно снижен относительно нормы (в 1,5 раза, $p<0{,}001$). Совокупность выявленных достоверных изменений у детей основной группы свидетельствует о нарушениях в гормональной регуляции обмена веществ в отличие от детей группы сравнения.

Поскольку анализируемые группы детей различались только степенью контаминантной нагрузки биосред, не исключено, что

именно они играют ведущую роль в патоморфозе заболеваний гастродуоденальной зоны. Выявленные особенности в изменении биохимического и иммунологического гомеостаза, вероятно, связаны с тем, что токсичные контаминанты и их метаболиты взаимодействуют с тканевыми белками, в том числе мембран клеток, вызывая их альтерацию, т.е. оказывают прямое цитотоксическое действие. Поврежденная макрофагальная структура приводит к нарушению биотического баланса и механизма цитопротекции в слизистых и беспрепятственной персистенции патогенной микрофлоры. Измененная антигенная структура белков обуславливает возрастание патологической сенситивности тканей и провоцирует развитие пролиферативной фазы воспалительного процесса, следствием чего могут являться дегенеративные и атрофические изменения слизистой оболочки желудка и ДПК [40].

Таким образом, сравнительная оценка изменений клинико-лабораторных показателей у детей с различной контаминацией биосред позволила уточнить и расширить перечень критериев, характеризующих модифицированное течение хронических заболеваний гастродуоденальной зоны (табл. 3.5).

Выявленные особенности свидетельствуют о том, что в основной группе детей, в отличие от группы сравнения:

♦ отмечается статистически достоверная активизация воспалительных реакций как на местном уровне (повышение содержания С-реактивного протеина в желудочном соке и секреторного IgA в желудочном соке и слюне), так и на уровне целостного организма, причем с тенденцией к хронизации воспалительного процесса (увеличение содержания острофазовых белков в крови – концентрации С-реактивного протеина, карцино-эмбрионального антигена и антистрептолизина О);

♦ изменение антиоксидантной защиты организма (разнонаправленные изменения АОА плазмы крови) в ответ на повышенное образование недоокисленных продуктов процесса пероксидации (повышение МДА в желудочном соке);

♦ наличие синдрома цитолиза (увеличение активности АСАТ, креатинкиназы, щелочной фосфатазы);

Таблица 3.5

Клинико-лабораторные тесты, имеющие достоверные различия в обследуемых группах, $p \leq 0,05$

Клинико-лабораторный показатель	Достоверность различий		
	группы сравнения с физиологической нормой	основной группы с физиологической нормой	основной группы с группой сравнения
1	2	3	4
Плазматические клетки, кровь	>0,05	0	>0,05
Эозинофилы, %	>0,05	0	>0,05
Эозиноф.-лимф. индекс, кровь	0	0	0,075
Время свертывания крови, начало, мин	0,03	0	>0,05
Анизоцитоз, кровь	в норме	0,018	0,018
СРБ, ж/сок	0,001	0	0,035
СРБ, кровь	-	0,043	0,042
АОА, плазма	>0,05	0	>0,05
МДА, ж/сок	>0,05	0	0,007
АСАТ, кровь	в норме	в норме	0,038
Щелочная фосфатаза, кровь	в норме	в норме	0,045
Креатинкиназа, кровь	в норме	в норме	0,023
Билирубин фр. В, желчь	в норме	0,04	0,05
Кальций-креатининовый коэффициент, моча	0,007	0,000	>0,491
Антистрептолизин О, кровь	в норме	0,040	>0,05
Йод, моча	>0,05	0,001	>0,05
А/т к ВЭБ, кровь	0,04	0,05	-
А/т к H.pylori, кровь	0,017	0,000	>0,05
Фагоцитарное число, кровь	>0,05	в норме	0,047
Фагоцитарный индекс, кровь	в норме	в норме	0,037
IgE общий, кровь	0,001	0,000	0,000
КЭА, кровь	0,004	0,000	>0,05

♦ нарушение концентрационной функции желчного пузыря (снижение билирубина фракции В);

♦ наличие более часто встречающегося хронического воспалительного процесса в желчевыводящих путях, как следствие, развитие гипокоагуляционных процессов (увеличение частоты встречаемости положительной ДФА пробы и удлинение начала времени свертывания крови);

♦ повышение продукции специфических антител к патогенной флоре гастродуоденальной зоны, участвующей в этиопатогенезе гастропатологии (повышение титра антител к Helicobacter pylori и вирусу Эпштейн-Барра);

♦ нарушение эритропоэза в сторону появления молодых и патологических клеточных форм (увеличение числа плазматических клеток, ретикулоцитов и эритроцитов разной величины); дефицит активности фагоцитарного звена иммунитета (снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса), изменения в белково-минеральном обмене (снижение кальций-креатининового коэффициента);

♦ участие в воспалении специфических реагиновых клеточных форм и белков (повышение эозинофильно-лимфоцитарного индекса, относительной эозинофилии, общего IgE).

Предварительно установленные особенности изменения показателей биохимического, иммунологического гомеостаза у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны в условиях контаминации биосред позволили перейти к дальнейшему этапу исследования – выявлению и оценке межсистемных вероятностных взаимосвязей специфических и неспецифических клинико-лабораторных показателей с компонентами токсикантной нагрузки у детей с заболеваниями верхней зоны ЖКТ.

3.4. Характеристика межсистемных вероятностных взаимосвязей клинико-лабораторных показателей у детей с биомаркерами техногенной нагрузки

Для формирования доказательной базы экологической детерминированности патологического процесса у детей, страдающих хронической гастропатологией в условиях контаминации биосред, выполнено выполнено математическое моделирование зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» с использованием многоступенчатого вычисления показателя вероятности негативных изменений маркера эффекта [12, 15].

Результаты анализа связей между биомаркерами техногенной нагрузки и клинико-лабораторными показателяфми ответа у детей с хроническим гастродуоденитовм представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6

Связи между биомаркерами техногенной нагрузки и клинико-лабораторными показателями ответа у детей с хроническим гастродуоденитом (группа наблюдения)

Маркер экспозиции	Концентрация в крови, мг/дм^3	Клинико-лабораторный показатель эффекта воздействия	*r*	*p*
Свинец	0,158	дельта-АЛК	0,187	0,050
		базофилы	0,159	0,000
		цветной показатель	–0,193	0,042
		IgA	–0,105	0,031
		щелочная фосфатаза	0,134	0,003
		фагоцитоз, %	–0,147	0,003
		анизоцитоз	0,156	0,002
		палочкоядерные нейтрофилы	0,119	0,009
Никель	0,236	палочкоядерные нейтрофилы	0,205	0,001
		билирубин прямой	0,143	0,035
		мочевина	0,148	0,022
		фагоцитоз, %	–0,168	0,015
Хром	0,057	АСАТ	0,124	0,011
		щелочная фосфатаза	0,159	0,001
		sIgA, слюна	0,449	0,010
		палочкоядерные нейтрофилы	0,174	0,000
		ретикулоциты	0,154	0,034
		СОЭ	0,113	0,021
		базофилы	0,101	0,040
		цветной показатель	–0,190	0,000
Марганец	0,029	палочкоядерные нейтрофилы	0,113	0,011
		мочевина	–0,195	0,050
		цветной показатель	–0,125	0,005
		СРБ, кровь	0,373	0,049
		фагоцитоз, %	–0,114	0,017
Цинк	5,450	длительность кровотечения	–0,565	0,003
		анизоцитоз эритроцитов	–0,140	0,026
		эритроциты	0,232	0,000
Метанол	0,999	АСАТ	0,254	0,000
		щелочная фосфатаза	0,131	0,031

Окончание табл. 3.6

Маркер экспозиции	Концентрация в крови, мг/дм³	Клинико-лабораторный показатель эффекта воздействия	*r*	*p*
Бензол	0,0012	билирубин общий	0,199	0,043
		мочевина	–0,132	0,024
		время свертывания, конец	0,480	0,006
		время свертывания, начало	0,485	0,006
		СРБ, кровь	0,480	0,032
		щелочная фосфатаза	0,110	0,03
Фенол	0,567 (моча)	АЛАТ	0,485	0,048
		общий белок	–0,614	0,009
		альбумин	–0,500	0,000
		холестерин общий	0,448	0,041
		базофилы	0.200	0,007
Фтор-ион	0,614 (моча)	IgA	0,174	0,026
		билирубин прямой	0,157	0.047
Ацетальдегид	0,043	базофилы	0,151	0.003
		IgM	–0,118	0,028

Параметры моделей зависимости маркеров эффекта от содержания токсикантов в биосредах обследуемых детей приведены в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Параметры моделей зависимости маркеров эффекта от содержания токсикантов в биосредах обследуемых детей (0,000≤*p*≤0,022)

Маркер эффекта	Параметры воздействия		Параметры эффекта неблагоприятного воздействия				
	токсикант	кратность превышения группы сравнения, раз	b_0	b_1	*D*	*p*	p_Σ
1	2	3	4	5	6	7	8
МДА в сыворотке крови, (повышение)	марганец	2,2	1,50±0,0002	16,10±0,31	0,63	0,26	0,87
	фенол	3,8	0,99±0,0004	0,81±0,003	0,59	0,37	
	бензол	0,0012*	1,16±0,0001	171,5±10,5	0,47	0,28	
	никель	1,4	1,61±0,003	3,38±0,08	0,38	0,31	
	метанол	3,5	1,13±0,0002	0,27±0,001	0,38	0,30	
	фтор	1,7	2,01±0,02	0,88±0,14	0,25	0,19	

Продолжение табл. 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8
МДА в желудочном секрете (повышение)	ацетальдегид	1,5	0,67±0,01	2,95±0,46	0,32	0,69	0,69
АОА в сыворотке крови (понижение)	бензол	0,0012	0,67±0,0001	12,53±0,01	0,88	0,34	0,96
	никель	1,4	1,78±0,01	7,41±0,21	0,79	0,49	
	метанол	3,5	0,81±0,0001	0,21±0,001	0,54	0,35	
	марганец	2,2	0,99±0,0004	18,6±0,76	0,52	0,39	
	свинец	1,6	0,21±0,001	3,38±0,03	0,47	0,32	
	фенол	3,8	0,26±0,001	0,83±0,02	0,35	0,32	
	ацетальдегид	1,5	0,52±0,0003	1,71±0,04	0,20	0,39	
КЭА в сыворотке крови (повышение)	бензол	0,0012	0,37±0,0001	4,24±0,01	0,81	0,59	0,73
	свинец	1,6	2,64±0,01	7,90±0,45	0,53	0,20	
	хром	7,1	1,52±0,0004	1,57±0,10	0,16	0,17	
sIgA в слюне (повышение)	марганец	2,2	1,06±0,0001	30,8±0,0001	0,87	0,46	0,83
	хром	7,1	0,75±0,001	16,32±2,75	0,76	0,54	
	свинец	1,6	0,16±0,04	4,34±1,05	0,21	0,30	
Альбумин в сыворотке крови (снижение)	фенол	3,8	2,40±0,001	1,49±0,01	0,92	0,17	0,34
	марганец	2,2	2,81±0,0002	16,8±0,42	0,59	0,10	
	хром	7,1	2,63±0,0001	8,77±0,17	0,53	0,11	
Общий белок (понижение)	хром	7,1	2,24±0,0001	2,14±0,02	0,40	0,11	0,11
Билирубин прямой (повышение)	фтор	1,7	2,51±0,003	2,49±0,02	0,83	0,27	0,62
	бензол	0,0012	1,73±0,0001	406,8±13,3	0,82	0,22	
	фенол	3,8	2,37±0,001	1,47±0,01	0,81	0,18	
	никель	1,4	1,97±0,007	2,32±0,18	0,18	0,19	
Билирубин общий (повышение)	метанол	3,5	1,89±0,0001	0,37±0,001	0,78	0,18	0,54
	фенол	3,8	2,10±0,001	1,13±0,01	0,59	0,19	
	фтор	1,7	2,24±0,001	1,61±0,019	0,53	0,22	
Щелочная фосфатаза (повышение)	метанол	3,5	2,46±0,0001	0,91±0,001	0,88	0,18	0,55
	никель	1,4	3,20±0,006	5,74±0,15	0,56	0,14	
	свинец	1,6	2,31±0,001	2,39±0,04	0,24	0,13	
	марганец	2,2	2,23±0,0004	9,51±0,59	0,24	0,12	
	фенол	3,8	1,75±0,001	0,256±0,016	0,13	0,17	
АСАТ (повышение)	никель	1,4	4,28±0,003	8,78±0,05	0,96	0,15	0,44
	свинец	1,6	3,84±0,002	7,75±0,16	0,55	0,20	
	марганец	2,2	3,22±0,001	10,26±0,99	0,22	0,17	
Холестерин общий (повышение)	бензол	0,0012	3,72±0,0001	94,8±5,76	0,88	0,13	0,22
	марганец	2,2	3,84±0,003	28,30±8,15	0,39	0,10	

Окончание табл. 3.7

1	2	3	4	5	6	7	8
Дельта-АЛК (повышение)	фтор	1,7	1,57±0,01	2,33±0,05	0,52	0,46	0,76
	хром	7,1	0,77±0,0001	3,26±0,05	0,36	0,36	
	свинец	1,6	0,86±0,0003	0,276±0,014	0,22	0,31	
IgG (понижение)	фтор	1,7	1,54±0,006	2,63±0,044	0,62	0,31	0,81
	бензол	0,0012	0,51±0,0001	93,89±22,01	0,54	0,38	
	фенол	3,8	1,10±0,002	1,42±0,02	0,39	0,29	
	свинец	1,6	0,78±0,001	1,23±0,05	0,26	0,38	
IgA (понижение)	метанол	3,5	1,96±0,0001	0, 48±0,001	0,71	0,61	0,84
	свинец	1,6	2,91±0,002	3,95±0,10	0,28	0,60	
Эритроциты (понижение)	метанол	3,5	2,32±0,0002	0,91±0,001	0,76	0,20	0,44
	фтор	1,7	3,43±0,015	3,16±0,10	0,60	0,18	
	бензол	0,0012	1,79±0,0001	1,36±0,042	0,11	0,14	
Гемоглобин (понижение)	никель	1,4	8,95±0,09	24,91±1,03	0,96	0,12	0,40
	метанол	3,5	2,87±0,0001	1,21±0,001	0,91	0,16	
	марганец	2,2	2,69±0,001	13,62±1,20	0,26	0,10	
	ацетальдегид	1,5	2,35±0,0002	4,43±0,27	0,17	0,10	
Ретикулоциты (повышение)	марганец	2,2	0,89±0,0001	53,3±0,002	0,93	0,10	0,19
	хром	7,1	3,73±0,001	10,37±1,80	0,32	0,10	
Палочкоядерные нейтрофилы (повышение)	бензол	0,0012	3,03±0,0001	30,21±0,235	0,91	0,15	0,47
	хром	7,1	3,74±0,0001	10,02±0,057	0,81	0,14	
	свинец	1,6	5,03±0,009	11,48±0,48	0,71	0,14	
	марганец	2,2	3,10±0,002	13,99±2,13	0,32	0,16	
Процент фагоцитоза (понижение)	хром	7,1	1,97±0,0001	4,88±0,05	0,57	0,16	0,26
	ацетальдегид	1,5	2,14±0,0001	3,77±0,065	0,39	0,12	
Фагоцитарный индекс (понижение)	ацетальдегид	1,5	1,64±0,0001	12,82±0,039	0,92	0,25	0,72
	бензол	0,0012	0,95±0,0001	150,6±20,09	0,76	0,32	
	марганец	2,2	0,99±0,0002	4,73±0,274	0,49	0,25	
	хром	7,1	1,10±0,0001	1,36±0,022	0,20	0,26	
Фагоцитарное число (понижение)	хром	7,1	0,45±0,0001	2,63±0,011	0,60	0,43	0,81
	марганец	2,2	0,22±0,0001	7,70±0,341	0,30	0,39	
	бензол	0,0012	0,21±0,001	24,74±1,518	0,11	0,46	

Примечание: * абсолютная концентрация, мг/дм^3

Анализ установленных, детерминированных и ранжированных по тесноте вероятностных связей между маркерами ответных реакций на воздействие и содержанием токсикантов в организме, позволил заключить, что выявленные закономерности проявляются при идентификации в крови бензола на уровне 0,0022 мг/дм^3, исследуе-

мых металлов (марганца, свинца, хрома, никеля) на уровне, превышающем показатели сравнения в 1,4–7,1 раза, ацетальдегида – в 1,5 раза; в моче – фенола и фторид-иона – в 1,7–3,8 раза.

Установлено, что вероятность негативных изменений маркеров перекисного окисления липидов (МДА) и антиоксидантной активности (АОА) при одновременном воздействии контаминантов (бензола, никеля, метанола, марганца, свинца, фенола, ацетальдегида, фтора) на уровне, в 1,4–3,8 раза превышающем показатели в группе сравнения, (p_{Σ}), составляет от 69 до 0,96, коэффициент детерминации (D) – от 0,20 до 0,88.

Вероятность негативных изменений маркера пролиферативной реакции (КЭА) при одновременном воздействии бензола, свинца, хрома и развития альбуминемии при одновременном воздействии фенола, марганца, хрома (на уровне с кратностью превышения 2,2 – 7,1 раза) составляет – от 0,34 до 0,73, коэффициент детерминации – от 0,16 до 0,92. Вероятность негативных изменений показателя тканевого воспаления – палочкоядерных нейтрофилов – при одновременном воздействии свинца, марганца, хрома, бензола составляет 0,47, D=0,32÷0,91.

Вероятность негативных изменения маркеров цитолиза (АСАТ, щелочная фосфатаза) при одновременном воздействии никеля, свинца, марганца, метанола (на уровне с кратностью превышения 1,4 – 3,5) и холестаза (билирубин общий и прямой, холестерин общий) при одновременном воздействии марганца, никеля, бензола, фенола, фтора составляет 0,22–0,62, D=0,18÷0,88. Вероятность негативных изменений показателей развития интоксикации (дельта-АЛК) при одновременном воздействии свинца, хрома, фтора (кратность превышения 1,6–7,1) составляет 0,76, D=0,22÷0,52; ретикулоцитов при одновременном воздействии хрома, марганца – 0,19, D=0,32÷0,92. Вероятность негативных изменений маркеров местного и общего гуморального иммунитета (sIgA, IgA, IgG) при одновременном воздействии свинца, марганца, хрома, фенола, метанола, фтора (с кратностью превышения 1,6–7,1 раза) составляет от 0,83 до 0,84, D=0,21÷0,87. Вероятность негативных изменений показателей красной крови (гемоглобина,

эритроцитов) при воздействии метанола, марганца, ацетальдегида, фтора (с кратностью превышения 1,5–3,5) составляет 0,10–0,20, D=0,17÷0,76. Вероятность негативных изменений показателей фагоцитоза (процент фагоцитоза, фагоцитарное число, фагоцитарный индекс) при одновременном воздействии хрома, марганца, бензола, ацетальдегида составляет 0,26–0,81, D=0,11÷0,92.

Анализ вероятностных математических моделей, а так же корреляционных зависимостей между клинико-лабораторными показателями ответных реакций организма позволил детализировать некоторые звенья патоморфоза хронического гастродуоденита, обусловленные не только прямым воздействием повышенной контаминации биосред, но и широким спектром опосредованных негативных процессов, в реализации которых участвуют исследуемые соединения.

Установлено, что бензол, свинец, хром оказывают прямое цитотоксическое действие на слизистую желудка и двенадцатиперстной кишки, усиливая процессы воспаления с вовлечением пролиферативных механизмов (повышение содержания КЭА, СРБ, СОЭ, D=0,16÷0,81), сопряженных с деструкцией белковых компонентов крови и последующим развитием диспротеинемии (снижение альбумина и общего белка, D=0,20÷0,38), следствием чего являются дегенеративные и атрофические изменения слизистой оболочки (рис.3.1). Результаты проведенных исследований позволили заключить, что повышенная контаминация биосред обуславливает системное влияние на процессы секреторной, переваривающей и инкреторной функции желудка и ДПК и связанные с ними органы с вовлечением основных звеньев пигментного, белкового, жирового обменов, окислительно-восстановительных реакций, свертывающей системы крови и кроветворения.

Вовлечение иммунных механизмов в процесс воспаления обусловлено прямым воздействием марганца, хрома, никеля, свинца, фенола, фтора, метанола, ацетальдегида (повышение содержания sIgA, снижение IgG и IgA, угнетение активности фагоцитоза, D=0,21÷0,92). Тканевые механизмы воспаления связаны с прямым воздействием марганца, хрома, свинца, бензола (повыше-

ние содержания палочкоядерных нейтрофилов, D=0,32÷0,91; плазматических клеток, эозинофилов, лейкоцитов, D=0,38÷0,55). В то же время активное цитотоксическое действие перечисленных контаминантов и, дополнительно, ацетальдегида способствует усилению окислительно-восстановительных процессов (повышение содержания МДА, снижение содержания АОА, D=0,25÷0,63) и нарушению фагоцитарной реакции, D=0,38÷0,46.

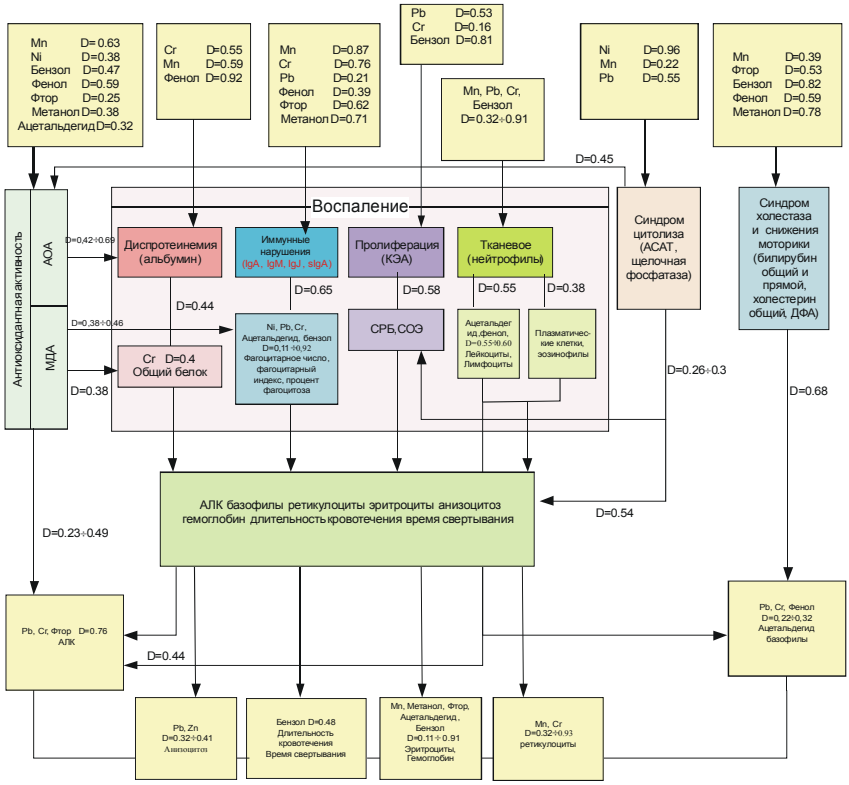


Рис. 3.1. Межсистемные связи маркеров негативного воздействия (клинико-лабораторные показатели) у детей, страдающих гастродуоденитом, с биомаркерами биотехногенной нагрузки

Под воздействием никеля, марганца, свинца усиливается синдром цитолиза (повышение активности АСАТ, щелочной фосфатазы, D=0,22÷0,96), следствием чего так же является интенсификация перекисного окисления липидов клеточных мембран (повышение содержания МДА, D=0,46) и формирование ответной воспалительной реакции с нарушением неспецифической защиты организма (снижение активности фагоцитоза, D=0,26÷0,30).

Содержание в крови марганца и ряда органических соединений (фтора, бензола, фенола, метанола) связано с развитием синдрома холестаза и снижения концентрационной и моторно-эвакуационной функции желчевыводящих путей (повышение общего билирубина в крови и снижение его в желчи, повышение общего холестерина в крови и желчи, ДФА-показателя, D=0,39÷0,82) с переходом в хроническое течение воспалительного процесса. С механизмами развития гепатоцеллюлярной недостаточности и, как следствие, процессов свертывания крови, связано воздействие повышенного содержания бензола (D=0,48); с развитием гипоальбминемии и гипопротеинемии – хрома, марганца, фенола (D=0,55÷0,92). Нарушение нормобластического типа эритропоэза (снижение содержания гемоглобина, эритроцитов, цветного показателя, увеличения анизоцитоза эритроцитов) с последующим развитием анемического синдрома, вероятно, связано с прямым воздействием свинца, метанола, ацетальдегида, бензола на фоне дефицита цинка (D=0,17÷0,91). О возможном усилении интоксикационного синдрома свидетельствует увеличение содержания дельта-АЛК в связи с воздействием свинца, фтора, хрома (D=0,22÷0,52), увеличение содержания базофилов и ретикулоцитов в связи с воздействием хрома, свинца, ацетальдегида, фенола (D=0,22÷0,42). При этом наблюдалась сопряженность как процессов воспаления на фоне усиления образования специфических реагиновых клеточных форм и белков, так и процессов нарушения неспецифической защиты организма (снижение активности фагоцитарного звена, D=0,11÷0,92).

Доказанные причинно-следственные связи клинико-лабораторных показателей и компонентов токсикантной нагрузки в орга-

низме детей адекватно отражают модифицирующее действие контаминантов на патогенез хронического гастродуоденита, заключающийся в преимущественном развитии выраженной воспалительной реакции с вовлечением иммунных, тканевых и пролиферативных механизмов; истощении антиоксидантной системы в ответ на активацию окислительных процессов; развитии гепатобилиарной недостаточности с диметаболическими нарушениями белкового, жирового, пигментного обмена, формировании анемического и общего интоксикационного синдрома с последующим развитием нарушений неспецифической защиты организма (фагоцитоза). Следствием установленных этиопатогенетических нарушений являются начальные признаки дегенеративных и атрофических изменений в гастродуоденальной зоне. Маркерами экспозиции при гастродуодените являются марганец, никель, хром, свинец, бензол, фенола, фтор, метанол, ацетальдегид. Клинико-лабораторными маркерами негативного воздействия являются КЭА, МДА, АОА, общий белок, альбумин, СРБ, АСАТ, щелочная фосфатаза, холестерин общий, общий и прямой билирубин, sIgA, IgG, IgA, дельта-АЛК, ретикулоциты, палочкоядерные нейтрофилы, эритроциты, гемоглобин, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число, процент фагоцитоза.

3.5. Обоснование действующих и недействующих уровней содержания контаминантов в биосредах и соответствующих им диапазонов маркеров ответных реакций организма

Для обоснования уровней содержания контаминантов в биосредах и уровней ответных реакций организма, соответствующих приемлемому уровню риска для здоровья, выполнено математическое моделирование зависимости «маркер экспозиции – маркер эффекта» с использованием многоступенчатого вычисления показателя вероятности негативных изменений маркера эффекта [12, 15]. В качестве маркера экспозиции использовали уровень содер-

жания 9 химических веществ в биосредах: марганца, никеля, хрома, свинца, ацетальдегида, бензола, метанола в крови, фенола и фтор-иона в моче. В качестве маркера эффекта использовали клинико-лабораторный показатель, количественно характеризующий биохимическое или иммунологическое изменение в организме в ответ на воздействие повышенной контаминации биосред [10]. Для построения математических моделей использовали данные по уровню содержания исследуемых контаминантов в биосредах и значениям клинико-лабораторных показателей (общеклинических, биохимических, иммунологических), полученные по результатам углубленного обследования 570 детей в возрасте от 4 до 15 лет (мальчики составили 37,2%, девочки – 62,8%), страдающих хроническим гастродуоденитом (группа наблюдения).

Математическая модель, описывающая анализируемую зависимость, представляет собой уравнение логистической регрессии [14]:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1(x - x_0))}}, \qquad (3.1)$$

где p – вероятность отклонения маркера ответа от физиологической нормы; x – уровень маркера экспозиции; x_0 – максимальный недействующий уровень маркера экспозиции; b_0, b_1 – параметры математической модели.

При использовании представленного метода моделирования необходимо знать недействующий уровень экспозиции x_0 и соответствующую ему величину (фоновую) ответа. Эти значения можно определить, исходя из условия равенства 1 отношения шансов (OR), характеризующего силу связи между воздействием и ответом. $OR \leq 1$ указывает на отсутствие связи ответа с экспозицией.

Для определения недействующего уровня в организме маркера экспозиции строится модель зависимости между уровнем экспозиции и показателем отношения шансов, которая описывается экспоненциальной функцией:

$$OR = e^{a_0 - a_1 x}, \qquad (3.2)$$

где a_0, a_1 – параметры модели, определяемые методом регрессионного анализа.

После определения параметров модели вычисляется x_0 по формуле:

$$x_0 = \frac{a_0}{a_1}. \quad (3.3)$$

Проверку адекватности модели осуществляли дисперсионным анализом с использованием критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$. При построении математических моделей осуществляли определение 95% доверительных границ и области действия полученных моделей. За область действия модели принимали интервал между минимальным и максимальным экспериментальными значениями. При этом величина, соответствующая верхней 95%-й доверительной границе полученной модели, будет соответствовать минимальной действующей концентрации, а величина, соответствующая нижней 95%-й доверительной границе полученной модели, адекватна недействующей концентрации [15].

В результате моделирования для каждого маркера экспозиции получен ряд недействующих концентраций в зависимости от вида маркера ответа. Для выбора критерия недействующей концентрации в организме использовали принцип «лимитирующего показателя»:

$$X^{нед} = \min_i X_{0i}, \quad (3.4)$$

где $X^{нед}$ – интегральный критерий безопасной для здоровья населения концентрации фактора риска в организме, мг/дм^3; X_{0i} – критерий безопасной для здоровья населения по i-му виду ответа на воздействие концентрации фактора риска.

Согласно построенной модели, рассчитывали вероятность негативного изменения маркера ответа при воздействии маркера экспозиции (p). Общую вероятность (p_Σ) изменения клинико-лабораторных показателей, находящихся под влиянием нескольких токсикантов, определяли по соотношению [16]:

$$p_\Sigma = 1 - \prod_{i=1}^{n} (1 - p_i) \quad (3.5)$$

Оценка результатов математического моделирования зависимости «маркер экспозиции – вероятность неблагоприятного ответа» показала достоверную связь содержания в крови (маркер экспозиции) свинца с показателями повышения содержания КЭА, дельта-АЛК, СОЭ, ферментативной активности; снижения содержания альбуминов, показателей гуморального иммунитета. Лимитирующим показателем вредности явилось повышение содержания КЭА.

Содержание свинца в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья по этому показателю – 0,094 мг/дм^3 (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания свинца в крови обследуемых детей ($p \leq 0{,}0005$)

Токси-кант	Клинико-лабораторный ответ	Параметры модели		r	Концен-трация, мг/дм^3	Доверительные границы, мг/дм^3	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Свинец	Повышение содержания КЭА	–2,63	7,89	0,73	0,103	0,094	0,109
	Снижение содержания IgA	–2,91	3,95	0,53	0,191	0,179	0,205
	Эозинофилия абс.	–1,86	3,60	0,47	0,208	0,194	0,226
	Снижение содержания альбуминов	–3,20	5,31	0,84	0,146	0,143	0,148
	Понижение АОА	0,09	1,99	0,56	0,362	0,346	0,401
	Повышение активности АСАТ	–3,84	7,74	0,74	0,104	0,100	0,107
	Повышение СОЭ	–2,33	4,41	0,81	0,172	0,168	0,176
	Повышение активности щелочной фосфатазы	–2,31	2,39	0,49	0,305	0,279	0,340
	Снижение содержания IgG	–0,78	1,22	0,26	0,579	0,457	0,782
	Повышение ΔАЛК	–0,86	0,28	0,12	2,525	0,923	3,116

По уровню экспозиции хрома сформированы модели для 11 маркеров ответа (повышение содержания sIgA, IgE общего, эозинофилов, КЭА, дельта-АЛК; снижение содержания альбумина, показателей фагоцитарной активности). Лимитирующим показателем вредности явилось повышение содержания sIgA. Содержание хрома в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю – 0,037 мг/дм^3 (табл. 3.9)

Таблица 3.9

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания хрома в крови обследуемых детей ($p \leq 0{,}0005$)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		r	Концентрация, мг/дм^3	Доверительные границы, мг/дм^3	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Хром	Повышение содержания IgE общего	–0,25	4,10	0,71	0,169	0,155	0,185
	Повышение содержания sIgA	–0,75	16,31	0,87	0,043	0,037	0,050
	Эозинофилия абс.	–1,37	2,74	0,69	0,253	0,231	0,279
	Снижение содержания альбуминов	–2,59	–0,60	0,72	0,079	0,073	0,085
	Снижение процента фагоцитоза	–1,96	4,87	0,75	0,142	0,131	0,154
	Повышение содержания ретикулоцитов	–3,72	10,36	0,57	0,067	0,056	0,083
	Повышение содержания КЭА	0,56	1,11	0,31	0,626	0,449	0,794
	Повышение содержания ΔАЛК	–0,77	3,26	0,60	0,213	0,188	0,244
	Снижение фагоцитарного числа	–0,45	2,63	0,77	0,264	0,245	0,287
	Снижение фагоцитарного индекса	–1,10	1,36	0,45	0,508	0,425	0,635
	Снижение содержания лимфоцитов	–1,39	1,61	0,59	0,431	0,382	0,500

Получены достоверные модели, адекватно отражающие связь содержания марганца в крови с вероятностью повышения содержания sIgA, IgE общего, эозинофилов, МДА, ретикулоцитов, СОЭ, общего холестерина, активности АСАТ, щелочной фосфатазы; снижения содержания альбумина, гемоглобина, АОА. Лимитирующим показателем вредности явилось повышение содержания sIgA. Содержание марганца в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю – 0,022 мг/дм^3 (табл. 3.10).

По уровню экспозиции никеля сформированы модели для 7 маркеров ответа (повышение активности АСАТ, щелочной фосфатазы, содержания билирубина прямого, МДА, дельта-АЛК; снижение АОА, содержания лимфоцитов). Лимитирующим показателем вредности явилось повышение активности АСАТ. Содержание никеля в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю составило 0,069 мг/дм^3 (таблица 3.11).

Таблица 3.10

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания марганца в крови обследуемых детей (0,000≤*p*≤0,001)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		*r*	Концентрация, мг/дм³	Доверительные границы, мг/дм³	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Марганец	Повышение содержания sIgA	–0,105	30,83	0,71	0,022	0,022	0,022
	Понижение содержания альбуминов	–2,81	16,80	0,77	0,041	0,039	0,043
	Понижение АОА	–0,98	18,60	0,72	0,037	0,035	0,039
	Повышение активности АСАТ	–3,22	10,25	0,47	0,067	0,059	0,078
	Снижение содержания гемоглобина	–2,69	13,62	0,51	0,051	0,046	0,057
	Повышение содержания ретикулоцитов	–3,72	10,36	0,57	0,067	0,056	0,083
	Повышение содержания МДА	–1,50	16,10	0,79	0,043	0,041	0,044
	Повышение СОЭ	–1,90	10,91	0,64	0,063	0,059	0,068
	Повышение содержания общего холестерина	–3,84	28,30	0,62	0,025	0,023	0,026
	Повышение активности щелочной фосфатазы	–2,22	9,51	0,49	0,073	0,065	0,082
	Повышение содержания IgE общего	–0,35	1,42	0,15	0,487	0,216	0,248
	Повышение эозинофилов абс.	–1,42	5,36	0,47	0,129	0,114	0,150

Таблица 3.11

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания никеля в крови обследуемых детей (*p*≤0,0005)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		*r*	Концентрация, мг/дм³	Доверительные границы, мг/дм³	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Никель	Понижение АОА	–0,18	7,41	0,89	0,094	0,081	0,103
	Повышение активности АСАТ	–4,27	8,77	0,98	0,079	0,069	0,087
	Повышение содержания МДА	–1,60	3,38	0,62	0,205	0,195	0,214
	Повышение активности щелочной фосфатазы	–1,50	16,10	0,79	0,121	0,106	0,132
	Повышение содержания билирубина прямого	–1,96	2,23	0,43	0,310	0,279	0,366
	Снижение содержания лимфоцитов	–1,97	2,77	0,49	0,250	0,236	0,271
	Повышение содержания дельта-АЛК	–1,47	3,00	0,65	0,231	0,221	0,243

Установлены достоверные связи содержания в крови бензола с показателями антиоксидантной активности и окислительных процессов, гуморального иммунитета и фагоцитоза, жирового и пигментного обмена. Лимитирующим показателем вредности явилось повышение содержания прямого билирубина. Содержание бензола в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю составило 0,0016 мг/дм^3 (таблица 3.12).

Таблица 3.12

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания бензола в крови обследуемых детей ($p \leq 0{,}0005$)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		r	Концентрация, мг/дм^3	Доверительные границы, мг/дм^3	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Бензол	Понижение АОА	–0,67	12,53	0,99	0,0553	0,0440	0,0640
	Понижение содержания IgG	–0,54	37,13	0,62	0,0187	0,0165	0,0215
	Эозинофилия абс.	–1,33	136,40	0,74	0,0051	0,0046	0,0056
	Повышение содержания билирубина прямого	–1,73	406,80	0,91	0,0017	0,0016	0,0018
	Понижение фагоцитарного числа	–0,21	24,74	0,33	0,0280	0,0214	0,0400
	Понижение фагоцитарного индекса	–0,95	150,63	0,87	0,0046	0,0044	0,0049
	Повышение содержания МДА	–1,16	171,51	0,94	0,0040	0,0039	0,0042
	Повышение содержания общего холестерина	–3,72	94,79	1,00	0,0073	0,0072	0,0073
	Повышение СОЭ	–1,58	12,80	0,90	0,0540	0,0440	0,0460
	Понижение содержания эритроцитов	–1,79	1,36	0,32	0,0610	0,0600	0,0630

Получены достоверные модели, адекватно отражающие связь содержания метанола в крови с вероятностью повышения КЭА, МДА, билирубина общего, активности щелочной фосфатазы; понижения содержания гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, IgA, АОА. Лимитирующим показателем вредности явилось повышение содержания КЭА. Содержание метанола в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю составило 0,321 мг/дм^3 (табл. 3.13).

Таблица 3.13

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания метанола в крови обследуемых детей (0,000≤*p*≤0,002)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		*r*	Концентрация, мг/дм³	Доверительные границы, мг/дм³	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Метанол	Повышение КЭА	–2,04	1,69	0,88	0,409	0,321	0,460
	Понижение содержания гемоглобина	–2,87	1,21	0,95	0,572	0,551	0,588
	Повышение активности щелочной фосфатазы	–2,45	0,09	0,94	0,758	0,725	0,779
	Понижение содержания эритроцитов	–2,31	0,91	0,87	0,763	0,716	0,804
	Понижение АОА	–0,81	0,21	0,74	3,334	2,935	3,871
	Повышение содержания МДА	–1,13	0,27	0,61	2,540	2,240	2,950
	Повышение содержания билирубина общего	–1,89	0,37	0,89	1,860	1,770	1,970
	Снижение содержания IgA	–1,96	0,48	0,84	1,430	1,320	1,550
	Понижение содержания лейкоцитов	–3,13	1,38	0,93	0,502	0,472	0,511

По уровню экспозиции ацетальдегида получены модели для 10 маркеров ответа (повышение содержания IgE общего, эозинофилов, лейкоцитов, МДА; снижение содержания лимфоцитов, гемоглобина, процента фагоцитоза, АОА). Лимитирующим показателем вредности явилось повышение содержания абсолютного числа эозинофилов. Содержание ацетальдегида в крови, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю – 0,065 мг/дм^3 (табл. 3.14).

Установлены достоверные связи содержания в моче фенола с показателями антиоксидантной активности и окислительных процессов, гуморального иммунитета, белкового и пигментного обмена, ферментативной активности, клеточных элементов крови. Лимитирующим показателем вредности явилось снижение содержания альбумина. Содержание фенола в моче, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю составило 0,421 мг/дм^3 (табл. 3.15).

Таблица 3.14

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания ацетальдегида в крови обследуемых детей (0,000≤*p*≤0,02)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		*r*	Концентрация, мг/дм³	Доверительные границы, мг/дм³	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Ацетальдегид	Повышение IgE общего	–0,37	1,27	0,53	0,545	0,475	0,602
	Эозинофилия абс.	–1,69	10,29	0,86	0,067	0,065	0,070
	Понижение АОА	–0,52	1,71	0,41	0,405	0,337	0,512
	Понижение содержания гемоглобина	–2,34	4,43	0,41	0,157	0,131	0,196
	Повышение содержания лейкоцитов	–0,66	2,81	0,45	0,247	0,212	0,299
	Понижение содержания лимфоцитов	–1,82	9,65	0,88	0,072	0,069	0,074
	Повышение содержания МДА в желуд. соке	0,67	2,95	0,32	0,235	0,124	0,954
	Снижение % фагоцитоза	–2,14	3,77	0,62	0,184	0,165	0,208
	Снижение фагоцитарного индекса	–1,64	12,82	0,96	0,054	0,053	0,055
	Эозинофилия, %	–0,73	7,02	0,80	0,099	0,094	0,104

Таблица 3.15

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания фенола в моче обследуемых детей (0,000≤*p*≤0,047)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		*r*	Концентрация, мг/дм³	Доверительные границы, мг/дм³	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Фенол	Снижение содержания IgG	–1,10	1,42	0,62	0,487	0,433	0,563
	Эозинофилия абс.	–1,66	1,12	0,71	0,618	0,560	0,692
	Снижение АОА	–0,20	0,79	0,53	0,882	0,696	1,269
	Повышение содержания билирубина общего	–2,10	1,13	0,77	0,616	0,569	0,675
	Повышение содержания билирубина прямого	–2,37	1,47	0,90	0,473	0,445	0,504
	Снижение содержания альбумина	–2,40	1,49	0,96	0,465	0,421	0,517
	Снижение содержания лимфоцитов	–1,58	0,94	0,75	0,736	0,670	0,824
	Повышение содержания МДА	–1,00	0,80	0,77	0,861	0,794	0,946
	Повышение активности щелочной фосфатазы	1,75	0,256	0,17	2,710	1,470	4,800

Получены достоверные модели, адекватно отражающие связь содержания фторид-иона в моче с вероятностью повышения МДА, билирубина общего и прямого, дельта-АЛК; понижения содержания IgG. Лимитирующим показателем вредности явилось понижение содержания IgG. Содержание фторид-иона в моче, соответствующее приемлемому уровню риска для здоровья, по этому показателю составило 0,239 мг/дм^3 (табл. 3.16).

Таблица 3.16

Параметры моделей зависимости вероятности изменения клинико-лабораторных показателей от содержания фторидов в моче обследуемых детей (0,000≤*p*≤0,022)

Вещество	Вид ответа	Параметры модели		*r*	Концентрация, мг/дм^3	Доверительные границы, мг/дм^3	
		b_0	b_1			нижняя	верхняя
Фториды	Снижение содержания IgG	–1,53	2,64	0,79	0,263	0,239	0,281
	Повышение содержания билирубина общего	–2,24	1,61	0,73	0,432	0,413	0,453
	Повышение содержания билирубина прямого	–2,51	2,49	0,91	0,278	0,261	0,291
	Повышение содержания дельта-АЛК	–1,57	2,33	0,72	0,298	0,264	0,323
	Повышение содержания МДА	–2,01	0,88	0,21	0,787	0,582	0,534

Результаты математического моделирования позволили определить приоритетные компоненты токсикантной нагрузки и концентрации загрязняющих веществ в биосредах (*Cmin*), которые не формируют отклонений от нормы изменения клинико-лабораторных показателей состояния здоровья наиболее чувствительных групп населения (дети с хроническим гастродуоденитом) (табл. 3.17).

Полученные уровни содержания загрязняющих веществ в биологических средах женского организма можно рассматривать в качестве критериев безопасности при проведении санитарно-эпидемиологических расследований, исследований, экспертиз.

Таблица 3.17

Результаты моделирования зависимости «экспозиция – ответ»

Фактор экспозиции	Cmin, мг/дм^3	Критерий установления Cmin
Свинец	0,094	Повышение содержания КЭА
Хром	0,037	Повышение содержания sIgA
Марганец	0,022	Повышение содержания sIgA
Никель	0,069	Повышение активности АСАТ
Бензол	0,0016	Повышение билирубина прямого
Метанол	0,321	Повышение КЭА
Ацетальдегид	0,053	Понижение фагоцитарного индекса
Фенол	0,421	Снижение содержания альбумина
Фтор	0,239	Снижение содержания IgG

Показатели могут использоваться для установления региональных нормативов качества объектов среды обитания, для оценки эффективности природоохранных и санитарно-гигиенических мероприятий, в качестве критериев системы социально-гигиенического мониторинга.

Глава 4.
КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЭКОЛОГИЧЕСКИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ УСЛОВИЯХ

Сравнительный анализ частоты встречаемости различных жалоб у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в экологически неблагоприятных условиях показал, что наиболее характерный признак поражения гастродуоденальной зоны – абдоминалгии (табл. 4.1) – возникал достоверно реже, чем в группе сравнения (72,94±4,26% против 91,89±2,48%; p<0,05, ОШ=4,20), как до еды (31,76±4,68% против 45,95±8,28%; p<0,05, ОШ=1,82), так и после приема пищи (38,82±5,12% и 59,46±8,04% соответственно, p<0,05, ОШ=2,31). Одновременно достоверно реже беспокоила изжога (34,12±4,85% против 59,46±8,04%; p<0,05, ОШ=2,83). В целом, характеристика болевого синдрома у больных, проживающих в условиях экологического неблагополучия, имела менее выраженную эмоциональную окраску, чем в группе сравнения (5,88±1,19% против 21,62±5,65% соответственно, p<0,05, ОШ=4,41).

В тоже время, достоверных различий между частотой встречаемости других жалоб гастроинтестинального характера у больных обеих групп не было выявлено (отрыжка – 9,52±1,87% против 5,41±1,7%, p<0,69; боли в левом подреберье – 11,76±2,24% против 8,11±2,48%, p<0,78; вздутие живота – 21,18%±3,60% против 21,62±5,65%, p=0,85). Кроме того, симптомы кишечной диспепсии (табл. 4.2) встречались с одинаковой частотой в обеих группах, однако по показателю отношения шансов у детей группы наблюдения прослеживалась связь зоны проживания ребенка с наличием у него нерегулярного стула (ОШ=1,38), запоров (ОШ=1,32) и нарушений стула по типу стеатореи (ОШ=2,04).

Таблица 4.1

Сравнительная характеристика абдоминального болевого синдрома у больных хроническим гастродуоденитом, с различным уровнем контаминации биосред (*M*±*m*)

Жалобы	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	χ^2	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Боли в животе	72,94±4,26	91,89±2,48	4,44	0,03	0,23	4,20
Интенсивный болевой синдром	3,505±0,510	4,78±0,64	–	0,08	–	–
Локализация болей в эпигастрии	50,59±5,39	64,86±7,60	1,58	0,20	0,55	1,80
Локализация болей около пупка	23,53±3,88	35,14±7,6	1,22	0,26	0,56	1,76
Локализация болей в левом подреберье	11,76±2,24	8,11±2,48	0,07	0,77	1,51	0,66
Локализация болей в правом подреберье	12,94±2,43	27,03±6,58	2,66	0,10	0,40	2,49
Боли в правом подреберье после физической нагрузки	9,41±1,84	24,32±6,14	3,61	0,05	0,32	3,09
Выраженный ацидопептический болевой синдром	34,12±4,85	59,46±8,04	5,80	0,01	0,35	2,83
Болевой синдром включающий более 6 признаков	5,88±1,19	21,62±5,65	5,15	0,02	0,22	4,41
Натощаковые боли	31,76±4,68	45,95±8,28	1,67	0,19	0,54	1,82
Абдоминальные боли после еды	38,82±5,12	59,46±8,04	3,63	0,05	0,43	2,31
Ночные абдоминальные боли	2,35±0,50	2,70±0,88	0,27	0,60	0,86	1,15
Абдоминальные боли после физической нагрузки	15,29±2,79	21,62±5,65	0,34	0,55	0,65	1,52
Абдоминальная боль острая, приступообразная	15,29±2,79	29,73±6,97	2,54	0,11	0,42	2,34
Абдоминальная боль длительная, ноющая	56,47±5,3	67,57±7,31	0,89	0,34	0,62	1,60

Таблица 4.2

Особенности кишечной симптоматики у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Жалобы	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Вздутие живота	21,18±3,60	21,62±5,65	0,03	0,85	0,97	1,02
Ежедневный, регулярный стул	60±5,18	67,57±7,31	0,34	0,55	0,72	1,38
Запоры	38,82±5,12	32,43±7,31	0,21	0,63	1,32	0,75
Нарушение стула по типу стеатореи	15,29±2,79	8,11±2,48	0,62	0,43	2,04	0,48
Стул оформленный без примесей	48,81±5,42	62,16±7,84	1,34	0,24	0,58	1,72

Следует отметить, что, патогенетически связанные с явлениями кишечной диспепсии, жалобы на заеды в углах рта достоверно чаще регистрировалась у больных с хроническим гастродуоденитом без экологической составляющей (21,62±5,56% против 8,24±1,63%, $p<0,05$, ОШ=3,07).

Полученные результаты свидетельствуют о меньшей презентативности в клинической картине субъективных признаков кислото-пептической агрессии у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на экологически неблагополучных территориях. Анализ анамнестических данных показал, что в целом кислотопептический синдром (натощаковые эпигастральные боли, изжога, отрыжка) в группе наблюдения детей выражен слабо и представлен только у трети больных, в то время как у детей группы сравнения он встречается у более чем половины обследованных (34,12±4,85% и 59,46±8,04% соответственно, $p=0,015$).

Кроме того, сочетание таких симптомов, как тошнота и рвота, в группе наблюдения регистрировалось достоверно реже, чем в группе сравнения (56,47±5,3% и 75,68±6,14%, $p<0,05$) и лишь у 5,88±1,19% больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на территориях техногенного риска, отмечалось сочетание шести и более гастроинтестинальных симптомов, в то время как в

группе сравнения такое сочетание имело место у каждого 5 ребенка (*p*=0,023, ОШ=4,41). Признаки билиарной дисфункции по гипертонически-гиперкинетическому типу, сопутствующие гиперацидной гастропатии, в виде острых приступообразных болей в правом подреберье после приема пищи и/или физической нагрузки определялись в группе наблюдения в 3 раза реже, чем в группе сравнения (8,24±1,63% и 24,32±6,14%, *p*=0,03).

В общем перечне жалоб у больных хроническим гастродуоденитом значимое место занимают головные боли, которые ненамного чаще отмечались в группе наблюдения, чем в группе сравнения (67,86±4,73 и 59,46±8,04%, соответственно, *p*=0,52, ОШ=1,44), с преимущественной локализацией в лобно-височной области, что может свидетельствовать о вегетативно-сосудистом генезе данного симптома (табл. 4.3).

Таблица 4.3

Частота жалоб на головные боли у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Жалобы		Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Головные боли		67,86±4,73	59,46±8,04	0,14	0,52	1,44	0,89
Головокружения		28,24±4,37	24,32±6,14	0,05	0,82	1,22	0,81
Локализация головных болей	лобная область	29,41±4,48	27,03±6,58	0,002	0,96	1,12	0,88
	височная область	36,47±5	29,73±6,97	0,26	0,61	1,35	0,73
	затылочная область	9,41±1,84	8,11±2,48	0,01	0,91	1,17	0,84

Не менее часто больные хроническим гастродуоденитом предъявляли жалобы на проявления астено-вегетативного синдрома. Частота встречаемости отдельных проявлений астено-вегетативного синдрома (табл. 4.4) не имела статистически значимых различий у детей сравниваемых групп.

Таблица 4.4

Клинические проявления астено-вегетативного синдрома у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M*±*m*)

Жалобы	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Утомляемость	47,60±5,7	35,14±7,6	1,04	0,31	1,64	0,60
Потливость	25,80±4,4	10,1±3,1	2,65	0,10	2,88	0,34
Зябкость	15,29±2,79	2,7±0,88	2,87	0,08	6,50	0,15
Ознобы	22,35±3,74	8,11±2,48	2,64	0,10	3,26	0,30
Головокружения	31,76±4,68	37,84±7,84	0,19	0,65	0,76	1,30
Непереносимость душных помещений	30,59±4,58	32,43±7,31	0,0001	0,99	0,91	1,08
Мелькание «мушек» перед глазами	7,06±1,42	2,70±0,88	0,27	0,59	2,73	0,36
«Укачивание» в транспорте	31,76±4,68	27,03±6,58	0,09	0,75	1,25	0,79
Комплекс дистонических явлений	9,10±1.84	2,00±0.88	0,85	0,35	3,74	0,26
Головные боли и дистонические проявления	28,24±4,37	24,32±6,14	0,05	0,82	1,22	0,81
Выраженные дистонические проявления (в баллах)	0,92±0,25	0,54±0,25	–	0,01	–	–

В тоже время прослеживалась убедительная связь между проживанием ребенка на территории экологического неблагополучия и наличием у него жалоб на немотивированные проявления астено-вегетативного характера: утомляемость (ОШ=1,64), потливость (ОШ=2,88), зябкость (ОШ=6,50), ознобы (ОШ=3,26), мелькание «мушек» (ОШ=2,73), укачивание в транспорте (ОШ=1,25). Кроме того, тяжесть сочетанного вегетативного синдрома, включающего такие жалобы, как утомляемость, зябкость, потливость, выраженные в баллах (0–отсутствует, 1–имеется), была в 1,5 раза выше в группе наблюдения, чем в группе сравнения (0,93±0,21 и 0,54±0,23, *p*=0,01).

Кардиологические жалобы у больных хроническим гастродуоденитом также занимают одно из ведущих мест в регистре анализируемых анамнестических данных. Сердцебиение ощущали почти

треть больных с традиционным течением хронического гастродуоденита и реже больные с экозависимой гастропатией (27,03±6,58% – группа сравнения и 16,47±2,97% – группа наблюдения, ОШ=1,87). В обратном отношении оказалось распределение частоты встречаемости кардиалгий (13,51±3,9% – в группе сравнения и 22,35±3,74% – в группе наблюдения; ОШ=1,84). У больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на территориях техногенного риска, по сравнению с гастродуоденитом, формирующимся в более благоприятных экологических условиях, боли в сердце достоверно чаще были приступообразного, покалывающего характера и возникали после эмоциональных переживаний (20,00±3,45% и 2,7±0,88% соответственно, p<0,027).

В связи с тем, что хронический гастродуоденит является психо-соматическим заболеванием, в его этиологии нарушения психоэмоциональной сферы занимают одно из ведущих мест. Дисфункция лимбико-ретикулярного комплекса, более выраженная у детей группы наблюдения, проявлялась диссомнией (16,47±2,97% и 10,81±3,21%, соответственно, ОШ=1,62), в виде беспокойного и тревожного сна (9,41±1,84% и 5,41±1,7%, соответственно, ОШ=1,62), а также нарушениями настроения, депрессивными состояниями и апатией (4,71±0,97 и 0,12±0,03%, ОШ = 2,74).

Кроме жалоб диспепсического, астено-невротического и психо-эмоционального характера у обследуемых пациентов регистрировались симптомы поражения других органов и систем.

Около половины больных с гастродуоденальной патологией при поступлении отмечали частый кашель (54,55±9,79% – группа наблюдения и 38,89±11,82% – группа сравнения, ОШ=1,88) со скудной слизистой мокротой (89,89±7,59% и 66,67±23,3% соответственно, ОШ=4,0). У больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в зонах экологического риска, установлена связь между экологической характеристикой места проживания ребенка и наличием у него сухого приступообразного кашля (89,66±3,53% – в группе наблюдения и 66,67±14,1% – в группе сравнения, ОШ=4,3), одышки (15,29±2,79% и 8,11±2,48% соответственно, ОШ=2,04). Степень тяжести проявлений дыхательных расстройств, выражен-

ная в баллах (0-отсутсвует, 1-имеется), у пациентов группы наблюдения была достоверно выше, чем в группе сравнения (0,65±0,05 и 0,43±0,03, p<0,026).

О более выраженных нарушениях барьерных функций организма у детей с хроническим гастродуоденитом, проживающих на неблагополучных территориях, свидетельствуют и признаки поражения кожи (табл. 4.5) в виде сухости (21,18±3,6% – в группе наблюдения и 18,92±5,11% – в группе сравнения, ОШ= 1,15), кожного зуда и полиморфной сыпи (24,71±4,01% и 16,22±4,53%, ОШ=1,69). Выраженность кожных изменений, интерпретируемая по количеству дерматологических симптомов, была достоверно выше в группе наблюдения (0,53±0,09 и 0,29±0,02, p<0,002). Сочетанные поражения кожи (сухость, зуд, папулезные изменения, кожные проявления пищевой аллергии) встречались у них значительно чаще, чем у детей, не испытывающих экологический прессинг (27,06±4,26% против 10,81±3,21%, p<0,05 ОШ=3,06). Кроме того, шанс отсутствия причинного фактора (контакта с бытовыми и пищевыми аллергенами), инициирующего симптом кожного зуда у детей группы наблюдения, был почти в 5 раз выше, чем в группе сравнения, что может быть доказательством сенсибилизирующего действия некоторых промышленных токсикантов (11,76±2,24% и 2,7±0,88% соответственно, p<0,05, ОШ=4,8). В целом, аллергические поражения кожи в виде атопического дерматита, крапивницы, нейродермита в анамнезе отмечали 15,19±2,89% больных ХГД, проживающих в условиях антропогенного риска, по сравнению с 2,7±0,88% пациентов группы сравнения и эти различия были статистически значимыми (p=0,046, ОШ=6,44). О более выраженной сенсибилизации больных группы наблюдения может свидетельствовать и тенденция к увеличению частоты встречаемости обструктивных бронхитов (8,86±1,81% против 5,41±1,7%, ОШ=1,7). Таким образом, совокупный отягощенный аллергологический анамнез у детей группы наблюдения наблюдался в 6,3 раза чаще, чем в группе сравнения.

Таблица 4.5

Дерматологические синдромы и симптомы у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Синдромы и симптомы	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	χ^2	*p*	ОШ=1	ОШ=2
Кожный зуд и высыпания	24,71±4,01	16,22±4,53	0,64	0,42	1,69	0,58
Выраженность дерматологического синдрома (в баллах)	0,53±0,19	0,29±0,24	–	0,002	–	–
Сочетанный дерматологический синдром	27,06±4,26	10,81±3,21	3,06	0,05	3,06	0,32
Лекарственная аллергия	1,18±0,25	2,70±0,88	0,02	0,86	0,42	2,33
Бытовая аллергия	3,53±0,73	2,70±0,88	0,10	0,75	1,31	0,75
Выраженная сухость кожи	12,94±2,43	8,11±2,48	0,21	0,64	1,68	0,59
Распространенная сухость кожи	21,18±3,6	13,51±3,90	0,55	0,45	1,71	0,58
Локальная сухость кожи	21,18±3,6	18,92±5,11	0,001	0,96	1,15	0,86
Желтушность склер	31,76±4,68	37,84±7,84	0,19	0,65	0,76	1,30
Заеды в углах рта	8,24±1,63	21,62±5,65	3,13	0,05	0,32	3,07

У 58% больных хроническим гастродуоденитом, независимо от территории проживания, нозологический анамнез был больше 1 года. В тоже время дети группы наблюдения почти в 2 раза чаще госпитализировались в стационар по поводу основного заболевания, чем в группе сравнения (ОШ=2,24).

Распространенность возможных причинно-следственных факторов реализации нейро-рефлекторного этиопатогенетического механизма формирования хроническим гастродуоденитом обследуемых групп представлена в табл. 4.6. Приведенные данные свидетельствуют о том, что сотрясения головного мозга (5,06±1,08% и 5,41±1,7%, $p<0,94$), переломы (11,39±2,26% и 15,51±3,9%, $p<0,74$) и оперативные вмешательства (16,46±3,08% и 13,51±3,9%, $p<0,68$), как стрессовый паттерн, встречались с одинаковой частотой в обеих группах больных хроническим гастродуоденитом. Неблагоприятным фоном, реализующим нервно-рефлекторный фактор у всех пациентов с гастродуоденальной патологией, являются также длительные занятия с компьютером (46,0±7,06% – в группе на-

блюдения и 35,7±7,71% – в группе сравнения, $p<0,67$), частые просмотры телевизионных передач (73,89±2,81% и 80,56±4,05% соответственно, $p<0,98$) и укорочение продолжительности ночного сна менее 8 часов (12,0±2,43% и 11,11±3,34% соответственно, $p<0,89$).

Таблица 4.6

Этиопатогенетические нервно-рефлекторные факторы риска формирования хронического гастродуоденита у детей с различным уровнем контаминации биосред (*M*±*m*)

Анамнез	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Сотрясение головного мозга	20,59±3,96	15,63±4,75	0,34	0,55	1,40	0,71
Невроз	8,86±1,81	16,22±4,53	1,37	0,24	0,50	1,99
Переломы	11,39±2,26	13,51±3,90	0,10	0,74	0,82	1,21
Нарушение режима и плохая успеваемость	17,81±3,42	24,32±6,14	065	0,41	0,67	1,48
Низкая двигательная активность и редкие прогулки	41,10±5,65	36,11±7,81	0,25	0,61	1,23	0,81
Хорошая адаптация к ДДУ	88,46±2,30	75,68±6,14	3,10	0,07	2,46	0,40
Трудности в учебе	62,03±5,28	45,95±8,28	3,40	0,18	1,92	0
Низкая двигательная активность	52,86±5,94	51,52±8,86	0,42	0,80	1,05	1,93
Редкие прогулки на свежем воздухе	78,08±3,99	72,22±6,79	0,87	0,64	1,37	0,62
Частые занятия с компьютером	20,69±4,31	25,00±7,27	1,21	0,54	0,78	1,68
Длительный просмотр телевизионных передач	13,89±2,81	13,89±4,05	0,07	0,96	1,00	0,91
Ночной сон меньше 8 часов	12,00±2,43	11,11±3,34	0,01	0,89	1,09	0,91
Нарушение социального поведения	62,50±5,51	68,57±7,40	1,22	0,74	0,76	1,05
Госпитализации (по основному заболеванию)	36,36±5,25	37,84±7,84	0,02	0,87	0,93	1,06
Госпитализации по другим заболеваниям	20,78±3,74	21,62±5,65	0,01	0,91	0,95	1,05

Следует отметить, что жалобы на патологические поведенческие реакции (вспыльчивость и эмоциональная лабильность) имели место у 15,28±3,04% больных хроническим гастродуоденитом на территориях экологического риска, в то время как в сравниваемой группе – значительно реже, только у 8,57±2,69% пациентов (ОШ=1,92).

Изучение наследственного анамнеза показало, что в обеих группах матери периодически употребляли алкоголь (36,21±6,07% и 21,88±6,16%, p<0,12, ОШ=2,02), курили (7,79±1,63% и 10,81±3,21% p<0,5 ОШ=1,43). Со стороны отца аналогичные показатели были традиционно выше, особенно в группе сравнения (соответственно, 39,74±5,4% и 51,35±8,33%, p<0,5, ОШ=1,19; 37,18±5,27% и 54,05±8,28%, p<0,08, ОШ=1,98). Зарегистрировано наличие профессиональных вредностей у обоих родителей: в группе наблюдения и группе сравнения у мамы – 6,49±1,38% и 13,51±3,9% (p<0,21, ОШ=2,25), у отца – 1,33±0,30% и 10,81±3,21% (p<0,02, ОШ=8,96).

Биологический перинатальный анамнез детей характеризовался определенными дифференциальными признаками, зависимыми от условий среды обитания (табл. 4.7).

Таблица 4.7

Перинатальный анамнез у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Перинатальный анамнез	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	p	ОШ=1	ОШ=2
Токсикоз I половины беременности	47,06±5,37	37,84±7,84	0,55	0,45	1,46	0,68
Токсикоз II половины беременности	23,53±3,88	10,81±3,21	2,78	0,16	2,53	0,39
Патологическая прибавка в весе во время беременности	21,18±3,60	5,41±1,70	3,46	0,05	4,70	0,21
Анемия беременной	42,35±5,27	32,43±7,31	0,68	0,40	1,53	0,65
Гипертония, нефропатия беременной	18,82±3,30	5,41±1,70	2,70	0,10	4,05	0,24
Гипотония во время беременности	34,21±5,14	41,94±8,93	0,28	0,59	0,72	1,38

Окончание табл. 4.7

Перинатальный анамнез	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	p	ОШ=1	ОШ=2
Приложили к гр. сразу после рождения	34,18±5,04	54,84±9,08	3,36	0,18	0,42	2,26
Токсикоз I и II половины беременности	58,82±5,22	43,24±8,18	1,93	0,16	1,87	0,53
Патологическая прибавка в весе и гипертония во время беременности	31,76±4,68	8,11±2,48	6,55	0,01	5,27	0,18
Обострение хронических заболеваний, патологические прибавки и токсикоз 2 половины беременности	43,53±5,3	18,92±5,11	5,74	0,01	3,30	0,30
Оценка по Апгар на первой минуте	7,68±0,19	7,54±0,24	–	0,93	–	–
Степень выраженности неблагоприятного перинатального анамнеза (в баллах)	2,36±0,67	1,33±0,49	–	0,01	–	–
Вес при рождении (гр.)	3369,7±163,8	3327,9±147,4	–	0,95	–	–
Вес при выписке (гр.)	3927,1±103,2	3278,6±172,4	–	0,42	–	–
Выписка из роддома (день)	7,57±0,85	7,20±0,97	–	0,81	–	–

Количество самопроизвольных абортов и мертворождений, которыми закончились предыдущие беременности, в группе наблюдения составило 1,8±0,31%, что достоверно отличалось от показателя группы сравнения (1,1±0,36%, p<0,025). В группе наблюдения отмечалась более высокая частота обнаружения и неблагоприятных антенатальных факторов. Почти половина детей группы наблюдения рождена от беременности, протекавшей с токсикозом 1 половины (47,06±5,37% и 37,84±7,84%, ОШ=1,46). Гестоз 2 половины беременности наблюдался у каждого пятого больного хроническим гастродуоденитом, проживающего в экологически неблагоприятных условиях, что в 2 раза больше, чем в группе сравнения (23,53±3,88% и 10,81±3,21%, ОШ=2,53). Достоверно значимые различия обнаружены и в отношении патологических прибавок в массе во время беременности у матерей пациентов с экологически неблагоприятным фоном, частота обнаружения данного признака в 4 раза превышала аналогичный показатель в сравниваемой группе

(21,18±3,60% и 5,41±1,70%, p<0,05, ОШ=4,7). У детей группы наблюдения установлена связь таких факторов перинатального риска, как анемия беременной (42,35±5,27% и 32,43±7,31%, ОШ=1,53), гипертония и нефропатия (18,82±3,30% и 5,41±1,70%, ОШ=4,05), обострение хронических заболеваний во время беременности (14,12±2,61% и 8,11±2,48%, ОШ=1,53) с проживанием на территориях экологического риска. Различия между сравниваемыми группами достигали степени статистической значимости при анализе частоты встречаемости сочетанных неблагоприятных перинатальных факторов: патологическая прибавка беременной и гипертония (31,76±4,68% и 8,11±2,48%, p<0,01, ОШ=5,2), обострение хронических заболеваний и гестоз (43,53±5,30% и 18,92±5,11%, p<0,01, ОШ=3,3).

Только треть детей группы наблюдения приложили к груди сразу после родов, в то время как в контрольной группе – каждого второго новорожденного (34,19±5,04% и 54,84±9,08%, ОШ=2,26). Тяжесть течения перинатального периода, оцениваемая по бальной системе (0-отсутствует, 1-присутствует), у детей с хроническим гастродуоденитом, проживающих в условия экологического стресса достоверно превышала аналогичный показатель у детей группы сравнения (2,36±0,67% и 1,33±0,49%, p<0,007, ОШ=2,26).

Роль алиментарного фактора в патогенезе хронического гастродуоденита изучалась по частоте встречаемости таких составляющих, как нарушение регулярности питания, особенности качества питания, приоритетность определенных продуктов и их количество в рационе. Анализ режима питания обследуемых больных не выявил статистических различий в сравниваемых группах. Не соблюдали режим питания в обеих группах более трети пациентов (35,44±3,27% и 27,03±6,58%, ОШ=1,48), нарушал диету каждый 5–6 ребенок (17,72±3,27% и 24,32±6,14%, ОШ=1,49), более 10 детей из 100 периодически употребляли продукты «фаст-фуд», газированные напитки, чипсы (17,72±3,27% и 10,81±3,21%, ОШ=1,77).

Дети с хроническим гастродуоденитом, проживающие в экологически неблагоприятных условиях, в рационе питания отдавали

предпочтение молочной (15,19±2,89% и 8,11±2,48%, ОШ=2,02), растительной пище и овощам (20,25±3,62% и 13,51±3,9%, ОШ=1,62). Приоритет мясной пищи в суточном потреблении продуктов у них был достоверно ниже, чем в группе сравнения (35,44±5,13% и 59,46±8,04%, p<0,014, ОШ=2,67).

Анализ частоты встречаемости хронических заболеваний у родителей и близких родственников больных хроническим гастродуоденитом выявил различия в структуре наследственной предрасположенности в группе наблюдения и группе сравнения (табл. 4.8, 4.9).

Таблица 4.8

Наследственная предрасположенность по хронической соматической заболеваемости со стороны мамы у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Хронические заболевания у мамы	Основная группа (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	*p*	ОШ=1	ОШ=2
Хронический гастрит (дуоденит)	19,38±2,94	21,7±0,88	0,76	0,86	0,89	1,15
Язвенная болезнь	3,85±0,83	2,7±0,88	0,09	0,75	1,44	0,69
Хронический холецистит	12,82±2,52	5,41±1,70	1,47	0,22	2,57	0,38
Хронический панкреатит	12,82±2,52	10,81±3,21	0,09	0,75	1,21	0,82
Болезни кишечника	5,13±1,1	2,17±0,53	0,10	0,55	1,94	0,51
Переломы в анамнезе	8,97±1,84	10,81±3,21	0,09	0,75	0,81	1,22
Артриты и переломы	10,26±2,08	18,92±5,11	1,66	0,19	0,48	2,04
Бронхиальная астма	5,13±1,10	5,41±1,70	0,003	0,95	0,94	1,05
Поллиноз	2,56±0,56	8,11±2,48	1,85	0,17	0,29	3,35
Аллергический дерматит	7,69±1,60	8,11±2,48	0,006	0,93	0,94	1,05
Комплекс аллергических заболеваний	12,82±2,52	18,92±5,11	0,74	0,38	0,63	1,58
Гипертоническая болезнь	14,1±2,73	8,11±2,48	0,84	0,35	1,86	0,53
Зоб или др. заболевания щитовидной железы	8,97±1,84	10,81±3,21	0,09	0,75	0,81	1,22

Таблица 4.9

Наследственная предрасположенность по хронической соматической заболеваемости со стороны отца у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Хронические заболевания у отца	Опытная группа	Группа сравнения	$\chi 2$	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Хронический гастрит (дуоденит)	7,69±1,6	27,03±6,58	7,83	0,005	0,22	4,44
Язвенная болезнь	10,26±2,08	13,51±3,9	0,26	0,60	0,73	1,36
Хронический холецистит	2,56±0,56	5,41±1,7	0,60	0,43	0,46	2,17
Сопутствующая патология желчного пузыря, поджелудочной железы и кишечника	2,56±0,56	16,22±4,53	7,22	0,007	0,13	7,35
Болезни кишечника	1,28±0,29	10,81±3,21	5,47	0,01	0,10	9,33
Переломы в анамнезе	3,85±0,83	24,32±6,14	11,26	0,0007	0,12	8,03
Аллергический дерматит	5,13±1,1	2,7±0,88	0,35	0,55	1,94	0,51
Гипертоническая болезнь	3,85±0,83	8,11±2,48	0,92	0,33	0,45	2,20
Заболевания щитовидной железы	8,97±1,84	13,51±3,9	0,55	0,45	0,63	1,58

Наследственная отягощенность в группе наблюдения со стороны мамы по хроническому гастродуодениту и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки составила, соответственно, 19,23±3,5% и 3,85±0,83%, по отцовской линии – 7,69±1,6% и 10,26±2,08%; в группе сравнения – со стороны мамы, соответственно, 21,62±5,65% и 2,7±0,88%, со стороны отца – 27,03±6,58% и 13,51±3,9%, при этом наследственная отягощенность по ХГД по отцовской линии в группе сравнения является статистически достоверно более высокой (p<0,005, ОШ=4,44).

Высокие значения наследственной отягощенности у всех обследованных с хроническим гастродуоденитом (в основной и группе сравнения) со стороны мамы обнаружены по следующим нозологическим формам – хронический холецистит (12,82±2,52% и 5,41±1,7%, ОШ=2,57), хронический панкреатит (12,82±2,52% и 10,81±3,21%, ОШ=1,21), атопический дерматит (8,97±1,84% и

10,81±3,21%, ОШ=1,15), гипертоническая болезнь (12,82±2,52% и 8,11±2,48%, ОШ=1,67), заболевания щитовидной железы (8,97±1,84% и 10,81±3,21%, ОШ=1,22), переломы в анамнезе (8,97±1,84% и 10,81±3,21%, ОШ=1,22).

Наличие хронической соматической патологии со стороны отца, особенно в группе наблюдения, была намного меньше, чем с материнской. Статистически значимые различия частоты встречаемости хронических заболеваний по 2 линии родства (табл. 4.10) между двумя исследуемыми группами подтвердили основные тенденции к снижению наследственной отягощенности у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на экологически неблагополучных территориях.

Таблица 4.10

Наследственная предрасположенность по хронической соматической патологии со стороны 2 линии родства у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Хронические заболевания у родственников II линии	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	χ^2	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Хронический гастрит (дуоденит)	1,39±0,32	10,53±3,1	4,78	0,02	0,11	8,35
Язвенная болезнь	5,63±1,26	5,41±1,7	0,002	0,96	1,04	0,95
Болезни кишечника	1,41±0,33	5,41±1,7	1,43	0,23	0,25	4,00
Переломы в анамнезе	5,63±1,26	8,11±2,48	0,24	0,62	0,67	1,47
Артриты	0±0	8,11±2,48	5,92	0,01	–	–
Бронхиальная астма	12,68±2,62	8,11±2,48	0,51	0,47	1,64	0,60
Гипертоническая болезнь	12,68±2,62	13,51±3,9	0,01	0,90	0,92	1,07
ИБС	1,41±0,33	2,70±0,88	0,22	0,63	0,51	1,94
Зоб или др. заболевания щитовидной железы	13,7±2,76	21,62±5,65	1,12	0,28	0,57	1,73

Все обследуемые больные хроническим гастродуоденитом проживали в городских условиях, и подавляющее большинство из них пользовалась центральным водоснабжением (90,14±2,1% – группа наблюдения и 84,38±4,75% – группа сравнения, ОШ=1,7). Следует отметить, что даже незначительное превышение указанного показателя в группе наблюдения по сравнению с группой

сравнения увеличивает шансы формирования хронического гастродуоденита более чем в полтора раза. Статистически значимыми факторами риска, усиливающими экологическую составляющую, являются проживание в центральных районах города (41,77±5,45% и 13,51±3,9%, p<0,003, ОШ=4,59) и плохие жилищные условия (менее 10 кв.м на человека) (24,24±4,23% и 9,09±2,93%, p<0,05, ОШ=3,2). Наличие крупных автомагистралей в 100 метрах от места проживания (в основной – 29,27±6,53% и 12,5±4,62% – в группе сравнения, ОШ=2,89), ежедневное пользование общественным автотранспортом (5,17±1,29% и 3,45±1,27% соответственно, ОШ=2,16), расположение школы или детского дошкольного учреждения вблизи промышленной зоны (40,3±5,87% и 38,71±8,7%, ОШ=1,2), отдых во время каникул или отпуска в городе (25,32±4,23% и 13,52±3,9%, ОШ=2,16) существенно увеличивают шансы формирования хронического гастродуоденита. Аналогичное влияние оказывает использование в питании продуктов, купленных в магазинах (84,81±2,89% и 70,27±6,97%, p<0,05, ОШ=2,36), а снижает – употребление продуктов, выращенных на приусадебном участке (53,16±5,58% и 81,84±5,11 p<0,004, ОШ=3,77) (табл. 4.11).

Дополнительным неблагоприятным фактором, способствующим формированию хронического гастродуоденита на экологически неблагоприятных территориях, явилось редкое использование оздоровительных мероприятий, таких как отдых в санаториях и на курортах (5,06±1,08% и 8,11%, ОШ=1,65), выезд на морское побережье (20,25±3,62% и 29,73±6,97%, ОШ=1,66) либо в деревню (12,66±66% и 16,22±4,53%, ОШ= 1,33). Достоверно значимые различия выявлены при оценке частоты использования всего комплекса оздоровительных факторов. Так в группе наблюдения пациенты с хроническим гастродуоденитом отдыхали в благоприятных условиях почти в 4 раза реже, чем в группе сравнения (3,8±0,82% и 13,51±3,9%, p<0,05, ОШ= 3,99).

Таблица 4.11

Анализ внешне средовых факторов риска формирования хронического гастродуоденита у детей с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Показатели	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Центральное водоснабжение	90,14±2,10	84,38±4,75	0,79	0,67	1,69	0,44
Продукты питания покупные	84,81±2,89	70,27±6,97	3,35	0,05	2,36	0,42
Продукты питания с приусадебного участка	53,16±5,58	81,08±5,11	8,34	0,003	0,26	3,77
Продукты питания преимущественно отечественные	36,71±5,20	37,84±7,84	0,01	0,90	0,95	1,04
Неблагоприятные условия проживания	35,71±5,47	16,22±4,53	4,47	0,03	2,87	0,34
Частое употребление «фаст-фуда»	17,72±3,27	10,81±3,21	0,91	0,33	1,77	0,56
Крупные автомобильные магистрали в 100 м от места проживания	29,27±6,53	12,5±4,62	5,59	0,13	2,89	0,69
Проживание в центре города	41,77±5,45	13,51±3,90	9,13	0,002	4,59	0,21
Жилая площадь менее 10 м^2 на человека	24,24±4,51	9,09±2,93	3,25	0,05	3,20	0,31
Школа (ДДУ) в зеленой зоне	59,7±5,87	61,29±8,70	0,02	0,88	0,93	1,06
Пользование общественным транспортом ежедневное	5,17±1,29	3,45±1,27	0,63	0,72	1,52	0,68
Отдых в городе	25,32±4,23	13,51±3,90	2,07	0,14	2,16	0,46
Выезд в курортную зону 1 раз в год и чаще	5,06±1,08	8,11±2,48	0,41	0,52	0,60	1,65
Комплекс оздоровительных мероприятий	0,36±0,125	0,54±0,24	–	0,07	–	–
Хороший отдых (деревня море курорт)	3,80±0,82	13,51±3,90	3,70	0,05	0,25	3,95

При объективном обследовании было установлено, что параметры физического развития (вес и рост) детей обеих групп статистически не различались (соответственно, 44,42±3,00% и 42,10±4,38%, $p<0,7$; 150,63±2,91 и 150,81±4,46, $p<0,9$). В тоже время трофологические нарушения были более выражены у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, о чем

свидетельствует распределение детей по категориям в основной и группе сравнения: нормальное питание (58,33±5,27% и 76,92±5,75%, ОШ=2,92), пониженное (16,67±3,01% и 12,82±3,62%, ОШ=1,36), ожирение 1 степени (25,0±4,07% и 10,26±2,98%, ОШ=2,92). Дети в группе наблюдения достоверно чаще имели нарушение осанки (73,81±4,2% и 51,45±8,33%, p<0,05 ОШ=2,47), чем в сравниваемой группе.

У всех обследуемых больных с хроническим гастродуоденитом отмечались признаки эндогенной интоксикации в виде бледности (52,08±5,06% и 64,1±7,46%, ОШ=2,89) и периорбитальных теней (61,46±4,8% и 69,23±6,91%, ОШ=1,4), сухости кожных покровов (31,58±4,4% и 38,46±7,46%, ОШ=1,35), с преимущественной локализацией на руках (22,92±3,58% и 28,21±6,56%, p<0,51, ОШ=1,32) и ногах (18,75±3,09% и 25,64±6,18%, ОШ=1,49), фолликулярного кератоза (28,13±4,1% и 35,9±7,46%, ОШ=1,43). Следует отметить, что показатели, характеризующие глубокие трофические, воспалительные и обменные нарушения кожных покровов и их придатков наблюдались только у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в условиях экологического неблагополучия – ломкость, выпадение волос (4,17±0,81%), исчерченность ногтей (1,04±0,21%), стрии (2,08±0,41%), диффузные изменения кожи без четкой локализации (10,42±1,89%), гиперпигментация 8,33±1,55%), лихенизация (5,26±1,02% и 2,56±0,81%, ОШ = 2,11), расчесы (3,13±0,61% и 2,56±0,81%, ОШ=1,2). Статистически достоверным дифференциальным признаком между двумя группами явилось увеличение лимфатических узлов (29,17±4,19% – в основной и 0 – в контроле, p<0,0001), со склонностью к уплотнению консистенции без утраты подвижности (табл. 4.12).

Таблица 4.12

Показатели объективного статуса больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Показатели	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	χ^2	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Бледность кожных покровов	52,08±5,06	64,1±7,46	1,62	0,20	0,60	1,64
Периорбитальные тени	61,46±4,8	69,23±6,91	0,72	0,39	0,70	1,41
Гиперпигментация кожи	8,33±1,55	0±0	3,45	0,06	–	–
Сухость кожи	31,58±4,4	38,46±7,67	0,58	0,44	0,73	1,35
Фолликулярный кератоз	28,13±4,1	35,9±7,46	0,79	0,37	0,69	1,43
Диффузные кожные изменения	13,54±2,37	28,21±6,56	4,07	0,04	0,39	2,50
Тяжелые кожные изменения	6,25±1,19	20,51±5,29	6,06	0,01	0,25	3,87
Лихенизация	5,26±1,02	2,56±0,81	0,47	0,49	2,11	0,47
Расчесы	3,13±0,61	2,56±0,81	0,03	0,86	1,22	0,81
Стрии	2,08±0,41	0±0	0,82	0,36	–	–
Распространенные дистрофические кожные изменения	10,42±1,89	0±0	4,38	0,03	–	–
Локализация кожных изменений на лице и голове	4,17±0,81	5,13±1,58	0,06	0,80	0,80	1,24
Локализация кожных изменений на спине	3,13±0,61	0±0	1,24	0,26	–	–
Локализация кожных изменений на животе	2,08±0,41	5,13±1,58	0,89	0,34	0,39	2,54
Локализация кожных изменений на руках	22,92±3,58	28,21±6,56	0,41	0,51	0,75	1,32
Локализация кожных изменений на ногах	18,75±3,09	25,64±6,18	0,80	0,37	0,66	1,49
Ломкость, выпадение волос	4,17±0,81	0±0	1,67	0,19	–	–
Исчерченность ногтей	1,04±0,21	0±0	0,40	0,52	–	–
Пальпаторное увеличение лимфатических узлов	29,17±4,19	0±0	14,35	0,0001	–	–
Степень выраженности лимфаденопатии	1,568±0,196	0,923±0,227	–	0,003	–	–
Пальпируются подчелюстные л/у	82,29±2,95	71,79±6,56	1,85	0,17	1,82	0,54
Пальпируются шейные л/у	28,13±4,1	17,95±4,77	1,52	0,21	1,78	0,55
Пальпируются 3 и более групп л/у	54,17±5,03	20,51±5,29	12,72	0,0003	4,57	0,21
Консистенция л/у мягко-эластичная	88,54±2,06	97,44±0,81	2,70	0,09	0,20	4,91
Подвижность л/у	2,08±0,41	2,56±0,81	0,02	0,86	0,80	1,23

Изменения со стороны органов дыхания чаще отмечались у детей группы наблюдения. Презентативность комплекса симптомов (жесткое дыхание, рассеянные сухие свистящие и/или влажные мелкопузырчатые хрипы) в бальной оценке (0 – отсутсвуют, 1 – присутствуют) у больных хроническим гастродуоденитом группы наблюдения по сравнению с группой сравнения составила 0,39±0,02 и 0,21±0,02, $p<0,001$, соответственно (табл. 4.13).

Таблица 4.13

Респираторные нарушения у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Показатели	Основная группа (%)	Группа сравнения (%)	$\chi 2$	*p*	ОШ(+)	ОШ(-)
Частота дыхания	18,04±0,41	18,00±0,76	–	0,99	–	–
Жесткое дыхание	23,96±3,69	17,95±4,77	0,57	0,44	1,44	0,69
Нарушение функции дыхания	42,11±4,97	30,77±6,91	1,49	0,22	1,63	0,61
Наличие хрипов	5,81±1,17	2,94±1	0,42	0,51	2,03	0,49
Хрипы сухие	4,17±0,81	0±0	1,67	0,19	0	0
Хрипы влажные мелкопузырчатые	43,33±5,14	36,36±8,21	0,48	0,48	1,33	0,74
Хрипы свистящие	3,13±0,61	2,56±0,81	0,03	0,86	1,22	0,81
Выраженность комплекса дыхательных симптомов (в баллах)	0,39±0,017	0,21±0,015	–	0,001	–	–

Со стороны сердечно-сосудистой системы статистически значимыми явились следующие дифференциальные различия между исследуемыми группами: разлитой сердечный толчок (12,5±2,22% и 0,0 $p<0,05$), приглушенность сердечных тонов (31,25±1,19% и 12,82±3,62%, $p<0,02$), локализация систолического сердечного шума на верхушке (21,88±3,46% и 10,26±2,98%, $p<0,05$). В целом, более половины больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в условиях техногенного стресса, имели те или иные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, что достоверно выше, чем у пациентов группы сравнения (54,76±5,38% и 25,64±6,18%, $p<0,001$) (табл. 4.14).

Таблица 4.14

Характеристика объективных данных сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M*±*m*)

Показатели	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	χ2	*p*	ОШ=1	ОШ=2
Пульс	82,19±1,76	81,57±3,09	–	0,97	–	–
Расширение границ сердца влево	16,30±2,83	6,06±2,02	2,16	0,14	3,01	0,33
Тоны сердца аритмичны	93,75±1,19	100,00	2,55	0,11	–	–
Акцент II тона на аорте	16,3±2,83	6,06±2,02	2,16	0,14	3,01	0,33
Локализация сердечный шумов на верхушке	21,88±3,46	10,26±2,98	2,48	0,05	2,45	0,40
Локализация сердечный шумов в т. Боткина	13,54±2,37	7,69±2,3	0,90	0,34	1,87	0,53
Артериальное давление систолическое	107,07±2,55	–	108,92±4,82	–	0,95	–
Комплекс кардиологических симптомов	31,25±4,35	12,82±3,62	4,90	0,02	3,09	0,32

У части больных хроническим гастродуоденитом основной и группы сравнения щитовидная железа определялась визуально (18,75±3,09% и 17,95±4,77%, $p<0,45$) и пальпаторно (47,92±5,06% и 56,41±7,97%, $p<0,37$), однако однородность щитовидной железы встречалась в группе наблюдения достоверно реже, чем в группе сравнения (соответственно, 22,92±3,58% и 51,28±8,1%, $p<0,001$).

Семиотика поражения желудочно-кишечного тракта у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в разных экологических условиях, не имела четкой дифференцировки. В тоже время установлено, что повышение шансов выявления, по сравнению с группой сравнения, имеют:, гипертрофия сосочков (7,69±2,3% и 5,21±1,0%, ОШ=1,51), отечность языка (12,82±3,62% и 6,25±1,19%, ОШ=2,2), географический рисунок языка (5,13±1,58% и 4,17±0,81%, ОШ=1,24), его легкая диффузная обложенность (48,72±8,1% и 45,83±5,03%, ОШ=1,12), глубокая пальпаторная болезненность живота (79,49±5,29% и 72,98±4,0%, ОШ=1,4), локализующаяся в эпигастрии (74,36±6,18% и 64,58±4,63%, ОШ=1,5), в зоне Губергрица (5,13±1,58% и 4,17±0,81%, ОШ=1,24), в левом подреберье (7,69±2,3% и 2,08±0,41%, ОШ=3,9). Одновременно статистические различия в группе сравнения выявлены в отношении увеличения

частоты встречаемости локальной пальпаторной болезненности в околопупочной области (28,21±6,56% и 8,33±1,55%, p<0,002, ОШ=4,32) и урчания по ходу кишечника (23,08±5,75% и 7,29±1,37%, p<0,01, ОШ=3,8) (табл. 4.15).

Таблица 4.15

Гастроэнтерологические симптомы у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Показатели	Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	χ^2	p	ОШ(+)	ОШ(-)
Гиперплазия сосочков языка	5,21±10	7,69±2,30	0,30	0,57	0,65	1,51
Отечность языка, отпечатки зубов	15,63±2,67	17,95±4,77	0,10	0,74	0,84	1,18
Географический язык	4,17±0,81	5,13±1,58	0,06	0,80	0,80	1,24
Выраженная обложенность языка	77,08±3,58	53,85±8,06	7,18	0,007	2,88	0,34
Степень обложенности языка (в баллах)	2,343±0,225	2±0,407	–	0,39	–	–
Густой налет на языке	39,58±4,85	25,64±6,18	2,35	0,12	1,90	0,52
Легкая обложенность языка	54,17±5,03	51,28±8,10	0,09	0,76	1,12	0,89
Обложенность у корня языка	13,54±2,37	5,13±1,58	1,98	0,15	2,89	0,34
Диффузная обложенность языка	45,83±5,03	48,72±8,10	0,09	0,76	0,89	1,12
Налет на языке белый	62,5±4,75	43,59±7,97	4,04	0,04	2,15	0,46
Желтый налет на языке	5,21±1	0±0	2,10	0,14	–	–
Перкуссия живота безболезненная	83,33±2,81	87,18±3,62	0,31	0,57	0,73	1,36
Поверхностная пальпация болезненная	32,63±4,48	15,38±4,22	4,11	0,04	2,66	0,37
Пальпация глубокая болезненная	26,04±3,9	20,51±5,29	0,45	0,49	1,36	0,73
Болезненная глубокая пальпация без четкой локализации	40,63±4,89	53,85±8,06	1,96	0,16	0,58	1,70
Болезненность в зоне Шаффара	43,75±4,99	35,9±7,46	0,70	0,40	1,38	0,72
Болезненность в зоне Губергрица	4,17±0,81	5,13±1,58	0,06	0,80	0,80	1,24
Болезненность в правом подреберье	40,63±4,89	30,77±6,91	1,14	0,28	1,53	0,64
Болезненность в левом подреберье	2,08±0,41	7,69±2,30	2,44	0,11	0,25	3,91
Болезненная глубокая пальпация кишечника	14,58±2,52	35,9±7,46	7,66	0,005	0,30	3,28
Болезненность в левой подвздошной области	56,25±4,99	66,67±7,20	1,24	0,26	0,64	1,55
Болезненность в околопупочной области	8,33±1,55	28,21±6,56	9,05	0,002	0,23	4,32
Урчание по ходу кишечника	7,29±1,37	23,08±5,75	6,61	0,01	0,26	3,81
Увеличение живота в объеме	1,04±0,21	0±0	0,40	0,52	–	–
Вздутие живота	2,08±0,41	0±0	0,82	0,36	–	–
Энтеральный синдром	9,38±1,72	23,08±5,75	4,50	0,03	0,34	2,90
Выраженность кишечной симптоматики	0,11±0,07	0,23±0,13	–	0,003	–	–
Пальпация печени ниже реберной дуги по средней линии в см	0,48±0,12	0,26±0,14	–	0,001	–	–

У больных хроническим гастродуоденитом, проживающих условиях техногенного риска, на первый план выходят гастроэнтерологические симптомы эндогенной интоксикации, тенденции на повышение шансов наличия таких признаков, как обложенность языка густым (39,58±4,85% и 25,64±6,18%, ОШ=1,9) налетом у корня (13,54±2,37% и 5,13±1,58%, ОШ=1,12), положительный симптом Менделя (16,67±2,81 и 12,82±3,62, ОШ=1,36), локальная глубокая болезненность в зоне Шаффара (6,25±1,19% и 5,13±1,58%, ОШ=1,23), в правом подреберье (40,63±4,98% и 30,77±6,91%, ОШ=1,53). Наиболее выраженные различия выявлены при анализе симптома болезненной поверхностной пальпации живота (16,67±2,81% и 5,13±1,58%, p<0,05, ОШ=3,7) и обложенности языка белым налетом (62,5±4,75% и 43,59±7,97%, p<0,04, ОШ=2,15). У каждого третьего ребенка группы наблюдения зарегистрирован комплекс симптомов, характеризующий поражение гепатобилиарной системы (обложенность языка желтым налетом, вздутие живота, болезненная пальпация в правом подреберье, зоне Шаффара и правой подвздошной области), различия между двумя группами были статистически достоверными (30,95±5,35% и 15,38±7,67%, p<0,05, ОШ=2,03). Кроме того, у значительного количества больных хроническим гастродуоденитом, испытывающих экологическое стрессовое воздействие, дифференцирующим признаком становится увеличение и уплотнение печени (47,62±5,41% и 30,77±6,91%, p<0,05, ОШ=2,04) и степень выраженности данного синдрома в баллах (0,51±0,01% и 0,33±0,02%, p<0,022).

Таким образом, несмотря на отсутствие ярких дифференциальных клинических критериев хронического гастродуоденита у детей, проживающих в разных экологических условиях, детальный анализ объективного статуса позволяет выделить приоритетные показатели. Для хронического гастродуоденита, не имеющего экологическую составляющую, это локальные болезненные симптомы поражения желудка и кишечника. При хроническом гастродуодените, формирующемся в условиях высокого техногенного риска, презентирующими являются гастроэнтерологические признаки эндогенной интоксикации и поражение печени. Клинико-анамнестиче-

ская картина хронического гастродуоденита у больных, проживающих в экологические неблагоприятных условиях, не соответствует классическим традиционном представлениям о течении гастродуоденальной патологии у детей. Снижается выраженность гастроэнтерологической симптоматики (болевой и диспепсический синдром), отсутствуют характерные экзогенные этиологические факторы (например, инфекционный, наследственный, психосоматический), не выявляются объективные симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В тоже время, у этой категории больных на первый план выходят признаки эндогенной интоксикации в виде сухости кожи, утомляемости, вегетативных дисфункций в виде зябкости, головокружений, головных болей в височной области головы, поражения сердечно-сосудистой системы (покалывающие боли в области сердца, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке), иммунологических расстройств (уплотнение и увеличение лимфатических узлов, сенсибилизация организма без четкой идентификации причинного фактора). Результаты проведенного анализа позволяют сделать вывод о том, что значимую роль в возникновении гастродуоденальной патологии на территориях экологического риска играют средовые факторы – проживание в центральных районах, близость крупных автомагистралей, употребление пищи, приобретаемой в магазинах, отсутствие оздоравливающих мероприятий и полноценного отдыха. Учитывая неспецифичность течения хронического гастродуоденита на территориях антропогенного риска, актуальность приобретают параклинические методы исследования, и методы математической статистики с построением причинно-следственных связей для определения дифференциально-диагностических критериев экозависимого гастродуоденита.

Глава 5.
ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ХИМИЧЕСКИХ КОНТАМИНАНТОВ НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ

Морфо-функциональную оценку особенностей течения хронического гастродуоденита у детей, проживающих в условиях различной техногенной нагрузки, осуществляли на основании анализа данных эзофагогастродуоденоскопии и топографической интрагастральной и интрапищеводной pH-метрии.

Согласно результатам интрагастральной pH-метрии у всех больных отмечается усиление агрессивных свойств интрагастральной среды в виде повышения кислотности в пищеводе, фундальном и антральном отделах, особенно у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях (табл. 5.1). Согласно приведенным данным, интрагастральная pH в антральном отделе желудка у детей группы наблюдения достоверно ниже, чем в группе сравнения, что соответствует более выраженной гиперацидности в фундальном отделе.

Таблица 5.1

Показатели интрагастральной топографической pH-метрии у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред (*M*±*m*)

Отдел желудка	Группа больных	Показатель pH	% ниже нормы	% выше нормы	*p* 1	*p* 2
Антральный отдел	Основная	1,372±0,535	100	0	<0,001	<0,01
	Сравнения	2,283±0,491	100	0	<0,001	
Фундальный отдел	Основная	0,839±0,178	100	0	<0,001	<0,001
	Сравнения	1,562±0,279	100	0	<0,001	
Кардиальный отдел	Основная	2,370±0,381	38	63	<0,156	≥ 0,05
	Сравнения	2,418±0,324	41	59	<0,054	
Пищевод	Основная	3,346±0,255	4	96	<0,001	≥ 0,05
	Сравнения	3,617±0,197	0	100	<0,001	

P1 – достоверность различий с нормой
P2 – достоверность различий между группами

Показатели проведенного эндоскопического исследования косвенно подтверждают выше приведенные результаты интрагастральной РН-метрии. В группе наблюдения достоверно реже встречались воспалительные изменения нижнего отдела пищевода (13,9% и 18,5%, $p<0,05$), чем в группе сравнения. Явления эзофагита у последних (гиперемия и отек нижней трети пищевода – 18,5% в группе сравнения и 5,6% в группе наблюдения, $p<0,05$) у больных ХГД, проживающих на территориях экологического благополучия, сочетались с дисморикой гастродуоденальной зоны, так как у них чаще выявлялись недостаточность кардиального (22,2% – в группе сравнения и 8,3% – в группе наблюдения, $p<0,05$), пилорического (10,3% и 5,4% соответственно, $p<0,05$) сфинктеров, а также содержимое в желудке в виде желчи и слизи (59,3% и 44,4% соответственно, $p<0,05$).

У больных хроническим гастродуоденитом группы наблюдения изменения в слизистой оболочке желудка представлены атрофическими (11,2% – в группе наблюдения и 3,7% – в группе сравнения, $p<0,05$), эрозивными (13,9% и 3,7% соответственно, $p<0,05$), рубцово-язвенными процессами (8,4% и 0 $p<0,05$), которые реже сопровождались моторно-тоническими проявлениями, чем в сравниваемой выборке (42,9% и 55,2%, $p>0,05$). Кроме того, в группе наблюдения изменения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки по типу лимфонодулярной гиперплазии выявлялись значительно чаще, чем в группе сравнения (табл. 5.2).

Изменения в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастродуоденитом на территориях с высоким техногенным риском, по сравнению с группой сравнения, характеризовались более выраженными воспалительными (55,6% и 18,5% соответственно, $p<0,05$) процессами с явлениями дуоденостаза (5,6% и 3,7% соответственно, $p>0,05$), а зернистость слизистой (8,3% и 0% соответственно, $p<0,05$), атрофия (5,6% и 0% соответственно, $p<0,05$), эрозии и язвы (19,5% и 0% соответственно, $p<0,05$) встречались только в группе наблюдения. У 74% детей, проживающих на экологически благополучных территориях, воспалительный процесс в дуоденальной слизистой визуально не определялся (табл. 5.3).

Таблица 5.2

Состояние слизистой оболочки желудка у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред по данным эндоскопического исследования (*M±m*)

Параметры ФГДС		Группа наблюдения (%)	Группа сравнения (%)	*p*
Складки слизистой оболочки	Выраженные	22,2	74,1	*p*<0,05
	Извитые	5,6	7,4	*p*>0,05
	Невысокие	5,6	2,8	*p*>0,05
	Продольные	14,8	72,2	*p*<0,05
	Невысокие	5,6	2,8	*p*>0,05
Слизистая желудка в фундального отдела	Гиперемирована	44,4	40,7	*p*>0,05
	Зернистая	8,3	3,7	*p*>0,05
	Атрофия	11,2	3,7	*p*<0,05
	Розовая	44,4	51,9	*p*<0,05
Слизистая антрального отдела	Гиперемированная	44,4	37	*p*>0,05
	Зернистая	30,6	14,8	*p*<0,05
	Атрофия	25,0	7,4	*p*<0,05
	Розовая	8,3	44,4	*p*<0,05
Эрозия желудка	Единичная	8,3	0	*p*<0,05
	Множественная	5,6	3,7	*p*<0,05
Язва желудка	Единичная	5,6	0	*p*<0,05
	Множественная	2,8	0	*p*<0,05
Привратник	Деформированый	2,8	0	*p*<0,05
	Округлый	88,8	92,6	*p*>0,05
	Зияет	13,9	7,4	*p*<0,05

Таблица 5.3

Морфологические изменения двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастродуоденитом с различным уровнем контаминации биосред по данным эзофагогастродуоденоскопии (*M±m*)

Параметры ФГДС		Основная группа (%)	Контрольная группа (%)	*p*<0,05
Луковица ДПК	Воспалительные изменения	55,6	18,5	*p*<0,05
Слизистая ДПК	Гиперемия	47,2	18,5	*p*<0,05
	Зернистость	8,3	0	*p*<0,05
	Атрофия	5,6	0	*p*<0,05
	Без изменений	44,4	74,1	*p*<0,05
Эрозия ДПК	Единичные	2,8	0	*p*<0,05
	Множественные	19,4	0	*p*<0,05
Язва ДПК	Единичная	2,8	0	*p*>0,05
Желчь в просвете	Имеется	5,6	3,7	*p*>0,05

Таким образом, (табл. 5.4), у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в зонах высокого техногенного риска, реже, чем в группе сравнения, выявлялись признаки дисморики гастродуоденальной зоны (рефлюкс-гастрит 10,7% и 27,6% соответственно, $p<0,05$, дуоденогастральный рефлюкс 2 степени 10,7% и 27,6%, $p<0,05$, недостаточность кардии 1,8% и 10,3%, $p<0,05$, и привратника 5,4% и 10,3%, $p>0,05$). В тоже время у этой категории больных чаще определялись более выраженные и распространенные воспалительные и дегенеративные изменения слизистой оболочки: поверхностный гастродуоденит (78,6% – в группе наблюдения и 48,3 – в контроле, $p<0,05$), зернистый гастродуоденит (20,5% и 13,7% соответственно, $p<0,05$), эрозивный эзофагогастродуоденит (19,7% и 3,4% соответственно, $p<0,01$), атрофический гастрит (5,4% и 0%).

Таблица 5.4

Эндоскопические диагнозы у больных хроническим гастродуоденитом основной и контрольной групп (*M±m*)

Эндоскопические диагнозы	Группа наблюдения, %	Группа сравнения %	*p*
Поверхностный гастрит	44,7	24,1	*p*<0,05
Очаговый антрум гастрит	14,3	10,3	*p*>0,05
Поверхностный дуоденит	35,7	27,6	*p*<0,05
Зернистый гастрит, дуоденит	25,0	13,7	*p*<0,05
Эрозивный эзофагит, гастрит, дуоденит	19,7	3,4	*p*<0,05
Очаговый атрофический антрум гастрит, атрофический гастрит	9,0	3,4	*p*<0,05
Атрофический дуоденит	1,8	10,3	*p*<0,05
Рефллюкс эзофагит	3,6	20,7	*p*<0,05
Рефлюкс гастрит	10,7	27,6	*p*<0,05
Дуодено-гастральный рефлюкс 1ст	30,4	27,6	*p*>0,05
Дуодено-гастральный рефлюкс 2ст	10,7	27,6	*p*<0,05
Дуодено-гастральный рефлюкс 3ст	1,8	0	
Недостаточность привратника	5,4	10,3	*p*<0,05
Недостаточность кардии	1,8	10,3	*p*<0,05
Дуоденостаз	8,9	10,3	*p*>0,05

Исследование соотношения морфологических форм гастродуоденальной патологии у лиц основной и группы сравнения показало, что поражение антрального отдела желудка у пациентов с хроническим гастродуоденитом группы наблюдения имеет более глубокий и тяжелый характер, от поверхностного до деструктивного, эрозивного антрального гастрита.

С целью построения патогенетической цепочки формирования хроническим гастродуоденитом у детей, подвергающихся неблагоприятному воздействию окружающей среды и установления высокоинформативных дифференциально-диагностических критериев, позволяющих определить способы и методы ранней диагностики гастродуоденальной патологии на территориях экологического риска, проведена оценка корреляционных взаимосвязей между данными синдромальной диагностики и показателями инструментальных методов исследования (интрагастральной pH-метрии и фиброгастродуоденоскопии). Корреляции между вышеуказанными показателями позволяют определить вклад кислото-пептического фактора в формирование тех или иных морфологических изменений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у детей, проживающих в условиях высокого и низкого антропогенного риска.

Дисперсионный анализ соответствия частоты встречаемости клинических симптомов и морфологических параметров фиброгастродуоденоскопии, позволил определить этиопатогенетические факторы риска и наиболее характерные клинические симптомы хронического гастродуоденита у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях и подвергающихся хронической экзогенной и эндогенной нагрузкой промышленными токсикантами. Частота совпадений наличия или отсутствия эндоскопических признаков, анамнестических этиологических факторов, жалоб больных и объективных данных оценивалась по двупольным таблицам сопряженности. Достоверность полученных соответствий позволила выявить дифференциально-диагностические критерии экозависимой хронической гастродуоденальной патологии у детей.

У больных хроническим гастродуоденитом группы наблюдения при наличии рефлюкс-эзофагита отмечалось достоверное

увеличение таких жалоб, как повышение аппетита (p=0,004), отрыжка тухлым (p=0,03), периодическая рвота (p=0,017), приносящая облегчение (p=0,001), вздутие живота (p=0,013), плохая переносимость жирной и жареной пищи (p=0,005), душных помещений (p=0,05), головные боли в лобной области (p=0,05), сопровождающиеся рвотой (p=0,0001) и головокружением (p=0,0001), сердцебиения (p=0,037), усиливающиеся при физической нагрузке (p=0,005), покалывающие боли в области сердцам (p=0,005).

У больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в экологически относительно благоприятных условиях, достоверно значимые клинико-морфологические параллели встречались реже, чем в группе наблюдения. При наличии рефлюкс-эзофагита отмечалось преобладание жалоб на непереносимость кислой и острой пищи (p=0,037), сердцебиения при эмоциональных нагрузках (p=0,037) и ознобы (p=0,037). Рвота, приносящая облегчение, так же как и в группе наблюдения, совпадала к более выраженными эндоскопическими признаками катарального рефлюкс-эзофагита (p=0,027).

Сравнительный анализ анамнестических данных в группе наблюдения больных ХГД при наличии или отсутствии катарального эзофагита показал наличие у первых перенесенных переломов (p=0,017) и выявил некоторые особенности их образа жизни и питания. Больные группы наблюдения с эзофагитом в 100% случаев мало двигались, проводили много времени у компьютера, предпочитали в рационе ежедневный прием мясной пищи. Для этой группы характерен отягощенный наследственный анамнез не только по заболеваниям кишечника, но и по патологическим состояниям других органов и систем. Мамы у больных ХГД с сопутствующим эзофагитом, проживающие на территориях антропогенного риска, страдали хроническим холециститом (p=0,0001), панкреатитом (p=0,0001), артритами (p=0,005), бронхиальной астмой (p=0,005), поллинозами (p=0,0001), атопическим дерматитом (p=0,001), гипертонической болезнью (p=0,026). Отмечалось неблагоприятное течение беременности в виде гестоза с избыточными прибавками в массе во второй половине беременности (p=0,001).

В анамнезе больных группы сравнения статистически чаще отмечалась зависимость обнаружения эзофагита и перенесенного аскаридоза (p=0,037), пневмонии (p=0,012). Эти дети имели психоэмоциональные особенности характера – были замкнуты и необщительны (p=0,001), имели повторные госпитализации по поводу различных заболеваний (p=0,029), отягощенная наследственность прослеживалась у этих детей исключительно со стороны матери по язвенной болезни (p=0,037), патологии кишечника (p=0,037), поллинозу (p=0,037), и неблагоприятно протекающий перинатальный анамнез с токсикозом 1 половины беременности (p=0,042).

Для объективного статуса больных хроническим гастродуоденитом с сопутствующим эзофагитом, проживающих на территориях антропогенного риска, характерно достоверно более частое наличие сухости кожи (p=0,046), плотных лимфатических узлов (p=0,011), отечность языка и его диффузная обложенность белым налетом (p=0,001), приглушенность сердечных тонов (p=0,019). Характерных гастроэнтерологических симптомов, патогномоничных сопутствующему катаральному эзофагиту, у больных, подвергающихся воздействию неблагоприятной экологии, выявлено не было.

В объективном статусе больных хроническим гастродуоденитом с сопутствующим эзофагитом группы сравнения характерно достоверно более частое наличие избыточной массы тела (p=0,05), деформаций костного скелета (p=0,03), сухих свистящих хрипов в легких (p=0,037), положительного симптома Менделя (p=0,07) и Шаффара (p=0,05), болезненной поверхностной пальпации живота (p=0,002).

Проведен сравнительный анализ частоты встречаемости симптомов заболевания при наличии или отсутствии ограниченного воспаления в антральном отделе желудка. Больные антральным гастритом в группе наблюдения достоверно чаще жаловались на отрыжку пищей (33,1% против 6,1% в контроле; p=0,043), ноющие боли в области сердца в покое (16,7% и 0 соответственно, p=0,018), однако реже отмечали боли в животе (50% против 87,9%, p=0,018). В грудном и младшем школьном возрасте у детей группы наблюдения с этой формой гастрита были диагностированы: же-

лезодефицитная анемия (33,1% против 6,5% при других формах, *p*=0,05), эксудативно-катаральный диатез (50,0% и 9,7% соответственно, *p*=0,014). Перинатальный анамнез протекал неблагоприятно с токсикозом первой половины беременности у 83,3% против 33,3% у больных с отсутствием ограниченного воспалительного очага в антральном отделе (*p*=0,022). У детей с антрум-гастритом значительно чаще отмечалось искусственное вскармливание и плохая адаптация к детским дошкольным учреждениям (50,0% и 9,1%, при других формах гастрита, *p*=0,011; и 50% и 9,7% соответственно, *p*=0,017). Кроме того, мамы больных антральным гастритом, в 2,5 раза чаще периодически употребляли алкоголь, чем в группе с другими формами гастрита (80,0% и 30,4%, *p*=0,045). Дети с поражением выходного отдела желудка проживали в основном в центральных районах (83,3% и 38,7%, *p*=0,045) и отличались замкнутым, необщительным характером (16,7% и 0%, *p*=0,018). В объективном статусе больных антральным гастритом, проживающих в условиях антропогенной нагрузки, отсутствуют типичные гастроэнтерологическией симптомы. При пальпации живота отмечалось лишь частое обнаружение урчания по кишечнику, соответственно, (28,6% и 0%, *p*=0,0001).

Несмотря на то, что жалобы у больных с ограниченным воспалительным процессом в выходном отделе желудка группы сравнения носили очень скудный характер, установленные у них анамнестические данные согласуются с традиционными представлениями об этиологии хронического гастрита. Дети группы сравнения с антральным гастритом, по сравнению с больными другими эндоскопическими формами гастрита, достоверно чаще болели дизентерией (80,0% и 66,7% соответственно, *p*=0,006), имели отягощенную наследственность со стороны матери по язвенной болезни (33,0% и 0%, *p*=0,003) и болезням кишечника (33,0% и 0%, *p*=0,003). Больные этой подгруппы имели характерные гастроэнтерологические симптомы, выявляемые при объективном осмотре: обложенность языка густым (100,0% против 23,1% при других формах гастрита, *p*=0,00001), белым (100,0% и 42,3% соответственно, *p*=0,05) налетом, болезненность при поверхностной паль-

пация живота (33,3% и 3,8%, p=0,003) в зонах Шаффара и Губергрица (33,3% и 0%, p=0,003).

На следующем этапе исследования проведен сравнительный анализ встречаемости жалоб, этиологических факторов и объективных симптомов у больных основной и группы сравнения в зависимости от наличия или отсутствия у них зернистого гастрита.

Исследование показало, что у больных, проживающих в условиях антропогенной нагрузки, с верифицированным зернистым гиперпластическим гастритом, прослеживаются те же закономерности, что и при антральном гастрите (большая частота встречаемости жалоб на отрыжку пищей, ноющие боли в области сердца в покое, редкие боли в животе, наличие в анамнезе железодефицитной анемии, эксудативно-катарального диатеза, токсикоза первой половины беременности в перинатальном периоде у матери, искусственное вскармливание и плохая адаптация ребенка к детским дошкольным учреждениям, более частое употребление матерями алкоголя, отсутствие в объективном статусе типичной гастроэнтерологической симптоматики). Кроме того, у этих детей установлено учащение, по сравнению с детьми без эндосокопически установленного зернистого гастрита, жалоб на тупые боли в височных областях головы (соответственно, 14,3% и 0%, p=0,03), переломы в анамнезе (20,0% и 0%, p=0,01), перенесенные дизентерии (20,0% и 0%, p=0,01), более часто выявляемую пальпаторную болезненность в зоне Шаффара и левом подреберье (14,3% и 0%, p=0,02), аритмичность сердечных тонов (14,3% и 0%, p=0,02).

В группе сравнения, у больных с верифицированным зернистым гиперпластическим гастритом, основной жалобой являлось наличие изжоги (в 100,0% против 24,0% при других формах гастрита, p=0,008), среди наследственных факторов характерна отягощенность по язвенной болезни (33,0% и 0%, p=0,03) и гипертонии по материнской линии, а в клинической картине преобладали типичные симптомы гастрита (обложенность языка и поверхностная пальпаторная болезненность живота).

Повторяемость в обеих группах (основной и группы сравнения) таких факторов, как перенесенная дизентерия и пальпаторная

болезненная пальпация в зоне Шаффара, возможно обусловлена их универсальностью и независимостью от неблагоприятных экологических факторов среды обитания.

Сравнительный анализ встречаемости жалоб у пациентов с эндоскопически верифицированным зернистым дуоденитом в основной и группе сравнения также позволил выявить дифференциальные признаки, отражающие особенности формирования хронической гастродуоденальной патологии у детей, проживающих в условиях антропогенного риска.

В группе наблюдения больных ХГД с лимфонодулярной гиперплазией ДПК в отличие от детей с другими морфологическими формами доминировали симптомы вегетативных расстройств, тошнота в транспорте (соответственно, 100% и 13,2%, p=0,018), сонливость (100,0% и 15,0%, p=0,03), энурез (100,0% и 5,0%, p=0,001), а также поражения кожи в анамнезе по типу нейродермита (100,0% и 8,3%, p=0,004) и представленные в настоящее время общей сухостью кожи (100% и 18,4%, p=0,048) и лихенизацией (100,0 и 0%, p=0,000). Отягощающими факторами являлись: низкая двигательная активность (100,0% и 0%, p=0,0001), неблагоприятное течение перинатального анамнеза (патологические прибавки в массе во время беременности в 100,0% случаев против 18,4% при других формах, p=0,046), неблагоприятная наследственность по большому спектру гастроэнтерологических заболеваний, со стороны мамы – хронический холецистит (100,0% и 5,0%, p=0,001), панкреатит (100% и 11,0%, p=0,01), атопический дерматит (100,0% и 5,0%, p=0,001), патология щитовидной железы (100,0% и 5,0%, p=0,001), а со стороны папы – хронический гастрит (100,0% и 8,3%, p=0,004) и язвенная болезнь (100% и 8,3%, p=0,004). Следует отметить, что у больных группы наблюдения с зернистым дуоденитом отсутствовали характерные объективные симптомы заболевания по сравнению с детьми без установленной лимфонодулярной гиперплазии слизистой оболочки луковицы ДПК.

Боли в костях и суставах и сонливость встречались у всех больных с зернистым дуоденитом независимо воздействия экологического фактора (p>0,05).

В группе сравнения при наличии зернистого дуоденита также имели место симптомы вегетативной и психоэмоциональной дисфункции – зябкость (100,0% и 11,1%, *p*=0,001), боли в сердце после физической нагрузки (100,0% и 7,4%, *p*=0,001), вспыльчивость (100,0% и 12,0%, *p*=0,05) и интравертность (100,0% и 11,1%, *p*=0,013). Значительная часть больных предъявляла жалобы на вздутие живота (100,0% и 18,5%, *p*=0,05), имела отягощенный перинатальный анамнез (токсикоз 2 половины беременности в 100,0% против 11,1% при других формах гастрита, *p*=0,013).

Следует отметить, что в объективном статусе больных, независимо от территории проживания, отсутствовали отличительные диагностические признаки характерные лимфонодулярной гиперплазии дуоденальной слизистой, а локальные симптомы поражения желудочно-кишечного тракта зернистого дуоденита были идентичны другим морфологическим формам хронического гастродуоденита.

Наиболее неблагоприятным вариантом течения хронического гастрита и дуоденита являются деструктивные процессы в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Результаты проведенных исследований показали, что эрозивный гастродуоденит у детей группы наблюдения имеет ряд отличительных особенностей от других форм хронической воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта.

Дети с эрозивным гастродуоденитом группы наблюдения значительно чаще предъявляли жалобы на боли в эпигастрии, особенно по ночам (50,0% против 0 при других формах гастрита, *p*=0,0001), вегетативные нарушения были представлены ознобами (50,0% и 8,1% соответственно, *p*=0,05), головными болями (50,0% и 8,1%, *p*=0,05) и головокружениями (50,0% и 8,1%, *p*=0,05). Большинство детей проживали вблизи крупных автодорог (100,0% и 5,6%, *p*=0,03) и предпочитали в рационе питания растительную пищу (50,0% и 5,7%, *p*=0,026). Состояние таких детей по совокупности симптомов было расценено как средней тяжести (50,0% и 9,5%, *p*=0,007), на коже отмечались фолликулярный кератоз (100,0 и 35,7%, *p*=0,03), обложенность языка у корня густым белым нале-

том (100,0% и 11,9%, *p*=0,001) и систолический шум в точке проекции верхушки сердца (100,0 и 16,7%, *p*=0,001).

Больных группы сравнения с эрозивным гастродуоденитом отличали от остальных морфологических эндоскопических форм этой патологии жалобы на повторную рвоту (100,0% и 25,1%, *p*=0,078), приносящую облегчение, в анамнезе – наличие дизентерии (100,0% и 11,1%, *p*=0,013), повторных госпитализаций (100,0% и 5,9%, *p*=0,037), укорочения ночного сна (100,0% и 7,7%, *p*=0,004), вредных привычек у мамы (курение) (100,0% и 7,1%, *p*=0,003), наследственной отягощенности по язвенной болезни по материнской линии (100,0% и 0%, *p*=0,000). Приоритетными объективными симптомами при этой форме гастрита у детей группы сравнения явились трофологические расстройства по типу ожирения (100,0% и 10,7%, *p*=0,011), болезненная перкуссия (100,0% и 3,6%, *p*=0,001) и пальпация живота (100,0% и 3,6%, *p*=0,001).

Многие рассматриваемые симптомы являются результатом сложных рефлекторных и нейрогуморальных процессов включающихся в ответ на воздействие кислото-пептического фактора. Так, например, признаки поражения гепатобилиарной системы по типу гипертонически-гиперкинетической дискинезии при гиперацидности могут быть следствием избыточной секреции холецистокининпанкреазимина, вырабатываемого в ДПК при попадании в нее соляной кислоты. Склонность к запорам является проявлением антродуоденального тормозного механизма, активизируемого синтезируемой в избытке соляной кислотой. Следовательно, сопоставление показателей интрагастральной pH-метрии и клинико-анамнестических данных у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в разных экологических условиях, позволит определить критерии экозависимых симптомов и синдромов.

Анализ результатов фиброгастродуоденоскопии и топографической интрагастральной pH-метрии показал, что эрозивные и атрофические процессы в слизистой оболочке желудка локализовались у большинства больных хроническим гастродуоденитом в антральном отделе и сочетались с его выраженными функциональными нарушениями (декомпенсированное состояние ощелачивания). В ходе ис-

следования был проведен анализ соотношения клинических симптомов ХГД уровню pH в антральном отделе желудка (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Соотношение показателей интрагастральной pH-метрии в антральном отделе желудка с клиническими проявлениями хронического гастродуоденита у детей с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Симптомы и анамнез	Уровень pH в антральном отделе						
	Группа наблюдения			Группа сравнения			
	Есть	нет	*p*	Симптомы	Есть	Нет	*p*
Головокружения	4,70±0,02	3,5±0,07	0,03	Ветряная оспа	3,20±1,30	2,20±1,20	0,039
Кожный зуд	3,0±0,05	4,50±0,1	0,004	Мясная пища	2,30±1,10	3,40±1,03	0,018
Заеды	2,30±0,10	4,00±0,40	0,05	Спальный район	2,40±1,02	3,80±1,10	0,012
Боли в костях	2,20±0,80	4,20±0,60	0,004	Отпечатки зубов	4,20±0,20	2,6±1,30	0,05
Анемия беременной	4,50±0,10	3,30±0,50	0,01	Вздутие	3,40±0,20	2,1±1,10	0,027
Анемия до 1 года	1,50±0,10	0,4±0,400	0,004	Запоры	3,10±1,20	2,0±1,10	0,04
Частые ОРВИ	1,50±0,09	0,40±0,40	0,004	Кожные изменения на голове	0,70±0,10	2,40±1,20	0,057
Пневмонии	1,00±0,20	0,40±0,10	0,05	Тремор	2,40±1,20	0,90±0,40	0,046
Жесткое дыхание	4,50±0,60	3,40±0,20	0,03	–	–	–	–
Нейродермит	2,30±0,20	0,60±0,30	0,008	–	–	–	–
Гастродуоденит у родственников	1,80±0,50	0,60±0,3	0,05	–	–	–	–
Болезненная перкуссия живота	0,90±0,10	2,40±1,40	0,04	–	–	–	–

У больных хроническим гастродуоденитом группы наблюдения выявлены клинические симптомы, достоверно значимые и зависимые от кислотности антрального отдела желудка. При выраженном нарушении ощелачивания в антральном отделе увеличивается количество жалоб на кожный зуд, боли в костях, заеды в углах рта, которые возможно появляются вследствие поражения двенадцатиперстной кишки (нарушение всасывания кальция и жирорастворимых витаминов, нарушение переваривания и всасывания). Однако клинико-функциональных параллелей при увеличении показателя pH в антральном отделе отмечалось значительно

больше. Интрагастральная pH была менее кислой при наличии головокружений, анемий в грудном возрасте, анемии во время беременности, более частых ОРВИ и пневмониях в анамнезе, при аускультации в легких жесткого дыхания, при наличии отягощенной наследственности по гастродуоденитам у родителей.

В группе сравнения наиболее кислая интрагастральная среда в антральном отделе зарегистрирована у больных с выраженной сухостью кожных покровов на лице, предпочитающих мясную пищу, проживающих в спальном районе. Менее кислой интрагастральная среда в антральном отделе отмечалась у детей, предъявляющих жалобы на вздутие живота, запоры.

У больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, в фундальном отделе желудка кислотность была статистически достоверно выше при частых сердцебиениях, утомляемости, головокружениях, непереносимости душных помещений, жирной пищи. У детей этой группы отмечались кожный зуд, отрыжка, урчание по ходу кишечника и плотноватая консистенция лимфатических узлов (табл. 5.6).

По мере снижения кислото-пептической агрессии дети с хроническим гастродуоденитом в группе наблюдения чаще жаловались на, одышку и сердцебиения на фоне физической нагрузки, а при объективном осмотре у них выявлялся систолический шум на верхушке. Наблюдаемые симптомы могли быть связаны со снижением компенсаторно-адаптивных реакций организма на раздражители.

В группе сравнения больных хроническим гастродуоденитом уровень pH был статистически достоверно выше при наличии жалоб на головокружение, отрыжку воздухом, рвоту, приносящую облегчение, у них отмечалась отягощенная наследственность по атопическому дерматиту по материнской линии, режимные и диетические нарушения (короткий ночной сон, питание в системе фаст-фуд), чем у детей без указанных клинических признаков. Закономерно, что в этой группе больных жалобы на боли в животе, вздутие, запоры были обусловлены высокой кислото-пептической агрессией интрагастральной среды. Возможно, такие признаки как сонливость и плотная консистенция лимфатических узлов была связана с преимущественной ваготонией и свойственной ей гиперацидностью.

Таблица 5.6

Соотношение показателей интрагастральной pH-метрии в фундальном отделе желудка с клиническими проявлениями хронического гастродуоденита у детей с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Симптомы и анамнез	Уровень pH в фундальном отделе						
	Группа наблюдения			Группа сравнения			
	Есть	Нет	*p*	Симптомы	Есть	Нет	*p*
Сердцебиения	0,40±0,30	0,90±0,40	0,03	Короткий ночной сон	2,70±0,80	1,50±0,06	0,02
Утомляемость	0,50±0,30	1,00±0,40	0,02	Боли в правом подреберье	1,10±0,05	1,70±0,07	0,03
Головокружения	0,40±0,06	0,90±0,01	0,02	Головокружение	1,90±0,09	1,30±0,06	0,04
Непереносимость душных помещений	0,40±0,02	0,90±0,02	0,02	Боли в животе	1,40±0,5	2,80±1,2	0,001
Отрыжка	0,05±0,01	0,01±0,01	0,03	Отрыжка воздухом	2,20±0,1	1,40±0,06	0,04
Урчание	0,40±0,01	0,10±0,03	0,04	Фаст-фуд	2,60±0,20	1,40±0,60	0,008
Боли в височной области	0,40±0,03	0,90±0,04	0,05	Атопический дерматит у мамы	2,80±0,70	1,50±0,06	0,01
Непереносимость жирной пищи	0,30±0,01	0,80±0,03	0,03	Рвота, приносящая облегчение	1,40±0,02	0,70±0,05	0,04
Проживание в спальном районе	1,20±0,5	0,60±0,03	0,013	Вздутие	0,30±0,05	0,80±0,04	0,04
Изменения кожи на руках	0,40±0,03	0,90±0,04	0,05	Запоры	0,30±0,04	0,90±0,04	0,03
Мягкая консистенция л/у	0,70±0,03	1,20±0,08	0,04	Сонливость	0,30±0,04	0,90±0,04	0,01
Систолический шум на верхушке	1,20±0,6	0,70±0,03	0,03	Плотная консистенцияподчелюстных л/у	0,30±0,03	0,80±0,05	0,02
Одышка после нагрузки	1,70±0,2	1,20±0,4	0,01	–	–	–	–
Поздний срок прикладывания к груди	1,6±0,3	0,9±0,3	0,04	–	–	–	–

Высокая кислотность в кардиальном отделе желудка у больных хроническим гастродуоденитом группы наблюдения (табл. 5.7) вызывает появление таких симптомов, как изжога, одышка при физической нагрузки, частый кашель, тени под глазами, связана с перенесенными ОРВИ и пневмонией, плохими жилищными условиями. Уровень pH выше при наличии тошноты после еды, запорах, натощаковых болях в животе, отрыжки воздухом, урчании по ходу кишечника, болезненной пальпации в эпигастрии, кожного зуда, связанного с нарушением диеты, перенесенных в грудном возрасте анемии и экссудативного диатеза, в более старшем возрасте – ангины, при нарушениях режима питания, чем при отсутствии этих показателей.

Дети с хроническим гастродуоденитом, проживающие в экологически неблагоприятных условиях, с низкими уровнями pH в кардиальном отделе желудка жаловались на боли в животе без четкой локализации после физической нагрузки, желтушность склер, имели отягощенный перинатальный (токсикоз 1 половины) и наследственный анамнезы (хронический панкреатит по материнской линии).

Достоверное повышение уровня pH в кардиальной отделе желудка у больных группы сравнения сочеталось с тошнотой в душных помещениях и после еды, непереносимостью жирной и жареной пищи, утомляемостью, головными болями преимущественно в затылочной области, отягощенным перинатальным анамнезом, частыми ОРВИ.

Таким образом, семиотика поражений желудочно-кишечного тракта у пациентов группы сравнения обусловлена нарушением секреторной функции желудка. В тоже время у больных группы наблюдения, проживающих в условиях экологического неблагополучия, клинико-функциональные параллели не имеют функциональной патогенетической связи с изменениями pH в сторону гиполибо гиперацидности. Соотношение частоты встречаемости данных эндоскопических методов обследования у больных ХГД основной и группы сравнения в зависимости от состояния секреторной функции желудка представлены в таблицах 5.8 и 5.9.

Таблица 5.7

Соотношение показателей интрагастральной pH-метрии в кардиальном отделе желудка с клиническими проявлениями хронического гастродуоденита у детей с различным уровнем контаминации биосред (*M±m*)

Симптомы	pH в кардиальном отделе						
	Группа наблюдения			Группа сравнения			
	Есть	Нет	*p*	Симптомы	Есть	Нет	*p*
Тошнота после еды	3,0±0,7	1,9±0,08	0,02	Токсикоз во время беременности	3,0±0,07	2,1±0,08	0,006
Кожный зуд после нарушения диеты	3,2±0,9	1,9±0,8	0,02	Тошнота в душных помещениях	3,2±0,4	2,3±0,09	0,04
Изжога	1,5±0,9	2,5±0,6	0,01	Тошнота после еды	3,1±0,8	2,2±0,8	0,016
Одышка после физической нагрузки	1,4±0,7	2,4±0,8	0,03	Боли в затылочной области головы	3,4±0,2	2,3±0,8	0,028
Перенесенные пневмонии	1,1±0,7	2,2±0,6	0,008	Утомляемость	2,9±0,6	2,1±0,9	0,015
Плохие жилищные условия	1,3±0,8	2,1±0,4	0,03	Частые ОРВИ	2,8±0,07	2,1±0,9	0,043
Запоры	1,3±0,03	0,4±0,04	0,009	Панкреатит у мамы	1,3±0,8	2,6±0,8	0,014
Гипертония во время беременности	0,2±0,02	1,0±0,05	0,04	Токсикоз 1 половины			0,034
Эксудативный диатез	1,0±0,02	0,2±0,02	0,04	Боли в животе после физической нагрузки	0,5±0,06	1,1±0,4	0,019
Ангины в анамнезе	1,0±0,02	0,2±0,02	0,04	Желтушность склер	0,3±0,03	1,1±0,05	0,017
Нерегулярный режим питания	1,0±0,01	0,8±0,08	0,04	Головные боли	1,2±0,04	0,5±0,05	0,014
Частый кашель	0,2±0,01	1,2±0,04	0,008	Непереносимость жирной и жар.пищи	1,4±0,04	0,8±0,05	0,016
Отрыжка воздухом	1,3±0,04	0,3±0,01	0,01	–	–	–	–
Натощаковые боли в животе	1,5±0,1	0,4±0,04	0,004	–	–	–	–
Урчание в животе	1,0±0,5	0,1±0,001	0,007	–	–	–	–
Анемия до 1 года	1,5±0,1	0,5±0,04	0,004	–	–	–	–
Тени под глазами	0,3±0,4	1,1±0,5	0,04	–	–	–	–
Болезненность при пальпации в эпигастрии	0,9±0,1	0,1±0,01	0,04	–	–	–	–

Таблица 5.8

Сопоставление показателей интрагастральной pH и эндоскопических диагнозов у больных хроническим гастродуоденитом группы наблюдения (*M±m*)

Топографический отдел желудка	Эндоскопические диагнозы	pH	*p*
Антральный отдел	Поверхностный гастродуоденит	1,0±0,2	0,009
	Другие формы ГД	3,4±0,3	
	Антрум-гастрит	0,6±0,3	0,009
	Другие формы ГД	2,9±1,2	
Фундальный отдел	Поверхностный гастродуоденит	0,5±0,2	0,027
	Другие формы ГД	2,1±1,3	
	Антрум-гастрит	0,4±0,1	0,059
	Другие формы ГД	1,6±1,0	
Кардиальный отдел	Поверхностный гастродуоденит	1,3±0,6	0,033
	Другие формы ГД	2,8±1,2	
	Антрум-гастрит	1,0±0,2	0,009
	Другие формы ГД	2,5±0,6	

Таблица 5.9

Сопоставление показателей интрагастральной pH и эндоскопических диагнозов у больных ХГД группы сравнения (*M±m*)

Топографический отдел желудка	Эндоскопические диагнозы	pH	*p*
Фундальный отдел	Изменения в ДПК без уточнения	0,7±0,2	0,074
	Другие формы ГД	1,2±1,3	
	Поверхностный гастродуоденит	1,0±0,1	0,064
	Другие формы ГД	0,6±0,1	

Достоверно значимые сочетания морфологической картины и показателей секреторной функции желудка зарегистрированы только у больных ХГД, проживающих на экологически неблагоприятных условиях. Отсутствие внутренней связи между особенностями воспалительных изменений желудка и ДПК и кислотообразованием в группе сравнения свидетельствует о хорошей компенсирующей защитной функции слизистой оболочке желудка, так как

достоверное повышение агрессивности интрагастральной среды не приводит к выраженным органическим поражениям гастродуоденальной зоны.

С целью оценки влияния неблагоприятной экологической обстановки на механизмы формирования хронического гастродуоденита у детей, проживающих на территориях с высокой антропогенной нагрузкой, проведен корреляционной анализ взаимосвязей между экологическими факторами риска (хронической токсикантной нагрузкой биосред организма) и характером морфологических изменений и секреторных нарушений в желудке и двенадцатиперстной кишке.

Определяя клинические симптомы и синдромы, характеризующие эти взаимосвязи, целесообразно обосновать их включение в алгоритм ранней диагностики хронического гастродуоденита на территориях антропогенного риска. С этой целью проведен дисперсионный анализ с построением таблиц сопряженности, включающих содержание отдельных ксенобиотиков в биосредах организма у больных ХГД основной и группы сравнения и частотные характеристики встречаемости отдельных морфологических параметров патологических процессов в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки, верифицированных при эндоскопическом методе исследования.

Содержание марганца в крови достоверно коррелирует (p<0,05) с частотой обнаружения лимфонодулярной гиперплазии слизистой оболочки желудка. Концентрация хрома в крови прямо коррелирует с деструктивными процессами слизистой оболочки желудка (p=0,012) и луковицы двенадцатиперстной кишки (p=0,0001). Установлена достоверная взаимосвязь между повышением содержания в крови никеля и обнаружением желчи в желудке (p=0,004). Снижение содержание в крови относительно физиологической нормы меди тесно взаимосвязано с частотой встречаемости рефлюкс-гастрита (p=0,05).

Наибольшее количество достоверно значимых различий у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на терри-

ториях техногенного риска, обнаружено между частотой встречаемости тех или иных эндоскопических показателей и уровнем в крови органических соединений.

Частота эндоскопического выявления воспалительных изменений в пищеводе достоверно взаимосвязана с содержанием в крови формальдегида (недостаточность кардии, p=0,009). Обнаружение антрум-гастрита сочетается с повышением в крови детей с хроническим гастродуоденитом ацетальдегида, а более распространенные поражения в желудке (фундального и антрального отделов) – уровнем ацетона (p=0,03). Гиперсекреция слизи является проявлением защитной реакции желудка на какой-либо раздражающий агент и достоверно связана с повышением в крови концентрации формальдегида и толуола (p=0,03). Взаимосвязи между эндоскопически установленной недостаточностью привратника и зернистым гастритом отмечались только по одной линии соответствия: у первого признака с концентрацией в крови толуола (p=0,009), у второго – этилбензола (p=0,004). Кроме того, было установлено, что эрозивный процесс в двенадцатиперстной кишке у больных с гастродуоденальной патологией на территориях антропогенного риска достоверно взаимосвязан с повышенным содержанием в крови ацетона (p=0,03), бензола (p=0,002), формальдегида (p=0,008) и этилбензола (p=0,05) в крови.

Таким образом, зависимыми от эндогенной нагрузки антропогенными загрязнителями являются следующие эндоскопические критерии: рефлюкс эзофагит в сочетании с недостаточностью кардиального сфинктера (формальдегид); антрум-гастрит (марганец, никель, формальдегид, ацетальдегид); рефлюкс-гастрит с эндоскопически подтвержденным забросом желчи в желудок (никель, медь), поверхностный гастрит (бензол, формальдегид, ацетон) с гиперсекрецией слизи (формальдегид, толуол, этилбензол) и желудочного сока (формальдегид); зернистый гастрит (марганец, хром, этилбензол); эрозивный гастрит (хром, формальдегид, ацетальдегид); поверхностный дуоденит (никель, формальдегид, ацетон); атрофический дуоденит (марганец, формальдегид); эрозив-

ный дуоденит (хром, марганец, ацетон, бензол, формальдегид, этилбензол).

Дисперсионный анализ между химико-аналитическими лабораторными показателями и данными фиброгастродуоденоскопии у больных хроническим гастродуоденитом группе сравнения, проживающих на территории относительного экологического благополучия, не выявил достоверно значимых зависимостей частотных характеристик морфологических признаков поражения желудка и двенадцатиперстной кишки и уровнем содержания промышленных токсикантов в биосредах организма. Исключением явилось присутствие свинца в крови, которое статистически достоверно влияло на появление моторно-тонических нарушений в виде недостаточности кардиального сфинктера.

Таким образом, по количеству статистически значимых этиологических признаков, определяющих особенности развития и течения хронического гастродуоденита в разных экологических условиях, преобладают экологические, перинатальные, аллергоиммунологические, наследственные, инфекционные, психоневрологические факторы. Диспропорции в традиционной этиологической структуре, смещение приоритетов, акцентуация отдельных паттернов может стать причиной изменения патогенетической цепочки формирования хронической гастроэнтерологической патологии в условиях техногенного стресса, привести к патоморфозу клинической картины заболевания.

Несмотря на отсутствие ярких клинических синдромальных характеристик хронического гастродуоденита у детей, проживающих в разных экологических условиях, детальный анализ объективного статуса позволяет выделить приоритетные дифференциальные критерии. Для хронического гастродуоденита, не имеющего экологическую составляющую, это локальные болезненные симптомы поражения желудка и кишечника. При хронического гастродуоденита, формирующегося в условиях высокого техногенного риска, презентирующими являются гастроэнтерологические признаки эндогенной интоксикации и поражение печени.

У больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в районах невысокого техногенного риска, выраженная гиперацидность во всех отделах желудка и в пищеводе обуславливала локальные воспалительные изменения в фундальном и антральном отделах желудка и нижней трети пищевода на фоне дискинетических нарушений эзофагогастродуоденальной зоны. Более активные моторно-тонические нарушения в желудке и двенадцатиперстной кишке являлись, по-видимому, нервно-рефлекторной и гуморальной реакцией желудка и двенадцатиперстной кишки на гиперацидность, а также следствием дисфункции вегетативно-рефлекторной и местной эндокринной (АПУД) систем.

Для больных хроническим гастродуоденитом, подвергающихся неблагоприятному техногенному воздействию окружающей среды, свойственны секреторные нарушения по типу сильной гиперацидности с выраженной недостаточностью нейтрализующей функции антрального отдела, что подтверждается более низкими значениями pH в выходном отделе желудка у этих детей, по сравнению с контролем. Кислото-пептическая агрессия желудочного сока в группе сравнения не вызывает выраженных морфологических изменений в желудке и двенадцатиперстной кишке, возможно, за счет адекватной защитной функции слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. В группе наблюдения больных, проживающих на территориях экологического неблагополучия, дополнительным повреждающим фактором, влияющим на формирование хронического гастродуоденита, является действие контаминант (органических соединений и тяжелых металлов). При этом достоверное увеличение концентрации ксенобиотиков в крови сопровождается увеличением частоты выявления деструктивных поражений ДПК и лимфонодулярной гиперплазией желудочной и дуоденальной слизистой.

Глава 6.
КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ ПРОГРАММЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ В УСЛОВИЯХ ТЕХНОГЕННОГО ЗАГРЯЗНЕНИЯ СРЕДЫ ОБИТАНИЯ

Патоморфоз экомодифицированного ХГД у детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях, несомненно, требует пересмотра традиционных общепризнанных схем терапии.

Лечение детей с обострением ХГД, как правило, осуществляется в амбулаторных условиях, при этом учитывается фаза болезни, клинический и морфологический вариант гастрита, особенности секреторной и моторно-эвакуаторной функций желудка и наиболее вероятная этиология заболевания [64, 70, 89]. ХГД, не отягощенный действием химических контаминант экзогенного промышленного происхождения в 80% случаев ассоциирован с HP [37, 42] и в данной монографии не рассматривается.

С введением на территории РФ обязательного медицинского страхования письмом МЗ РФ № 19–15–104 от 10.09.92 г. «Федеральные медицинские стандарты» были утверждены первые медицинские стандарты. На их основе разработаны территориальные МЭС. В 1998 году Министерством здравоохранения РФ был издан приказ № 125 от 17.04.98 г. «О стандартах (протоколах) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения» [55, 68]. В приказе отмечалось, что одним из важнейших направлений в организации медицинской помощи больным с гастроэнтерологической патологией является создание наиболее оптимальных сроков диагностики и лечения – медико-экономических стандартов (МЭС). Последние – гарант необходимости и достаточности объемов медицинской помощи в условиях неудовлетворительного финансирования [64, 65, 68].

В 2004 году создана и утверждена приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ №248 от 22 ноября 2004 г. обновленная версия медицинских стандартов оказания медицинской помощи больным хроническим гастритом, дуоденитом, диспепсией, универсализированных для детей и взрослых.

Работа по медицинским стандартам внесла коррективы в сроки пребывания в стационарах гастроэнтерологических больных, с учетом тяжести течения заболевания, и позволила оказать помощь большему количеству больных [69, 107].

Современные принципы лечения хронической гастродуоденальной патологии в РФ опираются на рабочую классификацию ХГ [65]. В основу этой классификации положены морфологические и эндоскопические принципы Сиднейской (1990, Австралия) и Хьюстонской классификаций ХГ (1996, США). Выделены 3 типа гастритов (неатрофический или поверхностный, атрофический и особые формы хронического реактивного гастрита) с определенными принципами лечения, и добавлены рубрики, отражающие секреторную активность слизистой желудка (нормальная, повышена или пониженная секреция соляной кислоты), моторную функцию (наличие ДГР, ГЭРБ), стадию течения заболевания (обострение, ремиссия) и наличие осложнений ХГД (эрозии, кровотечения) [34, 83, 85].

В новейшей Международной классификации (МКБ-10) гастрит (гастродуоденит) рассматривается с учетом этиологии, патогистологических и эндоскопических изменений и тяжести процесса. Преобладают гастриты (гастродуодениты), ассоциированные с HP-инфекцией, атрофический – это, как правило, аутоиммунный, он нередко проявляется B_{12}-дефицитной анемией. Выделяются гастриты, ассоциированные с желчью и лекарствами, гранулематозные, эозинофильные и другие формы гастритов [60, 62].

К сожалению, перечень лечебных мероприятий соременных межико-экономических стандартов ориентирован в основном на эрадикационную терапию. Кроме того, отсутствуют конкретные медицинские рекомендации для лечения пациентов с отдельными морфологическими вариантами гастритов (согласно Сиднеевской классификации): А – атрофического и С – (смешанного, пангастрита) (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Лечение из расчета 14 дней

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа*	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД**	ЭКД***
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта			0,8		
	Антациды		0,3		
		Алгелдрат+гидроксид магния	1	40 мл	560 мл
	Прокинетики		0,7		
		Домперидон	1	30 мг	420 мг
	Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов		0,1		
		Ранитидин	0,5	300 мг	4,2 г
		Фамотидин	0,5	40 мг	560 мг
	Блокаторы протонного насоса		0,7		
		Омепразол	0,25	20 мг	280 мг
		Рабепразол	0,25	20 мг	280 мг
Антибактериальные средства			0,3		
		Амоксициллин	0,5	2г	14г
		Кларитромицин	0,5	1г	7г
Противопаразитарные средства			0,3		
		Метронидазол	1	1г	7г

На основании приказа № 248 Министерства здравоохранения и социального развития, гарантировавшего определенный минимум медицинской помощи населению, на территориях создаются отраслевые стандарты, несколько конкретизирующие алгоритм диагностики и лечения больных с хронической гастродуоденальной патологией. В основном, данные стандарты предназначены для оказания медицинской помощи дифференцировано детям и взрослым.

Так, например, стандарт административно-территориальной единицы (субъекта Российской Федерации) «Объемы диагностики и лечения детей с заболеваниями органов пищеварения (медико-экономические стандарты)» СТ ПО 11.004.0001 – 2003 **разработанный** во исполнение приказа управления здравоохранения области и Пермской государственной медицинской академии от 11 октября 2002 года № 352/887, несколько расширяет объемы оказания медицинской помощи на местах, однако также не учитывает морфофункциональных особенностей течения заболевания,

влияния факторов окружающей среды, наличия усугубляющих общий соматический статус состояний.

Некоторые отраслевые стандарты, принятые на различных административных территориях, обращают внимание терапевтов и педиатров на необходимость дифференцированного подхода в назначении медикаментозных средств в зависимости от морфологического вида поражения желудка и ДПК, либо от выраженности секреторной недостаточности, либо от типа дискинетических расстройств.

Так например, при аутоиммунном (атрофическом) гастрите с мегалобластной анемией, подтвержденной исследованием костного мозга и сниженным уровнем витамина В^ (меньше 150 пг/мл), лекарственное лечение включает: внутримышечное введение 1 мл 0,1% *р*-ра оксикобаламина (1000 мкг) в течение 6 дней, далее – в той же дозе в течение месяца препарат вводится 1 раз в неделю, а в последующем длительно 1 раз в 2 месяца [34, 65, 73]

При всех других формах гастрита (гастродуоденита) проводится симптоматическое лечение с использованием следующих комбинаций препаратов. При язвенноподобной диспепсии: гастроцепин 25–50 мг 2 раза вдень + маалоке 2 таблетки или 15 мл (пакет) 3 раза в день через 1 час после еды. Маалокс можно заменить гасталом, ремагелем, фосфалюгелем, протабом, гелусил-лаком и другими антацидами с аналогичными свойствами. В схему вводится прокинетик домперидон (мотилиум) или цизаприд (координакс и др.аналоги) 10 мг 3–4 раза в день [33, 36]

Кроме того, стандартная схема медикаментозного лечения включает блокаторы H_2-рецепторов или селективные М-холинолитики, антацидные препараты, спазмолитики. При необходимости седативные средства и препараты, обладающие репаратоивным действием (актовегин, метилурацил). Физические методы ограничены лекарственным электрофорезом, в особых случаях – лазеротерапия.

Продолжительность стационарного лечения как правило варьирует от 14 до 21 дня, в зависимости от динамики купирования симптомов и функциональных нарушений. В основном лечение должно проводиться в амбулаторно-поликлнпичсских условиях с участием самого больного (рациональный режим образа жизни и питания). [28]

Таблица 6.2

Код МЭС	МКБ-10	Нозология		Консультации	Объём лечения поликлиника	Критерии качества	Срок лечения	Исход заболевания	Риск осложнений	Код МЭС
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Амбулаторно-поликлиническая помощь										
004.114	K29-K29.9	Хронические гастриты и дуодениты (диагноз установлен ранее)	1	Обязательно: ОАК, ОАМ, кал на я/гл. и простейшие, соскоб на э/биоз, б/х ан. крови (о. белок и фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин), УЗИ брюшной полости	Гастроэнтерогол, консультации др. специалистов по м/ж	Диета №5. Антациды (маалокс, альмагель, фосфолюгель и др.), ферменты (мезим-форте, панкреатин и др.) по показаниям. П/п: массаж, ЛФК	Отсутствие или умельшение жалоб, нормализация или улечшение функциональных тестов исследования	Направление на консультацию гастроэнтеролога, по показаниям на госпитализацию, наблюдение 2 раза в год 5 лет	Ремиссия, развитие сопутствующего заболевания	Перивисцерит, развитие атрофии
004.115	K29-K29.9	Хронические гастриты и дуодениты	2	Обязательно: ОАК, ОАМ, кал на я/гл. и простейшие, соскоб на э/биоз, ЭГДС (биопсия по показаниям), рН-метрия, б/х ан. крови (о. белок и фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин), УЗИ брюшной полости; по показаниям: R-скопия желудка и ДПК, исследование на НР (любым методом)	Гастроэнтеролог по показаниям, другие специалисты по м/ж	Диета №5. Н2-блокаторы (ранитидин, фамотидин и др.), антациды (маалокс, альмагель, фосфолюгель и др.), ферменты (мезим-форте, панкреатин и др.) по показаниям. П/п: массаж, ЛФК	Отсутствие или уменьшение жалоб, нормализация или улучшение функциональных тестов исследования	Направление на консультацию гастроэнтеролога, по показаниям госпитализацию, наблюдение 2 раза в год 5 лет	Ремиссия, развитие сопутствующего заболевания	Перивисцерит, развитие атрофии

Продолжение табл. 6.2.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
004.116	К29-К29.9	Хронические гастриты и дуодениты (при наличие осложнений, сопутствующих заболеваний)	3	По показаниям: ЭГДС, рН-метрия, копрограмма, ОАК, ОАМ, б/х ан. крови (о. белок и фракции, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, билирубин), R-скопия желудка и ДПК, исследование на НР (3-мя методами), биопсия, УЗИ брюшной полости;	По показаниям - невропатолог	Диета №5. Н2-блокаторы (ранитидин, фамотидин и др.), антациды (маалокс, альмагель, фосфолюгель и др.), ферменты (мезим-форте, панкреатин и др.) по показаниям, ингибиторы протонной помпы, прокинетики (мотилиум и др.), седативные по показаниям. П/п: массаж, ЛФК	Отсутствие или умельшение жалоб, нормализация или улечшение функциональных тестов исследования	Госпитализация - по показаниям, наблюдение 1-2 раза в год по показаниям	Ремиссия, развитие сопутствующего заболевания	Перивисцерит, развитие атрофии
Специализированная стационарная помощь										
004.001	К29 К30 К31	Хронический гастрит (гастродуоденит) в стадии обострения - диагноз установлен ранее	1	1. Обязательное: ОАК, ОАМ. П/п: кал на я/г, кал на скрытую кровь, Ro скопия желудка, определение желудочной секреции любым методом.	П/п: ЛОР, стоматолог, невропатолог, хирург, физиотерапевт, окулист.	Диета, антациды. П/п: Н2 блокаторы, прокинетики, седативные средства, физиотерапия. П/п: массаж, ЛФК	Купирование болевого и диспептического синдромов, достижение клинической ремиссии.	15 дн.*)при сохранении болевого синдрома перевод на следующий уровень	Ремиссия, улучшение состояния	Нарушение желуд. пищевар-ения

Окончание табл. 6.2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
004. 002	К29 К30 К31	Хронический гастрит (гастродуоденит) в стадии обострения	2	2. Обязательное-ЭГДС,ОАК, ОАМ, копрограмма. П/п: кал на сткрытую кровь,Ro скопия ЖКТ, амилаза мочи, билиру-бин, АлАТ, АсАТ, электро-литы, кал на трипсин, кал на дизбактериоз, УЗИ брюшной полости,биопсия СОЖ, тест на H.pjlori любым методом, определение желудочной секреции любым методом. Повторное обследование то же.	П/п: ЛОР, стоматолог, невропатолог, хирург, физиотерапевт, окулист.	Диета, антациды. П/п: Н2 блокаторы, прокинетики, антихеменобактериозные средства, седативные средства, физиотерапия. П/п: массаж, ЛФК	Купирование болевого и диспептического синдромов, достижение клинической ремиссии.	15 дней	Ремиссия, улучшение состояния	Нарушение желуд. пищеварения
004. 003	К29, К31	Хронический гастрит (гастродуоденит) в стадии обострения с длительным болевым синдромом	3	Обязательное-ЭГДС,копрограмма. П/п: кал на сткрытую кровь, Ro скопия ЖКТ, амилаза мочи, билирубин, АлАТ, АсАТ, электролиты, кал на трипсин, кал на дизбактериоз, УЗИ брюшной полости,биопсия СОЖ, тест на H.pjlori любым методом, определение желудочной секреции любым методом,ОАК, ОАМ. Повторное обследование то же.	П/п: ЛОР, стоматолог, невропатолог, хирург, физиотерапевт, окулист	Диета, антациды. П/п: Н2 блокаторы, прокинетики, антихеменобактериозные средства, седативные средства, ферменты, физиотерапия. П/п: массаж, ЛФК	Купирование болевого и диспептического синдромов, достижение клинической ремиссии.	18 дней	Ремиссия, улучшение состояния	Нарушение желуд. пищеварения

Требования к результатам лечения: отсутствие симптомов, эндоскопических и гистологических признаков активности воспаления и инфекционного агента (полная ремиссия), прекращение боли и диспептических расстройств. Больные аутоиммунным гастритом подлежат диспансерному наблюдению.

Анализ фармакологического гастроэнтерологического рынка свидетельствует об огромном разнообразии средств с патогенетически разнонаправленными механизмами действия для лечениия хронических воспалительных заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта [29, 63, 100, 103].

К ним относятся антисекреторные и антацидные препараты, спазмалитики, прокинетики, гастропротекторные средства, ферменты и другие лекарственные средства, способствующие заживлению обычного и эрозивного воспаления слизистой желудка и ДПК. Не подлежит сомнению, что эффективность проводимой терапии зависит от полноты диагностики и особенностей течения ХГД, правильного подбора схемы лечения на основных этапах ведения больных и от качества используемых лекарств [44, 45, 47, 50]

Антисекреторные лекарственные средства. В настоящее время ведущее место в лечении ХГД у детей с кислотозависимыми заболеваниями желудка, ДПК и пищевода занимают антисекреторные лекарственные средства (ЛС). Несмотря на большие различия в механизме действия и клинической эффективности этих препаратов, их применение направлено на нейтрализацию или подавление секреции соляной кислоты пепсина, которые в отношении слизистой оболочки являются важнейшими факторами агрессии [36, 84].

Различают несколько групп антисекреторных ЛС:

- ♦ антациды;
- ♦ м-холинолитики;
- ♦ блокаторы H_2-гистоминовых рецепторов;
- ♦ ингибиторы протонной помпы (ИПП) – блокаторы Н-К-АТФ-азы).

Антациды. Антациды – это препараты уменьшающие кислотность желудочного содержимого за счет химического взаимодействия и нейтрализации (или абсорбирования) соляной кислоты.

Все антациды делят на 2 группы: всасывающиеся (растворимые, системные антациды короткого действия); невсасывающиеся (нерастворимые препараты продолжительного действия).

Всасывающиеся (растворимые) антациды. К всасывающимся антацидам относятся натрия гидрокарбонат, при приеме внутрь он оказывает быстрое, но непродолжительное антацидное действие: нейтрализуя соляную кислоту, купируя изжогу и облегчая боль в эпигастрии. В тоже время при нейтрализации соляной кислоты образуется углекислый газ, который стимулирует клетки желудка, продуцирующие гастрин и вызывает вторичную активацию желудочной секреции. В результате, после кратковременного снижения кислотности желудочного сока она вновь быстро возрастает. Образующийся после приема препарата углекислый газ вызывает неприятные ощущения в желудке и отрыжку. Всасываясь в кровь, натрия гидрокарбонат может способствовать сдвигу кислотно-основного состояния в щелочную сторону, усиливать выделение Na+ и Cl- почками и вызвать осмотический диурез [21, 32, 87].

Несмотря на быстрый симптоматический эффект, натрия гидрокарбонат не используют для лечения кислотозависимых заболеваний желудка и ДПК у детей.

В настоящее время широко используются в клинической практике ***невсасывающиеся (нерастворимые) антациды*** в качестве дополнительного ЛС при лечении кислотозависимых заболеваний желудка и ДПК. Наиболее распространенными из них являются антациды, содержащие гидроокись алюминия и магния, также алюминия и магния фосфаты. Невсасывающиеся антациды нерастворимы в воде, почти не всасываются в ЖКТ и не вызывают системных нарушений, свойственных растворимым антацидам [16, 34].

В последние годы показано, что антациды, содержащие, гидроокись алюминия, не только нейтрализуют HCl и абсорбируют пепсин, но и обладают цитопротективным действием: стимулируют образование простагландинов и бикарбонатов, увеличивают синтеза гликопротеидов желудочной слизи и улучшают микроциркуляцию. Алюминийсодержащие антациды, способствуют стимуляции репаративных процессов в поврежденной слизистой оболочке же-

лудка и ДПК. Исследованиями показано, что комбинированный препарат алюминия гидроскид / магния гидроксид (альмаель, маалокс) способен связывать эпителиальный фактор роста и фиксировать его в области язвенного дефекта, что сопровождается стимуляцией локальных репаративных процессов, клеточной пролиферацией и ангиогенезом [9, 21].

Невсасывающиеся антациды выпускают в настоящее время в виде суспензий, геля и таблеток. Считают, что жидкие формы этих препаратов являются наиболее эффективными и оказывают более быстрое нейтрализующее действие. Тем не менее, современные таблетированные лекарственные формы антацидов более удобны для многократного приема в течение суток. В большинстве случаев невсасывающиеся антациды быстро купируют симптомы желудочной дисперсии (изжогу, отрыжку), а иногда способствуют уменьшению болевого синдрома [119].

Антациды рекомендуют принимать на высоте желудочной секреции, то есть примерно через 1–1,5 после приема пищи. В этом случае кислотонейтрализующий эффект большинства антацидов сохраняется около 3 часов. В тоже время для купирования ранних синдромов желудочной диспепсии у больных с гастроэзофагельным рефлюксом и рефлюкс-эзофагитом, антациды следует принимать сразу после еды. Установлено, что при приеме антацидов натощак, эффект снижения кислотности желудочного содержимого сохраняется примерно в течение получаса из-за быстрой эвакуации антацидов из желудка [81, 120].

Большинство гастроэнтерологов рекомендуют назначать невсасывающие антациды через 1–1,5 после приема пищи (на высоте желудочной секреции), а также перед сном. Тем не менее целесообразность ночного приема антацидов весьма сомнительна, поскольку их кислотонейтрализующий эффект в этом случае непродолжителен и не может повлиять на средний уровень ночной кислотной продукции.

В настоящее время невсасывающиеся антациды назначают преимущественно как вспомогательные антисекреторные средст-

ва, обычно в комбининации с приемом болкаторов H_2-гистаминовых рецепторов или ингибиротов протонной помпы.

В целом невсасывающиеся антациды хорошо переноситься больными детыми. Тем не менее, они обладают целым рядом нежелательных побочных эффектов, которые следует учитывать при куровом лечении [121, 122]:

♦ при химическом взаимодействии кальция карбоната (CaCO3) и магния карбоната (MgCO3) с соляной кислотой образуется углекислый газ, что нередко способствует растяжению желудка и появлению тупых распирающих болей в эпигастрии, а также отрыжки и метеоризма;

♦ при применении кальция карбоната и магния карбоната после кратковременного кислотнонейтрализующего эффекта развивается своеобразная реакция «рикошета» – вторичная секреция HCl, вызванная стимуляцией гастринпродуцирующих клеток образующимся углекислым газом;

♦ длительное неконтролируемое применение кальция карбоната может приводить к развитию метаболического алколоза и нарушений водно-солевого обмена (задержка Na+ в организме);

♦ длительное использование магния карбоната и магния гидроксида приводить к ощелачиванию мочи и выпадению в осадок фосфатов с образованием фосфатных камней в почках;

♦ длительное применение препаратов кальция в некоторых случаях может приводить к гиперкальциемии, также способствующей образованию камней в почках и многочисленным метаболическим нарушениям;

♦ накопление в организме алюминия при длительном приеме алюминийсодержащих антацидов может способствовать развитию энцефалопатии;

♦ алюминий обладает также свойством связывать фосфор в кишечнике, что приводит к уменьшению всасывания фосфатов, гипофосфатемии и развитию остеопороза;

♦ кроме того, на фоне гипофосфатемии увеличивается всасывание Ca2+ в кишечнике, развивается гиперкальцимия, способствующая образованию кальциевых камней.

Поэтому, несмотря на высокую антисекреторную активность, алюминийсодержащие антациды целесообразно назначать не более чем на 2–3 нед. курсового лечения.

Применение гидроокиси алюминия и кальция карбоната способствует закреплению стула и развитию запоров, а антациды содержащие магний, обладают, наоборот послабляющим эффектом.

Невсасывающие антациды существенно снижают биодоступность многих ЛС, в том числе блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы, антибиотиков, противогрибковых препаратов, НПВС, глюкокортикостероидов, иммунодепрессантов и др. Поэтому промежуток между приемом этих препаратов и антацидов должен составлять не менее 2 часов.

Слабыми антацидными свойствами обладают и такие ЛС как препараты висмута (де-нол, висмута субнитрат, висмута субсалицилат идр.).

В настоящее время внедрены в практику несколько поколений антисекреторных препаратов с различными точками приложения: блокаторы М-холинергических рецепторов, H_2-гистаминоблокаторы, наиболее эффективными оказались ингибиторы протонной помпы [11, 36, 58, 76].

В группе М-холинолитиков различают неселективные и селективные препараты в зависимости от способности холинолитиков блокировать исключительно M_1-холинорецепторы, локализованные в основном в гладкой мускулатуре и секреторных клетках пищевода, желудка и кишечника [21].

Неселективные М-холинолитики (атропин, платифиллин, метацин) болкируют M_1- и M_2- холинорецепторы и вызывают снижение секреторной активности не только желез слизистой желудка, но и нежелательное уменьшение секреции слизистой оболочки полости носа, рта, глотки, бронхов, поджелудочной железы. Одновременно способствуют понижению тонуса и перистальтических сокращений гладкой мускулатуры пищевода, желудка и кишечника у больных с ХГД.

В тоже время антисекреторная активность этих препаратов выражена значительно меньше, чем у блокаторов H_2-гистами-

новых рецепторов и ингибиторов протонной помпы [11, 17]. Поэтому в настоящее время неселективные блокаторы М-холинергических рецепторов не применяют с целью воздействия на кислотность желудочного сока. Кроме того, при их использовании нередко развиваются многочисленные побочные эффекты – тахикардия, сухость во рту, нарушение аккомодации, повышение внутриглазного давления, угнетение дыхательного центра, задержка мочеиспускания, атонические запоры и др. [94].

В отличие от неселективных блокаторов М-холинорецепторов селективный М1-холинолитик – пирензепин (гастроцепин) является эффективным антиселекторным ЛС. Он избирательно угнетает секрецию соляной кислоты и пепсина желудочными железами. Но не влияет на М-холинорецептроы сердца, бронхов, слюнных желез, гладких мышц глазных яблок.

Пирензепин не проникает гематоэнцефалический барьер и не оказывает влияния на ЦНС; его хронотопное действие выражено слабо. В отличие от неселективных М-холинолитиков в терапевтических дозах пирензепин почти не влияет на моторику ЖКТ, желчного и мочевого пузыря.

Таким образом, пирензипин (гастроцепин) отличается, прежде всего, относительно низкой частотой побочных реакций и возможностью применения у больных, для которых неселективные М-холинолитики полностью противопоказаны. Пирензепин с осторожностью применяют при закрытоугольной глаукоме, аденоме предстательной железы и задержке мочеиспускания. Лечение пирензепином может сопровождаться аллергическими реакциями, парезом аккомодации, диареей и сухостью во рту [6, 36].

Прием пирензипина показан при эрозивном поверхностном гастрите, при легком неосложненном течении ЯБЖ, ЯБДК и ГЭРБ с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, то есть в тех случаях когда необходимо добиться снижения кислотности желудочного сока. Тем не менее, следубет помнить, что антисекреторный эффект пирензепина существенно ниже, чем у блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов и ингибиторов протонной помпы. Поэтому в настоящее время препарат применяют только при относительно легком и неос-

ложненном течении кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и ДПК. В этих случаях препарат применяют в дозе 50 мг 2 раза в сутки за 30 мин до еды. Курс лечения 4–6 недель.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов – это класс антисекреторных ЛС, механизм действия которых основан на конкурентном ингибировании H_2-рецепторов гистамина обкладочных (париетальных) клеток.

Существует три основных естественных стимулятора обкладочной клетки, вырабатывающей соляную кислоту:1) гастрин, 2) ацетилхолин, 3) гистамин. Их взаимодействие с соответствующими рецепторами клетки ведет к увеличению выработки HCl, а блокада каждого их этих рецепторов способствует угнетению секреции.

Из трех возможных антогонистов клеточных рецепторов наиболее эффективными оказались блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, которые существенно снижают как базальную, так и стимулированную секрецию кислоты, в том числе ночное кислотообразование. Создание блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов в 70-е года прошлого столетия открыло значительные перспективы в лечении больных гиперсекреторным гастритом, дуоденитами, язвенной болезнью и другими заболеваниями желудка и ДПК [17, 94]. Создание этих препаратов вместе с блокаторами ά-адренергических рецепторов было отмечено Нобелевской премией 1988 г.

Первым препаратом из этой группы был циметидин, позднее синтезированный ранитидин, фамотидин, роксатидин и низатидин. Эти препараты вызывают более выраженное и продолжительное угнетение гистаминозависимой желудочной секреции и, кроме того, частично блокируют стимуляцию обкладочных клеток ацетилхолином, инсулином и кофеином [114].

Однако этим не ограничиваются эффекты H_2-блокаторов. Они стимулируют также образование желудочной слизи, гликопротеинов, бикарбоната и простагландинов, синтезируемых интактной слизистой оболочкой желудка. Таким образом, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов не только угнетают кислотообразование, но и усиливают защитные механизмы слизистой оболочки желуд-

ка. Этим они снижают риск возникновения острых язв и способствуют заживлению эрозий и прекращению кровотечения [11, 115].

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов с успехом используются для лечения ХГ с гиперсекрецией соляной кислоты, а так же ЯБЖ и ЯБДК. Они быстро устраняя болевой синдром, диспепсические нарушения и способствуя рубцеванию язвы в течение 4 недель у 77–92% больных. Систематический профилактический прием H_2-блокаторов сопровождается трехкратным уменьшением числа обострений ХГ и язвенной болезни [16, 23, 81].

Блокаторы гистаминовых рецепторов II-V поколения сравнительно хорошо переносятся больными. Частота побочных эффектов при их применении не превышает в среднем 1%. Наиболее часто побочные реакции возникают при использовании препарата I-поколения – циметидина. При его применении могу развиться изменения со стороны ЦНС (повышенная утомляемость, сонливость, парестезии, депрессии, галлюцинации, спутанность сознания), гинекомастия, импотенция, нейтропения, тромбоцитопения, нарушения функции печени, почек. Кроме того, при лечении цитомедином нельзя допускать резкой отмены препарата в связи с возможным развитием синдрома «рикошета» (рецидив язвенной болезни, гастродуоденальные кровотечения). Этот феномен связывают с гиперплазией гастринпродуцирующих клеток антрольного отдела желудка на фоне блокады H_2-гистаминовых рецепторов обкладочных клеток [10, 25, 84].

Прием блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов имеет противопоказания у взрослых: при гиперчувствительности к препаратам; при беременности; при кормлении грудью. Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов с осторожностью назначают детям до 12 лет, при почечной и/или печеночной недостаточности, циррозе печени с энцефалопатией в анамнезе. Следует добавить, что циметидин угнетает цитохром – *P*-450 ферментной системы в печени, повышая концентрацию в крови теофиллина, фенитоина, непрямых антикоагулянтов и других ЛС [34, 128].

Ранитидин в значительно меньшей степени влияет на эту ферментную систему, а препараты последних поколений – фамо-

тидин и низатидин, не оказывают на нее какого-либо действия. Наконец, лечение блокаторами H_2-гистаминовых рецепторов может маскировать симптомы, связанные с карциномой желудка. Поэтому перед началом лечения необходимо исключить наличие рака желудка. Следует также помнить, что при длительном лечении H_2-блокаторами у ослабленных больных возможно бактериальное поражение желудка. Создано комбинированное ЛС – ранитидина висмута цитрат, объединяющее антисекреторный эффект и антигеликобактерную активность. Широко применяется в альтернативной эрадикационной схеме лечения.

В 80-е гг. XX века блокаторы Н2-рецепторов гистаминастали терапией выбора в лечении ЯБЖ и ЯБ ДПК [16, 81]. Их внедрение в клиническую практику привело к сокращению сроков заживления язвы, сроков госпитализации, улучшило качество жизни тысяч больных ЯБ. Но в настоящее время лидирующее положение в лечении ХГД и других кислотозависимых заболеваний принадлежит ИПП. ИПП превосходят антагонистогв H_2-рецепторов гистамина по выраженности и продолжительности антисекреторного воздействия. Так, рубцевании язвы ДПК происходит у 80–95% за 4–6 недель применения ранитидина, и у 75% больных за 4 недели лечения ИПП [5, 72].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) – это класс высокоэффективных антисекреторных ЛС, которые вступают в необратимую конформационную связь с ферментом Н-К-АТФ-азой и блокируют выработку и выделение обкладочной клеткой водородных ионов. ИПП наиболее быстро. эффективно и достаточно продолжительно снижают кислотность желудочного содержимого [28, 63, 74].

ИПП наклеиваются в кислой среде секреторных канальцев, необходимой для трансформации этих ЛС в активную форму – тетрациклический сульфенамид. последний не способен проникать через мембраны париетальной клетки и взаимодействует только с определенными участками активированных молекул Н-К-АТФ-азы, встроенными в мембрану клетки. Образуя с ними прочные и необратимые связи, тетрациклический сульфенамид блокирует конформационные переходы фермента и полностью «выключает» его

из работы, то есть необратимо блокирует секрецию данной молекулой протонной помпы водородных ионов [38, 46, 126].

Возобновление секреции Н+ париетальной клеткой возможно лишь за счет вновь синтезированных молекул Н-К-АТФ-азы, свободных от связи с ИПП. Поскольку синтез новых молекул протонной помпы протекает достаточно медленно (в течение не менее 2–3 сут.), достигнутый антисекреторный эффект ИПП сохраняется сравнительно долго. Так, однократный прием 20 мг омепразола через 2–3 часа снижает продукцию HCl на 1/3, и этот эффект сохраняется на протяжении 2–3 суток. При продолжении лечения антисекреторный эффект постепенно нарастает и стабилизируется на 4 – 5-й день лечения.

ИПП на сегодняшний день являются самыми мощными антисекреторными препаратами. В высокой дозе они способны практически полностью подавить базальную секрецию HCl, причем этот эффект сохраняется в течении нескольких дней после отмены препаратов. в настоящее время представители этого класса антисекреторных препаратов широко используются в клинической практике для лечения кислотозависимых заболеваний желудка и ДПК [15, 37, 61].

В силу своей высокой эффективности ИПП считаются основными антисекреторными препаратами, которые рекомендуется использовать для лечения практически всех кислотозависимых заболеваний пищевода, желудка и ДПК. Они позволяют добиться оптимальной степени и продолжительности повышения pH желудочного содержимого, необходимого для скорейшего заживления эрозий и язв желудка и ДПК (pH>3,0 в течение 18 часов), рефлюкс-эзофагита (pH>4,0), пептической язвы пищевода, а также в составе комплексной эрадикационной терапии (pH>5,0). У больных ХГ ингибиторы протонной помпы назначают в первую очередь при неотрафическом антральном гастрите, ассоциированном с хеликобактерной инфекцией (гастрит типа В), при реактивном антральном гастрите, индуцированном длительным приемом НПВС. Особенно показан прием ИПП при эрозивных гастритах [4, 10].

Побочные эффекты при применении ИПП встречаются редко. Наиболее значимыми из них являются головная боль, головокружения, тошнота, диарея или запор. Крайне редко при длительном применении ИПП могут появляться абдоминальные боли, сухость во рту, метеоризм, кожная сыпь, депрессии.

Лечение ИПП противопоказано при гиперчувствительности к этим препаратам, при беременности (I триместр) и кормлении грудью. С осторожностью следует применять ИПП при печеночной недостаточности, беременности (II и III триместр) и у пациентов пожилого или детского возраста [125].

В связи с возможностью маскирования симптомов, обусловленных карциномой желудка, перед началом лечения ИПП необходимо провести эндоскопическое исследование.

Недавно проведенный сравнительный анализ клинической эффективности различных ИПП показал, что рабепразол (париет) обладает целым рядом преимуществ перед другими ЛС этой группы. Антисекреторный эффект рабепразола наступает быстрее, чем омепразола и других ИПП, даже при однократном приеме препарата. Соответственно быстрее купируются боли и симптомы желудочной диспепсии. Например, через 4 дня лечения больных ГЭРБ рабепразолом болевой синдром отсутствовал у 92% больных, получавших рабепразол, и только у 83% пациентов лечившихся омепразолом (p<0,05) [26, 76].

Рабепразол отличается от других ИПП более сбалансированным метаболизмом что исключает возможность неблагоприятного взаимодействия препарата с целым рядом других ЛС и обеспечивает более высокую безопасность рабепразола [16].

Однако эффективное лечение антисекреторными ЛС обострения ХГД не означает предотвращения обострений в дальнейшем. Для этого в 70–90-е гг. прошлого века была разработана тактика поддерживающей терапии блокаторами H_2-рецепторов или ИПП с использованием половинной дозы этих препаратов. На фоне такого применения рецидивы язвы ДПК возникают в 20–30% случаев, а без применения лечения – в 80%.

Сочетанное течение ХГД с нарушением моторики желудка и ДПК у детей (ДГР, ГЭРБ) наблюдается достаточно часто [129]. В таких случаях назначение антисекреторных средств необходимо сочетать с прокинетиками. Прием прокинетиков (мотилиум) повышает тонус НПС, усиливает перистальтику желудка, нормализует ритм сокращения ДПК и восстанавливает координацию моторики желудка и ДПК. Это способствует более быстрому опорожнению желудка и снижению внутрижелудочного давления, что уменьшает риск ГЭРБ. Прокинетики наиболее показаны при сочетании ХГД с рефлюкс-эзофагитом, эрозивным гастритом, ЯБЖ и ДПК. Особенно удобна лингвальная форма мотилиума, при приеме которой положительный эффект наступает через 15 минут [15, 36, 58, 97].

Гастропротекторы при ХГД назначаются как в острый период, так и в период реконвалеценции. Это группа препаратов с различным механизмом действия. Они объединены одним свойством – оказывать защитное действие на слизистую желудка и ДПК [116]. К гастропротекторам традиционно относятся обволакивающие и вяжущие ЛС, отдельные алюминий содержащие антациды, простагландины и их синтетические аналоги. Большинство таких препаратов обладают антацидными свойствами и снижают также уровень базальной и стимулированной кислотности желудочного сока и пепсина [21, 96, 109].

Они образуют защитную пленку из тонкого гелеобразного вещества на поврежденных участках слизистой оболочки желудка и ДПК вследствие денатурации белка слизи и соединения его с некротизированными массами при ЯБЖ и ЯБДПК. Защитная пленка препятствует агрессивному воздействию соляной кислоты и пепсина на поврежденную слизистую и способствует быстрому заживлению воспаления, эрозий и язв [110]. Такими свойствами обладают препараты висмута (де-нол) и алюминия (сукральфат и алюминия гидроксид). Де-нол дополнительно стимулирует синтез простогландинов (PGE_2), увеличивает образование слизи и бикарбоната, способствует накоплению эпидермального фактора роста в зоне дефекта и заживлению язв и эрозий. Де-ногл оказывает бак-

бактерицидное действие HP, чем обязан включению его в схемы эрадикации [18, 37].

Обращает внимание то, что ни в классификации, ни в стандартах лечения ХГД, ни в предлагаемых схемах лечения нет данных об особенностях течения экодетерминированного HP-негативного ХГД у детей, проживающих в условиях повышенного промышленного загрязнения и принципах его лечения. Назревшая проблема особенностей течения и принципов лечения экологически обусловленной хронической гастродуоденальной патологии у детей требует продолжения проведения глубоких научных исследований.

Основные направления терапевтического воздействия, рекомендуемые при экомодифицированном гастродуодените обусловлены ведущими патогенетически значимыми клинико-лабораторными и морфофункциональными синдромами.

Как было показано ранее, нами установлено, что клинико-анамнестическая картина хронического гастродуоденита у больных, проживающих в экологически неблагоприятных условиях не соответствует классическим традиционном представлениям о течении гастродуоденальной патологии у детей. Снижается выраженность гастроэнтерологической симптоматики (болевой и диспепсический синдромы), отсутствуют характерные этиологические факторы (например, инфекционный, наследственный, психосоматический), не выявляются специфические объективные симптомы поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

На первый план выходят признаки эндогенной интоксикации (сухость кожи и утомляемость), вегетативных дисфункций (зябкость, головокружения, головные боли в височной области головы), поражения сердечно-сосудистой системы (покалывающие боли в области сердца, приглушенность сердечных тонов, систолический шум на верхушке), иммунологических расстройств (уплотнение и увеличение лимфатических узлов, сенсибилизация организма без четкой идентификации причинного фактора). Большую роль в возникновении гастродуоденальной патологии на территориях эколо-

гического риска играют средовые факторы (территория проживания, режим питания, труда, отдыха).

У больных с экодетерминированным течением хронического гастродуоденита отмечается значительная активизация воспалительных реакций как в слизистой оболочке желудка (повышение содержания С-реактивного протеина в желудочном соке и секреторного IgA в желудочном соке и слюне), так и в организме в целом.

Наблюдаются признаки хронизации иммнновоспалительного процесса (увеличение содержания острофазовых белков в крови – концентрации С-реактивного протеина, карцино-эмбрионального антигена и антистрептолизина О); дестабилизации антиоксидантной защиты организма (разнонаправленные изменения АОА плазмы крови) в ответ на повышенное образование недоокисленных продуктов процесса пероксидации (повышение МДА в желудочном соке).

Формируются синдромы цитолиза и холестаза (увеличение активности АСАТ, креатинкиназы, щелочной фосфатазы). Развиваются гипокоагуляционные процессы (удлинение начала времени свертывания крови) на фоне нарушения эритропоэза с появлением молодых и патологических клеточных форм (увеличение числа плазматических клеток, ретикулоцитов и эритроцитов разной величины). Угнетаются системы неспецифической защиты организма (снижение фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса).

Хронический гастродуоденит на техногенно нагруженных территориях, как правило, протекает на фоне нарушений белково-минерального обмена (увеличение мочевины, креатинина, снижение кальций-креатининового коэффициента) и высокого уровня сенсибилизации организма (повышение эозинофильно-лимфоцитарного индекса, относительной эозинофилии, общего IgE).

Для больных с экодетерминированным течением ХГД свойственна выраженная недостаточность нейтрализующей функции антрального отдела.

Дополнительным повреждающим фактором, влияющим на формирование хронического гастродуоденита, является действие контаминант (органических соединений и тяжелых металлов). При

этом повышение концентрации ксенобиотиков в крови инициирует деструктивные поражения ДПК и лимфонодулярную гиперплазию желудочной и дуоденальной слизистой. Так например, увеличение марганца в крови статистически достоверно взаимосвязано (p<0,05) с частотой обнаружения лимфонодулярной гиперплазии слизистой оболочки желудка, свинца и хрома – с распространенностью эрозивных процессов в гастродуоденальной области, и если уровень свинца сочетается с проявлениями эрозивного гастрита p=0,07), то хром – с деструктивными процессами слизистой оболочки желудка (p=0,012) и луковицы двенадцатиперстной кишки (p=0,0001).

Уровень меди в крови влияет на частоту встречаемости рефлюкс гастрита (p=0,05), а верификация антрум-гастрита сочетается с повышением в биосредах организма детей с ХГД ацетальдегида (в моче и крови). Более распространенные поражения в желудке (фундального и антрального отделов) взаимосвязаны с концентрацией в крови ацетона (p=0,03), гиперсекреция слизи – формальдегида и толуола. Наличие мутной жидкости в организме объясняется гиперацидностью и инициируется увеличением в крови формальдегида (p=0,03).

Взаимосвязи между эндоскопически установленной недостаточностью привратника и зернистым гастритом отмечаются с концентрацией в крови толуола и этилбензола. Частота выявления поверхностного дуоденита зависет от уровня ацетона в крови. Кроме того, эрозивный процесс в ДПК у больных с гастродуоденальной патологией на территориях антропогенного риска наблюдается при изменении концентрации ацетона, бензола, формальдегида этилбензола в крови.

Несомненно, пути формирования экомодифицированного ХГД от химической контаминацией биосред к исходной деструктивной трансформации слизистой оболочки желудка и ДПК проходят через патобиохимические и патофизиологические процессы, инициируемые патологическим влиянием ксенобиотиков (рис. 6.1).

Рис. 6.1. Патогенетическая схема формирования экодетерминированной хронической гастродуоденальной патологии

Для ХГД, формирующегося в условиях высокого техногенного риска, презентирующими оказываются клинико-биохимические синдромы воспаления и эндогенной интоксикации, гепатобилиарных и иммунологических нарушений, а также лабораторные критерии поражения антиоксидантной защиты организма. Прерыв этих патогенетических звеньев, согласно канонам патофизиологии, является залогом успеха эффективного лечения экомодифицированного ХГД и определяет основную стратегическую линию оптимизии стандартных методов терапии.

Основные требования к препаратам, рекомендуемым к использованию в лечении экомодифицированного ХГД у детей – это безопасность, комплексность и специфичность.

Безопасность – препараты должны обладать минимальной токсичностью, разрешены к применению в детском возрасте.

Комплексность – одновременное сочетанное влияние препаратов на разные патогенетические звенья позволит избежать полипрогмазии.

Специфичность – препараты должны прерывать патологические патогенетические взаимосвязи, свойственные экомодифицированному течению ХГД.

На наш взгляд, препаратами, наиболее полно соответствуют этим требованиям энтеросгель, де-нол, фосфоглив, рибофлавин.

Энтеросгель – лекарственный препарат на основе органического кремния, предназначенный для выведения токсических веществ из организма, коррекции микробиоценоза, восстановления эпителия слизистых оболочек и других тканей организма. Отличается высокой биосовместимостью. Энтеросгель имеет прочную пористую глобулярную структуру (подобно губке) с определенным набором пор, размер которых позволяет связывать и выводить только токсические вещества в диапазоне молекулярных масс от 70 до 1000 а.е., таким образом это селективный сорбент. Полезные вещества препарат игнорирует: размер их молекул либо мал, как у кальция и других полезных солей, либо велик, как у белков и других сложных высокомолекулярных соединений. Сорбируются вещества средней молекулярной массы: токсические соединения, продукты распада белка, билирубин, холестерин, мочевина, креатинин, токсические продукты жизнедеятельности микрофлоры, повреждающие эпителий ЖКТ, продукты незавершенного метаболизма. Создает идеальные условия для восстановления слизистых оболочек. Не затрагивает микроэлементы и другие полезные вещества. В результате селективной адгезии энтеросгель разрушает патогенные микроорганизмы и выводит их частицы, содержащие эндо- и экзотоксины. Все эти свойства и обусловили высокую эффективность препарата при лечении заболеваний, связанных с кумуляцией токсинов в организме [2, 9, 24, 25, 35].

Де-нол – трехокись висмута в форме коллоидного субцитрата висмута. Оказывает гастропротективное действие. Известно свойство де-нола связываться с продуктами деградации белка на дне

язвы и создавать тем самым защитный слой, предотвращающий повреждение ткани, лишенной эпителия в участке образования язвы. Это позволяет избежать хронизации патологического процесса и обеспечивает своевременную эпителизацию язвенного дефекта. В кислой среде желудочно-кишечного тракта препарат образует на поверхности слизистой оболочки защитную пленку, которая способствует их репарации и предохраняет от воздействия желудочного сока. Де-Нол увеличивает синтез простагландина J2, стимулирующего образование слизи и секрецию бикарбоната. Кроме того, Де-Нол оказывает бактерицидное действие на Helicobacter pylori – микроорганизм, который в ряде случаев способствует возникновению хронического гастрита и рецидивированию язвенной болезни. Именно коллоидная форма де-нола позволяет ему эффективно пенетрировать в желудочную слизь, поэтому препарат легко проникает вглубь желудочных ямок и даже может попадать в эпителиоциты, что позволяет ему уничтожать бактерии, недосягаемые для других антибактериальных средств. Следует отметить, что кроме проявления антимикробного действия де-нол нормализует систему «эпидермальний фактор роста–рецептор», что обеспечивает улучшение регенерации слизистой оболочки. Висмута субцитрат не всасывается из желудочно-кишечного тракта. Показаниями к применению являются – язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки; обострение гастродуоленита у больных язвенной болезнью; гастрит, ассоциированный с Helicobacter pylori [9, 12, 24, 25, 34, 35].

Фосфоглив. Гепатопротектор с иммуномодулирующим и противовирусным действием, содержащий фосфолипиды растительного происхождения и натриевую соль глицирризиновой кислоты, получаемую из корня солодки. Фосфолипиды растительного происхождения на 80% состоят из фосфатидилхолина, который является основным структурным элементом клеточных и внутриклеточных мембран гепатоцитов. Фосфатидилхолин является основным структурным компонентом фосфолипидного слоя биологических мембран (клеточных и внутриклеточных). Действуя наподобие

«мембранного клея», восстанавливает структуру и функции поврежденных мембран гепатоцитов, благодаря чему предотвращает потерю клетками ферментов и др. активных веществ, нормализует белковый, липидный и жировой обмены, восстанавливает дезинтоксикационную функцию печени, подавляет формирование соединительной ткани в печени, снижает риск возникновения фиброза и цирроза печени. Натрия глицирризинат подавляет репродукцию вируса в печени и др. органах за счет стимулирующего действия на продукцию интерферона, повышения фагоцитоза, увеличения активности естественных киллеров и др. За счет детергентного действия улучшает эмульгирование фосфатидилхолина в кишечнике. Показания: острые и хронические вирусные гепатиты (A, B, C и D); дегенеративные заболевания печени (в т.ч. цирроз печени, жировой гепатоз, поражения при хронических заболеваниях сердца, легких, печени, а также туберкулезе и сахарном диабете); лекарственные и алкогольные поражения печени; острая и хроническая печеночная недостаточность, интоксикации, псориаз, атопический дерматит, диффузный нейродермит, экзема; бронхиальная астма [2].

Рибофлавин является биологически активным веществом, играющим важную роль в поддержании здоровья человека. Биологическая роль рибофлавина определяется вхождением его производных – коферментов – флавинмононуклеотида (FMN), флавинадениндинуклеотида (FAD) и флавинадениндинуклеотида в состав большого числа важнейших оксилительно-востановительных ферментов. Флавиновые ферменты принимают участие в окислении жирных, янтарной и других кислот; инактивируют и окисляют высокотоксичные альдегиды, расщепляют в организме чужеродные D-изомеры аминокислот, образующиеся в результате жизнедеятельности бактерий; участвуют в синтезе коферментных форм витамина B_6 и фолацина; поддерживают в восстановленном состоянии глутатион и гемоглобин. В ферментах коферменты функционируют как промежуточные переносчики электронов и протонов, отщепляемых от окисляемого субстрата. Рибофлавин участвует в

окислительно-восстановительных процессах и синтезе аденозинтри-фосфорной кислоты (АТФ) – главного переносчика энергии в клетке. АТФ оказывает сосудорасширяющее действие, обладает антиагрегационными свойствами. Этот витамин играет важную роль и в анаболических процессах, при которых белок участвует в ускоренном построении мышц. Витамин В2 (рибофлавин) влияет на рост и возобновление клеток, входит в состав ферментов, играющих существенную роль в реакциях окисления во всех тканях человека, а также регулирующих обмен углеводов, белков, жиров.

Рибофлавин (витамин В2) важен для нормального функционирования органа зрения, уменьшает утомляемость глаз. Рибофлавин участвует в построении зрительного пурпура, защищает сетчатку глаза от вредного действия ультрафиолетовых лучей и, вместе с витамином А, обеспечивает нормальное зрение – остроту восприятия цвета и света, а также темновую адаптацию. Рибофлавин положительно влияет на состояние нервной системы, способствует выбросу гормонов стресса, например, адреналина из коры надпочечников [38, 46].

Кроме фармакологических воздействий в терапевтических программах весьма важна роль и физических факторов лечения [63, 64, 84].

Наиболее соответствуют целям оптимизации терапии экомодифицированного по механизму физиотерапевтического воздействия ДМВ (дециметровая терапия) и ЦЭАН (транскраниальная электроаналгезия).

Дециметроволновая ДМВ терапия – лечебное применение электромагнитных волн дециметрового диапазона.

Лечебные эффекты: противовоспалительный, секреторный, сосудорасширяющий, иммуносупрессивный, катаболический.

Показания:

Подострые и хронические воспалительные заболевания внутренних органов (бронхит, холецистит, аднексит, простатит), язвенная болезнь желудка реноваскулярная гипертония, постинфарктный кардиосклероз (с 4 – недели заболевания), ревматизм с ак-

тивностью не выше II степени в сочетании с пороками клапанов сердца без нарушений ритма и недостаточностью кровообращения не выше I стадии, атеросклероз сосудов головного мозга, бронхиальная астма (аллергическая и инфекционно – аллергическая формы), ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз.

Противопоказания: острые воспалительные и гнойные заболевания, наличие инородных тел в зоне воздействия, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения II ФК, пароксизмальные нарушения сердечного ритма, язвенная болезнь желудка со стенозом привратника и опасностью кровотечения.

Методика: Аппарат «Ранет».

Цилиндрический электрод диаметром 100 мм. на область эпигастрия. Мощность 5–10–15 Вт. Время: 10–15 минут. Курс: 8–10 процедур.

Транскраниальная электроаналгезия (ЦЭАН) – лечебное воздействие импульсных токов на антиноцицептивную – эндогенную опиоидную – систему ствола головного мозга (задние, латеральные и некоторые передние ядра гипоталамуса, латеральная септальная область, цингулярный пучок, околоводопроводное серое вещество, дорсальный гиппокамп, габенулоинтерпедункулярный тракт и ядра шва).

Лечебные эффекты:

Анальгетический, сосудорасширяющий, репаративно-регенеративный, седативный, антиабстинентный.

Показания:

Болевые синдромы, связанные с поражением черепно-мозговых нервов (невралгия тройничного нерва, нейросенсорная тугоухость) и нарушением спинальной иннервации (спондилогенные корешковые и вегетативные боли), фантомные боли, нейроциркуляторная дистония всех форм, ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения I-II ФК, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, зудящие дерматозы, неврастения, утомление, анестезиологическое пособие при оперативном вмешательстве,

острый алкогольный абстинентный синдром, нервно-эмоциональное напряжение, нарушение сна, метеопатические реакции.

Противопоказания: острые боли висцерального происхождения (стенокардии, инфаркт миокарда, почечная колика, кратковременные оперативные вмешательства), закрытые травмы головного мозга, эпилепсия, диэнцефальный синдром, таламические боли, нарушение ритма сердца, повреждение кожи в местах наложения электродов.

Методика: Аппарат «Микро-Ленар».

Лобно-затылочная методика. Частота 700 Гц. Время: 10–15 минут. Курс 10 процедур.

Физиотерапия проводится в будние дни (за исключением дней проведения ФГДС, УЗИ, R – графии) согласно общим показаниям и противопоказаниям метода. Все дети подлежат осмотру врача физиотерапевта. Процедуры начинаются на второй день госпитализации.

Таким образом, патогенетически обоснованной является следующая **оптимизированная схема терапии** экомодифицированного ХГД:

- ♦ энтросгель – по 1 д.л. х 2 раза в день (с 1 по 10 день);
- ♦ де-нол – по 1 таб. х 2 раза в день (с 7 по 20 день);
- ♦ фосфоглив – по 1 капс. х 2 раза в день (с 7 по 20 день);
- ♦ рибофлавин – по 1,0 в/м № 10;
- ♦ ДМВ №10;
- ♦ ЦЭАН №10.

Глава 7.
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ И СТАНДАРТНОЙ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРОДУОДЕНИТОМ

7.1. Сравнительная характеристика клинической эффективности оптимизированной и стандартной схем лечения больных хроническим гастродуоденитом

Оптимизированная терапия апробирована в рандомизированных исследованиях. Клиническая эффективность ее оценена методом сравнения с традиционной схемой лечения, рекомендуемой в отраслевых медико-экономических стандартах.

Высокая комплаентность лечения соблюдалась за счет применения стационарных технологий. Оптимизированную программу лечения получали 115 детей с экомодифицированным ХГД в возрасте от 7 до 15 лет. Сравниваемая группа была репрезентативной, в комплекс лечения включали в основном препараты антацидного и метаболического действия. В обеих группах пациентам по показаниям назначались лекарственные средства, обладающие прокинетическим и антисекреторным действием.

Основная группа (оптимизированная схема лечения):
1. Энтросгель – по 1 д.л. х 2 раза в день (с 1 по 10 день)
2. Де-нол – по 1 таб. х 2 раза в день (с 7 по 20 день)
3. Фосфоглив – по 1 капс. х 2 раза в день (с 7 по 20 день)
4. Рибофлавин – по 1,0 в/м №10
5. ДМВ №10
6. ЦЭАН №10

Группа сравнения (стандартная терапия):
1. Алмагель – по 1 д.л. 3 раза в день (с 1 по 21 день)
2. Вит. B_6 по 1,0 в/м 1 раз в день №10 (с 1 дня)

Клиническая эффективность традиционно оценивалась по динамике жалоб, данных объективного врачебного осмотра, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования в течение 21 дня курации.

Для анализа изменений клинико-анамнестических параметров на фоне терапии в 2-х сравниваемых группах, все больные были подвергнуты анкетированию, а показатели врачебного осмотра заносились в специальную анкету наблюдения.

Каждый симптом или жалоба градуировались по степени выраженности по четырехбальной системе (0 – отсутствие, 1 – слабая, 2 – средняя, 3 – сильная). Общая презентативность каждого симптома в группе рассчитывалась по среднему значению баллов на каждый день курации, а об эффективности терапии можно было судить по интенсивности снижения среднего балла от первого до последнего дня лечения. Кроме того, были построены логистические модели, отражающие скорость купирования симптомов на фоне терапии. Эффективность лечения в этом случае оценивалась по максимальной скорости наступления эффекта (исчезновения анализируемых симптомов).

Репрезентативность групп представлена общей клинико-анамнестической характеристикой обследуемых больных. В основной группе больных ХГД мальчиков было 59 человек (48%), а девочек 65 (52%). Группа сравнения по половому составу была тождественна основной группе, мальчиков – 30 (41%), а девочек – 43 (59%). По возрастному составу обе группы больных также статистически не различались (табл. 7.1).

Подтверждена полиморбидность хронического гастродуоденита у детей, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. Каждый ребенок имел в среднем по 5,68 диагноза. Хроническому гастродуодениту сопутствовали болезни гепатобилиарной, эндокринной систем, опорно-двигательного аппарата, аллергопатология, нарушения со стороны ЦНС (табл. 7.2)

Таблица 7.1

Возрастной состав обследуемых больных хроническим гастродуоденитом

Возраст/	Группа	
	основная	сравнения
5–8 лет	7 чел. (6%)	6 чел. (8%)
9–12 лет	66 чел. (53%)	46 чел. (63%)
13–17 лет	51 чел. (41%)	21 чел. (29%)

Таблица 7.2

Сопутствующие заболевания у обследованных больных хроническим гастродуоденитом

Нозологии	Основная группа	Группа сравнения
Билиарная дисфункция	70%	77%
Вегетативная дистония	49%	52%
Неврозоподобный синдром	7%	11%
Бронхиальная астма	10%	10%
Респираторный аллергоз	4%	1%
Аллергический ринит	38%	19%
Атопический дерматит	26%	15%
Эндемический зоб	30%	45%
Ожирение	13%	12%
Сколиоз	18%	14%
Плоскостопие	5%	7%

Клиническая картина соответствовала семиотике экомодифицированного хронического гастродуоденита. Только около половины больных жаловались на боли в эпигастрии (45%) и около пупка (45%), ¼ – в правом подреберье (26%). Абдоминалгии в равной мере возникали после еды (54%) и на «голодный» желудок (48%), имели преимущественно ноющий характер (82%), сопровождались урчанием (52%) и вздутием (22%). Болевому синдрому сопутствовали разнообразные диспепсические расстройства: чаще тошнота (56%) и отрыжка (46%), сниженный аппетит (38%) и эпизоды рвоты

(34%), редко изжога (15%). Преобладали жалобы на астено-невротические синдром в виде «укачивания» в транспорте (30%) и головных болей (49%), у каждого 5 ребенка отмечались слабость (21%), головокружения (19%), непереносимости душных помещений (26%) и утомляемость (28%), несколько реже наблюдались потливость (12%), зябкость (11%), мелькания «мушек» перед глазами (7%). Часто дети жаловались на беспокойный и тревожный сон (25%), эмоциональную лабильность (28%). У каждого пятого-шестого ребенка с хроническим гастродуоденитом наблюдался аллергодерматологический синдром: высыпания на коже (17%), общая сухость кожи с признаками кератоза и лихенизации (12%).

Отягощающим этиологическим фактором являлся неблагоприятный перинатальный анамнез (токсикоз 1 и 2 половины беременности, анемия), наблюдаемый у 45% детей.

При экомодифицированном гастродуодените в отличие от традиционного течения менее значительным становится отягощенная наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта: хронический гастродуоденит (24%), язвенная болезнь (3%), хронический холецистит (19%), хронический панкреатит (15%).

Несомненно триггерными факторами способствующими формированию экомодифицированного хронического гастродуоденита является санитарно-гигиеническое неблагополучие среды обитания. Так к моменту рождения ребенка профессиональная вредность отмечалась у 11% родителей. Каждый четвертый родитель имел вредные привычки (курение, периодическое употребление алкоголя).

Дети нарушали режим труда и отдыха: выявлялись низкая двигательная активность (4%) и редкие прогулки (13%), частые занятия у компьютера (34%), длительный просмотр телевизионных передач (91%), ночной сон менее 8 часов (7%).

Большая часть обследуемых больных хроническим гастродуоденитом (73%) проживали в городских условиях с центральным водоснабжением (80%). Экологическую составляющую усугубляли проживание в центральных районах города (30%), плохие (менее 10 кв. м на человека) жилищные условия (14%), наличие крупных автомагистралей в 100 метрах от места проживания (29%), еже-

дневное пользование общественным транспортом (51%), расположение школы или ДДУ в промышленной зоне (68%), отдых во время каникул в городе (50%). Способствовали формированию хронического гастродуоденита на экологически неблагоприятных территориях редкое использование оздоровительных мероприятий, таких как: отдых в санаториях (13%), выезд на морское побережье (9%), либо в деревню (35%).

Общее состояние больных с хроническим гастродуоденитом при поступлении расценивалось, как удовлетворительное. Параметры физического развития у большинства больных с хроническим гастродуоденитом соответствовали мезосоматотипу (61%). Трофологические нарушения выявлены у 39% больных, в том числе ожирение (13%), дефицит массы тела (26%).

У 79% обследованных больных хроническим гастродуоденитом отмечались признаки эндогенной интоксикации в виде бледности кожных покровов (79%), параорбитальных теней (75%), сухости кожных покровов с преимущественной локализацией на руках (67%), фолликулярного кератоза (36%). В 11% случаев пальпировались увеличенные лимфатические узлы со склонностью к уплотнению консистенции, без утраты подвижности.

При объективном осмотре больных хроническим гастродуоденитом определялись признаки поражения желудочно-кишечного тракта в виде диффузной обложенности языка белым налетом (78%), болезненности в области эпигастрия (86%), в правом подреберье 65%), в параумбиликальной области (24%). У трети больных выявлено увеличение размеров печени. Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечались такие кардиальные симптомы, как приглушенность сердечных тонов (14%), систолический шум с локализацией на верхушке (36%).

Обращает на себя внимание высокая частота выявления поражения щитовидной железы, так визуальная идентификация ее определялась в 11% случаев, а пальпаторная в 75%.

Сравнительный анализ динамики общесоматического, клинико-лабораторного и морфофункционального статусов у больных, нахо-

дящихся на различных схемах терапии, позволил оценить клиническую эффективность оптимизированной программы лечения.

Так у детей, получающих оптимизированную терапию, наблюдается более выраженная положительная динамика со стороны клинической симптоматики. Значительно быстрее, чем в сравниваемой группе, у них исчезают жалобы на гипо- и анорексию (рис. 7.1), абдоминальные боли, диарею.

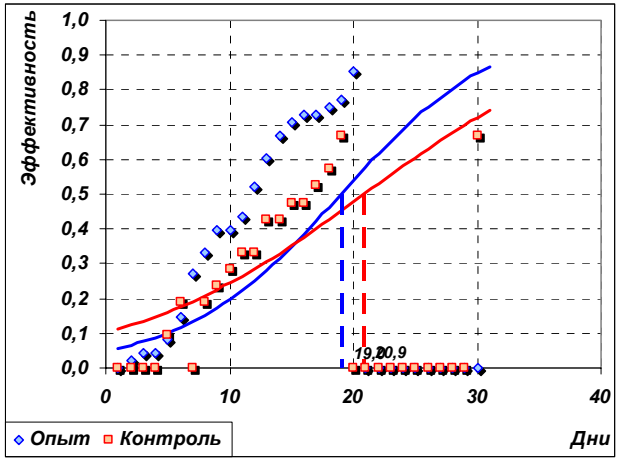


Рис. 7.1. Динамика гипо- и анорексии на фоне лечения у обследованных больных хроническим гастродуоденитом

Максимальный эффект по купированию разжиженного неустойчивого стула в основной группе наступает на 10,7 день курации, а в группе сравнения на 7 дней позже.

На фоне оптимизированной программы лечения отмечается более быстрое исчезновение выраженной бледности кожных покровов и параорбитальных теней. Последний симптом исчезает, соответственно, на 4 и 2,5 дней раньше, чем в группе сравнения (p<0,05).

А нивелирование обложенности языка, при исходной оценке данного симптома у больных ХГД в 3 и 2 балла достигается в среднем на 3 дня раньше. (рис. 7.2).

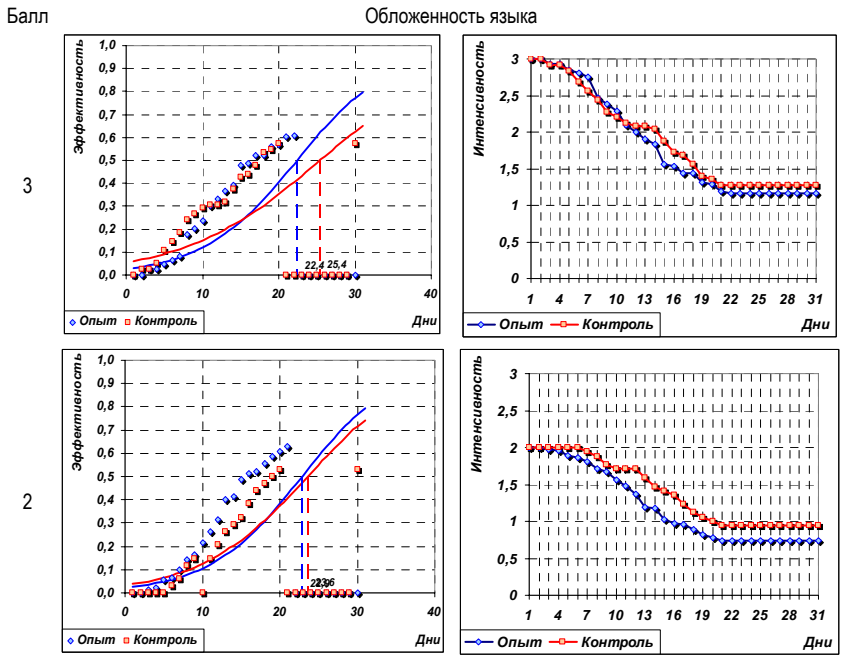


Рис. 7.2. Динамика параметров внешнего осмотра (обложенность языка) на фоне лечения у обследованных больных хроническим гастродуоденитом

Пальпаторная болезненность (исходно на 3 балла) в эпигастрии, правом подреберье и околопупочной области не определялась в среднем соответственно на 17, 12,9 и 11,3 дни курации, в отличие от детей группы сравнения, максимальный положительный эффект у которых достигнут соответственно на 19,9, 15,8 и 15,1 дни (рис. 7.3).

Кроме того, средний оценочный балл на 21 день наблюдения у больных опытной группы становится значительно ниже, чем у пациентов, получавших стандартную терапию (p<0,05).

При исходно умеренной пальпаторной болезненности живота максимально позитивное действие оптимизированной программы лечебных мероприятий регистрируется в отношении болезненности в эпигастрии и левом подреберье, а при слабой выраженности симптома – в левом подреберье.

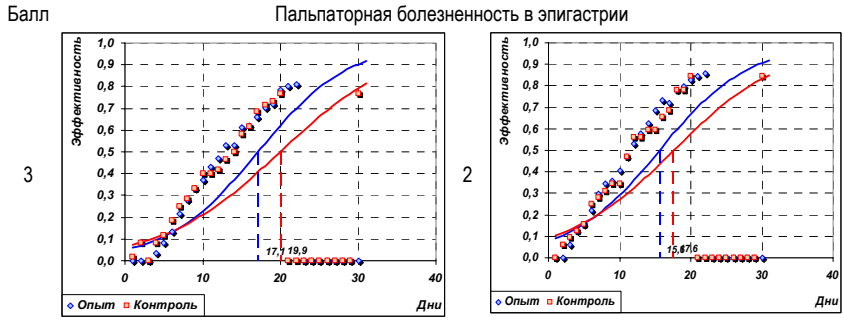


Рис. 7.3 Динамика параметров внешнего осмотра (пальпаторная болезненность в эпигастрии) на фоне лечения у обследованных больных хроническим гастродуоденитом

Несомненно, использование эссенциальных фосфолипидов в комплексной оптимизированной схеме является причиной более выраженного терапевтического эффекта в купировании положительных пузырных симптомов. Так в основной группе больных хроническим гастродуоденитом сроки исчезновения пузырных симптомов составили при исходных 3 баллах 12 день, при 2 баллах – 11 день, в группе сравнения, соответственно, 15 и 13 дни лечения. Кроме того, у пациентов с выраженными признаками холецистита на фоне оптимизированной программы лечения пузырные симптомы в конце курации не определялись ни у одного ребенка.

Оценка заключительного среднего балла некоторых клинико-анамнестических показателей на последний день наблюдения высветила ряд преимуществ патогенетически обоснованной оптимизированной программы терапии экомодифицированного гастродуоденита.

У детей с хроническим гастродуоденитом при значительной выраженности гастроэнтерологических расстройств оптимизированная программа лечения по сравнению с контролем продемонстрировала высокий терапевтический эффект по большинству анализируемых симптомов. Средний оценочный балл таких признаков хронического гастродуоденита, как тошнота, бледность, параорбитальные тени, обложенность языка, болезненная пальпация

в эпигастрии, правом подреберье, околопупочной области, положительные пузырные симптомы на последний день курации у них был значительно ниже, чем в группе сравнения (p<0,05). Стоит напомнить, что именно эти симптомы доминировали в клинической картине экомодифицированного гастродуоденита, в отличие от традиционного течения заболевания с характерными признаками ацидопептического синдрома.

У больных ХГД с умеренно выраженной симптоматикой выявлена более высокая терапевтическая эффективность оптимизированной программы лечения по купированию абдоминалгий, параорбитальных теней, обложенности языка и болезненной пальпации в эпигастрии и околопупочной области (p<0,05).

Анализ эффективности используемых терапевтических схем проводился также и по частоте встречаемости анализируемых симптомов и данных объективного осмотра на последний курационный день в основной группе больных ХГД и группе сравнения (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Частота встречаемости симптомов после лечения у обследуемых больных хроническим гастродуоденитом

Симптом	Основная группа	Группа сравнения	*p*
Плохой аппетит	28,6%	40,0%	<0,05
Боли в животе	7,4%	23,3%	<0,05
Изжога	12,5%	26,6%	<0,05
Отрыжка	5,5%	21,8%	<0,05
Бледность	43,8%	88,2%	<0,05
Параорбитальные тени	38,0%	81,5%	<0,05
Обложенность языка	23,8%	72,4%	<0,05
Болезненность в эпигастрии	28,6%	63,2%	<0,05
Болезненность в околопупочной области	6,3%	16,7%	<0,05
Урчание в околопупочной области	8,0%	33,3%	<0,05
Пузырные симптомы	0%	25,0%	<0,05

В конце курсового лечения у больных хроническим гастродуоденитом основной группы значительно реже, чем в группе сравнения, встречались такие симптомы, как гипорексия, боли в животе, изжога, отрыжка, бледность кожных покровов, параорбитальные тени, обло-

женность языка, болезненность в эпигастрии и околопупочной области, урчание по ходу кишечника, положительные пузырные симптомы. Все это подтверждает более значительную клиническую эффективность оптимизированной схемы терапии, по сравнению со стандартными подходами к лечению хронического гастродуоденита.

Позитивная динамика со стороны клинических симптомов была обусловлена определенными гомеостатическими сдвигами, наблюдаемыми на фоне патогенетически обоснованной терапии.

Таблица 7.4

Показатели гемограммы у больных хроническим гастродуоденитом в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа			Группа сравнения			pI
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения		
	M±m	*M±m*	*p* *	*M±m*	*M±m*	*p* *	
MCHC,пг	387,260±7,693	386,657±03,766	0,248	368,779±1,730	355,729±3,548	0,020	0,852
MPV,мкм³	8,290±0,144*	8,373±0,152	0,436	8,415±0,326*	8,247±0,360*	0,493	0,524
PDWc,мкм	38,673±1,224*	38,758±1,364	0,927	41,671±1,672*	38,482±1,803*	0,011	0,808
RDWc,мкм	12,718±0,214	12,529±0,206	0,207	13,088±0,098	12,998±0,077	0,600	0,117
Абсолютное число эозинофилов,%	217,823±33,902	232,567±45,724	0,608	275,279±65,315	255.190±63,518	0,661	0,565
Время свертываемости по Сухареву конец, мин	4,210±0,141	4,086±0,127	0,197	4,169±0,078	3,887±0,048	0,015	0,144
Время свертываемости по Сухареву начало, мин	3,455±0,134*	3,364±0,117	0,311	3,343±0,075*	3,187±0,052*	0,181	0,047
Длительность кровотечения по Дуке, мин	1,474±0,076*	1,584±0,060	0,067	1,472±0,087*	1,420±0,173*	0,370	0,448
Лейкоциты,%	6,565±0,322	6,468±0,337	0,683	7,139±0,485	6,977±0,417	0,615	0,150
Лимфоциты, %	43,476±1,565	42,447±1,559	0,357	42,662±0,321	44,813±1,763	0,047	0,141
Сегментоядерные нейтрофилы, %	47,262±1,603	47,971±1,508	0,524	47,759±0,347	45,690±1,824	0,047	0,167

Примечания: 1 pI – достоверность различий между группами до лечения
2 *p* * – достоверность различий показателей до и после лечения
3 * – достоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

Так, если в основной группе больных лечение не проводило к изменению гематологических констант, то использование стандартных методов терапии сопровождалось снижением концентрации гемоглобина (МСНС 368,78±1,73 пг и 355,73±3,23 пг, p<0,02) в эритроцитах, уменьшением размеров тромбоцитов (PDWc 41,67±1,67 мкм и 38,48±1,80 мкм, p<0,011; до и после лечения, соответственно), что привело к укорочению времени свертываемости крови (по Сухареву конец 4,16±0,17мин. и 3,88±0,14 мин., p<0,015).

Кроме того у них усилился лимфоцитоз (42,66% и 44,81%, соответственно, p<0,047), а доля сегментоядерных нейтрофилов уменьшилась (47,75% и 45,69%, соответственно, p<0,047).

Более чувствительными к терапевтическому воздействию оказались биохимические показателями гомеостаза (табл. 7.5).

Изменились гепатобилиарные показатели, независимо от типа применяемой терапии. Однако на фоне оптимизированной схемы у больных ХГД наблюдалось снижение (11,16±1,75 мкмоль/дм³ и 7,85±0,88 мкмоль/ дм³; соответственно, p<0,001) и нормализация (87,8% и 95,2% больных с референтным уровнем до и после лечения) концентрации как общего, так и прямого билирубина (токсической фракции) (89,6 и 98,1% с нормальным уровнем, при динамике показателей от 3,02±0,44 мкмоль/дм³ до 2,35±0,25 мкмоль/дм³; соответственно p<0,008). А использование стандартной схемы терапии привело к снижению (10,97±1,69 мкмоль/ дм³ и 8,88±1,26 мкмоль/дм³; соответственно, p<0,049) и нормализации уровня только общего билирубина (87,8% и 95,2% больных с референтным уровнем). Кроме того у них увеличился процента больных с гипогликемией (9,5% и 21,9%, p<0,021) и снижения в пределах референтных значений концентрации сывороточного железа с 19,89±1,24 мкмоль/дм³ до 17,24±1,13 мкмоль/дм³, p<0,002 за счет снижения доли детей с показателями, превышающими норму (10,8% и 0%). Параллельно с изменениями пигментного и углеводного отмечалась динамика и со стороны липидного обмена. Статистически достоверно снизилось содержание неатерогенной, полезной фракции ЛПВП (1,41±0,09 мкмоль/дм³ и 1,20±0,09 мкмоль/дм³, p<0,002).

В основной группе обследованных больных после лечения поддерживалось гомеостатическое постоянство уровня глюкозы и сывороточного железа, а концентрация последнего была статистически достоверно выше после лечения, чем в контрольной группе (19,07±1,00 мкмоль/ дм³ и 17,24±1,13 мкмоль/ дм³, p<0,016).

Выявлено дифференцированное влияние сравниваемых схем на показатели печеночных функций.

Таблица 7.5

Динамика показателей биохимического анализа крови у больных хроническим гастродуоденитом до и после лечения в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа			Группа сравнения			pI
	до	после		до	после		
	M±m	*M±m*	*p* *	*M±m*	*M±m*	*p* *	
АЛАТ,Е/дм³	16,484±1,979	20,176±1,785	0,073	19,311±0,513	21,570±1,068	0,048	0,425
АСАТ,Е/дм³	30,175±1,415	30,695±1999	0,673	33,905±2,486	34,219±2,060	0,846	0,015
Билирубин общий,мкмоль/ дм³	11,116±1,751	7,852±0,881	0,001	10,969±1,694	8,876±1,255	0,049	0,184
Билирубин прямой,мкмоль/ дм³	3,018±0,437	2,346±0,250	0,008	2,929±0,512	2,541±0,485	0,274	0,478
Глюкоза,ммоль/ дм³	4,577±0,070	4,586±0,076	0,861	4,693±0,090	4,517±0,121	0,021	0,333
Железо,мкмоль/ дм³	19,592±0,810	19,074±1,001	0,426	19,849±1,240	17,235±1,134	0,002	0,016
Малоновый диальдегид плазмы, мкмоль/см³	2,842±0,126*	2,618±0,129	0,014	2,638±0,164*	2,612±0,179*	0,830	0,961
Холестерин ЛПВП,ммоль/ дм³	1,244±0,099	1,093±0,084	0,021	1,409±0,093	1,208±0,088	0,002	0,060
Холестерин общий,ммоль/ дм³	4,216±0,129	4,093±0,132	0,185	3,960±0,205	4,058±0,224	0,519	0,790
Щелочная фосфатаза,Е/дм³	441,276±37,48	415,660±44,334	0,382	480,845±46,637	504,883±48,397	0,476	0,007

Примечания: 1 pI – достоверность различий между группами
2 *p* * – достоверность различий показателей до и после лечения
3 * – достоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

Применение стандартных подходов в терапии у больных хроническим гастродуоденитом привело к статистически достоверному увеличению активности АЛАТ (19,31±0,51 Ед/дм³ и 21,57±1,068 Ед/дм³, $p<0,05$). Кроме того активность АСАТ и щелочной фосфатазы к концу курации превышали аналогичные показатели в основной группе больных (34,22±2,06 Ед/дм³ и 30,69±1,99 Ед/дм³, $p<0,016$ и 504,88±48,39 Ед/дм³ и 415,66±44,33 Ед/дм³, $p<0,007$), что указывает на усиление у них признаков внутрипеченочного холестаза.

Выявлено нормализующее влияние оптимизированной схемы терапии на систему антиоксидантной защиты. У больных основной группы на фоне лечения зарегистрировано достоверное снижение концентрации МДА по сравнению с исходным уровнем (2,84±0,13 мкмоль/ дм³ и 2,61±0,13 мкмоль/ дм³; $p<0,014$).

Изменения биохимического гомеостаза на фоне лечении отражают степень терапевтического ответа организма и обусловлены целевым влиянием используемых препаратов на патогенетические звенья заболевания (фосфоглив – систему гепатобилиарных функций, рибофлавин – антиоксидантную защиту).

Снижение уровня железа и глюкозы в крови, усиление признаков цитолиза и внутрипеченочного холестаза у больных группы сравнения, возможно, является следствием усугубления патогенетических нарушений биохимического и метаболического обмена на фоне обычной стандартной терапии.

Анализируемые показатели биохимического гомеостаза мочи характеризуют состояние элиминационной функции почек (в том числе выведение метаболитов токсических веществ). Кроме того косвенно отражают особенности микроэлементного состава организма, обеспечивающегося всасывательной функцией двенадцатиперстной кишки (всасывание и метаболизм кальция и фосфора) (табл.7.6).

Оптимизированная схема терапии, по сравнению со стандартной, способствовала более усиленной, но не превышающей референтные значения, элиминации ДАЛК с мочой (0,013±0,001 мкмоль/дм³ и 0,010±0,001 мкмоль/дм³, $p<0,001$). что возможно связано с особенностями влияния используемых препаратов на метаболизм ксенобиотиков и обмен железа в организме.

Таблица 7.6

Динамика показателей биохимического анализа мочи до и после лечения у больных хроническим гастродуоденитом в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа			Группа сравнения			pI
	до	после	pp*	до	после	p p*	
	M±m	*M±m*		*M±m*	*M±m*		
Дельта-аминолевулиновая кислота	0,012±0,001	0,013±0,001	0,310	0,013±0,005	0,010±0,001	0,282	0,001
Кальций, ммоль/сут.	2,271±0,508	2,673±0,608	0,304	2,474±0,847	2,631±1,059	0,806	0,941
Кальций-креатининовый коэфициент	0,141±0,036*	0,197±0,039	0,038	0,195±0,068*	0,198±0,054*	0,948	0,967
Креатинин,ммоль/сут.	18,438±2,592	17,130±3,025	0,506	13,757±2,893	13,877±5,602	0,967	0,279
Фосфор,ммоль/сут.	15,809±1,582	18,571±1,946	0,493	15,548±1,800	16,769±1,451	0,784	0,012
Фосфор-креатининовый коэфициент	1,446±0,204*	1,824±0,244	0,098	1,221±0,399*	1,481±0,614*	0,452	0,301

Примечания: 1 pI – достоверность различий между группами
2 *p* * – достоверность различий показателей до и после лечения
3 * – достоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

Такие параметры биохимического анализа мочи, как ККК и ФКК отражают состояние фосфорно-кальциевого гомеостаза в организме. Низкие значения анализируемых показателей у больных ХГД обеих обследуемых групп по отношению к норме (исходно в опытной группе 0,14±0,04; в контрольной группе 0,19±0,06; соответственно, $p<0,002$) свидетельствуют о глубоких нарушениях фосфорно-кальциевого обмена.

Известно, что при снижении всасывания кальция в кишечнике или дефиците его в пище, организм длительно поддерживает нормальный уровень кальция в крови за счет запасов внутрикостного кальция. На этом этапе, снижение ККК не наблюдается. В условиях развития остеопении и остеопороза гомеостаз кальция и фосфора

не поддерживается и возникает сначала снижение ККК, а затем и гипокальциемия.

Использование оптимизированной схемы лечения привело к улучшению абсорбции кальция в кишечнике, о чем свидетельствовало достоверное увеличение ККК (0,14±0,03 и 0,20±0,03; p<0,038). При этом содержание фосфора в моче после лечения в основной группе больных увеличивалось до референтных значений, и статистически значимо превышало, аналогичный показатель в группе сравнения (28,57±5,95 мкмоль/ дм³ и 16,77±7,45 мкмоль/ дм³, p<0,012).

Таблица 7.7

Динамика показателей иммунологического и иммуноферментного анализов крови до и после лечения у больных хроническим гастродуоденитом в исследуемых группах

Показатели	Основная группа			Группа сравнения			pI
	до	после	p p^*	до	после	p p^*	
	M±m	*M±m*		*M±m*	*M±m*		
IgG, г/дм³	12,012±0,452*	11,71±0,43	0,334	11,846±0,490*	11,913±0,539*	0,854	0,553
IgM, г/дм³	1,477±0,062	1,403±0,067	0,109	1,376±0,070	1,403±0,077	0,603	0,989
IgA, г/дм³	1,864±0,091	1,896±0,100	0,637	1,804±0,115	1,837±0,131	0,702	0,478
Абсолютный фагоцитоз, 10/дм³	1,879±0,126	1,978±0,152	0,320	2,215±0,287	1,949±0,204	0,134	0,819
Процент фагоцитоза, %	51,972±1,650	53,808±1,971	0,158	52,743±2,038	50,635±2,897	0,237	0,073
Фагоцитарное число, у.е.	0,938±0,038	0,984±0,047	0,127	0,969±0,047	0,908±0,062	0,122	0,053
Фагоцитарный индекс, у.е.	1,795±0,029	1,814±0,039	0,430	1,822±0,039	1,781±0,045	0,177	0,273
IgE общ, МЕ/мл	146,002*±36,449	166,203*±43,560	0,481	166,047*±49,505	173,119*±57,823	0,853	0,849
s IgA, мкг/л	431,537±70,284	539,843±77,833	0,040	468,071±74,441	465,007±90,040	0,957	0,204
CEA, нг/мл	3,806±1,237	4,042±2,006	0,838	4,674*±1,645	20,250±16,594	0,291	0,279

Примечания: 1 pI – достоверность различий между группами
2 p * – достоверность различий показателей до и после лечения
3 * – остоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

Ни один из видов используемого лечения не привел к статистически значимым изменениям иммунологического статуса, за

исключением увеличения содержания секреторного иммуноглобулина А у детей, получавших патогенетически обоснованную оптимизированную терапию (табл. 7.7), по-видимому за счет более выраженного купирования местного воспалительного процесса. Действительно, в основной группе больных отмечалось статистически достоверное уменьшение содержания СРБ в желудочном соке в конце курационного периода (p<0,048) (табл. 7.8).

Таблица 7.8

Динамика биохимических параметров интрагастрального секрета на фоне лечения в основной и контрольной группах

Показатели	Основная группа			Группа сравнения			pI
	до	после	p p^*	до	после	p^*	
	M±m	*M±m*		*M±m*	*M±m*		
МДА, мкмоль/ см³	5,803±0,477	5,522±0,460	0,401	5,506±0,570	5,431±0,680	0,864	0,824
СРБ, у.е.	33,759±6,241	25,517±5,331	0,047	25,527±5,925	30,001±8,678	0,394	0,379
Мочевина	3,022±0,189	3,184±0,241	0,291	3,404±0,386	3,277±0,473	0,674	0,726

Примечания: 1 pI – достоверность различий между группами
2 p * – достоверность различий показателей до и после лечения
3 * – остоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

Контаминационная нагрузка биосред патогенетически обосновывает целесообразность использования сорбентных препаратов при экомодифицированном хроническом гастродуодените, в связи с чем обязательной составляющей оптимизированной схемы лечения является энтеросгель.

Проживание на территориях экологического неблагополучия повышает риск контаминации биосред. Дисфункции органов пищеварения, активно участвующих в обмене веществ, в том числе в процессах всасывания, метаболизма, обезвреживания и элиминации создает дополнительные условия для избыточной кумуляции ксенобиотиков техногенного происхождения в организме даже при умеренных внешнесредовых токсикантных нагрузках.

Анализируемые схемы лечения продемонстрировали неоднозначный элиминационный эффект. На фоне оптимизированной

схемы у больных хроническим гастродуоденитом нормализовалась концентрация таких промышленных токсикантов, как ацетон (в моче 0,05±0,017 мг/дм³, p<0,61 по отношению к фоновым значениям), бензол (в крови соответственно, 0,001±0,001 мг/дм³, p<0,102), магний (в моче 44,96±18,54 мг/дм³, p<0,51, в крови 32,16±4,29 мг/дм³, соответственно, p<0,13). Несомненно, позитивным эффектом оптимизированной схемы терапии явилась регрессия уровня марганца в крови в 1,5 раза (0,04±0,002 мг/дм³ и 0,03±0,003 мг/дм³, p<0,046), ацетона в моче почти в 2 раза относительно исходного уровня (0,12±0,003 мг/дм³ и 0,05±0,007 мг/дм³, p<0,05).

В группе сравнения сдвиги контаминантной нагрузки на фоне лечения были выражены в меньшей степени. У них отмечались статистически значимое снижение элиминации с мочой ацетальдегида (0,06±0,006 мг/дм³ и 0,04±0,005 мг/дм³, p<0,044) и меди (0,04±0,005 мг/дм³ и 0,03±0,005 мг/дм³, p<0,016), нормализовалась почечная экскреция цинка (0,47±0,13 мг/дм³, p<0,86).

Неблагоприятным результатом стандартной терапии стало увеличение концентрации цинка в крови (4,59±0,32 мг/дм³ и 5,37±0,62 мг/дм³, p<0,008 до и после лечения, p<0,007 по отношению к фоновым значениям), при этом доля больных с гиперцинкемией возросла с 50% до 61%.

Использование различных схем терапии у больных хроническим гастродуоденитом привело в конце курации к достоверно значимым различиям в содержании контаминант в биосредах организма.

В основной группе пациентов после лечения концентрация цинка (4,72±0,40 мг/дм³ и 5,37±0,62 мг/дм³, p<0,045) и метилового спирта (0,82±0,26 мг/дм³ и 1,39±0,59 мг/дм³, p<0,048) в крови, магния (44,96±18,54 мг/дм³ и 109,49±53,91 мг/дм³, p<0,027) и этилового (0,39±0,27 и 1,09±0,62, p<0,022) спиртов в моче была ниже, а меди в моче (0,05±0,005 мг/дм³ и 0,03±0,005 мг/дм³, p<0,0001) выше, чем в группе сравнения (табл. 7.9–7.11).

Таблица 7.9

Динамика содержания токсикантов и микроэлементов в крови на фоне лечения у больных хроническим гастродуоденитом в опытной и контрольной группах (мг/дм³)

Показатель	Основная группа			Группа сравнения			
	до	после	*p* *	до	после	*p* *	pI
	M±m	*M±m*		*M±m*	*M±m*		
Бензол	0,000±0,000	0,001±0,001	0,616	0,001±0,00	0,001±0,001	0,317	0,395
Магний	28,289±4,472	32,155±4,29	0,171	35,150±3,743	34,014±11,71	0,831	0,730
Марганец	0,041±0,002	0,034±0,003	0,046	0,043±0,006	0,032±0,006	0,013	0,182
Медь	0,797±0,043	0,743±0,045	0,124	0,771±0,066	0,811±0,090	0,460	0,087
Метиловый спирт	0,838±0,281	0,817±0,267	0,914	0,996±0,541	1,388±0,586	0,276	0,048
Цинк	4,757±0,384	4,715±0,403	0,875	4,597±0,318	5,366±0,623	0,008	0,045
Этиловый спирт	1,621±0,7107	1,185±0,327	0,260	3,023±2,6014	2,500±1,537	0,701	0,055

Таблица 7.10

Динамика содержания токсикантов и микроэлементов в моче на фоне лечения у больных хроническим гастродуоденитом в опытной и контрольной группах (мг/дм³)

Показатель	Основная группа			Группа сравнения			
	до	после	*p* *	до	после	*p* *	pI
	M±m	*M±m*		*M±m*	*M±m*		
Ацетальдегид	0,057±0,015	0,064+0,042	0,746	0,061±0,006	0,037±0,005	0,044	0,001
Ацетон	0,116±0,003	0,050±0,017	0,050	0,058±0,017	0,079±0,061	0,510	0,362
Магний	54,23±42,59	44,967±18,54	0,001	89,364±36,80	109,498±53,91	0,489	0,027
Медь	0,045±0,004	0,051±0,005	0,153	0,043±0,005	0,050±0,005	0,016	0,000
Фенол	0,384±0,115	0,315±0,076	0,306	0,311±0,153	0,244±0,059	0,225	0,126
Цинк	0,588±0,017	0,514±0,014	0,321	0,616±0,141	0,468±0,130	0,092	0,476
Этиловый спирт	0,591±0,392	0,395±0,171	0,407	2,015±0,927	1,098±0,625	0,319	0,022

Примечания: pI – достоверность различий между группами;
p – достоверность различий показателей до и после лечения;
3 * – достоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

Таблица 7.11

Динамика содержания контаминант в желудочном соке до и после лечения у больных хроническим гастродуоденитом в опытной и контрольной группах (мг/дм³)

Показатель	Основная группа			Группа сравнения			
	до	после	*p* *	до	после	*p* *	pI
	M±m	*M±m*		*M±m*	*M±m*		
Марганец	0,035±0,009	0,039±0,012	0,518	0,034±0,0086	0,029±0,012	0,450	0,186
Никель	0,153±0,014	0,211±0,037	0,004	0,165±0,0161	0,196±0,041	0,111	0,994
Цинк	0,494±0,147	0,562±0,218	0,560	0,511±0,0732	0,605±0,280	0,438	0,774
Формальдегид	0,091±0,020	0,048±0,021	0,004	0,093±0,0935	0,074±0,074	0,469	0,987
Ацетальдегид	0,108±0,018	0,054±0,015	0,0008	0,096±0,0163	0,077±0,024	0,170	0,706
Ацетон	0,013±0,004	0,012±0,011	0,803	0,012±0,0046	0,018±0,019	0,533	0,559
Бензол	0,0007±0,001	0,0007±0,001	0,973	0,0002±0,0002	0,001±0,002	0,430	0,803
Толуол	0,0006±0,0007	0,0000±0,0000	0,051	0,0004±0,0006	0,0005±0,001	0,827	0,549

Примечания: 1 pI – достоверность различий между группами
2 *p* * – достоверность различий показателей до и после лечения
3 * – достоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

В отличие от стандартной терапии оптимизированная схема лечения вызвала статистически достоверные изменения уровня ксенобиотиков в гастроинтестинальном секрете. В основной группе больных в конце курации снизился уровень толуола (0,0006±0,0007 мг/дм³ и 0,00+0,00 мг/дм³ $p<0,05$), уменьшилась концентрация формальдегида (0,09±0,02 мг/дм³ и 0,05±0,02 мг/дм³, $p<0,004$) и ацетальдегида (0,11±0,02 мг/дм³ и 0,05±0,02 мг/дм³, $p<0,0007$) в желудочном соке. Патогенетически значимым при хроническим гастродуоденитом, возможно, явилось усиление элиминации никеля с желудочным соком (0,15±0,02 мг/дм³ и 0,21±0,04 мг/дм³, $p<0,004$) на фоне некоторого снижения выведения его почками ($p>0,05$).

В группе сравнения статистически значимых различий содержания анализируемых контаминант в желудочном соке до и после использования стандартной лечебной схемы не выявлено ($p>0,05$).

Таким образом, элиминирующий эффект оптимизированной схемы терапии в основной группе больных хроническим гастродуоденитом был значительно выше, чем в группе сравнения. Как

видно из рисунков А1 и А2, контаминантный профиль после оптимизированной и стандартной терапии различался, особенно по таким токсикантам, как ацетальдегид, формальдегид, метиловый и этиловый спирт, толуол и этилбензол.

Кроме того, необходимо отметить, что соотношение уровня контаминант в биосредах больных хроническим гастродуоденитом группы сравнения после лечения не претерпело существенных изменений, в то время как, в основной группе использование оптимизированного курса терапии привело к модификации контаминантного профиля, особенно в отношении марганца, этилового спирта, формальдегида, ацетальдегида, ацетона, толуола и этилбензола.

7.2. Динамика морфо-функциональных показателей желудка и двенадцатиперстной кишки до и после лечения у больных хроническим гастродуоденитом основной и контрольной групп

Динамика показателей топографической интрагастральной pH-метрия также продемонстрировала высокую терапевтическую эффективность оптимизированной программы по отношению к снижению кислотной агрессии желудочного сока.

Как видно из табл. 7.12, в основной группе больных произошло статистически достоверное повышение интрагастральной pH во всех отделах желудка и нижней трети пищевода (p<0,0001–0,032), при этом в фундальном и кардиальном отделах зарегистрирована нормализация кислотности (p=0,690 и p=0,940, соответственно), а количество больных с референтными показателями pH в пищеводе увеличилось с 1,9% до 8,2%.

Уровень кислотности в кардии и антруме после проведенной оптимизированной схемы лечения достоверно превышал аналогичные показатели после курации в группе сравнения (2,21+0,20, 2,36+0,27 и 1,67+0,12, 1,84+0,30, p<0,011 и p<0,022, соответственно).

Таблица 7.12

Динамика параметров интрагастральной pH-метрии до и после лечения у больных хроническим гастродуоденитом основной и контрольной групп

Отдел	Основная группа		p	Группа сравнения		p	pI
	до	после		до	после		
	M±m	M±m		M±m	M±m		
Антральный	1,99*±0,21	2,36*±0,27	0,498	1,98*±0,27	1,84*±0,30	0,032	0,011
Фундальный	1,56*±0,14	1,95±0,22	0,004	1,50*±0,16	1,75*±0,24	0,082	0,236
Кардиальный	1,71*±0,13	2,21±0,20	0,0001	1,55*±0,15	1,67*±0,12	0,318	0,022
Пищевод	2,72*±0,15	3,06*±0,18	0,004	2,60*±0,18	2,98*±0,25	0,014	0,609

Примечания: 1 pI – достоверность различий между группами
2 *p* * – достоверность различий показателей до и после лечения
3 * – достоверно значимые различия по сравнению с референтными значениями

У детей с хроническим гастродуоденитом, находящихся на стандартной схеме терапии, несмотря на снижение агрессивных свойств желудочного сока в кардиальном отделе желудка и нижней трети пищевода, ни один из показателей интрагастральной pH-граммы после лечения не достиг нормальных значений.

Несомненно, у больных хроническим гастродуоденитом основной группы позитивные сдвиги в интрагастральной pH-грамме должны привести к более быстрому купированию воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и ДПК, верифицируемые по данным фиброгастродуоденоскопии.

Результатом использования оптимизированной схемы лечения у больных хроническим гастродуоденитом явилось полное исчезновение таких морфологических эндоскопических параметров гастродуоденальной патологии, как гиперемия и эрозии нижней трети пищевода, зияние кардии, отечность складок, гипотония желудка, эрозии антрума и луковицы двенадцатиперстной кишки ($p<0,05$). После терапии в основной группе снизились шансы обнаружить признаки воспалительной экссудации в желудке (мутная жидкость) с 8% до 2,4% (OR = 1,1), гиперемии в ФО желудка (53% и 26,8%, OR = 1,34), очаговой атрофии в двенадцатиперстной кишке (5% и 0%, OR = 2,66), дуоденита (53% и 46%, OR = 1,11), дуоде-

ностаза (7% и 4,9% OR = 1,1). У них увеличился шанс полной репарации слизистой оболочки желудка и ДПК, верифицированной по наличию гладкой и розовой поверхности, с 42% до 56,1% (OR = 1,34) в ФО и с 5% до 7,3% (OR = 1,33) в антруме.

Известно, что исходом активного воспаления в слизистой оболочке гастродуоденальной области является либо полное восстановление слизистой оболочки желудка, что случается лишь в 5–12% случаев, либо переход активного воспаления в очагово-атрофические изменения (78–82%). Традиционно, очаговая атрофия в антральном отделе желудка считается классическим эндоскопическим параметром хронического гастрита вне обострения. Следовательно, увеличение процента детей с хроническим гастродуоденитом основной группы с верифицированной очагово-атрофической трансформацией слизистой оболочки желудка после лечения с 3% до 12% можно считать одним из признаков стихания активного воспалительного процесса. Оптимизированная программа лечения увеличивает шанс этого исхода почти в 4 раза (OR = 3,77).

Позитивные влияния усовершенствованной терапевтической программы лечения на морфоструктурные изменения в желудке и двенадцатиперстной кишке отмечается при сравнительном анализе частоты встречаемости эндоскопических диагнозов (врачебных заключений) на момент поступлении и при выписке из стационара (табл. 7.13). Статистически достоверно снизилась частота выявления рефлюкс – эзофагита (p<0,04), тяжелых форм дуоденогастрального рефлюкса (p<0,05). Повысились шансы исчезновения и уменьшилась частота верификации рефлюкс гастрита (20% и 12,2, OR = 1,1), зернистого антрального гастрита (11% и 4,9%, OR = 1,1), зернистого дуоденита (5% и 2,4%, OR = 1,1), недостаточности кардии (7% и 0% OR = 1,1), привратника (7% и 2,4 OR = 1,1), эрозивного гастрита (4% и 0% OR = 1,04), дуоденита (5% и 0% OR = 1,1), рубцовой деформации двенадцатиперстной кишки (5% и 2,4% OR = 1,02).

Таблица 7.13

Динамика эндоскопических диагнозов после лечения у больных хроническим гастродуоденитом основной группы

Эндоскопические признаки	Частота встречаемости признака, %		OR =
	до	после	
Рефлюкс гастрит	20%	12,2%	0,62
Дуодено-гастральный рефлюкс, 2 степень	62%	14,8%	0,24
Зернистый гастрит	11%	4,9%	0,42
Зернистый дуоденит	5%	2,4%	0,52
Недостаточность привратника	7%	2,4%	0,35
Недостаточность кардии	7%	0,0%	0,00
Эрозивный гастрит	4%	0,0%	0,00
Эрозивный дуоденит	5%	0,0%	0,00
Рубцовая деформация 12-ти перстной кишки	5%	2,4%	0,52
Рефллюкс эзофагит	9%	0,0%	0,00

p – достоверность различий до и после лечения

Аналогично проведен анализ динамики эндоскопических диагностических признаков на фоне стандартной схемы терапии. Сразу следует отметить, что ни один из параметров фиброгастродуоденоскопии после лечения в группе сравнения статистически не изменился.

У больных хроническим гастродуоденитом группы сравнения после лечения отмечалось статистически незначимое снижение частоты встречаемости структурных изменений в пищеводе с 11% до 5,9% (OR = 1,1), наличия желчи с 49 до 29,4% (OR = 1,38) и мутной жидкости в желудке с 4% до 0% (OR = 1,1). У них уменьшилась вероятность верификации таких изменений, как гиперемия и зернистость в антруме (16% и 0%, OR = 1,18); нарушения структуры слизистой двенадцатиперстной кишки (73% и 47,1%,OR = 1,99); бульбит (49% и 29,4%, OR = 1,13); гиперплазия лимфоидных фолликулов в ДПК (9% и 5,9% OR = 1,13); дуоденостаз (9% и 0%, OR = 1,1).

Однако на этом положительном фоне у детей с хроническим гастродуоденитом группы сравнения обнаружено снижение частоты встречаемости неизмененной (розовой и гладкой) слизистой

фундального (44% и 29,4%, OR = 1,13) и антрального (13% и 5,9%, OR = 1,27) отделов желудка. При повторной ФГДС наблюдалось увеличение количества детей с признаками недостаточности кардии (7% и 11% OR = 1,76), гиперсекреции слизи (OR = 1,1), гипотонии желудка (более чем в 2 раза, OR = 2,65), гиперемии слизистой оболочки фундального отдела (47% и 52%, OR = 1,13), изолированных лимфонодулярных изменений (2% и 5,9%, OR = 1,13) и сочетанных с гиперемией (2 и 5,9%, OR = 2,65). Кроме того, у них повысилась частота встречаемости активного воспаления в слизистой оболочке антрального отдела в виде гиперемии и отека (51% и 64%, OR = 1,27), с трансформацией его у части больных в атрофию (0% и 5,9%, OR = 1,27) (табл. 7.14).

Таблица 7.14

Динамика эндоскопических диагнозов после лечения у больных хроническим гастродуоденитом группы сравнения

Эндоскопические признаки	Частота встречаемости признака (%)		OR
	до	после	
Поверхностный гастрит	58,0	64,7	1,12
Атрофический гастрит	0,0	5,9	1,12
Дуодено-гастральный рефлюкс, 2 степень	75,0	20,0	0,27
Очаговый атрофический антрум гастрит	4,0	5,9	1,22
Недостаточность привратника	4,0	5,9	1,22
Недостаточность кардии	7,0	11,8	1,76
Рубцовая деформация ДПК	4,0	5,9	1,32
Рефллюкс эзофагит	11,0	5,9	0,53
Очаговый антрум гастрит	4,0%	17,6	3,97

p – достоверность различий до и после лечения

Изменился перечень эндоскопических диагнозов. Использование традиционной стандартной программы терапии привело к более частой верификации при повторном ФГДС поверхностных распространенных гастритов (58% и 64,7%, OR = 1,12) с недостаточностью пилорического (4% и 5,9%, OR = 1,32) и кардиального

(7% и 11,8%, OR = 1,76) сфинктеров, а также рубцовых деформаций двенадцатиперстной кишки (4% и 5,9% OR = 1,32).

Как известно, «золотым стандартом» диагностики гастритов и дуоденитов является гистоморфологическое исследование биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а анализ динамики морфологических изменений гастродуоденальной слизистой наиболее полно и точно отражает терапевтическую эффективность анализируемых схем лечения.

В качестве морфогистологических критериев воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка (СОЖ) нами рассматривались такие признаки, как степень и состав инфильтрации (макрофагальная, полиморфно-клеточная, фибробластная) слизистой оболочки, отек, наличие лимфоидных фолликул, степень и глубина склеротических и атрофических процессов, десквамация эпителия, гиперсекреция слизи. В двенадцатиперстной кишке морфогистологический анализ дополняли оценкой состояния ворсинок слизистой оболочки ДПК (СОД) (укорочение, утолщение, полиморфность и др.), качества бокаловидных клеток, и структуры эпителия (наличие признаков мальабсорбции). Оптимизированная схема терапии вызвала достоверно значимое снижение степени выраженности инфильтрации в слизистой оболочке желудка (p<0,05) и двенадцатиперстной кишки (p<0,001) с перераспределением качественного клеточного состава. При повторном морфогистологическом исследовании не верифицировались фибробластные инфильтраты (22% и 0%) в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, при этом сохранялись лимфоцитарно-плазмоцитарные (100%)(p<0,001) и увеличились макрофагальные (0% и 14%) клеточные массы (табл. 7.15).

Таблица 7.15

Динамика морфогистологических признаков биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастродуоденитом основной группы

Морфологический признак	Наличие признака, %		OR
	до	после	
Инфильтрация СОЖ	74,0%	48,3%	0,65
Макрофагальная инфильтрация СОЖ	87,0%	72,4%	0,83
Выраженная степень инфильтрации СОЖ	19,0%	0,0%	0,00
Наличие лимфоидных фолликулов (ЛФ) СОЖ	35,0%	13,8%	0,40
ЛФ с фибробластной инфильтрацией	26,0%	10,3%	0,40
Отченость слизистой СОЖ	33,0%	13,8%	0,42
Наличие кровоизлияний СОЖ	15,0%	6,9%	0,45
Истончение ворсинок в слизистой ДПК	8,0%	0,0%	0,00
Утолщение ворсинок в слизистой ДПК	100,0%	85,7%	0,86
Укорочение ворсинок в слизистой ДПК	100,0%	85,7%	0,86
Выраженная степень инфильтрации в слизистой ДПК	20,0%	0,0%	0,86
Выраженный, зрелый склероз в слизистой ДПК	92,0%	71,4%	0,77
Нормальный эпителий в ДПК	15,0%	33,3%	2,17
Отечность слизистой в ДПК	92,0%	85,7%	0,93
Полнокровие сосудов в ДПК	8,0%	42,9%	5,57
Наличие атрофических изменений желез в слизистой ДПК	8,0%	0,0%	0,00
Фибробластная инфильтрация в слизистой ДПК	22,0%	0,0%	0,00

p – достоверность различий до и после лечения

Значительно снизились шансы обнаружения инфильтративных изменений в СОЖ (74,0% и 48,3%, OR = 1,98) с макрофагальной реакцией (87,0% и 72,4%, OR = 2,11) и с высокой степенью клеточных инфильтратов (19,0 и 0%, OR = 1,24). Почти в три раза реже встречались в слизистой оболочке желудка лимфоидные фолликулы (35,0% и 13,8%, OR = 1,32), особенно с фибробластным окружением (26% и 10,3%, OR = 1,21). Уменьшились отечность стромы (33,0% и 13,8%, OR = 1,28), кровоизлияния (15,0% и 6,9%, OR = 1,1), что привело к более редкому обнаружению после лечения сглаженности желудочных складок (57,0% и 48,3%, OR = 1,19). Данная динамика гистоморфологических изменений происходила на фоне улучшения микроциркуляции и полнокровия сосудов (4,0% и 6,9%, OR = 1,59), восстановления структуры ворсинок (OR = 1,1). Несомненно, позитивным эффектом воздействия оптимизирован-

ной схемы лечения на слизистую ДПК стало восстановление структуры поверхностного эпителия (15,0% и 33,0%, OR = 2,17), уменьшение отечности (92,0% и 85,7%, OR = 1,86), переход атрофических изменений (8,0% и 0%, OR = 1,86) в субатрофические (8,0% и 14,3%, OR = 1,86). Признаки зрелого распространенного склеропластического процесса уменьшились настолько (92,0% и 71,4%, OR = 3,71), насколько увеличилась частота обнаружения нежноволокнистого склероза (8,0% и 28,6%, OR = 3,71).

В отличие от основной группы больных ХГД в группе сравнения клиническая эффективность стандартной терапии в отношении купирования патоморфологических изменений слизистой оболочки желудка и ДПК была значительно ниже, чем в группе сравнения (табл. 7.16).

Таблица 7.16

Динамика морфогистологических признаков биоптатов слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у больных хроническим гастродуоденитом группы сравнения

Морфологический признак	Наличие признака, %		OR
	до	после	есть
Диффузный характер инфильтрации СОЖ	14,0	20,0	1,40
Отек стромы СОЖ	0,0	20,0	1,98
Макрофагальная инфильтрация СОЖ	88,0	100,0	1,14
Полиморфно-клеточная инфильтрация СОЖ	0,0	20,0	0,98
Выраженная степень инфильтрации СОЖ	17,0	25,0	1,50
ЛФ формирующиеся в СОЖ	0,0	10,0	1,10
Выраженный, зрелый склероз СОЖ	63,0	70,0	1,12
Полнокровие сосудов СОЖ	6,0	20,0	3,20
Наличие коллагеновых волокон СОЖ	13,0	20,0	1,50
Истончение складок СОЖ	13,0	20,0	1,50
Выраженная фибробластная инфильтрация СОЖ	13,0	20,0	1,60
Диффузная инфильтрация в ДПК	25,0	33,3	1,33
Утолщение ворсинок в слизистой ДПК	80,0	100,0	1,25
Укорочение ворсинок в слизистой ДПК	40,0	100,0	2,50
Инфильтрация в слизистой ДПК	40,0	66,7	1,67
Склероз в слизистой ДПК	80,0	100,0	1,25
Одиночные ЛФ в ДПК	20,0	33,3	1,67
Десквамация эпителия ДПК	0,0	33,3	1,12
Отек слизистой в ДПК	80,0	100,0	1,25

Примечание: *p* – достоверность различий до и после лечения

На фоне некоторых позитивных изменений, таких как снижение частоты встречаемости инфильтративных изменений (81,0% и 60,0%, OR = 2,13), гиперсекреции (31,0% и 20,0%, OR = 1,16) и десквамации эпителия (38,0% и 20,0%, OR = 1,28) в СОЖ, а также инфильтрации (40,0% и 33,3% OR = 1,11), гиперсекреции (20,0% и 0%, OR = 1,25), кровоизлияний (60,0% и 0%, OR = 2,5) в ДПК (20,0% и 0%, OR = 1,25), у них обнаружены негативные морфогистологические сдвиги, свидетельствующие о невысокой терапевтической эффективности стандартных методов терапии.

У детей, находящихся на стандартных методах терапии повысился шанс выявления диффузной инфильтрации СОЖ (14,0% и 20,0%, OR = 1,4) с макрофагальным (88,0% и 100,0%, OR = 1,14) и полиморфным клеточным составом (0% и 20,0% OR =, 1,14) и отеком стромы (0% и 20,0%, OR = 1,14). Усилилась тяжесть воспалительных изменений (17,0% и 25,0%, OR = 1,5), частота обнаружения густо расположенных клеточных масс возросла за счет уменьшения доли детей с умеренно выраженными инфильтративными изменениями (83,0% и 75,0%). Увеличилось количество детей с наличием формирующихся фолликулов (OR = 1,5) особенно с макрофагальной реакцией. Улучшение микроциркуляции с усилением сосудистого кровотока (6,0% и 20,0%, OR = 3,2), однако не предупредило у них трансформации нежноволокнистого склероза (25,0% и 10,0% OR = 1,2) в коллагеноз стромы (13,0% и 20,0%, OR = 1,5). Усугубление склеропластических процессов, возможно, произOR =ло из-за активации функции фибробластов (13,0% и 20,0%, OR = 1,6), что привело к истончению СОЖ (6,0% и 10,0%, OR = 1,6) и уплощению складок (13,0% и 20,0%, OR = 1,6).

В двенадцатиперстной кишке также как и в желудке усилилась степень клеточной инфильтрации (25,0% и 33,3%, OR = 1,33), увеличилась частота встречаемости патоморфологический изменений ворсинок слизистой двенадцатиперстной кишки, таких как утолщение (80,0% и 100,0%, OR = 1,11) и укорочение (40,0% и 100,0%, OR = 2,5) ворсин. Данные изменения протекали на фоне формирования эпителиальных нарушений (десквамация эпителия 33,0% OR = 1,67).

На фоне стихания воспалительного процесса в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки, как и в желудке, обнаружены признаки распространенного зрелого склероза (60,0% и 100,0%, OR = 1,67). Несомненно, длительно протекающий иммуновоспалительный процесс, торпидный к стандартной терапии, привел к формированию лимфоидных фолликулов в толще слизистой двенадцатиперстной кишки (20,0% и 33,3%, OR = 1,67), окруженных фибробластами, которые, как известно, инициируют склеропластические процессы.

Таким образом, патогенетические сдвиги гомеостаза на фоне использования препаратов, входящих в состав оптимизированной схемы терапии, обладающих элиминирующим, местным цитопротекторным, гепатотропным, антиоксидантным, иммуномодулирующим действием, в отличие от стандартных методов терапии реализовались в позитивных морфогистологических сдвигах в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки.

7.3. Динамика межсистемных патогенетических взаимосвязей показателей биохимического гомеостаза до и после лечения у обследуемых больных хроническим гастродуоденитом

Опираясь на вышеприведенный анализ вероятностных причинно-следственных взаимосвязей, позволивший установить, что патологический процесс у детей с экомодифицированным течением хроническим гастродуоденитом протекает с преимущественным развитием процессов воспаления и интоксикации на фоне сенсибилизации организма, формированием синдрома гепатобилиарных дисфункций, умеренно выраженного воспалительно-пролиферативного процесса в желудочно-кишечном тракте. Причиной и следствием выявленных нарушений является активация системы неспецифической защиты организма.

Оптимизированная схема терапии в соответствии с этими патогенетическими синдромами была направлена на разрыв патоге-

нетических патологических межсистемных взаимосвязей. В связи с этим сравнительный анализ терапевтической эффективности используемых схем лечения проводился путем оценки воздействия их на патогенетические клинико-лабораторные и клинико-химические корреляционные отношения.

Точками приложения исследуемых схем лечения считали патогенетические синдромы, свойственные экодетерминированному хроническому гастродуодениту, включающие определенные биохимические показатели.

Параметрами воспалительного процесса и эндотоксикоза в обеих группах больных хроническим гастродуоденитом являлись биохимические показатели гематокрита, напряженности обмена железа и эритропоэза, скорости оседания эритроцитов, количественного и качественного состава лейкоцитов, дельта-аминолевуленовой кислоты. О тяжести эндотоксикоза судили по степени гемостатических нарушений (состояние клеточно-тромбоцитарного и гуморального звеньев гемостаза), в частности риску возникновения признаков 1 стадии дессименированного внутрисосудистого свертывания. Характеристику воспалительного процесса дополняли оценкой неспецифической защиты организма и гуморального звена иммунитета.

Следствием хронического воспалительного процесса в организме больных хроническим гастродуоденитом и признаком биохимической дезадаптации считали нарушения в системе антиоксидантной защиты, о несостоятельности которой судили по повышению недоокисленных продуктов обмена веществ (малонового диальдегида). Воспалительный и интоксикационный синдромы сочетались с биохимическими признаками воспалительно-деструктивных процессов в слизистой оболочке желудка, оцениваемых по показателями СРБ, мочевины, МДА, секреторного иммуноглобулина А в желудочном соке.

Напомним, что экомодифицированному гастродуодениту сопутствовали гепатобилиарные нарушения, в виде цитолитического (АЛТ, АСТ), холестатического (щелочная фосфатаза, холестерин, билирубин), гепатоцеллюлярного синдромов (общий белок, альбу-

мин, мочевина, креатин), а также признаки мальабсорбции, верифицируемые по степени тяжести сдвигов фосфорно-кальциевого обмена (кальций-креатининовый и фосфорно-креатининовый коэффициенты). Воспалительно-деструктивные и дегенеративные процессы в организме, на фоне нарушенного кишечного высасывания, способствовали высокому уровню сенсибилизации, о которой судили по концентрации общего иммуноглобулина Е, абсолютному и относительному количеству эозинофилов и величине эозинофильно-лимфоцитарного индекса.

Каждый из патогенетических синдромов был представлен определенным количеством межсистемных взаимосвязей в основной группе и группе сравнения. Проведен анализ динамики этих взаимосвязей на фоне проводимой стандартной и оптимизированной схем лечения.

Установлено, что наибольшее количество корреляционных межсистемных взаимосвязей у больных хроническим гастродуоденитом до лечения сложилось с маркерами воспалительного и интоксикационного синдромов. Так гематокрит находился в прямой корреляционной связи с показателями эритропоэза (количество эритроцитов, гемоглобин, MCV, MCHC, RDWc, r=0,25–0,83, p<0,006–0,0001), размером тромбоцитов (PDWc, r=0,29, p<0,002), воспалением в слизистой оболочке желудка (СРБ r=0,21, p<0,046) и обратных корреляционных отношениях с показателями иммунновоспалительного процесса в организме (лимфоциты, СОЭ, r=–0,62 и –0,19, p<0,045 и 0,018). Маркеры эритропоэза (MCHC, MCV, RDWc, ретикулоциты, гемоглобин, концентрация сывороточного железа) состояли в статистически значимых корреляционных взаимосвязях с некоторыми параметрами гемостаза (длительность кровотечения и полиморфизм тромбоцитов, соответственно r=0,29 и r=0,5, p<0,003, p<0,0001), холестаза (щелочная фосфатаза, общий билирубин, АСАТ соответственно, r=0,21, r=0,24, r=–0,27 и p<0,022, p<0,007 и 0,003), иммунного воспаления и неспецифической защиты (СОЭ, СРБ и секреторный иммуноглобулин А желудочного сока, фагоцитарное число и процент фагоцитоза, соответ-

ственно, r=–0,31, r=0,28, r=0,75, –0,25, r=–0,27, p<0,001, p<0,005, p<0,008, p<0,005 и p<0,003).

В свою очередь параметры воспалительного синдрома, представленные филогенетическими физиологическими взаимосвязями (лимфоциты, сегментоядерные и палочкоядерные нейтрофилы, фагоцитоз) коррелировали с признаками нарушения гемостаза (полиморфизмом и размером тромбоцитов, тромбокритом, соответственно, r=0,23, p<0,012; r=0,23, p<0,013; r=0,2, p<0,034), уровнем сенсибилизации (лейкоциты – абсолютное количество эозинофилов r=0,26, p<0,003 и сегментоядерные нейтрофилы – количество эозинофилов r=–0,32, p<0,0001). Отмечено наличие разнонаправленных межсистемных взаимосвязей с показателями напряженного противоинфекционного иммунитета, патологических пролиферативных реакций, местных воспалительно-деструктивных процессов (антитела к ВЭБ, СЕА, СРБ желудочного сока r=0,46, p<0,002, r= –0,22, p<0,016, r= –0,21, p<0,031).

Показатель химического токсикоза и напряженного порфиринового обмена (дельта-аминолевуленовая кислота), кроме физиологической взаимосвязи с эритропоэзом (эритроциты, цветной показатель r= 0,19, p<0,041, r=–0,22 p<0,14), зависел от уровня кальция (r=–0,24, p<0,028) и фосфора в моче (r=0,35, p<0,017), и обратно коррелировал с параметрами липидного обмена (холестерин r=–0,28, p<0,002).

После курсового применения оптимизированной схемы лечения в основной группе пациентов отмечались качественные и количественные изменения спектра межсистемных корреляционных отношений, ответственных за синдромы воспаления и эндотоксикоза. В отличие от группы сравнения количество достоверно значимых корреляций уменьшилось на 4,6%, в то время как использование стандартной терапии ХГД привело к увеличению данного показателя на 13,2% (p<0,05).

В основной группе больных хроническим гастродуоденитом регрессия межсистемных корреляционных взаимосвязей воспалительно-интоксикационного синдрома и параметров биохимического гомеостаза произошла за счет значительного уменьшения зависи-

мых параллелей с показателями СОЭ (на 35,7%), лейкоцитоза (на 44,4%), сегментоядерных (на 22,2%) и палочкоядерных (на 60,0%) нейтрофилов, дельта-аминолевуленой кислоты (на 37,5%). Произошло формирование патогенетически оправданных отрицательных корреляционных отношений с СОЭ (r=–0,34, p<0,0001), процентом фагоцитоза (r=–0,24, p<0,017), фагоцитарным числом (r=–0,20, p<0,043), малоновым диальдегидом плазмы (r=–0,31, p<0,001), МДА желудочного сока (r=–0,27, p<0,019). Активация гемопоэза требует усиления всех видов обмена веществ и печеночных функций, в связи с чем образуются положительные корреляционные связи с уровнем альбумина (r=0,29 p<0,003), билирубина (r=0,23 p<0,003), активностью АСАТ (r=0,24 p<0,016).

В группе сравнения на фоне стандартных методов лечения отмечено повышение биохимических корреляций, указывающих на активацию гемопоэтических функций, однако без формирования патогенетически значимых отрицательных взаимосвязей с маркерами воспаления (СОЭ, лейкоцитоз, нейтрофилез и др.). Возрастание общего числа межсистемных взаимосвязей происходит за счет увеличения взаимозависимых влияний между маркерами воспаления, такими как СОЭ (прирост на 85,7%), общее количество палочкоядерных (на 88,9%) и сегментоядерных нейтрофилов (50,0%), уровня дельта-аминолевуленовой кислоты (на 66,7%).

Несомненно, хронический воспалительный процесс при хроническом гастродуодените является причиной и следствием дисфункции гуморального, клеточного звена иммунитета и факторов неспецифической защиты. У больных ХГД при поступлении в стационар выявлены положительные корреляционные отношения IgG с сегментоядерными нейтрофилами (r=0,18, p<0,043) и СОЭ (r=0,30, p<0,001), IgM с мочевой кислотой (r=0,22, p<0,014), кетоновыми телами (r=0,19 p<0,031), антителами к лямблиям (r=0,25, p<0,007) и IgA (r=0,20, p<0,022), отрицательные статистически значимые корреляционные связи IgG с показателями АОА (r=–0,20, p<0,03), количеством моноцитов (r=–0,20, p<0,027), IgM с уровнем мочевины (r=–0,20, p<0,029).

На фоне оптимизированной схемы лечения значительно снизилось число достоверных межсистемных корреляций с IgG (на 40,0%) и с IgM (на 60,0%). Однако общее количество причинно-следственных связей по гуморальному звену иммунитета в основной группе больных возросло на 10% за счет формирования биохимических параллелей с IgA, что свидетельствует о восстановлении эпителиальных функций с усилением компенсаторной реакции факторов местной иммунной защиты на повреждающие агенты. Наличие отрицательных корреляционных отношений свидетельствует нормализации секреторного гуморального иммунитета (IgA) на фоне лечения при улучшении печеночных функций (щелочная фосфатаза r=–0,22 p<0,026), гипосенсибилизации (эозинофилы r=–0,21, p<0,031), угасании воспалительного процесса в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта (IgA слюны r=–0,38, p<0,014).

У больных хроническим гастродуоденитом группы сравнения после использования стандартной терапии общее число обнаруженных причинно-следственных связей маркеров гуморального иммунитета с паттернами биохимического гомеостаза увеличилось на 44,4%, также в основном за счет корреляций с факторами секреторного гуморального иммунитета. Однако, в отличие от основной группы больных у них сформировались патогенетически и прогностически негативные межсистемные взаимосвязи IgA с количеством палочкоядерных нейтрофилов (r=–0,35, p<0,004).

В обеих группах больных хроническим гастродуоденитом на фоне лечения отмечалось увеличение взаимозависимых параметров неспецифической иммунологической защиты и биохимического гомеостаза, однако величина прироста в основной группе больных хроническим гастродуоденитом была значительно меньше, чем в сравниваемой группе (18,5% и 81,3%,соответственно). Инверсия связей в основной группе произошла не за счет интенсификации общей фагоцитирующей активности крови (количество корреляций по абсолютному фагоцитозу уменьшилось на 25%), а вследствие усиления качества, интенсивности и завершенности фагоцитоза (по фагоцитарному индексу в 7 раз). Новые отрицательные причинно-следственные связи сформировались с показателями сенси-

билизации организма (r=–0,21, p<0,030), пролиферации (СЕА r=–0,54, p<0,0001), положительные – с АОА (r=0,26, p<0,009) и СОЭ (r=0,40, p<0,0001), что соответствует основным канонам нормальной физиологии.

На фоне стандартной терапии увеличились взаимосвязи активности фагоцитоза (процент фагоцитоза – на 130%), числа фагоцитирующих клеток (в 6 раз) с маркерами печеночных функций (билирубин r=0,33, p<0,008), фосфорного обмена в организме (фосфорно-креатининовый коэффициент r=0,70, p<0,009).

Иммуновоспалительный процесс и эндотоксикоз, напряжение систем неспецифической иммунной защиты (фагоцитоз) запускает систему антиоксидантной системы организма, о несостоятельности которой свидетельствует увеличение уровня малонового диальдегида. У больных с экомодифицированным ХГД до лечения АОА находится в обратных корреляционных отношениях с уровнем IgG (r=–0,20, p<0,030) и СОЭ (r=–0,29, p<0,001), а концентрация МДА в плазме крови – с показателями фагоцитоза (фагоцитарное число r=–0,19, p<0,0038, абсолютный фагоцитоз r=–0,20, p<0,027, процент фагоцитоза r=–0,22, p<0,013), что свидетельствует о длительно протекающем воспалительном процессе в органимзе. После оптимизированной схемы у больных ХГД количество статистически значимых биохимических корреляций уменьшилось на 33,3% в основном за счет регрессии межсистемных взаимосвязей с АОА (на 55,6%). Следует отметить, что на фоне терапии полностью исчезли достоверно значимые корреляционные отношения показателя МДА и параметров неспецифической иммунной защитой.

В группе сравнения объем статистически значимых зависимостей увеличился на 28,6% по сравнению с исходными данными. Наблюдалось формирование новых корреляций АОА с маркерами гуморального (IgG, r=–0,30, p<0,017) и клеточного иммунитета (сегментоядерные нейтрофилы иммунитета r=0,26, p<0,045, фагоцитарный индекс r=0,26 p<0,045), МДА с признаками воспаления в слизистой оболочке желудка (уреазная активность r=–0,33, p<0,046) и содержанием IgG (r=0,28, p<0,03). Несомненно. данные тенденции

свидетельствует о недостаточной противовоспалительной эффективности стандартных методов лечения.

Увеличение концентрации недоокисленных продуктов обмена, токсинов в кровеносном русле приводит к повреждению эпителия сосудов, инициирующее микротромбооразование и патологические сдвиги в системе гемостаза. Используемые схемы терапии оказали на гемостатические показатели разнонаправленное действие.

Так в основной группе больных хроническим гастродуоденитом произошло некоторое увеличение числа статистически значимых корреляций (на 4,9%). При этом в конце курации образовались новые межфункциональные отрицательные зависимости количества тромбоцитов (РСТ) с маркерами гепатобилиарной системы (АЛАТ r=–0,23, p<0,019; общий билирубин r=–021, p<0,030), полиморфизма тромбоцитов (PDWc) с показателями неспецифического воспаления (СОЭ r=–0,26, p<0,008; СРБ r=–0,24, p<0,036, МДА r=–0,39, p<0,0001). Сформировались положительные корреляционные отношения между показателями морфологии тромбоцитов (MPV, PDWc) и системой антиоксидантной защиты (АОА r=0,27, p<0,006). Установлено влияние на гуморальное звено гемостаза белков пролиферации (СЕА r=0,46, p<0,024), показателей воспаления (СРБ ж.с. r=–0,25, p<0,034, МДА ж.с. r=–0,27, p<0,022, СОЭ r=0,27 p<0,008) и метаболитов контаминантной нагрузки (дельта-аминолевуленовая кислота r=–0,22, p<0,031).

Курсовое стандартное лечение хронического гастродуоденита привело к уменьшению объема (на 7,4%) и изменению структуры причинно-следственных взаимосвязей между паттернами гемостаза и биохимическими маркерами. Отмечено расширение зон влияния на клеточное звено кровесвертывающей системы факторов иммунной защиты (фагоцитарный индекс r=–0,32, p<0,015), показателей печеночных функций (общий холестерин r=–0,30, p<0,011, общий билирубин r=0,31 p<0,019), признаков воспаления (СОЭ r=–0,29, p<0,027). Образовались отрицательные взаимосвязи параметров гуморального звена гемостаза и билирубином (r=–0,30, p<0,021), щелочной фосфатазой (r=–0,33, p<0,009), уровнем палочкоядерных нейтрофилов (r=–0,26, p<0,045).

Доказано, что экодетерминированному гастродуодениту сопутствует повышенная сенсибилизации организма как к патологическим продуктам обмена веществ, так и к токсикантам биологического и химического происхождения. Патологические аллергоиммунологические реакции представлены большим количеством причинно-следственных связей (20) с параметрами неспецифической защиты, гемостаза и уровнем воспалительно-пролиферативных антигенов.

На фоне проводимой терапии у больных основной группы перечень корреляций между показателями сенсибилизации организма и биохимического гомеостаза увеличился на 25%. Оптимизированная схема лечения усилила и изменила направленность зависимостей с положительных на отрицательные с параметрами фагоцитоза (r=0,19 p<0,038, и r=–0,21 p<0,019).

В группе сравнения в конце курации количество корреляций не изменилось.

Как было показано ранее, хронический гастродуоденит у детей, проживающих на территории техногенного риска, протекает на фоне выраженных гепатобилиарных дисфункций, представленных полным спектром биохимических симптомов и синдромов (цитолиза, холестаза, гепатоцеллюлярной недостаточности). Действительно маркеры, свидетельствующие о нарушении печеночных функций, имеют большое число биохимических корреляций в основной и сравниваемой группах (51 и 53, соответственно).

У больных ХГД, находящихся на оптимизированной схеме лечения, которая включала гепатотропное лекарственное средство (фосфоглив), закономерно возрос объем этих взаимосвязей (на 32,1%) вследствие включения метаболитов фосфоглива в патогенетические звенья хронического гастродуоденита, которые связывают и закрепляют позитивные сдвиги биохимического гомеостаза с функциональными показателями гепатобилиарной системы. Увеличились биохимические статистически значимые параллели между АЛАТ, сдвигами в лейкоформуле (нейтрофилы r=0,22, p<0,032, моноциты r=0,21, p<0,023) и полиморфизмом тромбоцитов (r=0,20 p<0,048); между щелочной фосфатазой и уровнем IgA

(r=–0,22, p<0,026). Образовались отрицательные причинно-следственные связи дельтааминолевуленовой кислоты с холестерином ЛПВП (неатерогенной фракцией) (r=–0,24, p<0,036), и положительные – с мочевиной (r=0,33, p<0,001) и ЛПВП (атерогенной фракцией) (r=0,28, p<0,012). На фоне оптимизированной схемы лечения выявлено влияние альбуминов на снижение концентрации МДА плазмы (r=–0,20, p<0,041). Необходимо отметить, что оптимизированная программа терапии сохранила на прежнем уровне филогенетически созданные взаимосвязи между уровнем билирубина и показателями эритропоэза (гемоглобин, сывороточное железо, количество эритроцитов, MCHC, RDWc).

В группе сравнения объем взаимосвязанных биохимических параметров синдрома печеночных дисфункций увеличился на 12,3% в основном за счет иммунологической составляющей (щелочная фосфатаза и моноциты r=–0,29, p<0,021; нейтрофилы r=–0,42, p<0,001; лимфоциты r=0,48, p<0,0001; билирубин и моноциты r=0,29, p<0,022). Следовательно, патогенетически позитивное снижение щелочной фосфатазы потенциально значимо в отношении моноцитоза и/или нейтрофилеза).

Несомненно, основной задачей оптимизированной стандартной терапии хронического гастродуоденита являлось купирование воспалительных процессов в слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Бесспорно, что репаративное воздействие изучаемых препаратов на гастродуоденальную область, как зону развертывания драматических событий, является не только локальным сепаративным процессом, но и результатом влияния на весь спектр межсистемных функциональных взаимосвязей, подробно проанализированный выше.

Действительно, регрессия на 16% от исходного уровня взаимосвязей критериев биохимической верификации местного воспаления в желудке в основной группе больных ХГД свидетельствовала о высокой терапевтической эффективности оптимизированной схемы лечения. Наблюдаемые изменения произошли за счет снижения числа статистических корреляций CEA, СРБ, sIgA желудочного сока и слюны, уреазной активности гастроинтестинального секрета с по-

казателями фагоцитарной активности нейтрофилов и параметрами сенсибилизации. Значительный рост взаимозависимостей МДА желудочного сока с биохимическими маркерами обусловлен формированием метаболических механизмов, усиливающих противовоспалительный эффект терапии. Так были образованы отрицательные причинно-следственный отношения МДА с системой гемостаза (окончание времени свертывания по Сухареву r=–0,25, p<0,030, длительность кровотечения r=-0,27 p<0,022, PDWc r=–0,39, p<0,0001), гемопоэза (сывороточное железо r=–0,24 p<0,001, RDWc r=–0,27, p<0,019, прямой билирубин r=–0,33, p<0,003).

В сравниваемой группе больных хроническим гастродуоденитом, получавших только стандартные методы лечения, комплекс межсистемных взаимосвязей на фоне терапии увеличился на 44,4%. Увеличение и пролонгирование причинно-следственных отношений в посткурационном периоде между такими показателями, как СРБ и мочевина желудочного сока, МДА и мочевина плазмы, IgG, IgA, холестерин общий и его атерогенная фракция ЛПНП, палочкоядерные нейтрофилы, свидетельствует о сохраняющейся актуальности патогенетических звеньев воспалительного процесса.

Закономерно, что снижение активности воспалительного процесса в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта, должно привести к нивелированию признаков мальабсорбции, вследствие восстановления энтеральных эпителиальных функций. На более выраженный противовоспалительный эффект оптимизированной схемы терапии указывает регрессия межсистемных взаимосвязей показателей фосфорно-кальциевого обмена на 19,2%. Исчезли причинно-следственные связи дельта-аминолевуленовой кислоты, антиоксидантной активности плазмы, мочевины и общего билирубина с биохимическими параметрами, отражающие всасывание кальция и фосфора в кишечнике.

В то же время, в группе сравнения, отмечались противоположные изменения, выразившиеся в значительном увеличении числа статистически значимых корреляций на 86,7% в основном с расширением зоны влияния на показатели сенсибилизации организма, моноциты, лимфоциты, сегментоядерные нейтрофилы,

фагоцитарную функцию лейкоцитов, IgM, дельта-аминолевуленовую кислоту.

Таким образом, сравнительный анализ динамики межсистемных статистически значимых корреляционных взаимосвязей в биохимическом гомеостазе у больных хроническим гастродуоденитом основной и сравниваемой групп, показал более высокую клиническую эффективность препаратов, целенаправленно действующих на патологические патогенетические звенья экодетерминированного хронического гастродуоденита. Общий спектр достоверных корреляций на фоне оптимизированной схемы лечения увеличился только на 3,8%, в то время как в группе сравнения данный показатель возрос на 22,5%.

Наиболее чувствительными к оптимизированной схеме терапии оказались биохимические параметры неспецифического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, антиоксидантной системы, воспаления и эндотоксикоза, фосфорно-кальциевого обмена. На фоне стандартной схемы лечения хронического гастродуоденита снижение напряженности функционирования биохимических патогенетических механизмов отмечено только в системе гемостаза (табл. 7.17).

Таблица 7.17

Сравнительная характеристика клинико-лабораторной эффективности лечения у обследованных больных хроническим

Показатель	Группа	
	основная	сравнения
Критерии воспалительных процессов в желудке	–16,0%	+44,4%
Синдром печеночных дисфункций	+32,1%	+12,3%
Показатели воспаления и эндотоксикоза	–4,3%	+13,2%
Биохимические показатели АОА	–33,3%	+28,6%
Критерии сенсибилизации	+25,0%	0%
Показатели гемостаза	+4,9%	–7,4%
Показатели гуморального звена иммунной системы	+10,0%	+44,4%
Показатели неспецифической иммунной защиты	+18,5%	+81,3%
Показатели фосфорно-кальциевого обмена	–19,2%	+86,7%

7.4. Оценка динамики вероятностных связей параметров биохимических синдромов с показателями контаминантной нагрузки биосред после лечения у обследованных больных хроническим гастродуоденитом

В предыдущих главах нами был представлен спектр контаминант, обнаруженных в биосредах детей, страдающих хроническим гастродуоденитом, и отмечена динамика их содержания на фоне лечения в зависимости от интенсивности элиминационного эффекта выбранной схемы терапии. Закономерно предположить, что сложившиеся межсистемные взаимосвязи между показателями биохимического гомеостаза и их эволюция на фоне курсового лечения формируются под влиянием специфического патологического действия техногенных токсикантов.

Нами проведена оценка влияния контаминант на биохимические параметры, объединенные в патогенетические клинико-лабораторные синдромы. О терапевтической эффективности анализируемых схем судили по количеству прерванных патогенетических взаимосвязей между токсикантами и зависимыми от них показателями патологических клинико-биохимических паттернов. Влияние контаминантной нагрузки на параметры биохимического гомеостаза анализировали по общему количеству причинно-следственных связей, по спектру ксенобиотиков, участвующих в этих отношениях, и по корреляциям их гематогенных концентраций с биохимическими показателями.

Синдром воспаления и интоксикации в основной группе больных до лечения был зависим от кумуляции 18 видов химических веществ, 7 из них являлись тяжелыми металлами (магний, ацетон, бензол, никель, свинец, хром и цинк), остальные 11 – органическими соединениями, как экзогенного, так и эндогенного происхождения (бензол, п-, м-ксилолы, толуол, формальдегид ацетальдегид, ацетон, метиловый, этиловый спирты, пропионовый альдегид, фенол, этилбензол).

После лечения изменился количественный и качественный состав эндогенной токсикантной нагрузки. На фоне оптимизированной схемы терапии количество контаминант, участвующих в причинно-следственных взаимосвязях стало на 11,1% меньше, в основном за счет снижения числа органических соединений. Из перечня химических веществ, коррелирующих с биохимическими маркерами интоксикационного и воспалительного синдрома, исчезли бензол, метиловый спирт, п-,м-ксилолы, пропионовый альдегид, фенол. Следует отметить, что число корреляций между показателями интоксикационного и воспалительного синдрома и ксенобиотиками, содержащимися во всех исследуемых биосредах организма, снизилось на 15,7%.

В основной группе больных хроническим гастродуоденитом до лечения техногенные токсиканты действовали в основном на биохимические показатели эритропоэза, гемостаза, лейкоформулы и дельтааминолевуленовой кислоты. На фоне оптимизированной схемы лечения снизилось влияние контаминант преимущественно на такие параметры, как MCHC, RDWc, сывороточное железо, дельтааминолевуленовая кислота.

Общий объем взаимосвязей между содержанием техногенных токсикантов в крови и биохимическими показателями воспаления у больных основной группы снизился на 33,3%, против 14,3% в группе сравнения. У последних количество контаминант, влияющих на биохимические показатели воспалительно-интоксикационного синдрома и общее число химико-биохимических корреляций уменьшилось, соответственно, только на 7,1% и 11,5%. При этом их качественный реестр изменился за счет появления новых химических веществ во всех исследуемых биосредах, таких как фторид ион, хром, марганец и цинк.

Об отсутствии позитивного элиминирующего эффекта стандартной терапии свидетельствовало и увеличение количества корреляций химических веществ с дельтааминолевуленовой кислоты (в 4 раза).

Механизм воздействия многих токсических веществ техногенного происхождения на организм связан с угнетением ферментов

антиоксидантной защиты. У больных хроническим гастродуоденитом активность системы окисления продуктов обмена веществ и уровень малонового диальдегида исходно коррелировали с марганцем, хромом, бензолом, метиловым спиртом и формальдегидом.

Оптимизация стандартной терапии нивелировала влияние тяжелых металлов и метилового спирта на систему антиоксидантной защиты, но способствовала формированию причинно следственных взаимоотношений с продуктами метаболизма ксенобиотиков – пропионовым альдегидом, фенолом, этиловым спиртом.

В группе сравнения у больных хроническим гастродуоденитом на фоне стандартной терапии количество корреляций между токсикантами и показателями антиоксидантной системы увеличилось на 33,3%. Качественный состав контаминант до и после лечения изменился. Образовались новые взаимосвязи с п- и м-ксилолами, пропионовым альдегидом и формальдегидом.

Эндотелий кровеносного русла наиболее чувствительный к химическим и биологическим токсинам, как эндогенного, так и экзогенного происхождения. Физиологическим последствием эндотелиальных повреждений является последовательная активация сосудисто-тромбоцитарного и гуморального звеньев гемостаза. Этот процесс у больных хроническим гастродуоденитом, проживающих в экологически неблагоприятных условиях, оказался зависим от токсикантной нагрузки и реагировал на терапевтическое воздействие. В основной группе больных хроническим гастродуоденитом после лечения объем причинно-следственных взаимосвязей уменьшился на 45%, в то время как у детей с хроническим гастродуоденитом группы сравнения – только на 28,6%. У всех пациентов с хроническим гастродуоденитом после лечения реестр ксенобиотиков сократился на треть. Однако динамика качественного состава контаминант зависела от схемы используемой терапии. У больных хроническим гастродуоденитом на фоне оптимизированного лечения 37,5% контаминант перестали участвовать в образовании корреляционных связей и только 18,2% контаминант сформировали новые корреляции с параметрами гемостаза. В группе сравне-

ния после лечения аналогичные показатели составили, соответственно, 50,0% и 28,6%.

Как известно, хроническое влияние низкодозовой контаминантной нагрузки, приводит к нарушению первой линии защиты – дисбалансу иммунной системы. У больных хроническим гастродуоденитом, получавших оптимизированную схему терапии, отмечалось снижение общего количества достоверно значимых взаимосвязей количества ксенобиотиков во всех исследуемых биосредах и уровнем иммуноглобулинов (40%), в то время как у детей группы сравнения наблюдалось увеличение данного показателя на 37,5%.

Изменения в реестре ксенобиотиков у больных хроническим гастродуоденитом основной группы были более выраженными. У них на фоне лечения регистрировалось укорочение списка действующих контаминант на 33,3%, а у больных на стандартной терапии, наоборот, возрастание на 75,0%. Иммунологический профиль после лечения в обеих группах реагировал на ксенобиальную нагрузку диаметрально противоположно. На оптимизированной терапии исчезли статистически значимые корреляции контаминантов с IgG (–100%), на стандартной схеме аналогичные корреляции возросли на 300%.

Выраженные контрастные отличия выявлены также и при анализе корреляционных взаимосвязей структурных параметров иммунограммы с уровнем контаминант в крови (соответственно, –50% и + 250%).

Влияния ксенобиотиков на показатели неспецифической иммунной защиты организма и их динамика на фоне лечения в обеих группах были менее выраженными. Число химических веществ в крови, сформировавших причинно-следственные отношения с параметрами фагоцитарной системы крови, после оптимизированной терапии уменьшилось на 33,3%, а после стандартной терапии – на 25,0%.

Как правило, органом мишенью токсикантов, независимо от их происхождения, является гепатобилиарная система, выполняющая дезинтоксикационную, метаболизирующую и элиминирующую функции. В условиях экологического неблагополучия у больных хроническим гастродуоденитом наибольшее количество причинно-

следственных связей ксенобиотиков техногенного происхождения образовалось с биохимическими маркерами печеночных функций.

У больных хроническим гастродуоденитом основной группы общее число корреляций между биохимическими параметрами гепатобилиарных дисфункций и концентрацией контаминантов, обнаруживаемых во всех исследуемых биосредах организма, уменьшилось на 21,0%, против 6,0% в сравниваемой группе. Спектр ксенобиотиков сократился, соответственно, на 20,0% и 18,7%.

Следует отметить более значительную регрессию корреляций гематогенного содержания ксенобиотиков с биохимическими параметрами печеночных функций после оптимизированной терапии (на 50,0%), в отличие от прогрессии данного показателя на фоне стандартной схемы (на 12,5%). В обеих группах больных хроническим гастродуоденитом спектр контаминант, так или иначе влияющих на гепатобилиарную систему, состоял в основном из органических соединений (60,0% и 77,8%).

Основной задачей оптимизированной терапии хронического гастродуоденита являлось нивелирование воспалительных изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, а так же активация репаративных процессов. Несомненно, ксенобиотики могут оказывать как эндогенное (кровь), так и экзогенное (пища, желудочный сок, желчь) воздействие, а формирование патологических корреляционных взаимосвязей между показателями воспаления в желудочном секрете и уровнем контаминант являются одним из основных патогенетических звеньев экомодифицированного гастродуоденита.

Количество контаминант, участвующих в образовании статистически значимых корреляций с параметрами воспаления в гастродуоденальной слизистой (CEA, СРБ, AFP, мочевина, s-IgA слюны), в обеих группах после лечения возросло одинаково на 16,7%.

Однако необходимо отметить, только у больных группы сравнения отмечено появление статистически значимых взаимосвязей показателей воспалительной реакции гастродуоденальной слизистой оболочки и концентрацией этилбензола и пропаналя в желудочном соке, что может указывать на неблагоприятное течение заболевания в посткурационном периоде.

В основной группе, купировано большее корреляционных взаимосвязей между ксенобиотиками и уровнем СРБ (100,0%), sIgA (50,0%), чем в группе сравнения (СРБ – 66,7% sIgA – 25,0%). Кроме того, на фоне оптимизированной схемы терапии, образовалось меньше корреляций контаминантов с мочевиной желудочного сока (50,0%), чем у детей, находившихся только на стандартной схеме терапии (150%). Данные особенности динамики причинно-следственных связей, возможно, свидетельствует о снижении катаболического действия контаминантной нагрузки после лечения у детей основной группы.

Таблица 7.18

Динамика межсистемных взаимосвязей контаминантной нагрузки и морфогистологических параметров после лечения у обследованных больных хроническим гастродуоденитом

Клинико-лабораторные синдромы	Динамика количества корреляций			
	с контаминантной нагрузкой всех биосред		с гематогенным уровнем конаминант	
	основная группа	группа сравнения	основная группа	группа сравнения
Воспаление и интоксикация в организме	–17,0%	–11,5%	–33,3%	–14,3%
Система гемостаза	–45,0%	–28,6%	–30,0%	–75,0%
Система гуморального иммунитета	–40,0%	+37,5%	–50,0%	+200%
Синдром печеночных дисфункций	–21,0%	–6,0%	–50,0%	+12,5%

Таким образом, высокая терапевтическая эффективность по прерыванию патологических патогенетических звеньев экомодифицированного гастродуоденального заболевания достигнута при оптимизации традиционной стандартной программы, о чем свидетельствует выраженная регрессия количества корреляций между ксенобиотиками и биохимическими маркерами синдрома печеночных дисфункций, признаков нарушения гуморального звена иммунной системы и гемостаза, параметров воспаления и интоксикации в организме (табл. 7.18).

Глава 8.
ОБОСНОВАНИЕ СТАНДАРТА ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ДЕТЕЙ

8.1. Обоснование маркерных клинико-лабораторных тестов, отражающих стадии адаптации к возрастающим диапазонам концентраций контаминантов в биологических средах (свинца, марганца, хрома, никеля, бензола, метилового спирта, ацетальдегида, фенола, фторидов)

Использование методического приема оценки вероятности негативного изменения клинико-лабораторных тестов при возрастании концентрации контаминантов в биологических средах позволило рассчитать уровни контаминации маркеров экспозиции (свинец, марганец, никель, хром, фенол, фториды, бензол, метанол, ацетальдегид), при которых отсутствует вероятность отклонения диагностических лабораторных показателей от физиологической нормы. Полученные концентрации контаминантов в биосредах соответствуют приемлемому риску для здоровья (в дальнейшем – недействующие концентрации).

Для каждого из анализируемых контаминантов определены зоны по уровню концентрации в биосреде, характеризующие развитие адаптационных реакций организма в ответ на возрастание степени контаминации. С точки зрения теории течения адаптационных процессов алгоритм развития приспособительных реакций по отношению к нарастанию контаминации претерпевает ряд стадий, соответствующих одноименным зонам:

Эффективная адаптация
↓
Напряжение адаптации
↓
Истощение адаптации
↓
Срыв адаптации

Границами зон (стадий) послужили так называемые «пороговые» концентрации контаминантов по ряду маркерных клинико-лабораторных тестов, последовательность которых определялась величиной рассчитанных концентраций, создающих приемлемый риск для здоровья, с учетом вероятностной патогенетической цепочки развития интоксикации.

Кроме того, для оценки последовательности ответных реакций организма на контаминацию проведен анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами, соответствующих различным уровням контаминации. Особое значение придавалось уровням контаминации, формирующим патологические взаимосвязи, либо разрывающим гомеостатические физиологические связи.

Недействующая концентрация свинца в крови лимитируется содержанием в крови карцино-эмбрионального антигена (0,094 мг/дм^3), повышенный уровень которого, а так же повышение активности АСАТ характеризуют *зону напряжения адаптации.* Запуск формирующихся адаптационных процессов к нарастающей концентрации свинца с белково-синтетических реакций, а также состояний, связанных с цитолизом гепатоцитов указывает на их несовершенство и возможный риск развития приспособительных реакций по пути патологии на ранних этапах адаптации.

Стадия истощения адаптации, формирующаяся концентрациями свинца в 1,5–2,0 раза превышающими недействующий уровень, характеризуется иммунными нарушениями на уровне местного иммунитета (дефицит иммуноглобулина А).

Стадия срыва адаптации (на уровне свинца в крови >0,19 мг/дм^3) характеризуется присоединением синдромов, отражающих: нарушение процессов свободно-радикального окисления липидов (снижение антиоксидантной активности плазмы), более глубокие изменения гуморального иммунитета (дефицит IgG) и нарушения белкового обмена с накоплением его промежуточных продуктов (увеличение содержания дельта-аминолевулиновой кислоты в моче) (рис. 8.1).

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить разрыв физиологических взаимосвязей КЭА в диапазоне концентраций свинца, соответствующего зоне напряжения адаптации (>0,094 мг/ дм^3) и появление патологических достоверных взаимосвязей (КЭА – дельта-АЛК) в диапазоне концентраций свинца, соответствующего зоне стресса (0,171–0,187 мг/дм^3).

Повышенный уровень sIgA в слюне выступает лимитирующим фактором, характеризующим недействующую концентрацию марганца в крови (0,022 мг/дм^3) у детей с гастропатологией. Диапазон концентраций марганца, соответствующий *зоне напряжения адаптации***,** характеризуется повышенным уровнем холестерина в сыворотке крови. Возможный риск развития патологии на ранних этапах адаптации формируется концентрациями марганца, в 1,5–2,0 раза превышающими недействующий уровень. Данный диапазон характеризуется нарушениями антиоксидантной защиты (повышение содержания малонового альдегида и снижение антиоксидантной активности в сыворотке крови) и дефицитом жизненно важных белковых фракций (альбумин, гемоглобин) и представляет собой *зону истощения адаптации*

Стадия срыва адаптации (>0,060 мг/дм^3) характеризуется синдромом цитолиза (повышение активности аминотрансфераз и щелочной фосфатазы), а также повышением показателей, отражающих развитие аллергического воспаления (абсолютная эозинофилия и повышение уровня IgE общего в сыворотке крови), что указывает на срыв адаптационных процессов к нарастающей концентрации марганца (рис. 8.2).

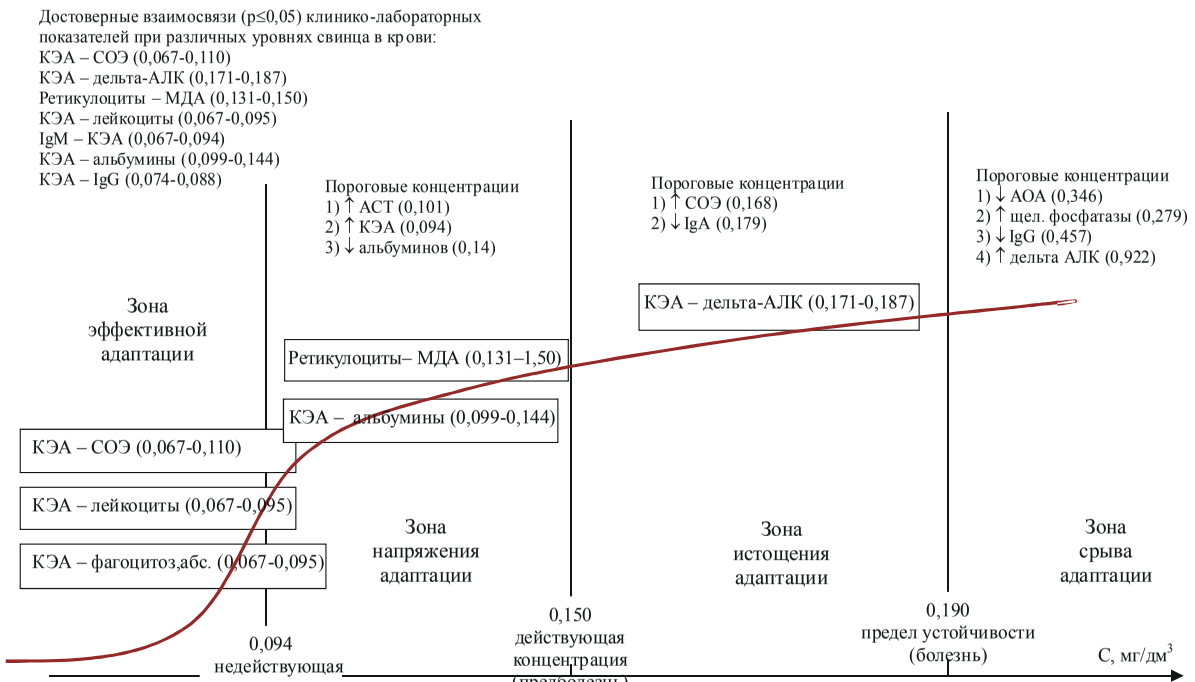


Рис. 8.1. Диапазоны контаминации свинца и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

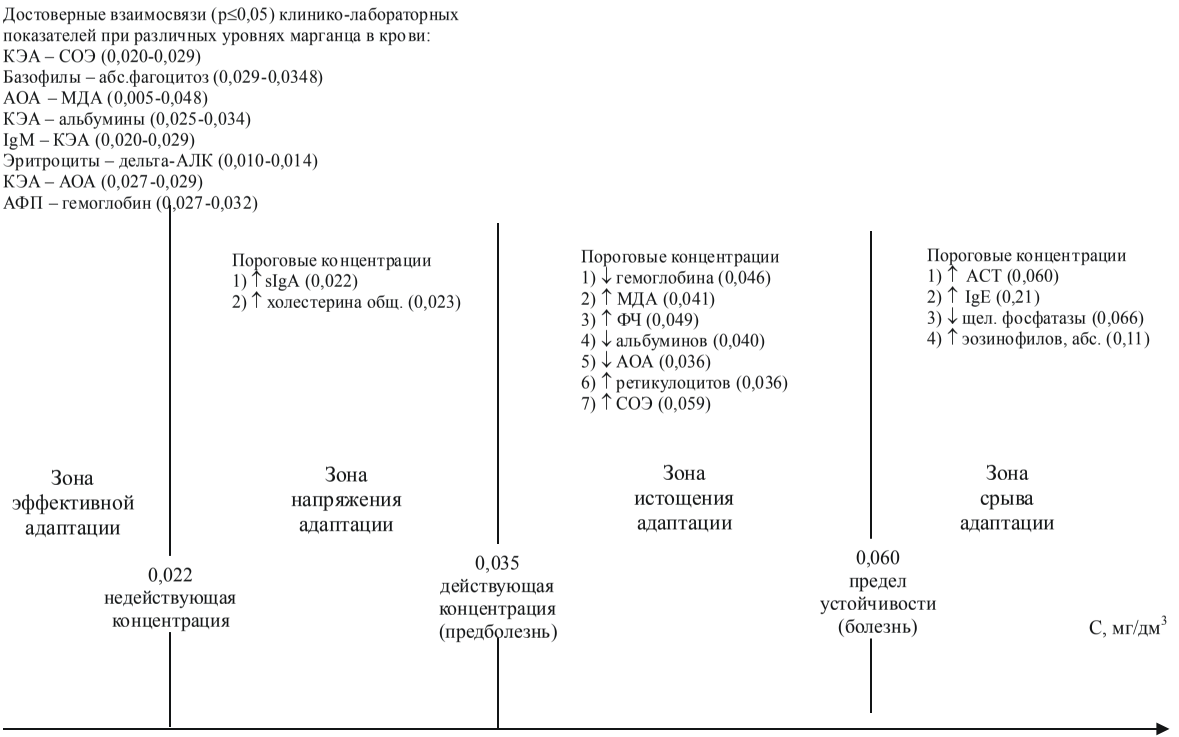


Рис. 8.2. Диапазоны контаминации марганца и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить разрыв физиологической взаимосвязи показателей антиоксидантной защиты (МДА – АОА) в диапазоне концентраций марганца, соответствующего переходу из зоны истощения адаптации в зону срыва адаптации (0,005–0,048 мг/дм^3).

Недействующая концентрация хрома в крови для детей с хроническим гастродуоденитом лимитируется повышенным содержанием в слюне sIgA (0,037 мг/дм^3), уровень которого, а также повышение количества ретикулоцитов в крови характеризуют *зону напряжения адаптации.*

Зона истощения адаптации, формирующаяся концентрациями хрома в 2,0–3,5 раза превышающими недействующий уровень, характеризуется нарушением белково-синтетических процессов (дефицит альбуминов в сыворотке крови).

Стадия срыва адаптации (>0,13 мг/дм^3) характеризуется присоединением синдромов, отражающих: нарушение пролиферативных процессов (повышение карцино-эмбрионального антигена), изменения клеточного звена иммунитета (лейкопения, лимфопения, снижение процента фагоцитоза и фагоцитарного числа в крови), повышение показателей, отражающих развитие аллергического воспаления (абсолютная эозинофилия и повышение IgE общего) и нарушения белкового обмена с накоплением его промежуточных продуктов (увеличение содержания дельта-аминолевулиновой кислоты в моче) (рис. 8.3).

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить разрыв физиологической взаимосвязи между фетальными белками (КЭА – АФП) при концентрации хрома, соответствующей границе между зоной эффективной адаптации и зоной напряжения адаптации (0,027–0,035 мг/дм^3).

Повышенный уровень активности АСАТ в сыворотке крови выступает лимитирующим фактором, характеризующим недействующую концентрацию никеля в крови (0,069 мг/дм^3) у детей с патологией гастродуоденальнеой зоны.

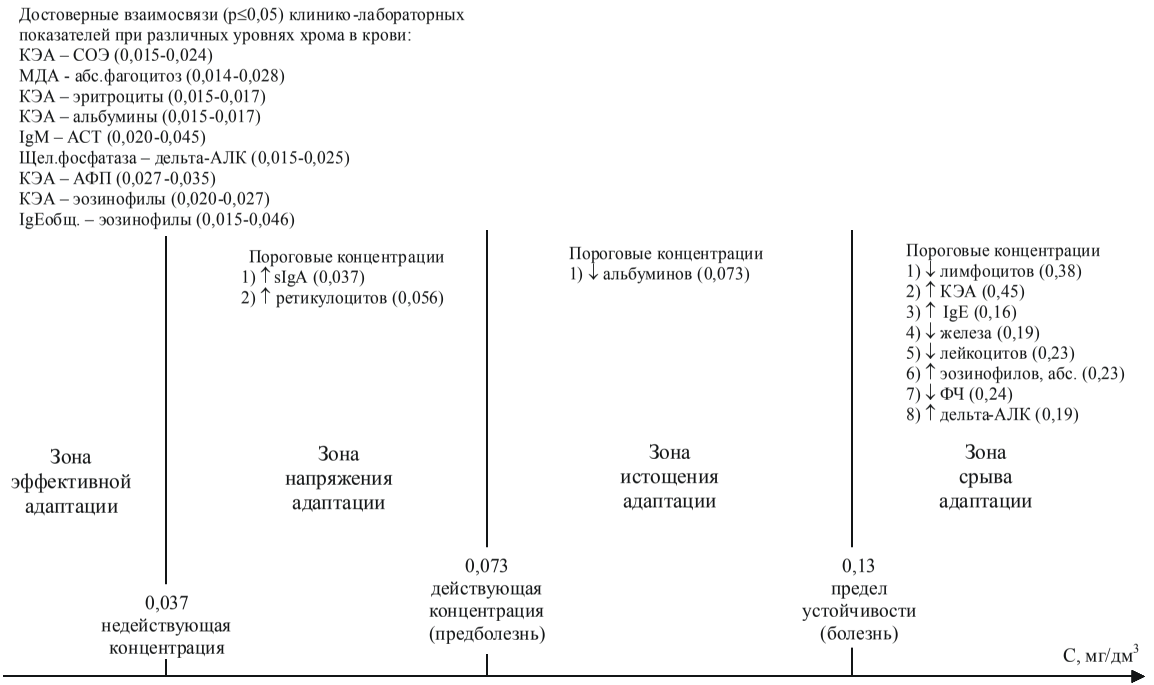


Рис. 8.3. Диапазоны контаминации хрома и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

Диапазон концентраций никеля (0,080–0,220 мг/дм^3), соответствующий *зоне истощения адаптации*, характеризуется нарушениями мембранного клеточного потенциала: изменение баланса показателей антиоксидантной защиты (повышение содержания малонового альдегида и снижение антиоксидантной активности плазмы) и повышенная активность щелочной фосфатазы. Возможный риск развития патологии на данном этапе адаптации формируется концентрациями никеля в 3,0 раза превышающими недействующий уровень.

Стадия срыва адаптации (>0,220 мг/дм^3) характеризуется повышением показателей, отражающих накопление в организме промежуточных продуктов белкового обмена, в том числе, как результат интоксикации и срыва адаптационных процессов (повышение содержания дельта-АЛК в моче) (рис. 8.4).

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить появление патологических достоверных взаимосвязей (КЭА-АОА; АФП-АОА) в диапазоне концентраций никеля, соответствующего зоне истощения адаптации (0,166–0,245 мг/дм^3 и 0,159-0,230 мг/дм^3 соответственно), а так же разрыв физиологической взаимосвязи показателей антиоксидантной защиты (МДА – АОА) в диапазоне концентраций никеля, соответствующего зоне срыва адаптации (0,186–0,344 мг/дм^3).

Недействующая концентрация бензола в крови для детей с гастропатологией лимитируется повышенным содержанием в крови прямого билирубина (0,0016 мг/дм^3), уровень которого, а так же повышение содержание малонового диальдегида и абсолютная эозинофилия характеризуют *зону напряжения адаптации.*

Зона истощения адаптации, формирующаяся концентрациями бензола, в 4,0–20,0 раз превышающими недействующий уровень, характеризуется нарушением жирового обмена (повышенный уровень общего холестерина).

Рис. 8.4. Диапазоны контаминации никеля и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

Стадия срыва адаптации (>0,04 мг/дм^3) характеризуется присоединением синдромов, отражающих: нарушение свободно-радикального окисления липидов (повышение антиоксидантной активности плазмы), повышение неспецифических показателей воспалительной реакции (повышение скорости оседания эритроцитов), дефицит гуморального звена иммунитета (снижение содержания IgG) (рис. 8.5). Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить разрыв физиологических взаимосвязей между трансаминазами (АЛАТ – АСАТ) при концентрации бензола, соответствующей переходу эффективной адаптации к напряжению адаптации.

Повышенный уровень карцино-эмбрионального антигена в сыворотке крови выступает лимитирующим фактором, характеризующим недействующую концентрацию метилового спирта в крови (0,321 мг/дм^3) у детей с патологией гастродуоденальной зоны. Диапазон концентраций метилового спирта, соответствующий *зоне напряжения адаптации,* характеризуется лейкопенией.

Возможный риск развития патологии на ранних этапах адаптации формируется концентрациями метилового спирта в 1,5–2,5 раза превышающими недействующий уровень. Диапазон характеризуется синдромом цитолиза (повышение активности щелочной фосфатазы), дефицитом показателей красной крови (снижение количества эритроцитов и содержания гемоглобина в крови) и представляет собой *зону истощения адаптации.*

Стадия срыва адаптации метилового спирта (>0,800 мг/дм^3) характеризуется более глубокими нарушениями пигментного обмена (повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови), разнонаправленными изменениями показателей антиоксидантной защиты (повышение содержания малонового альдегида и снижение антиоксидантной активности сыворотки крови), а также изменением показателей, отражающих состояние гуморального иммунитета (дефицит IgA) (рис. 8.6).

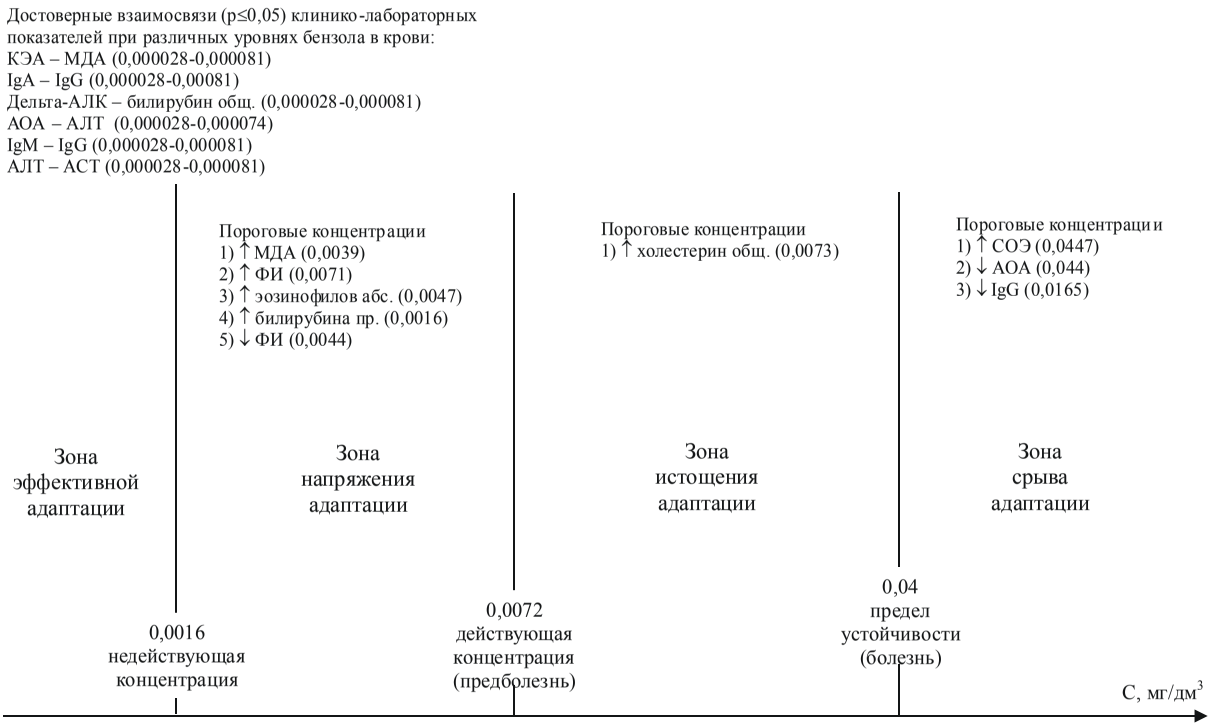


Рис. 8.5. Диапазоны контаминации бензола и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

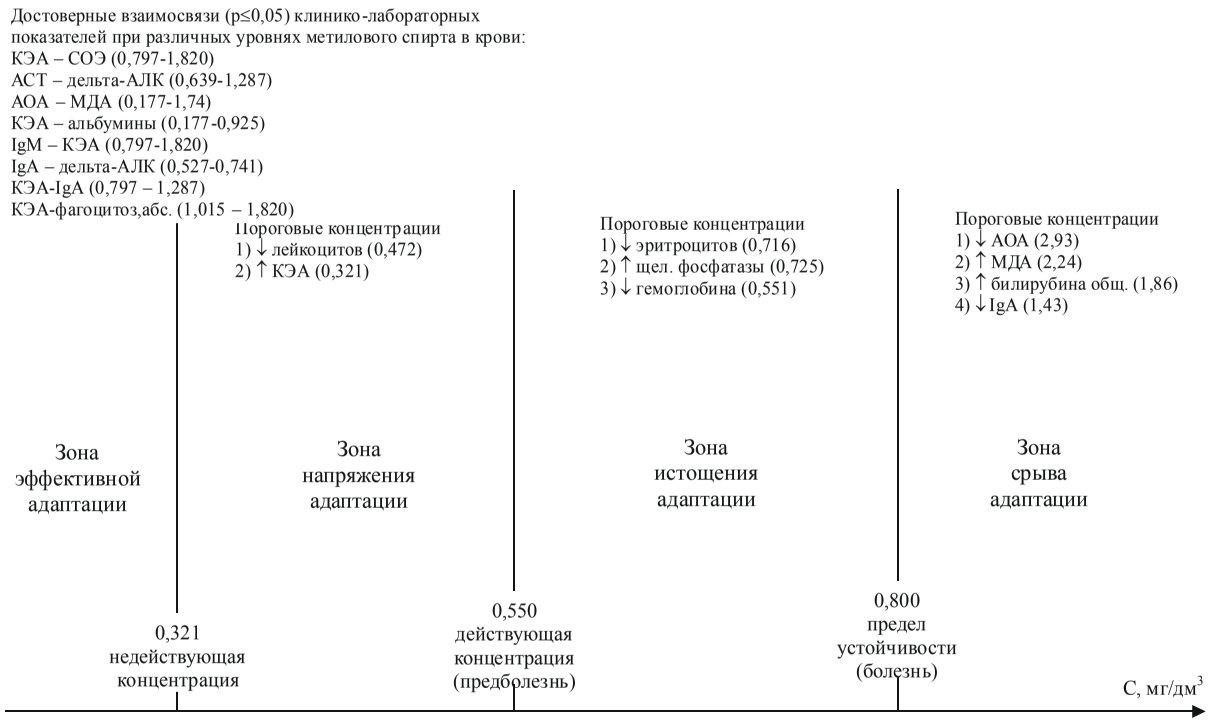


Рис. 8.6. Диапазоны контаминации метилового спирта и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить разрыв физиологических взаимосвязей КЭА (КЭА – альбумин) в диапазоне концентраций метилового спирта, соответствующего зоне интоксикации (>0,800 мг/дм^3) и появление патологических достоверных взаимосвязей (КЭА – IgA; КЭА – абс. фагоцитоз) в диапазоне концентраций свинца, соответствующего зоне истощения адаптации (0,550-0,800 мг/дм^3).

Недействующая концентрация ацетальдегида в крови лимитируется фагоцитарным индексом (0,053 мг/дм^3), снижение которого характеризует *зону напряжения адаптации* (0,053–0,065 мг/дм^3).

Зона истощения адаптации, формирующаяся концентрациями ацетальдегида в 1,5–2,5 раза превышающими недействующий уровень (0,065–0,130 мг/дм^3), характеризуется разнонаправленными изменениями клеточных показателей воспаления (лейкопения, лимфопения и эозинофилия абсолютная и относительная).

Стадия срыва адаптации (>0,13 мг/дм^3) характеризуется присоединением синдромов, отражающих: нарушение процессов свободно-радикального окисления липидов (снижение антиоксидантной активности плазмы, повышение содержания малонового диальдегида), изменения клеточного звена иммунитета (снижение процента фагоцитоза), повышение показателей, отражающих развитие аллергического воспаления (повышение IgE общего) и изменения красного ростка крови (снижение содержания гемоглобина в крови) (рис. 8.7).

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить разрыв физиологических взаимосвязей показателей свободно-радикального окисления липидов (АОА – МДА) в диапазоне концентраций ацетальдегида, соответствующего зоне истощения адаптации (0,014–0,075 мг/дм^3). Повышенный уровень содержания в сыворотке крови альбуминов выступает в качестве лимитирующего показателя недействующей концентрации фенола в моче (0,420 мг/дм^3). Возможный риск развития приспособительных реакций по пути патологии на ранних этапах адаптации обусловлен дефицитом IgG и повышением содержания прямого билирубина в сыворотке крови, которые формируют *зону напряжения адаптации* (0,42–0,56 мг/дм^3).

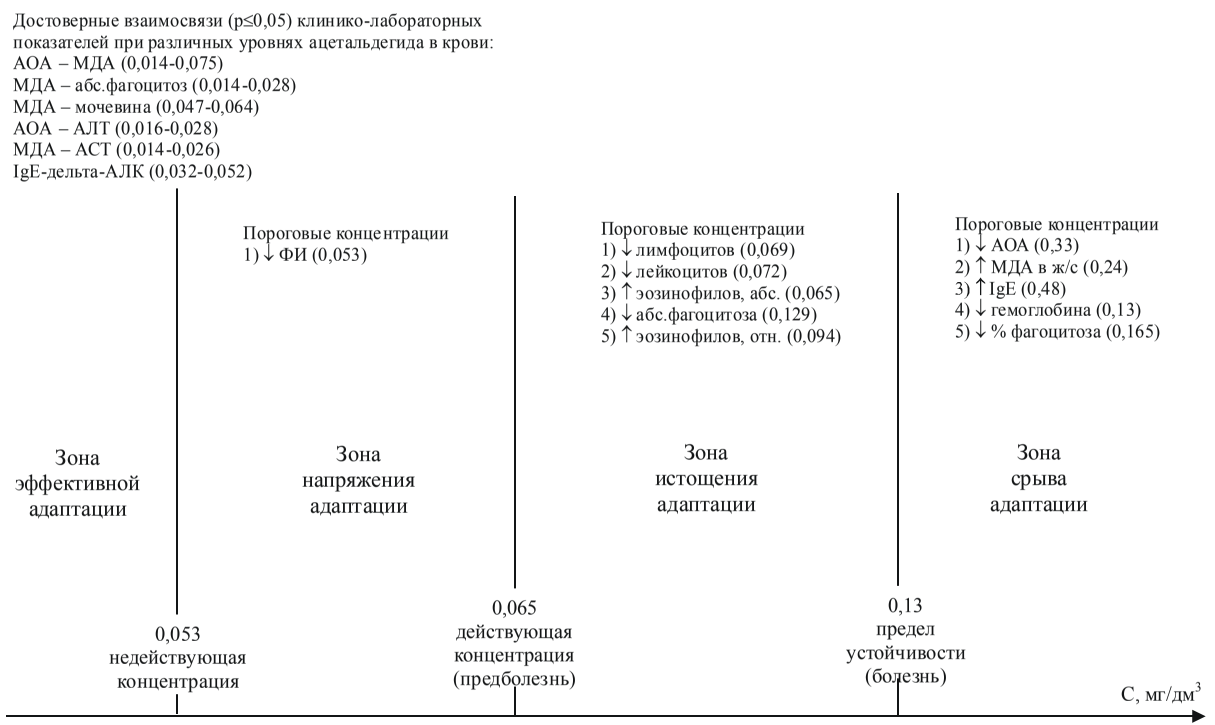


Рисунок 8.7. Диапазоны контаминации ацетальдегида и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

Зона истощения адаптации (0,56–0,79 мг/дм^3) характеризуется нарушениями пигментного обмена (повышение содержания общего билирубина в сыворотке крови), изменениями показателей антиоксидантной защиты (снижение антиоксидантной активности сыворотки крови), разнонаправленными изменениями клеточных показателей воспаления (лимфопения и эозинофилия).

Стадия срыва адаптации (>0,79 мг/дм^3) характеризуется присоединением синдрома, отражающего нарушение свободнорадикального окисления липидов (повышение содержания малонового диальдегида в крови (рис. 8.8).

Установлены разрывы физиологической взаимосвязи между фетальными белками (КЭА – АФП) при концентрации фенола, соответствующей границе между зоной эффективной адаптации и зоной напряжения адаптации (0,15–0,38 мг/дм^3), а так же появление патологических достоверных взаимосвязей (АОА – ДАЛК; ретикулоциты – МДА; ретикулоциты – АОА), характеризующих преимущественно зону истощения адаптации (0,56–0,79 мг/дм^3).

Пониженный уровень IgG в сыворотке крови выступает лимитирующим фактором, характеризующим недействующую концентрацию фторид-иона в моче (0,24 мг/дм^3) у детей с гастропатологией. Диапазон концентраций фторид-иона, соответствующий *зоне напряжения адаптации* (0,246–0,41 мг/дм^3), характеризуется повышенными значениями прямого билирубина в сыворотке крови и дельта-аминолевулиновой кислоты в моче.

Диапазон концентраций фторид-иона (0,41–0,70 мг/дм^3), представляющий собой *зону истощения адаптации,* характеризуется нарушениями антиоксидантной защиты (повышение содержания малонового альдегида) и пигментного обмена (повышение содержания общего билирубина (рис. 8.9).

Анализ достоверных взаимосвязей между клинико-лабораторными тестами позволил установить разрыв физиологической взаимосвязи показателей пигментного обмена (билирубин-гемоглобин) в диапазоне концентраций фторид-иона, представляющего собой зону напряжения адаптации (0,27–0,40 мг/дм^3), и появление патологических достоверных взаимосвязей (КЭА – АОА) в диапазоне концентраций фторид-иона, соответствующего зоне истощения адаптации (0,39–0,69 мг/дм^3).

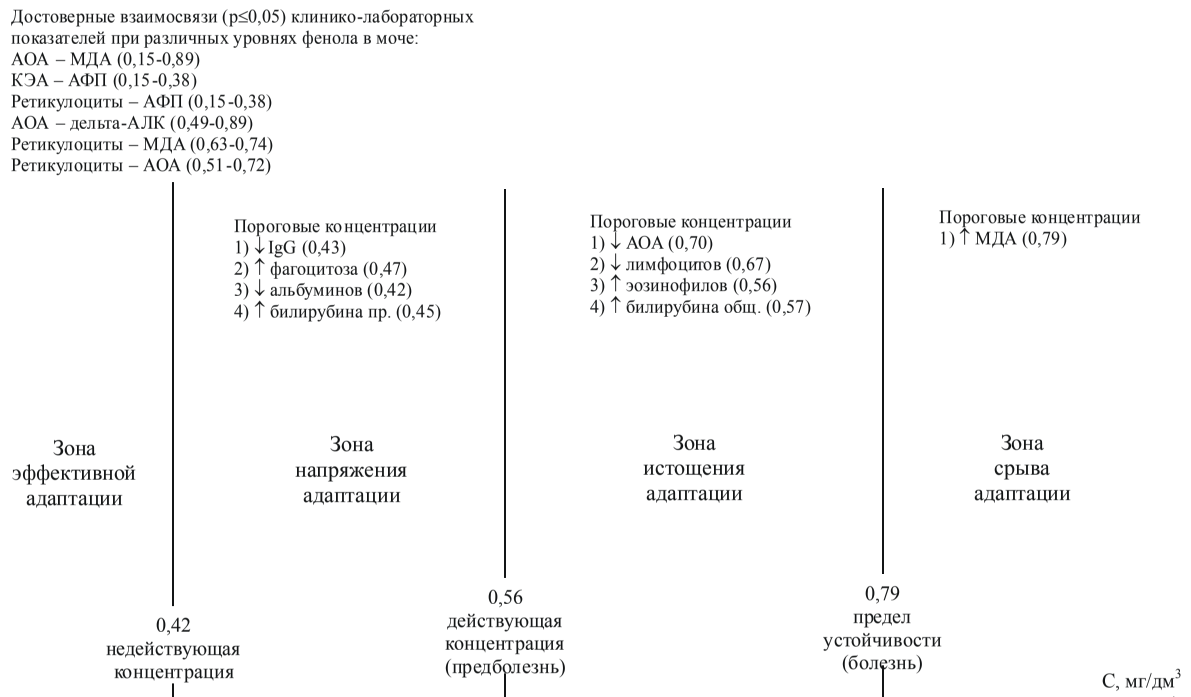


Рис. 8.8. Диапазоны контаминации фенола и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

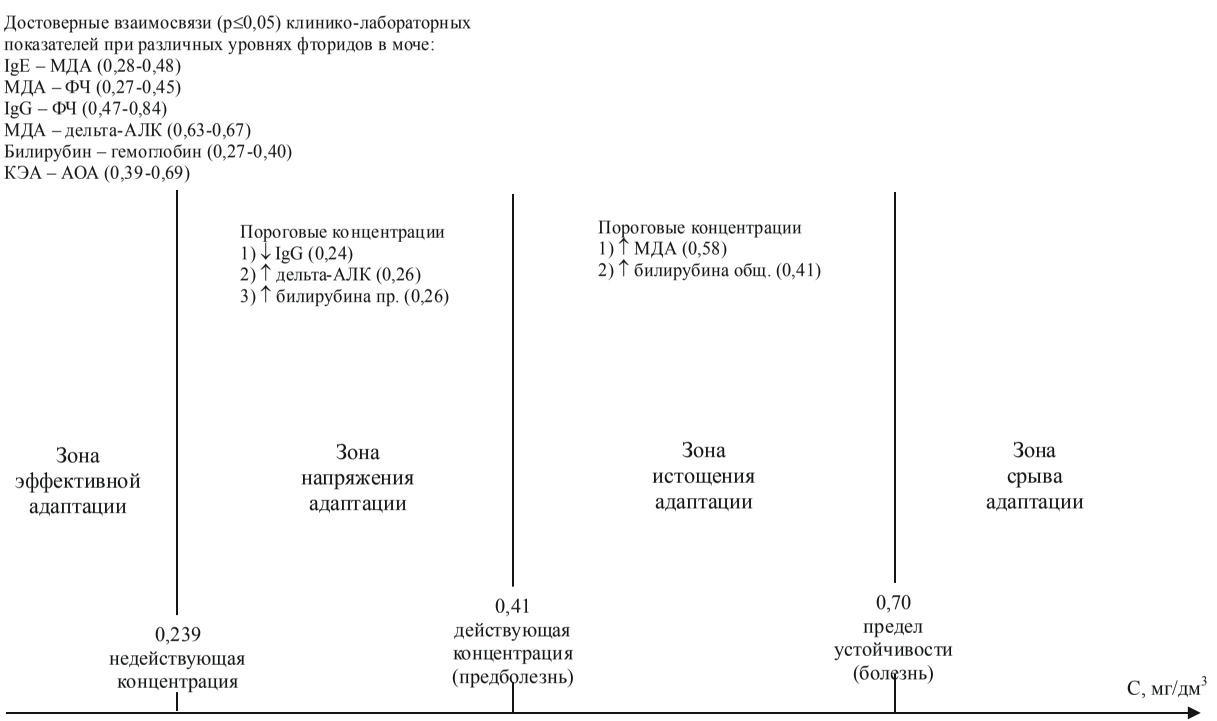


Рис. 8.9. Диапазоны контаминации фторид-иона и соответствующие им зоны (стадии) нарушения адаптации, детерминированные изменениями маркерных клинико-лабораторных тестов

Установленные недействующие уровни контаминации послужили критерием для идентификации приоритетных клинико-лабораторных тестов и расчетов их допустимых уровней (ДУ).

Оценка полученных достоверных зависимостей между содержанием в биосредах контаминантов и соответствующих им маркеров вероятности негативного эффекта позволила определить величины максимально допустимых уровней показателей ответных реакций организма, соответствующих недействующим концентрациям токсикантов в биосредах (табл. 8.1).

Таблица 8.1

Допустимые уровни ответных реакций организма, соответствующие недействующим концентрациям контаминантов в биосредах ($p \leq 0,05$)

Биосреда	Маркер эффекта		Маркер контаминации	Коэффициент детерминации (D)
	показатель	допустимый уровень		
1	2	3	4	5
Сыворотка крови	МДА, мкмоль/см^3	2,374	марганец	0,014
		2,372	никель	0,023
		2,354	бензол	0,013
		2,427	фенол	0,016
		2,325	фтор	0,004
		2,391	метанол	0,007
	АОА, %	40,44	марганец	0,016
		40,54	метанол	0,021
		41,12	никель	0,030
		40,72	свинец	0,025
		41,13	бензол	0,052
		40,74	фенол	0,010
		40,88	ацетальдегид	0,027
	альбумин, г/дм^3	43,89	хром	0,005
		43,85	марганец	0,200
		43,60	фенол	0,023
	билирубин прямой, мкмоль/дм^3	2,65	фтор	0,077
		2,74	бензол	0,009
		2,69	фенол	0,044
	билирубин общий, мкмоль/дм^3	12,04	фтор	0,100
		12,25	фенол	0,006
		13,37	метанол	0,018

Окончание таблицы 8.1

1	2	3	4	5
Сыворотка крови	щелочная фосфатаза, Е/дм^3	422,8	марганец	0,003
		388,9	никель	0,277
		380,3	свинец	0,133
		396,4	метанол	0,007
	АСАТ, Е/дм^3	23,66	марганец	0,022
		23,82	никель	0,062
		22,75	свинец	0,141
	холестерин общий, ммоль/дм^3	3,96	марганец	0,003
	КЭА, нг/мл	4,79	свинец	0,011
		4,89	хром	0,034
		4,54	бензол	0,068
		4,75	метанол	0,073
	IgG, г/дм^3	11,83	фенол	0,003
		11,67	фтор	0,077
		11,83	бензол	0,010
		11,93	свинец	0,001
	IgA, г/дм^3	1,78	свинец	0,002
		1,79	метанол	0,056
Плазма крови	процент фагоцитоза, %	48,91	ацетальдегид	0,016
		48,87	хром	0,099
		50,25	никель	0,019
	ФИ, у.е.	1,738	никель	0,013
		1,707	бензол	0,008
	ФЧ, у.е.	0,88	ацетальдегид	0,058
		0,87	хром	0,175
Слюна	sIgA (слюна), мкг/л	517,0	марганец	0,409
		729,0	хром	0,636
		576,0	свинец	0,345
		3,96	бензол	0,074
Моча	дельта-АЛК, мкмоль/мл	0,012	свинец	0,002
		0,0116	хром	0,005
		0,012	фтор	0,039
		0,011	марганец	0,045

Полученные результаты позволили получить ряд детерминированных с недействующим уровнем содержания в крови токсикантов допустимых уровней критериальных показателей, из которых выбран лимитирующий.

Таким образом, на основании установления концентраций контаминантов в организме, создающих приемлемый риск для здоровья, идентифицирован спектр приоритетных клинико-лабораторных тестов, которые можно отнести к маркерным для патогенеза хронического гастродуоденита у детей в условиях контаминации биосред: показатели свободно-радикального окисления липидов (антиоксидантная активность плазмы, содержание малонового диальдегида в плазме крови), показатели пролиферативной стадии воспаления (содержание карцино-эмбрионального антигена в сыворотке крови), показатели мембранотропного действия и цитолиза гепатоцитов (активность щелочной фосфатазы и аспартатаминотрансферразы в сыворотке крови), показатели нарушения пигментного и липидного обменов (содержание общего билирубина и общего холестерина в сыворотке крови), показатели интоксикационного синдрома (содержание дельта-аминолевулиновой кислоты в моче), показатели иммунной резистентности (содержание IgG и IgA в сыворотке крови и значения процента фагоцитоза, фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса в плазме крови).

8.2 Стандарт гигиенической диагностики хронического гастродуоденита у детей при воздействии загрязняющих веществ среды обитания

По результатам выполненных исследований научно обоснован стандарт и установлены критерии гигиенической диагностики хронического гастродуоденита у детей при воздействии загрязняющих веществ среды обитания – марганца, хрома, никеля, свинца, бензола, метанола, ацетальдегида, фенола, фтор-иона, оказывающих модифицирующее влияние на возникновение, развитие и течение хронической гастродуоденальной патологии.

Полный текст стандарта приведен в приложении А.

Документ предназначен для практического применения при проведении санитарно-эпидемиологической экспертизы, расследования, обследования, исследования, испытания и токсикологи-

ческой, гигиенической и иных видов оценок хронического гастродуоденита у детей при воздействии загрязняющих веществ среды обитания, для прогнозирования заболеваемости хроническим гастродуоденитом и уровня загрязнения объектов среды обитания. В стандарте представлены маркеры экспозиции загрязняющих веществ и их безопасные уровни содержания в биосредах – марганец, никель, хром, свинец, бензол, фенола, фтор, метанол, ацетальдегид, а так же клинико-лабораторные маркеры негативного воздействия (КЭА, МДА, АОА, общий белок, альбумин, СРБ, АСАТ, щелочная фосфатаза, холестерин общий, общий и прямой билирубин, sIgA, IgG, IgA, дельта-АЛК, ретикулоциты, эритроциты, гемоглобин, процент фагоцитоза, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число), рекомендуемые в качестве гигиенических критериев при диагностике и мониторинге хронического гастродуоденита у детей в условиях воздействия техногенных химических факторов среды обитания.

Стандарт предназначен для территориальных органов государственного санитарно-эпидемиологического надзора и направлен на повышение эффективности формирования территориальных программ социально-гигиенического мониторинга и санитарно-гигиенических мероприятий по предупреждению и устранению негативного воздействия марганца, никеля, хрома, свинца, бензола, фенола, фтора, метанола, ацетальдегида на здоровье населения, обуславливающего развитие хронического гастродуоденита в условиях контаминации биосред данными примесями.

Применение данного стандарта в практической деятельности органов и организаций Роспотребнадзора повысит эффективность контрольно-надзорных функций за источниками, формирующими специфическую аэрогенную нагрузку марганцем, никелем, хромом, свинцом, бензолом, фенолом, фтором, метанолом, ацетальдегидом, которые могут накапливаться в организме населения, проживающего в зоне влияния выбросов, и обуславливать развитие хронического гастродуоденита у населения, в первую очередь, детского.

Глава 9.
ОБОСНОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ КАЧЕСТВА СРЕДЫ ОБИТАНИЯ С УЧЕТОМ КОНТАМИНАЦИИ БИОСРЕД ДЕТЕЙ С ГАСТРОПАТОЛОГИЕЙ

Первичная профилактика – снижение загрязнения окружающей среды до уровней, безопасных для населения, является важнейшим направлением деятельности, как хозяйствующих субъектов, так и органов государственной власти и местного самоуправления.

В силу того, что в течение многих лет населения региона испытывает многокомпонентное многосредовое воздействие, актуальным становится обоснование и внедрение в качестве критериев таких уровней содержания химических веществ в среде обитания, которые доказано бы не формировали рисков для здоровья.

Критерием для установления допустимых уровней содержания загрязняющих веществ в объектах окружающей среды являлись недействующие уровни контаминантов в биологических средах, полученные на основании анализа зависимостей «маркер экспозиции – маркер ответа», представленные в главе 3. В связи с доказанностью негативного влияния загрязняющих веществ на показатели нарушения здоровья ребенка, рассчитывали допустимые уровни содержания примесей в объектах среды обитания.

9.1 Методическая основа установления безопасных уровней веществ в среде обитания

Обоснование безопасных уровней содержания химических веществ в среде обитания производилось по критерию допустимого накопления контаминантов в биологических средах детей с гастропатологией. При этом содержание загрязняющих веществ в крови, моче, прочих биологических средах рассматривали как мар-

керы экспозиции, допустимые уровни которых нагрузки были установлены на этапе клинико-лабораторных исследований.

В качестве параметров экспозиции рассматривали дозу вредного вещества, поступающую с атмосферным воздухом или водой или содержание вещества в воздухе или воде (если контаминант поступал в организм только одним путем).

Разработку моделей «экспозиция – маркеры экспозиции» и установление недействующих уровней экспозиции осуществляли на основе:

♦ вычисления коэффициентов риска повышения концентрации загрязняющего вещества в биологической среде (отношения шансов изменения уровня контаминации биологических сред) в зависимости от уровня содержания вредных веществ в среде или от дозы вещества и

♦ вычисления дозы (или уровня содержания вредных веществ в окружающей среде), соответствующей отношению шансов равному единице (признак отсутствия взаимосвязи «экспозиция – ответ»);

Метод расчета отношения шансов основан на анализе таблиц сопряженности, которые представляет собой двумерную таблицу, в которую заносятся данные по двум переменным: один признак характеризует дозу или концентрацию вещества в среде обитания, второй характеризует значение концентрации контаминанта в крови, моче, другой биологической среде.

Доза и концентрация вещества в биосреде представляют собой количественные признаки. Выборки группируют, разбив наблюдения на два класса. Критерием группировки является недействующая экспозиция. Нагрузку меньше критерия группировки называли малой, нагрузку больше критерия группировки – большой.

В первый класс вошли наблюдения с малыми значениями нагрузки, а во второй класс – с большими значениями нагрузки. Для каждого из классов вычислялось число наблюдений с концентрацией контаминанта равной или ниже допустимого уровня (ответ отсутствует) и выше допустимого уровня (ответ присутствует). В результате получали таблицу сопряженности, вид которой представлен в табл. 9.1.

Таблица 9.1

Таблица сопряженности

Контаминация биосреды	Экспозиция (концентрация, доза)		Σ
	большая	малая	
есть	A	b	n_1
нет	C	d	n_0
Σ	m_1	m_0	*N*

Риск негативных последствий определяли как вероятность того, что у индивида появится отрицательный отклик (произойдет накопления контаминанта в организме выше недействующего уровня):

$$p_1 = \frac{a}{m_1}, \tag{9.1}$$

где p_1 – риск появления негативного отклика; a – количество наблюдений в группе большой нагрузкой на организм и наличием реакции организма; m_1 – общее количество наблюдений в группе с большой нагрузкой на организм.

Аналогичные оценки можно получить для индивидов, имеющих малую нагрузку на организм. Риск накопления контаминанта в данной группе оценивается как:

$$p_0 = \frac{b}{m_0}, \tag{9.2}$$

где p_0 – риск появление негативного отклика; b – количество наблюдений в группе малой нагрузкой на организм и наличием контаминации; m_0 – общее количество наблюдений в группе с малой нагрузкой на организм.

Шансы контаминации биосред (негативные последствия) (Ω) можно определить как отношение вероятности их появления (p) к вероятности их не появления (1-p):

$$\Omega = \frac{p}{1 - p} \tag{9.3}$$

Для группы с большой нагрузкой на организм вероятности записывали соотношениями:

$$p_1 = \frac{a}{m_1} \tag{9.4}$$

$$1 - p_1 = \frac{c}{m_1} \tag{9.5}$$

Согласно формулам 5.3–5.5, шансы негативных последствий для первой группы оценивали по (5.6):

$$\Omega_1 = \frac{a/m_1}{c/m_1} = \frac{a}{c} \tag{9.6}$$

Аналогично оцениваются шансы негативных последствий для второй группы:

$$\Omega_1 = \frac{b/m_1}{d/m_1} = \frac{b}{d} \tag{9.7}$$

Вывод о влиянии параметра, характеризующего нагрузку на организм, на показатель, характеризующий контаминацию биологических сред можно сделать на основе анализа отношения шансов, которое определяется согласно соотношению:

$$\Psi = \frac{\Omega_1}{\Omega_0} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{b \times c} \tag{9.8}$$

Величину Ψ называют относительным риском. Ψ>1 в случае, когда имеется связь параметра, характеризующего нагрузку на организм, с показателем, характеризующим контаминацию биологических сред (реакция организма). В обратном случае можно говорить об отсутствии влияния.

Оценку достоверности связи экспозиции с маркерами экспозиции ответа проводили по критерию χ^2 [ ].

Влияние считается достоверным, если рассчитанное значение χ^2 будет не меньше критического значения с 5% уровнем значимости.

Расчет недействующих уровней сводится к определению критерия, по которому выборка разбивается на две группы. Т.е. определяется значение экспозиции – дозы или концентрации вещества в окружающей среде, ниже которой контаминация будет считаться малой (приемлемой), а выше которой – большой. При определении этой величины в качестве переменной, для каждого уровня контаминации биосред величину ψ.

Так как, параметры, характеризующие нагрузку на организм и реакцию организма, являются случайными величинами, то величина Ψ также является случайной величиной. Поэтому, для выяснения, с какого уровня Ψ начинает принимать значения большие единицы строили регрессионную модель, отражающую зависимость величины отношения шансов от уровня концентрации в среде обитания, разбивающей выборку на две группы:

$$\Psi = f(\xi) \tag{9.9}$$

Построив функцию, обратную формуле 5.9

$$\xi = f^{-1}(\Psi) \tag{9.10}$$

и задаваясь уровнем Ψ равным единице можно определяли величину экспозиции, соответствующую недействующей концентрации (недействующий уровень) в биосреде (НУ):

$$\text{НУ} = f^{-1}(\Psi = 1). \tag{9.11}$$

Для описания показателей риска использовали S-образную кривую (логистическоая модель) [XXX]:

$$\Psi = \frac{k}{1 + \beta \cdot e^{-\alpha\xi}}, \tag{9.12}$$

где k>0, α>0, β>0 –параметры модели.

Определение доверительных интервалов логистической модели вели на основе расчета среднеквадратического отклонения расчетных и фактических данных:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (y_i - \hat{y}_i)}{f}}, \tag{9.13}$$

где y_i, $\hat{y}_i$ – соответственно рассчитанное и выровненное по логистической кривой значение отношения шансов; f – число степеней свободы, находится как разность числа наблюдений, участвовавших в построении модели, и числа параметров модели, $f = n - 3$.

Доверительный интервал определяли по соотношению:

$$\hat{y} \pm t_{\alpha} s, \tag{9.14}$$

где t_{α} – значение статистики Стьюдента с уровнем значимости α и n–3 степенями свободы.

После построения логистической модели НУ определяли соотношением:

$$\text{НУ} = -\frac{\ln\left(k - 1/\beta\right)}{\alpha} \tag{9.15}$$

В качестве критериев допустимости содержания контаминантов в биологических средах детей, страдающих гастпропатолоиией, ипользовали результаты моделирования зависимости «маркеры экспозиции – ответ» с уровнями содержания в крови:

свинец ..... – 0,094 мг/дм^3 в крови
хром..... – 0,037 мг/дм^3 в крови
марганец ..... – 0,022 мг/дм^3 в крови
никель ..... – 0,069 мг/дм^3 в крови
бензол ..... – 0,0016 мг/дм^3 в крови
метанол..... – 0,321 мг/дм^3 в крови
ацетальдегид..... – 0,053 мг/дм^3 в крови
фенол..... – 0,421 мг/дм^3 в моче
фтор ..... – 0,239 мг/дм^3 в моче

В ходе исследования было проанализировано более 60 математических моделей, которые отражали взаимосвязь между экспозицией 625 детей, постоянно проживающих в условиях загрязнения среды обитания и содержанием в биологических средах этих детей тяжелых металлов и органических веществ.

9.2. Оценка взаимосвязей между дозовыми нагрузками и контаминацией биологических сред детей

В результате исследований получено 28 достоверных моделей взаимосвязи между дозовой нагрузкой или содержанием примесей в объектах окружающей среды и контаминацией биологических сред детей с гастропатологией, в том числе постоянно проживающих в условиях техногенного загрязнения природной среды.

Графическое отображение некоторых зависимостей приведено на рисунках 9.1–9.2. Модели и параметры моделей приведены в таблицах 9.2–9.4.

Были установлено, что взаимосвязи между экспозицией к металлам и контаминацией биологических сред детей с гастропатологией существуют для никеля, свинца, марганца и хрома. Модели свидетельствовали о достоверном (p<0.01) увеличении риска повышения концентрации контаминанта в крови при увеличении дозы его поступления из внешней среды.

Коэффициенты корреляции для никеля и хрома (0,84 и 0,77 соответственно) отражали тесную взаимосвязь между дозой и вероятностью повышения уровня вещества в крови. Для марганца и свинца коэффициенты корреляции были несколько ниже (0,52 и 0,36), однако зависимости носили выраженный характер и были достоверными.

Достоверных зависимостей между дозой фтористых соединений и содержание фторид-иона в моче не было установлено.

Рост экспозиции бензола, ацетальдегида и фенола достоверно повышают вероятность накопления контаминантов в биологических среда детей. Коэффициенты корреляции для всех трех моделей находятся на уровне 0,6 при p<0,001.

Полученные данные свидетельствуют о наличии достоверных связей между контаминантом в среде обитания и уровнем контаминации биосред.

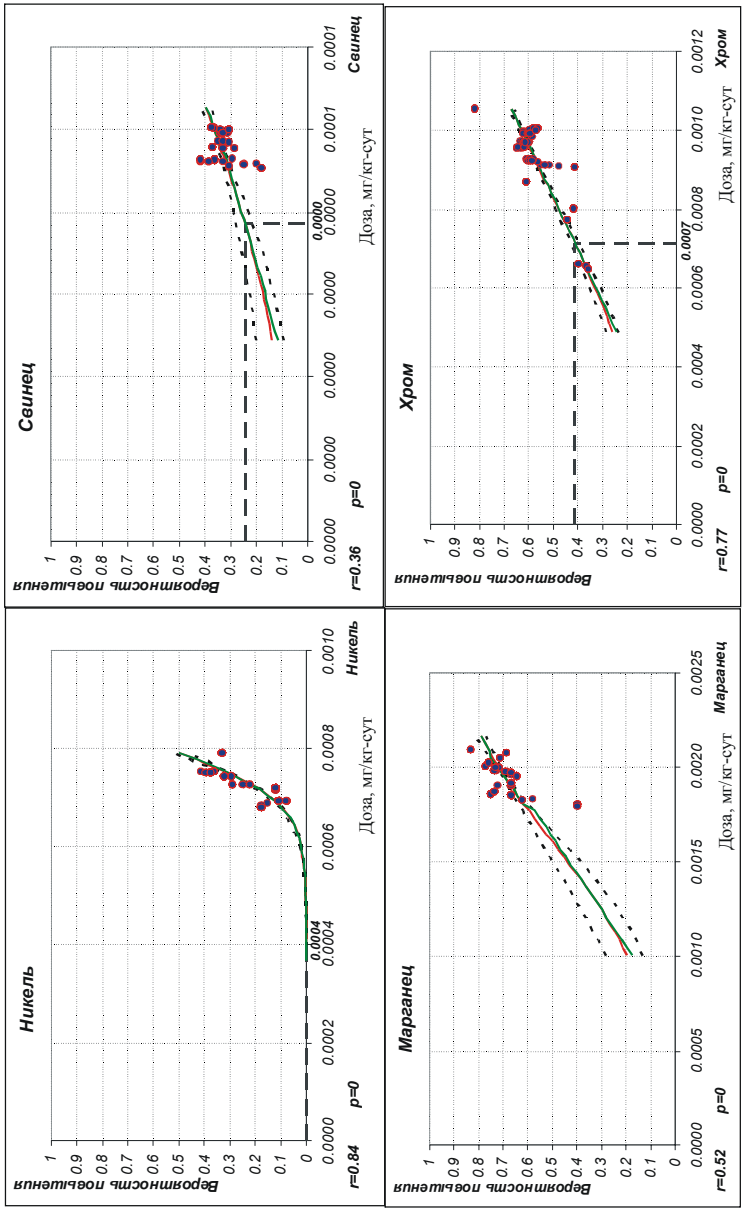


Рис. 9.1. Модели зависимости «доза контаминанта – вероятность повышения контаминанта крови» для тяжелых металлов (n = 351)

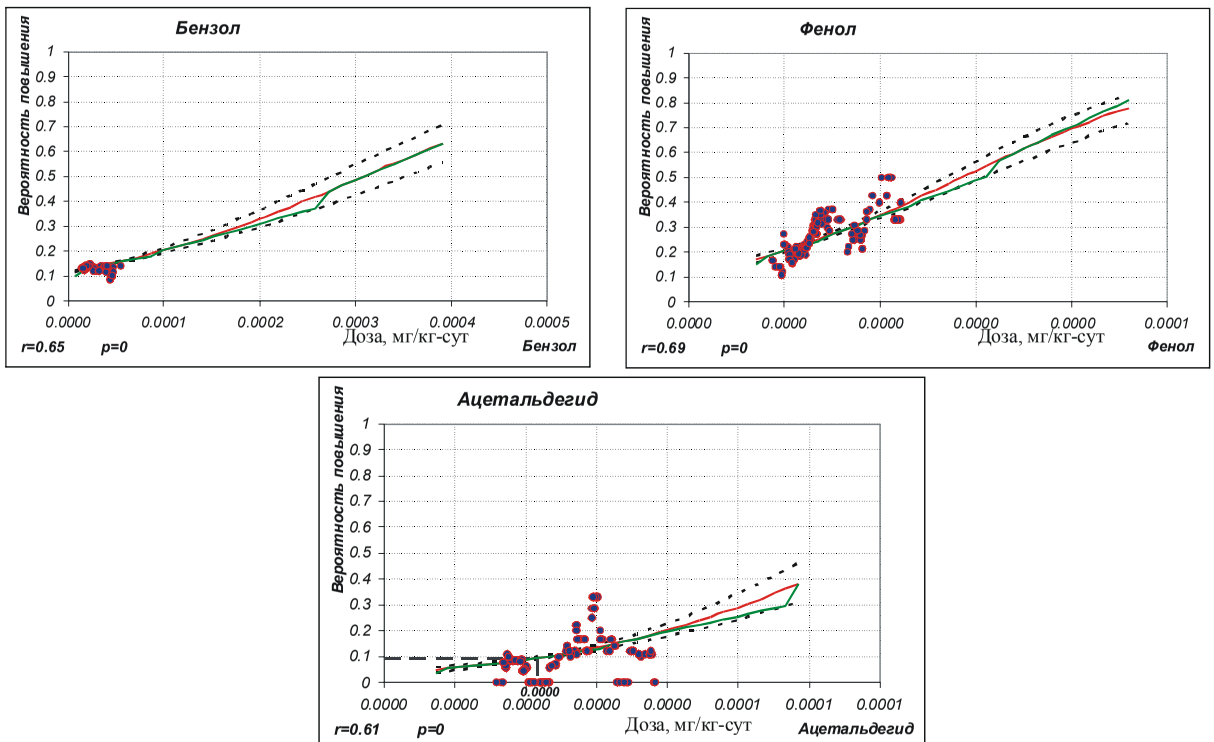


Рис. 9.2. Модели зависимости «доза контаминанта – вероятность повышения контаминанта крови» для органических загрязняющих веществ (n = 267)

Таблица 9.2

Результаты моделирования взаимосвязей «доза – концентрация в крови» ряда тяжелых металлов (дети с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы)

Независимая переменная	Зависимая переменная	Модель взаимосвязи	*p*	D (R^2) объясненная дисперсия
Доза марганца из воды и воздуха, мг/кг сут	Риск повышение марганца в крови, мг/дм^3	y=4.5345x+0.0186	0,032	0,466
		y=14.613x–0.011	0,022	0,636
Концентрация марганца в воде, мг/дм3	Риск повышения марганца в в крови	y=0.3687+0.0124	0.000	0.758
Доза свинца из воды и воздуха, мг/кг-сут	Риск повышения свинца в крови,	$y=39,548x^{0.5419}$	0,045	0,396
Доза свинца из воздуха и воды, мг/кг-сут	Концентрация свинца в моче, мг/дм^3	y= 0.031x+0.056[	0.010	0.549
Доза хрома из воды и воздуха мг/кг-сут	Хром в крови,мг/дм^3	$y=0.0018e^{2570.9x}$	0,048	0,219
Доза никеля из воды и воздуха, мг/кг сут	Никель в крови,мг/дм^3	y=1.305x–0.6569	0,027	0,492
		y=1.188.8x–0.6446	0,001	0,948
Концентрация меди в питьевой воде, мг/дм3	Риск повышения меди в крови	$Y=96.348x^{1.233}$	0.032	0.551

Таблица 9.3

Уравнения взаимосвязей уровней загрязнения среды обитания органическими контаминантами и их и содержанием в биологических средах детей

Независимая переменная	Зависимая переменная	Модель взаимосвязи	F (Фишера)	*p* (уровень значимости)	D (R^2) объясненная дисперсия
Доза бензола из воздуха, мг/кг сут	Риск повышения бензола в крови, мг/дм^3	y=0,0015+0,016x	499,734	0,000	0,461
		y=0,001872/(1+exp(3,1771+ +(–101,22)x))	819,321	0,000	0,663
Доза ацетальдегида из воздуха мг/кг сут	Риск повышения ацетальдегида в крови, мг/дм^3	$y=4119,7x^{1,13}$	118,469	0,001	0,522
Доза фенола из воздуха мг/кг сут	Фенол в моче мг/дм^3	$y=2419x^{1,2063}$	31,210	0,03	0,360
Формальдегид в воздухе, мг/м^3	Формальдегид в крови	y=0.0022+0.17x		0.012	0.422
Доза формальдегида из воздуха, мг/м^3	Риск повышения формальдегида в крови	Y=0.032+0.284x		0.005	0.761

Зависимости для фенола были менее выражены, чем для ацетальдегида и бензола, что, по всей видимости, отражало тот факт, что фенол измеряли в моче – биосреде, опосредованно отражающей влияние внешнесредовых факторов. Кроме того, при моделировании взаимосвязей между уровнем загрязнения среды обитания и содержанием фенола в моче не на всех исследованных территориях был учтен фактор присутствия фенолов в питьевых водах (инструментальные исследования фенола в питьевых водах в разводящей сети выполняются не повсеместно), а перенос данных об уровнях фенола в природных водоисточников на питьевую воду представлялся некорректным

Вместе с тем, литературные данные позволяют предполагать присутствие фенолов в питьевых водах.

Полученные результаты использовали для установления доз и допустимых концентраций контаминантов в атмосферном воздухе и питьевых водах для конкретных условий среды обитания.

9.3. Установление допустимых уровней содержания контаминантов в окружающей среде по критериям воздействия на показатели состояния здоровья ребенка

На основе полученных моделей (табл. 9.2, 9.3) и с учетом критериев приемлемых концентраций контаминантов в биологических средах устанавливали поступления загрязняющих веществ из окружающей среды. Обобщенные результаты приведены в таблице 9.4.

Для установления допустимых концентраций в среде объектах среды обитания принимали во внимание, что бензол и ацетальдегид практически не содержатся в питьевых водах, и основным источником их поступления в организм является воздух. Тяжелые металлы и фенол попадают в организм ребенка и с питьевыми водами и с атмосферным воздухом.

Таблица 9.4

Рассчитанная доза загрязняющего вещества из атмосферного воздуха и питьевой воды, обеспечивающая контаминацию биологических сред на уровне недействующей концентрации

Вещество	Недейству-ющая концентрация в крови, мг/м³	Допустимая доза, мг/кг-сут		
		Среднее значение	Верхняя граница	Нижняя граница
Марганец	0,022	1,52E–03	1,81E–03	1,29E–03
Свинец	0,094	8,51E–06	10,04E–06	6,97E–06
Хром	0,037	1,01E–03	1,21E–03	0,81E–03
Никель	0,069	6,10E–04	7,32E–04	4,88E–04
Бензол	0,0016	1,76E–03	2,20E–03	1,32E–03
Ацетальдегид	0,053	4,00E–05	4,76E–05	3,24E–05
Фенол	0,421 (в моче)	6,50E–04	7,93E–04	5,07E–04

В соответствии со стандартными методами расчета дозовых нагрузок и осредненными параметрами объемов вдыхаемого воздуха и потреблемой питьевой воды, рассчитывали, какое содержание химических загрязняющих веществ в питьевых водах и атмосферном воздухе позволит обеспечить допустимые дозы, приведенные таблице 9.4.

Полученные результаты приведены в таблицах 9.5 и 9.6.

Таблица 9.5

Концентрации загрязняющих веществ в питьевых водах, обеспечивающие отсутствие неприемлемой контаминации биологических сред детей с гастропатологией на территории Пермского края

Контаминант	Допус-тимая доза, мг/кг сут	% поступ-ления из питьевых вод	Допустимая доза из пить-евой воды, мг/кг сут	Допустимая концентра-ция в питье-вой воде, мг/л	Фактическая концентрация в питьевой воде, мг/л	RfD, мг/кг сут (для поступ-ления только из питьевой воды)
Марганец	0,00152	99,4	0,00151	0,0302	0,04	0,14
Свинец	0,00001	99,8	0,00001	0,0002	0,001	0,0035
Хром	0,00101	99,6	0,00100	0,0202	0,05	0,01
Никель	0,00061	99,2	0,0006	0,0121	0,015	0,02
Бензол	0,00176	0	0	0,0000	0	0
Ацетальдегид	0,00004	0	0	0,0000	0	0
Фенол	0,00065	0	0	0,0000	0	0

Таблица 9.6

Концентрации загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, обеспечивающие отсутствие неприемлемой контаминации биологических сред детей с гастропатологией на территории Пермского края

Контаминант	Допустимая доза, мг/кг сут	Доля поступления из атмосферы, %	Допустимая доза из воздуха, мг/кг сут	Допустимая концентрация в атмосферном воздухе, мг/л	Фактическая концентрация в атмосферном воздухе, мг/л	RfC, мг/кг сут (только для поступления из воздуха)
Марганец	0,00152	0,06	9,1E–06	1,8403E–05	0,00004	0,00005
Свинец	0,00001	0,02	2,0E–08	3,609E–08	0,000033	0,0005
Хром	0,00101	0,04	4.04E–07-	4,2824E–06	0,00005	0,0001
Никель	0,00061	0,08	4,88–06	9,8576E–06	0,000047	0,00005
Бензол	0,00176	100	0,00176	0,004	0,016	0,03
Ацетальдегид	0,00004	100	0,00004	0,0001	0,01	0,009
Фенол	0,00065	100	0,00065	0,00014	0,002	0,006

Установленные по критериям контаминации биологических сред концентрации загрязняющих веществ в среде обитания апробировали в задачах оценки риска для модельной территории, используя рекомендованную «Руководством по оценке риска…» методику.

Полученные величины риска для здоровья, выраженные в коэффициентах опасности по отдельным контаминантам, приведены в таблицах 9.7, 9.8.

Таблица 9.7

Риск для здоровья, формируемый присутствием отдельных контаминантов в объектах окружающей среды

Контаминант	Фактический уровень загрязнения (среднегодовые данные 2007 г.)		Прогноз при достижении рекомендуемых концентраций	
	HQ_o (вода)	HQ_i (воздух)	HQ_o (вода)	HQ_i (воздух)
Марганец	0,014	0,800	0,013	0,458
Свинец	0,018	0,066	0,002	0,000
Хром	0,202	0,500	0,202	0,043
Никель	0,048	0,920	0,031	0,197
Бензол	0,000	0,533	0,000	0,133
Ацетальдегид	0,000	0,046	0,000	0,011
Фенол	0,000	0,333	0,000	0,023

Таблица 9.8

Риск для здоровья, формируемый комплексным комбинированным воздействием контаминантов атмосферного воздуха и питьевых вод

Поражаемые органы и системы	Фактический уровень загрязнения (среднегодовые данные 2007 г.)			Прогноз при достижении рекомендуемых концентраций		
	HI_o (вода)	HI_i (воздух)	THI	HQ_o (вода)	HQ_i (воздух)	THI
Органы дыхания	-	**2,254**	**2,25**		0,642	0,642
Центральная нервная систем	0,15	**2,343**	**2,49**	0,02	0,722	0,738
Желудочно-кишечный тракт	0,24	**1,068**	**1,31**	0,23	0,211	0,444
Кровь	0,24	0,986	**1,22**	0,23	0,197	0,430

Как видно из полученных данных, несмотря на то, что, действуя изолированно, каждый из исследованных контаминантов не формирует риска для здоровья населения (HQ ни по одному компоненту не превысил 1,0), реально сложившаяся ситуация в городе Перми является опасной: уровень риска нарушений здоровья по классам болезней органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и крови находится на уровнях выше допустимого. Кратность превышения THI – до 2,5. Риск для здоровья формируют прежде всего атмосферные загрязнения

Достижение предлагаемых уровней содержания загрязняющих веществ в окружающей среде позволит снизить риск до приемлемого.

Полученные результаты подтверждают обоснованность и необходимость разработки региональных критериев качества среды обитания, учитывающих особенности структуры загрязнения и вероятные пути поступления контаминантов в организм.

Полученные результаты, основанные на критериях безопасной химической нагрузки биосред, привели к некоторой переоценке риска: рекомендуемые концентрации обеспечивают индекс опасности на уровне до 0,74, что в вместе с тем позволяет сделать вывод о том, что ориентация на обоснованные региональные гигиенические нормативы качества среды обитания гарантированно обеспечит улучшение состояния здоровья населения.

9.4. Апробация рекомендованных уровней содержания загрязняющих веществ в среде обитания в задачах экологического нормирования выбросов

Апробацию рекомендованных уровней содержания загрязняющих веществ в среде обитания для задач экологического нормирования проводили на примере бензола и ацетальдегида. Эти примеси поступают в организм в основном с вдыхаемым воздухом, что делает задачу использования новых критериев более интересной и актуальной.

В качестве модельного объекта был выбран крупный нефтеперерабатывающий узел г. Перми, в котором сосредоточены самые значительные источники поступления бензола в атмосферу.

Промышленный узел «Осенцы» находится в юго-западной части города, в Индустриальном районе. Ближайшая к промузлу жилая застройка расположена с северо-западной стороны – по ул. Промышленная и в деревне Казанцево, с северо-восточной стороны по ул. Верхнемуллинская и 1-я Кокорятская, с восточной стороны по ул. 1-я Субботинская и в населенном пункте Устиново, с юго-восточной стороны в населенном пункте Нестюково, с южной стороны в населенных пунктах Новоселы, Фомичи, Шемяки, Пеньки, с юго-западной стороны в населенных пунктах Березник, Шульгино, с западной стороны в населенных пунктах Казаково, Гамово, Сакмары и др.

Бензол как один из продуктов нефтепереработки и нефтехимии, выбрасывается в атмосферу целым рядом предприятий промузла, зоны воздействия которых накладываются друг на друга. Результаты расчетов рассеивания бензола на существующее положение приведены на рисунке 9.3 а.

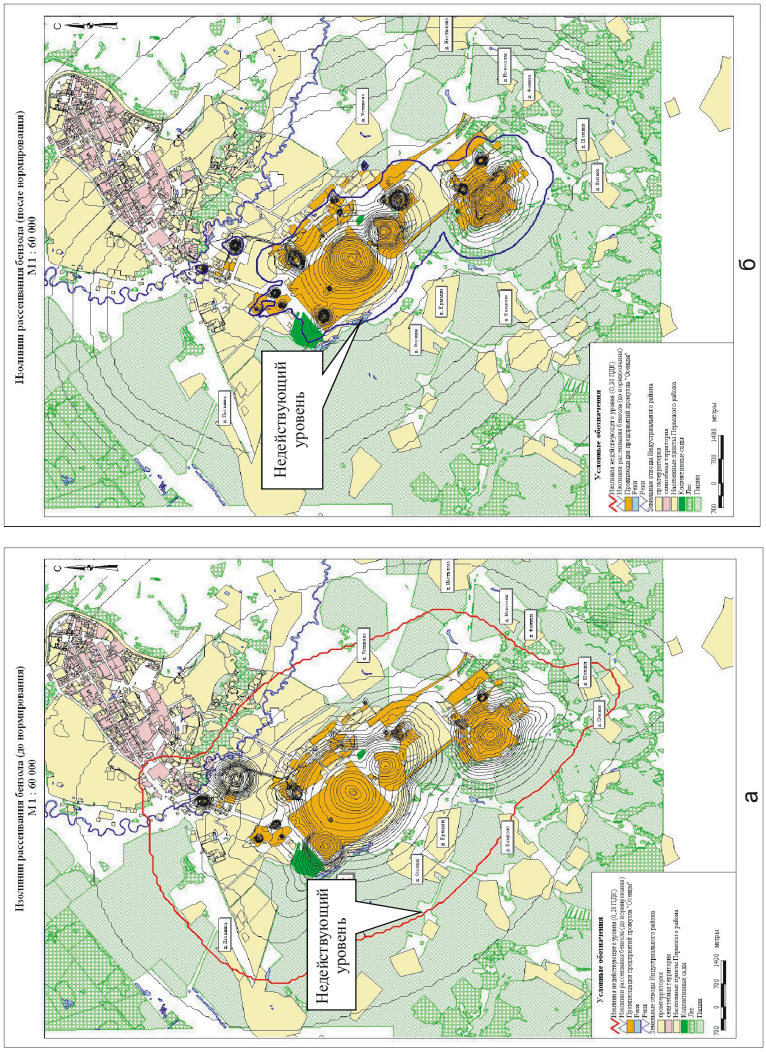


Рис. 9.3. Изолинии рассеивания бензола на существующее положение (а) и при массе выброса, установленного по критериям содержания в атмосферном воздухе, обеспечивающим отсутствие

Следует отметить, что выбросы на настоящий момент не превышают уровней ПДВ, установленных по критериям ПДКм.р. Вместе с тем, как видно из представленных данных, в пределы изолинии «недействующий уровень» на настоящий момент попадают и поселения Пермского района: деревни Ермаши, Осенцы, Пеньки, Шемяки, Песьянка и значительные участки г. Перми, в том числе д. Устиново, мкр Первомайский и часть мкр Нагорный. Это означает, что существует риск формирования повышенных концентраций токсиканта в крови у жителей этих территорий, а следовательно – и риск нарушений состояния здоровья.

Были выявлены все основные источники выбросов, которые вносят значимый (более 0,1%) вклад в загрязнение атмосферного воздуха бензолом и проведено нормирование с условием, чтобы в местах пользования населением не регистрировались концентрации, превышающие недействующий уровень. (рисунок 9.3 б).

Установлено, что при существующем выбросе бензола в промузле порядка 26 г/с, уровень порядка 13,2 г/с обеспечит качество атмосферного воздуха, при котором не будут формироваться риски повышения контаминанта в крови жителей ближайших селитебных территорий. Это положение подтверждается результатами расчетов рассеивания, приведенными

Аналогичные расчеты были выполнены в целом для всех стационарных источников выбросов бензола города. Результаты показали,. что требуемое валовое снижение выброса контаминанта составляет порядка 31,8 тонны в год. При существующем уровне в 62, 4 т/год сокращение требуется на 51%. При этом, определено, что снижение выбросов требуется для источников предприятий, которые расположены не только в промузле «Осенцы», но и в густо населенных зонах города.

В целом ориентация на снижение выбросов загрязняющих веществ в атмосферу города полностью согласуется в общей направленностью на экологизацию промышленности и обеспечение химической безопасности населения.

Методические подходы были апробированы и на примере ацетальдегида. Установлено, что основными источниками выбро-

сам ацетальдегида являются технологические печи предприятий пищевой промышленности, прежде всего, хлебокомбинаты, которые практически полностью сосредоточены в селитебных зонах или максимально приближены к ним.

Рассчитано, что в целом по городу требуется снижение выбросов ацетальдегида 12 предприятиями, вносящими более 90% вклада в загрязнение данным компонентом. Однако, достижение допустимых выбросов по рекомендуемым критериям позволит вывести из зон негативного влияния ацетальдегида более 40 тыс. человек, в том числе около порядка 6,5 тыс. детей.

Проведенные расчеты должны быть уточнены и верифицированы инструментальными исследованиями, однако общая ситуация показала:

♦ в условиях многокомпонентного комплексного хронического воздействия загрязнения среды обитания, прежде всего атмосферного воздуха и питьевых вод, требуется ориентация на гигиенические нормативы содержания контаминантов в объектах окружающей среды, учитывающие сочетанное влияние

♦ необходимым является ограничение выбросов хозяйствующих субъектов по критериям, обеспечивающим отсутствие неприемлемого риска для здоровья, в том числе с учетом результатов специализированных клинических, лабораторных, химико-аналитических исследований, выполненных с учетом специфики территории, характеризующейся определенными качественным и количественными характеристиками загрязнения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной сферы в ФГУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью. населения» Роспотребналзора выполнен весь комплекс исследований, направленный на формирование доказательной базы негативного влияния качества среды обитания на формирование и особенности течения заболевания, определены оптимальные схемы диагностики и лечения заболеваний, установлены критерии качества среды обитания, достижение которых позволит избежать экологически детерминированных нарушений здоровья.

Описаны основные источники загрязнения атмосферного воздуха, природных и питьевых вод веществами которые представляют потенциальную опасность для ребенка, в том числе в части формирования гастропатологии.

Продемонстрированы возможности современных химико-аналитических методов исследования содержания широкого спектра контаминантов в биологических средах детей – крови, моче, желчи. Приведены данные о контаминации биосред детей соединениями тяжелых металлов (марганца, хрома, свинца, никеля), органическими ароматическими (бензол, толуол фенол) и кислородсодержащих (ацетальдегид) соединениями, алифатическими спиртами (метиловый спирт) и неорганическими фторсодержащими соединениями.

Показано, что при повышенной контаминации биосред происходит системное влияние на процессы секреторной, переваривающей и инкреторной функции желудка и ДПК и связанные с ними органы с вовлечением основных звеньев пигментного, белкового, жирового обменов, окислительно-восстановительных реакций, свертывающей системы крови и кроветворения. Выявленные связи и направленность нарушений клинико-лабораторных показателей и токсикантной нагрузки организма у детей адекватно отражают воздействие контаминантов на патогенез хронического гастродуо-

денита, обуславливающее модификацию развития и течения патологического процесса.

Описан механизм действия токсикантов, который является сложным и неоднозначным и заключается:

♦ в прямом цитотоксическом повреждении эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и ДПК (марганец, хром, толуол) с возрастанием кислото-пептидной агрессии и развитием воспалительно-пролиферативных процессов, а также нарушением оксидантно-прооксидантного равновесия;

♦ в повреждении мембран клеток гепатоцитов с развитием цитолитического синдрома (хром, фенол, метанол) и гепатоцеллюлярной недостаточности с последующим нарушением белкового обмена и процессов свертывания крови (никель, марганец, хром, фенол, бензол, толуол);

♦ в нарушении концентрационной и эвакуаторной функции желчного пузыря и желчевыводящих путей с развитием синдрома холестаза и вовлечением пигментного обмена (бензол, толуол, фенол, никель).

Показано, что установленные патогенетические особенности токсического действия контаминантов протекают на фоне развития ответной воспалительной реакции организма на интоксикацию и нарушение метаболизма с вовлечением специфических реагиновых клеточных форм и белков с последующим формированием иммунного ответа. Изменение показателей иммунной системы носит фазовый характер – активация гуморального звена иммунитета и неспецифической защиты организма с переходом в имунносупрессию.

Обоснован дополнительный объем диагностических клинико-лабораторных и медико-химических исследований при стационарной и амбулаторно-поликлинической помощи, рекомендуемый для постановки диагноза хронического гастродуоденита у детей промышленно развитых территорий, характеризующихся воздействием на организм химических факторов техногенного генеза – марганца, свинца, хрома, никеля, бензола, фенола, ацетальдегида, метанола, фтора. Дополнительный объем диагностических исследований ре-

комендован в качестве расширения существующего медико-экономического стандарта Пермского края (11.004.001–2003) «Объем медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения» в части «Диагностика при контаминации биосред».

Обоснован стандарт гигиенической диагностики у детей с хроническим гастродуоденитом в условиях воздействия химических факторов среды обитания – марганца, хрома, никеля, свинца, бензола, метанола, ацетальдегида, фенола, фтор-иона, оказывающих модифицирующее влияние на патогенетические механизмы формирования и течения хронического гастродуоденита.

Описаны апробированные методические подходы установлению уровней содержания маркеров экспозиции в биосредах, характерных для различных стадий нарушения процессов адаптации, а так же маркеры негативного воздействия, соответствующие повышенной контаминации биосред, и их допустимые уровни отклонений, рекомендуемые в качестве критериев при гигиенической диагностике факторов среды обитания человека.

На базе оценки особенностей клинико-лабораторных и морфо-функциональных показателей у детей с ХГД с контаминацией биосред уточнен и расширен перечень критериев, характеризующих модифицированное течение хронических заболеваний гастродуоденальной зоны и выделить ряд приоритетных направлений патогенеза

Сформулированы основные требования к препаратам, рекомендуемым к использованию в лечении ХГД у детей, проживающих на техногенно нагруженных территориях. Такими требованиями являются – безопасность, комплексность и специфичность. Определено, что наиболее удовлетворяют этим требованиям препараты – энтеросгель, де-нол, фосфоглив, рибофлавин.

Патогенетически обоснована и сформирована оптимизированная схема терапии больных хроническим гастродуоденитом, проживающих на территориях экологического риска, которая кроме фармпрепаратов включает в себя д*ециметроволновую терапию* – лечебное применение электромагнитных волн дециметрового диапазона. и т*ранскраниальну электроаналгею* – лечебное воздейст-

вие импульсных токов на антиноцицептивную – эндогенную опиоидную – систему ствола головного мозга.

Реализация оптимизированной схемы лечения позволила продемонстрировать ее более высокую клиническую эффективность в восстановлении гемостаза, купировании воспалительных, иммунных, метаболических нарушений и печеночных дисфункций. На фоне лечения у больных ХГД нормализовалась и контаминация биологических сред – были отмечены статистически достоверные сдвиги уровня ксенобиотиков в гастроинтестинальном секрете. Патогенетически значимым при ХГД, возможно, явилось усиление элиминации никеля с желудочным соком, что компенсаторно привело к снижению его элиминации почками.

Сравнительный анализ динамики межсистемных статистически значимых корреляционных взаимосвязей в биохимическом гомеостазе у больных ХГД основной и сравниваемой групп, показал более высокую клиническую эффективность препаратов, целенаправленно действующих на патологические патогенетические звенья экодетерминированного хронического гастродуоденита. Общий спектр достоверных корреляций на фоне оптимизированной схемы лечения увеличился только на 3,8%, в то время как в группе сравнения данный показатель возрос на 22,5%.

Наиболее курабельными на оптимизированной схеме терапии оказались биохимические параметры неспецифического воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка, антиоксидантной системы, воспаления и эндотоксикоза, фосфорно-кальциевого обмена.

Доказана высокая терапевтическая эффективность оптимизированной программы лечения, рекомендуемой для использования на территориях экологического риска. Патогенетически обоснованы основные направления фармакотерапевтического воздействия– это применение элиминационных методов, препаратов гепатопротекторного, антиоксидантного и иммуномодулирующего действия.

Рекомендована к использованию следующая схема лечения:

- ♦ энтросгель – по 1 д.л. х 2 раза в день (с 1 по 10 день);
- ♦ де-нол – по 1 таб. х 2 раза в день (с 7 по 20 день);

- ♦ фосфоглив – по 1 капс. х 2 раза в день (с 7 по 20 день);
- ♦ рибофлавин – по 1,0 в/м № 10;
- ♦ ДМВ №10;
- ♦ ЦЭАН №10.

Патогенетическое обоснование высокой результативности оптимизированной схемы лечения больных ХГД, проживающих на территориях экологического риска, позволяет рекомендовать ее для широкого применения во врачебной практике.

Описан С использованием результатов углубленных химико-аналитических и клинико-лабораторных исследований, а также расчетов рассеивания и инструментальных исследований качества среды обитания на основании статистического моделирования обоснованы уровни содержания загрязняющих веществ в среде обитания населения, достижение которых позволит избежать риска контаминации биологических сред.

В качестве критериев, обеспечивающих в сложившихся условиях проживания населения г.Перми отсутствие риска повышенного содержания вредных веществ в организме и связанного с этим риска нарушений состояния здоровья, рекомендованы уровни содержания контаминантов:

- ♦ в питьевой воде: марганец – 0,03 мг/л, свинец – 0,0002 мг/л, хром 0,02 мг/л, никель – 0,012 мг/л;
- ♦ в атмосферном воздухе: марганец 0,00002 мг/м^3, свинец 3,6E–08 мг/м^3, хром 4,3E–06 мг/м^3, никель – 1,0E–05; бензол – 0,004 мг/м^3; ацетальдегид 0,0001 мг/м^3; фенол – 0,00014 мг/м^3.

Показано, что достижение безопасного качества среды обитания потребует выполнения мероприятий по снижению выбросов со стороны значительного перечня хозяйствующих субъектов, однако достижение рекомендуемых нормативов является эффективным в части сокращении зон влияния промышленных предприятий и снижения воздействия на население.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авалиани С.Л. Теоретические и методические основы гигиенической оценки реальной нагрузки воздействия химических факторов окружающей среды на организм : автореф. дис... д-р мед. наук. – М., 1995.
2. Авцын А.П., Жаворонкова А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
3. Алексеев С.В., Пивоваров Ю.П. Экология человека : Учеб. лит. для студ. мед. и фармацевт. вузов. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. – 640 с.
4. Аруин Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Арунин, Л.Л. Капуллер, В.А.Исаков. – М.: Триада-Х, 1998. – 484 с.
5. Арчаков А.И. Фосфоглив: применение в клинике / А.И. Арчаков, В.Ф. Учайкин. – М.: Литера, 2006. – 26 с.
6. Балаболкин И.И. Гастродуодениты у детей с атопическим дерматитом и дермореспираторным синдромом / И.И. Балаболкин, Л.В. Чистова, А.А. Шавров, Т.Д. Канарейцева, З.С. Заитова, Е.А. Цой // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – № 2. – С. 1–10.
7. Бандман А.Л., Гудзовский Г.А. Вредные химические вещества. – Л., 1988. – 156 с.
8. Баранов А.А. Детская гастроэнтерология / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – М., 2002. – С. 390–423.
9. Баранов А.А. Современные методы лечения и реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией. Критерии выздоровления / А.А. Баранов, П.Л. Щербаков, А.А. Корсунский и др. – М.,2005. – 48 с.
10. Баранов А.А. Заболевания органов пищеварения у детей / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской. – М., 1999. – 272 с.
11. Баранов А.А., Клеманская Е.В. Актуальные проблемы детской гатсроэнтерологии // Педиатрия. – 1995. – № 5. – С. 48–51.

12. Баранов А.А., Щербаков П.Л. / Вопросы современной педиатрии. – 2002. – Т. 1, № 3. С. 12–16.
13. Баранов А.А. Здоровье детей России. – М., 1999. – 274 с.
14. Баранов А.А. Состояние здоровья детей как фактор безопасности / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, А.Г. Ильин, В.Р. Кучма // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №2. – С. 4–8.
15. Баранов, А.А. Федеральная целевая программа «Здоровый ребенок» / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, Л.М. Сухарева // Российский педиатрический журнал. – 2000. – №1. – С. 5–8.
16. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Фундаментальные и прикладные проблемы педиатрии на современном этапе // Рос. пед. журн. – 2005. – №3. – С. 4–8.
17. Белоусов Ю.Б. Гастроэнтерология детского возраста. – Харьков, 2000. – 528 с.
18. Белоусова Е.А. Возможности блокаторов Н2-гистаминовых рецепторов в современной гакстроэнтерологии / Е.А. Белоусова, А.Ф. Логинов // Consilium medicum. Приложение. – 2003. – №3. – С. 6–10.
19. Бельмер С.В. Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Рекомендации и комментарии / С.В. Бельмер, С.В. Гасилина, А.И. Хавкин. – М., 2005. – 348 с.
20. Бичев М.А. Экологический мониторинг. – URL: http://www.ecosystema.ru/07referats/monitor/monitor.htm (08.09.2009)
21. Большаков А.М., Крутько В.Н., Пуцилло Е.В. Оценка и управление рисками влияния окружающей среды на здоровье. – М., 1999. – 216 с.
22. Вайнфельд И.Е. Изучение воздействия некоторых производственных факторов на организм человека. – Саратов, 1976. – С. 165–168.
23. Вардосанидзе С.Л. Повышение эффективности диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения с применением медицинских стандартов / С.Л. Вардосанидзе, А.П. Данченко, Л.Б.Гаврилова // Южно-Российский медицинский журнал. – 2000. – №3. – С. 4–9; №4. – С. 6–11.

24. Васильев Ю.В. Болезни органов пищеварения. Блокаторы Н2-рецепторов гистамина / Ю.В. Васильев. – М.,2002. – 93 с.
25. Васильев Ю.В. Лимфома желудка и Helicobacter pilori / Ю.В.Васильев // Consilium medicum. Приложение. – 2002. – №1. – С.10–13.
26. Васильев Ю.В. Терапия гастроэзофагальной рефлюксной болезни / Ю.В. Васильев // Consilium medicum. Приложение. – 2002.– №1. – С. 5–10.
27. Васильев Ю.В. Язвенная болезнь: патологические аспекты и медикаментозное лечение больных / Ю.В. Васильев // Consilium medicum. Приложение. – 2002. – №2. – С. 4–10.
28. Величковский Б. Т., Чибураев В.И., Кузьмин С.В., Самуйло О.И. Мониторинг «критических» подъемов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест // В материалах IX Всероссийского съезда гигиенистов и санитарных врачей «Гигиеническая наука и практика на рубеже XXI века». Т. 1. – М., 2001. – С. 215–218.
29. Винокурова М.В., Винокуров М.В., Гурвич В.Б., Кузьмин С.В., Малых О. Л. Методические подходы к оценке качества атмосферного воздуха населенных мест расчетным методом в системе социально-гигиенического мониторинга // Мериал Пленума Научного совета по экологии человека и гигиене окружающей среыы РАМН и МЗ РФ «Социально-гигиенический мониторинг: методология, региональные особенности, управленческие решения» 17–19 декабря 2003 г. / Под ред. академика РАМН Ю. А. Рахманина. – М., 2003. – С. 61–64.
30. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метрологические аспекты. Т. 2 / Под ред. Л.И. Исаева. – М.: ПАИМС, 1997. – С. 141–205.
31. Волков А.И. Детская гастроэнтерология: настоящее и будущее / А.И. Волков, Е.П. Усанова. – М., 2002. – 154 с.
32. Вредные веществ в промышленности : Справочник в 3-х т. / Под ред. Н.В. Лазарева, И.Д. Гадаскиной. – Л.: Химия, 1977.
33. Вредные вещества в окружающей среде. Кислородсодержащие органические соединения. Часть 1 : Справочно-энцикло-

педическое издание / Под ред. В. А. Филова. – СПб: Профессионал, 2004. – 401 с.
34. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов V-VIII групп / Под ред. В.А. Филова и др. – СПб.: Химия, 1989. – 592 с.
35. Вредные химические вещества. Углеводороды. Галогенпроизводные углеводородов : Справ. изд. / Под ред. В.А. Филова. – Л.: Химия, 1990. – 732 с.
36. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1998. – С. 459.
37. Григорьев П. Я. Клиническая гастроэнтерология / П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко. – М.: МИА, 1998. – 369 с.
38. Григорьев П.Я. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения / П.Я, Григорьев, Э.П. Яковенко. – СПб.: Сотис, 1997. – 515 с.
39. Григорьев П.Я. Краткое формулярное руководство по гастроэнтерологии и гепатологии / П.Я. Григорьев. – М., 2003. – 24 с.
40. Григорьев П. Я. Пути оптимизации лечения Helicobacter pylori-инфекции. Сравнительная эффективность тройной и квадротерапии, используемых в качестве схем первой линии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология / П. Я. Григорьев, Э.П.Яковенко, А.В. Яковенко, И. В. Оприщенко. – 2004. – №5. – С. 31–39.
41. Губарева Л.И. Экологический стресс. – СПб.: Лань; Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. – 448 с.
42. Гуреев А.Н. Роль иммунных механизмов в развитии ЯБДПК у детей / А.Н. Гуреев, С.С. Хромова, Л.Н. Цветова, Н.П. Ванеева // Педиатрия. – 2006. – №6. – С. 15–18.
43. Денисов М.Ю. Детская гастроэнтерология Сибири / М.Ю. Денисов, Н.А. Дейс. – М, 2001. – С. 27–31.
44. Денисов М.Ю. Практическая гастроэнтерология для педиатра. – М: Издатель Мокеев, 2001. – 376 с.
45. Денисов Н.Л. Панцитрат в гастроэнтерологической практике / Н.Л. Денисов, Е.Н. Ткаченко // Terra medica. – 1997. – № 3. – С. 38–39.

46. Денисов Н.Л. Стандартизация методов диагностики и лечения язвенной болезни / Н.Л. Денисов, Э.П. Яковенко, *А.С. Пряшникова,* Н.А. Агафонова, А.В. Яковенко, И.В. Оприщенко, М.А. Алдиярова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 5. – С. 130–134.
47. Детская гастроэнтерология / Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, Г.В. Римарчук. – Москва, 2002. – С. 5–87.
48. Джозуф М. Хендерсон. Патофизиология органов пищеварения / Джозуф М. Хендерсон. – СПб., 1997. – 324 с.
49. Длин В.В., Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // Российский медицинский журнал. –1997. – № 6. – С. 48–50.
50. Зайцева Н.В., Май И.В., Шур П.З. Научно-методическое и прикладные аспекты экологии человека. М.: Медицинская книга. – 2004. – 784 с.
51. Зайцева О.В. Заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей: актуальные проблемы терапии / О.В. Зайцева, О.С. Намазова, Г.А. Самсыгина // Русский медицинский журнал. – 1997. – №19. – С. 1252–1262.
52. Закономерный А.Г. Современные клинико-эпидемиологические особенности язвенной болезни в детском возрасте и подходы к этапному лечению больных : автореф. дис. … докт. мед. наук. – М., 1992.
53. Запруднов А.М. Особенности фармакотерапии в детской гастроэнтерологии / А.М. Запруднов. – М., 1998. – 168 с.
54. Звягин А.А. Опыт и проблемы диагностики функциональной диспепсии у детей / А.А. Звягин, П.Л. Щербаков, А.В. Почивалов // 12-й Конгресс детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей». – 2005. – С. 282–283.
55. Звягин А.А. Функциональная диспепсия и хронический гастрит у детей: оптимизация диагностики, лечения и реабилитации : автореф. дис. … д-ра мед. наук / А.А. Звягин. – М., 2006. – 50 с.
56. Златкина А.Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения / А.Р. Златкина. – М.: Медицина, 1998. – 286 с.

57. Ивашкин В.Т. Избранные лекции по гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. – М.: МЕДпресс, 2001. – 88 с.
58. Ивашкин В.Т. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин. – М.,2008. – 30 с.
59. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: Литтерра, 2001. – 549 с.
60. Ивашкин В.Т. Схемы лечения. Гастроэнтерология / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина. – М.: Литтерра, 2006. – 160 с.
61. Иммунологические методы / Под ред. Г. Фримеля. – М.: Медицина, 1987. – 472 с.
62. Ипатов Ю.П., Комарова Л.Г., Переслегина И.А., Шабунина Е.И. Ключи к проблеме гастроэнтерологических заболеваний у детей. – Н. Новгород: Изд-во Волго-Вятской академии гос. службы, 1997. – С. 40–49.
63. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. – СПб.: Химиздат, 1999. – 134 с.
64. Карабасов Ю.С, Чижикова В.М., Плущевский М.Б. Экология и управление: Термины и определения / Под науч. ред. Ю.С. Карабасова. – М.: МИСИС, 2001. – 256 с.
65. Кацнельсон Б.А., Привалова Л.И., Кузьмин С.В., Чибураев В.И., Никонов Б.И., Гурвич В.Б. Оценка риска как инструмент социально-гигиенического мониторинга. – Екатеринбург: Издательство АМБ, 2001.
66. Клиническая иммунология и аллергология : В 3-х томах, Т. 1 / Под ред. Л. Йегера. – М.: Медицина, 1990. – 528 с.
67. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Под ред проф. Норберта У. Тица / Перевод с англ. Под ред. В.В. Меньшикова; М.: ЮНИМЕД-пресс, 2003. – 960 с.
68. Комаров, Ф.И. Роль свободнорадикальных процессов в патологии желудочно-кишечного тракта / Ф.И. Комаров, А.Х. Коган, М.Б. Худишвили, О.Н. Локтева // Российский журнал гастроэнерологии, гепатологии. – 1999. – №5. – Прил. 8. – С. 170.

69. Комаров, Ф.И. Боли в животе / Ф.И. Комаров, А.А. Шептулин // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 46–51.
70. Конорев М.Р. Выбор оптимального антацидного препарата в клинической практике / М.Р. Конорев // Consilium medicum. Приложение. – 2003. – №3. – С. 3–6.
71. Корниенко Е.А. Функциональная диспепсия или хронический гастрит – какой диагноз предпочтителен у детей / Е.А. Корниенко, П.В. Антонов // 7-ой Конгресс педиатров России. – М., 2002. – С. 141–142.
72. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громов О.А. Иммунофармакология микроэлементов. М.: издательство КМК, 2000. – 537 с.
73. Куклина Н.А. Сравнительная характеристика клинико-морфологических особенностей хеликобактерпозитивной и хеликобактернегативной форм хронического гастродуоденита у детей: автореф. дис. …канд. мед. наук / Н.А. Куклина. – Архангельск, 1999. – 23 с.
74. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. М.: «Медицина», 1987. – 366 с.
75. Лосев К.С. Экологические проблемы и перспективы устойчивого развития России в XXI веке. – М.: Космосинформ, 2001. – 400 с.
76. Ляскович А.Ц. Заболеваемость детского населения сельских районов Ямало-Ненецкого автономного округа / А.Ц. Ляскович, В.Г. Часник, В.Н. Шаповальников // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №2. – С. 43–46.
77. Маев И.В. Хронический дуоденит / И.В. Маев, А.А. Самсонов. – М., 2005. – 160 с.
78. Маев И.В. Фармакоэкономика кислотозависимых заболеваний / И.В. Маев, А.С. Трухманов, Ю.А. Кучерявый // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №3. – С.
79. Мальцев С.В. Медико-экологическая реабилитация детей с хроническими заболеваниями / С.В. Мальцев. – Казань, 2000. – 19 с.

80. Малямова Л. Н. Клинико-диагностические критерии хронических заболеваний гастродуоденальной локализации и обоснование их этапного лечения : автореф. дис. …докт. мед. наук. – Екатеринбург, 2007. – 40 с.
81. Мамчик Н.П., Клепиков О.В., Платунин А.В., Колнет И.В. Организация мониторинга загрязнения атмосферного воздуха и оценка его риска здоровью населения // Теоретические основы и практически решения проблем санитарной охраны атмосферного воздуха : Справочник / Под ред. академика РАМН, проф. Ю. А. Рахманина. – М., 2003. – С. 283–286.
82. Марганец / Совместное издательство программы ООН по окружающей среде, Международная организация труда и Всемирной организации здравоохранения. – М.: Медицина, 1985.
83. Марри Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес. – М.: Мир, 1993. – 890 с.
84. Медицинские лабораторные технологии и диагностика : Справочник. Медицинские лабораторные технологии в 2-х томах / Под ред. проф. А.И. Карпищенко. – СПб: Интермедика, 2002. – 408 с.
85. Мирошниченко В.А. Детская гастроэнтерология Сибири / В.А. Мирошниченко, Т.А. Янсонс, О.Г. Полушин. – Красноярск, 1999. – 90 с.
86. Моисеенко С.В. Опыт лечения больных с кислотозависимыми заболеваниями в Омской области / С.В. Моисеенко, М.Б. Костенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №1. – С. 87–92.
87. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. М.: Медицина, 1985. – 288 с.
88. Мошурова Л.В. Особенности хронического гастродуоденита у детей : автореф. дисс. …канд. мед. наук / Л.В. Мошурова. – Воронеж, 2001. – 30 с.
89. Национальный доклад Российской федерации. Бюллетень евразийского отделения международной сети «Здоровье детей, окружающая среда, безопасность». – 2002. – № 10. – 18 с.

90. Новиков В.В. Растворимые формы дифференцировочных антигенов гемопоэтических клеток // Гематол. и трансфузиол. – 1996. – Т.41, № 6. – С. 40–43.
91. Онищенко Г.Г., Новиков С.М., Рахманин Ю.А., Авалиани С.Л., Буштуева К.А. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / Под ред. Ю.А. Рахманина, Г.Г. Онищенко. – НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. – 408 с.
92. Оноприев В.И. Демографическая ситуация и гастроэнтерологические заболевания на территории Краснодарского края: клинико-эпидемиологический анализ / В.И. Оноприев // РЖГ. – 2006. – №5. – С. 5–7.
93. Оприщенко И.В. Течение и терапия язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с Helicobacter pylori у больных с аутоиммунным тиреоидитом / И.В. Оприщенко. – М., 2004. – 160с.
94. Оприщенко И.В. Проблемы эрадикации Helicobacter pylori у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом / И.В. Оприщенко, Э.П. Яковенко, П.Я. Григорьев, А.В. Яковенко // Материалы 32 сессии ЦНИИ гастроэнтерологии. – 2005. – С. 639–640.
95. Основные показатели иммунограммы детей и взрослых Пермской области / под ред. Б.А. Бахметьева с соавт. – Пермь, 2002. – 35 с.
96. Отраслевые стандарты объемов медицинской помощи детям: настольная книга руководителя ЛПУ. – М.: АПП Джангар, 2001. – 608 с.
97. Оценка риска для здоровья. Применение факторов канцерогенного потенциала при оценке риска химических веществ : Методические рекомендации. – М.: Центр Госсанэпиднадзора в г. Москва, 2001. – С. 36.
98. Пасечников В.Д. Воспалительный и иммунный ответы слизистой оболочки желудка на Helicobacter pylori при язвенной болезни / В.Д. Пасечников, Е.А. Машенцева, Н.В. Журбина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1998. – № 3. – С. 41–45.

99. Пасечников В.Д. Сложные вопросы этиологии язвенной болезни / В.Д. Пасечников, С.М. Котелевец, С.З. Чуков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. – 1999. – № 5. – Прил. 8. – С. 41–45.
100. Перечень приоритетных показателей для выявления изменений состояния здоровья детского населения при вредном воздействии ряда химических факторов среды обитания : Методические рекомендации МЗ РФ № ФЦ/3415 от 19.11.1999. – М., 2000. – 38 с.
101. Печкуров Д.В. Синдром диспепсии у детей: автореф. дис. … д-ра мед. наук / Д.В. Печкуров. – М., 2004. – 37 с.
102. Печкуров Д.В. Эпидемиология синдрома диспепсии у детей (анализ отечественнцых исследований 1972–2002 гг.) / Д.В. Печкуров, П.Л. Щербаков // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 68–73.
103. Потапов А.С. Хронические гастриты у детей: принципы диагностики / А.С. Потапов, И.Ф. Тин // Детский Доктор. – 1999. – №2. – С. 28–32.
104. Практические вопросы детской гастроэнтерологи Санкт-Петербурга. Сборник лекций и научных работ / Под ред. проф. В.Л. Пайкова, СПб, 1996,185 с.
105. Приворотский В.Ф. Кислотозависимые заболевания у детей (клиническая картина, диагностика, лечение) / В.Ф. Притворский, Н.Е. Луппова. – М., 2002. – 146 с.
106. Приворотский В.Ф. Некоторые аспекты антихеликобактерной терапии в практике педиатра / В.Ф. Притворский, Н.Е. Луппова // Вопросы детской диетологии. – 2004. – №1. – С. 82–83.
107. Ракитский В.Н., Николаева Н.И. Морфофункциональные критерии действия на организм факторов окружающей среды / Под ред. А.И. Лотапова. – М.: Медицина, 2001. – 184 с.
108. Ревич Б.А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию. – М.: Издательство МНЭПУ, 2001.

109. Римарчук Г.В. Возрастные особенности системы пищеварения / Г.В. Римарчук, А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина, В.Д. Сонькин // Детская гастроэнтерология. – М., 2002. – С. 5–30.
110. Римарчук Г.В. Неязвенная диспепсия у детей / Г.В. Римарчук, С.И. Полякова // Российский медицинский журнал. – 2001. – № 3–4. – С.150–152.
111. Ройтберг Г.Е Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 556 с.
112. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. – М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. – 143 с.
113. Румянцев Г.И., Гигиена. Учебник 2-е изд. Перераб и доп. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001 – 608 с
114. Румянцев Г.И., Новиков С.М. Проблемы прогнозирования токсичности и риска воздействия химических веществ на здороеь населения // Гигиена и санитария. – 1997. –№3. – С.13–18.
115. Румянцев Г. И., Новиков С. М., Шашина Е. А. Современные проблемы оценки риска воздействия факторов окружающей среды на здоровье населения. – URL: http://erh.ru/n_pub/n_pub03.php.
116. Сборник методик по определению химических соединений в биологических средах: МУК МЗ РФ. – № 763–99 – 4.1.779–99.
117. Ситникова Е.П. К вопросу о функциональных нарушениях желудка у детей // Рос. пед. журн. – 2005. – №5. – С. 7–11.
118. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение) : Практическое руководство для врачей и студентов ВУЗов. – М., 1999. – 96 с.
119. Скальный А.В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине. – 2000. – Т.1. – С. 2–8, 17–25.
120. Скачкова М.А. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия / М.А. Скачкова, Е.Г. Карпова, Н.Ф. Тарасенко, Н.М. Лаптева // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №3. – С. 11–15.

121. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования / Под ред. проф. Е.А. Кост. – М.: Медицина, 1975. – 382 с.
122. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения болезней органов пищеварения // Терра Медика Нова. – 1999. – № 3. – С. 3–8.
123. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения / П.Я, Григорьев, Э.П. Яковенко, А.И. Щукин, Н.А. Агафонова, А.С, Пряшникова, Б.А. Шлевков, Л.А. Гусейнова, А.В. Яковенко; под ред. П.Я. Григорьева. – М., 2001. – 56 с.
124. Старостин Б.Д. Современные представления о функциональной (неязвенной) диспепсии. Болезни органов пищеварения / Б.Д. Старостин. – М., 2000. – 350 с.
125. Сыса Е.И. Особенности течения функциональной диспепсии и хронических воспалительных гастродуоденальных заболеваний у детей в условиях Крайнего Севера: автореф. дис. … канд. мед. наук / Е. И. Сыса. – Новосибирск, 2006. – 27с.
126. Тарасов Л.В. Анализ работы и перспективы развития гастроэнетрологической службы Чувашской республики / Л.В. Тарасов // РЖГ. – 2007. – №1. – С. 12–15.
127. Тимофеевская Л.А., Чиркова Е.М. Фенол. М., 1984. 36 с.
128. Троценко А.А. Физиологические особенности неспецифического иммунитета детей и подростков Северо-Западного региона России» : автореф. дис. …канд. биол.наук. – Петрозаводск, 2006. – 8 с.
129. Уголев А.М. Гормоны пищеварительной системы / А.М. Уголев, О.С. Радбиль. – М.: Наука,1995. – 283 с.
130. Уголев А.М. Руководство по физиологии пищеварения / А.М. Уголев, Н.Б. Скворцов. – Л., 1978. – 230 с.
131. Упницкий А.А. Современные возможности применения париета (рабепразола) в гастроэнтерологии / А.А. Упницкий // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №4. – С. 59–64.

132. Урсова Н.И. Медицинские протоколы лдиагностики и лечения соматических болезней у детей / Н.И Урсова, Н.И. Захарова, Л.А. Щеплягина и др.; под ред. Г.В. Тамазян. – М., 2003. – 74 с.
133. Федорова А.И., Никольская А.Н. Практикум по экологии и охране окружающей среды: Для вузов. – М.: Гуманитар. изд. центр ВЛАДОС, 2001. – 288 с.
134. Физиология роста и развития детей (теоретические и клинические вопросы) / Под. ред. А.А. Баранова. – М., 2000. – С. 109–164.
135. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. – М.: Издво Медиа Сфера, 1998. – 352 с.
136. Фролькис А.В. Функциональные заболевания желудочно-кишечного тракта / А.В. Фролькис. – Л.: Медицина, 1991. – 120 с.
137. Хавкин А.И. Функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта у детей раннего возраста / А.И. Хавкин. – М., 2000, – 72с.
138. Хавкин А.И. Функциональная диспепсия / А.И. Хавкин, Н.С. Рачкова // 10-й Конгресс детских гастроэнтерологов России. – М., 2003. – С. 21–31.
139. Харитонова О.Ю. Особенности течения хронического гастродуоденита с сопутствующей патологией желчного пузыря у детей и вопросы терапии : автореф. дис.... канд. мед. наук / А.И. Хавкин. – Н.Новгород, 2006. – 27 с.
140. Холопкина Е.Н. Особенности современного течения язвенной болезни у детей / Е.Н. Холопкина, А.С.Борисов, О.В. Зазулина. – СПб., 2005. – 248 с.
141. Хрипач Л.В., Ревазова Ю.А., Рахманин Ю.А. Роль свободнорадикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды // Вестник РАМН. – 2004. – № 3. – С.16.
142. Хром / Совместное издательство Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения. – М.: Медицина, 1990. – 214с.

143. Цимбалова Е. Г. Хронические запоры у детей / Е.Г. Цимбалова, А.С. Потапов, К.Н. Баранов // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – №6. – С. 56–61.
144. Циммерман Я.С. Очерки клинической гастроэнтерологии. – Пермь: Пермский ун-т, 1992. – 336 с.
145. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. – Пермь, 2000. – 256 с.
146. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма : обзор // Клин. мед. – 2000. – №7. – С. 8–15.
147. Шарапова О.В. Всероссийская диспансеризация: основные тенденции в состоянии здоровья детей / О.В. Шарапова, А.Д. Царегородцев, Б.А. Кобринский // РППиП. – 2004. – Т. 49. – С.56–60.
148. Шептулин А. А. Механизм возникновения и современные принципы лечения диспептических расстройств у больных хроническим гастритом / А.А. Шептулин. – М., 2003. – 98 с.
149. Шептулин А.А. Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении синдрома функциональной диспепсии / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2003. – № 1. – С. 19–25.
150. Шептулин А.А. Диагностика и лечение инфекции Helikobakter pylori: основные положения согласительного совещания «Маастрихт–3» / А.А. Шептулин, В.А. Киприанс // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №2. – С. 88–91.
151. Шептулин А.А. Современные принципы лечения диспепсических расстройств / А.А. Шептулин // Практикующий врач. – 1999. – №16. – С. 8.
152. Щербаков П.П. Поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей : клинико-эндоскопическое исследование: автореф. дис. … д-ра мед. наук / П. П. Щербаков. – М., 1997. – 48 с.
153. Эйберман А.С. Функциональная диспепсия – дискуссионная проблема гастроэнтерологии / А.С. Эйберман, В.Д. Трифонов // Российский педиатрический журнал. – 2001. – №2. – С. 53–55.

154. Эрдес С.И. Принципы лечения гастродуоденальных заболеваний пищеварительного тракта у детей с бронхильной астмой / С.И. Эрдес, А.В. Новикова // Педиатрическая фармакология. – 2003. – Т. 1. – № 4. – С. 8–13.
155. Юдина Т.В., Ракитский В.Н., Егорова М.В., Федорова Н.Е. Критериальные показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики // Гиг. и сан. – 2000. – № 5. – С. 61–63.
156. Яковенко Э.П. Ферментативные препараты в клинической практике / Э.П. Яковенко // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 1. – С. 1–4.
157. Яковенко А. В. Влияние H_2-блокаторов и ингибиторов протонной помпы на интрагастральную pH у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А.В. Яковенко, И.В. Оприщенко, А.С. Прянишникова, Н.А. Агафонова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – №2. – С. 29–32.
158. Яковенко А.В. Сравнительная эффективность тройной и квадротерапии, используемых в качестве схем первой линии при Helicobacter pylori-инфекции / А.В. Яковенко, И.В. Васильев, И.В. Оприщенко, Ю.В. Комлева, Н.А. Агафонова // Актуальные вопросы клинической медицины : Сборник научных работ. – М., 2005. – С. 105–111.
159. ACGIH. American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). 1999 TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents. Biological Exposure Indices. Cincinnati, OH. 1999.
160. Achem S.R., Robinson M.A. Prokinetic Approach to Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. // Dig. Dis. 1988; 16: 38–46.
161. Blaser M.J. Helicobacter pylori: Balance and inbalance // Europ/ J. Gastroenterol., Hepatol. – 1998. – №10 (Suppl. 1) – P. 15–18.
162. Brimo V.J., Borm J.J. et al. Comparative effects of enteric-coated pancreatin microsphere therapy after conventional and pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // Brit. J. Surg.o – 1997. – Vol. 84, № 7. P. 952–956.

163. Cay A., Imamoglu M., Kosucu P., Odemis E., Sarihan H., Ozdemir O. Gallbladder dyskinesia: a cause of chronic abdominal pain in children//Eur J Pediatr Surg.–2003 Oct;13(5):302–6.
164. Chang CS; Chen GH; Kao CH; Wang SJ; Peng SN, Huang CK. The effect of Helicobacter pylori infection on gastric emptying of digestible and indigestible solid-s in patients with nonulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 1996 Mar;91(3):474–9.
165. Cucchiara S; Bortolotti M; Colombo C; Boccieri A, De Stefano M; Vitiello G; Pagano A; Ronchi A; Auricchio S. Abnormalities of gastrointestinal motility in children with nonulcer dyspepsia and in children with gastroesophageal reflux disease. Dig Dis Sci 1991 Aug;36(8):1066–73.
166. Current European concept in the management of Helicobacter pylori infection: The Maastricht Consensus Report //Gut. – 1997. – Vol. 41, №1. – P. 8–13.
167. Debinski H.S., Котт M.A. New Treotments for Neuromuscular Disoders of the Gastroinlestinol Tract // Gastrointestinal J. Club. – 1994. – Vol. 2, № 4. – P. 2–11.
168. Di Lorenzo C; Lucanto C; Flores AF; Idries S, Hyman PE. Effect of octreotide on gastrointestinal motility in children with functional gastrointestinal symptoms.// J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1998. – Vol.27. – N5: – P.508–512.
169. Drossman D.A, Whitehead WE, Toner BB, Diamant N, Hu YJ, Bangdiwala SI, Jia H. What determines severity among patients with painful functional bowel disorders? Am J Gastroenterol. 2000 Apr;95(4):862–3
170. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders. Diagnosis, Pathophysiology, and treatment. A Multinational Consensus. Little, brown and Company. Boston/ Hew York/ Toronto/ London. 1994.
171. Drossman D.A. Creed F.H., Fava G.F/ et al. Psychosocial aspects of the functional gastrointestinal disorders// Gastroenterol. Intern. – 1995. – Vol. 8, № 2. – P. 47–90.

172. Eds. R.C. Headimg, J.D. Patients with dyspepsia. A heterogeneous population. Gastrointestinal dysmotility. Focus of cisapride. Wood, NJ 1992.
173. EPA. (1998, April 10) Carcinogenic effects of benzene: an update. Prepared by the National Center for Environmental Health, Office of Research and Development. Washington, DC. EPA/600/P–97/001F.
174. EPA. Environmental Protection Agency. Technical Background Document to Support Rulemaking Pursuant to the Clean Air Act–Section 112(g). Ranking of Pollutants with Respect to Hazard to Human Health. EPA.450,3–92–010. Emissions Standards Division, Office of Air Quality Planning and Standards, Research Triangle Park, NC. 1994.
175. EPA. Proposed guidelines for carcinogen risk assessment; Notice // Federal Register, Vol. 61, No 79, Washington, DC, 1996.
176. EPAa. Guidelines for carcinogen risk assessment. U.S. Environmental Protection Agency., Fed. Regist. 51 FR 33992, 1986.
177. EPAa. U.S. Environmental Protection Agency. Integrated Risk Information System (IRIS) on Chloromethane. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati, OH. 1993.
178. George AA; Tsuchiyose M; Dooley CP. Sensitivity of the gastric mucosa to acid and duodenal contents in patients with nonulcer dyspepsia. Gastroenterology 1991
179. Goodwin S; Kassar-Juma W; Jazrawi R; Benson M, Northfield T. Nonulcer dyspepsia and Helicobacter pylori, with comment on posteradication symptoms. Dig Dis Sci 1998 Sep;43(9 Suppl):67S–71S.
180. Gottrand F. The role of Helicobacter pylori in abdominal pain in children. Arch Pediatr 2000 Feb;7(2):l 97–200
181. Haruma K; Wiste JA; Camilleri M. Effect of octreotide on gastrointestinal pressure profiles in health and in functional and organic gastrointestinal disorders.// Gut–1994. – Vol.35. – N8. – P.1064–1069.

182. Hotz J; Plein K; Bunke R. Wirksamkeit von Ranitidin beim Reizmagensyndrom (funktionelle Dyspepsie) im Vergleich zu einem Antacidum.// Med.Klin. – 1994.-Vol.89. – N2. – P.73–80.
183. URL: http://www.domsovetov.ru/Medicine/a/37769_85_khroniches.html.
184. Keiding L.M., Rindel A.K., Kronborg D. Respiratory illnesses in children and air pollution in Copenhagen // Archives of Environmental Health. 1995. 50 (3):200–206.
185. Kohutis EA. Psychological aspects of irritable bowel syndrome.// N.JAded. – 1994.-Vol.91.-NI.-P.30–32.
186. Last J. M. (Ed.) A Dictionary of epidemiology. Third edition / Oxford University Press. – New York. 1995, 180 pp.
187. Levy R., Soldatini G., Riffaidi R// Jorn. Soil Sci. – 1989 – Vol 27 № 1 – P.10–15.
188. Lydiard RB; Greenwald S; Weissman MM; Johnson J. Panic disorder and gastrointestinal symptoms: findings from the NIMH. Epidemiologic Catchment Area project.// Am.J.Psychiatry. – 1994. – Vol.151. – N1. – P.64–70.
189. Malaty H., Paycov V., Bykova O. et al. Helicobacter pylori and socioeconomic factors in Russia. Helicobacter, 1996; 1 (2): 82–7.
190. McColl K; Murray L; El-Omar E; Dickson A; El-Nujumi A; Wirz A; Kelman A; Penny C; Knill-Jones R; Hilditch T N. Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. Engl J Med 1998 Dec 24;339(26):1869–74
191. Pfafifenbach B, RJ Adamek, G Lux. The place of electrogastrography in the diagnosis of gastroenterological functions. Deutsche Medizinische Wochenschrift 123 (28–29) 1998, 855–860.
192. Pope C.A. Respiratory Hospital Admission Associated with PM_{10} Pollution in Utah, Salt lake and Cache Valley, Arch. Environ. Health,1991, 46(2):90–97).
193. Pope C.A., Thun M.J., Namboodiri M.M., Dockery D.W., Evans J.S., Speizer F.E. Heath C.W. Jr. Particulates Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study of U.S. Adults, 1995 Am. J. Respir. Crit. Med 151: 669–674.

194. Price, Ch. And Dube, P. Handbook on Health and Urban Sustainable Development: Part 1. – Copenhagen WHO Regional Office for Europe, 1996. – 69 p.
195. Proposal for revision of volatility classes in EN 228 specification in light of EU fuels directive. – Concave. Brussels, report no. 99/51. – January 1999.
196. Randall J., Gibson R., Chromium as an index of chromium axposur of tannery workers.// Brit. J. Ind.Med. – 1989. – Vol. 46. – № 3. – P. 171–175.
197. Rasquin A., Lorenzo K.d., Forbes D. et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child / Adolescent Gastroenterology. 2006; 130 : 1527–1537.
198. Rasquin-Weber A; Hyman PE; Cucchiara S; Fleisher DR. Hyams JS; Milla PJ; Staiano Childhood functional gastrointestinal disorders.// Gut – 1999. – Vol.45. – Suppl.2:-P.II60-II68.
199. Reimm H.G., Koken M. Functional abdominal pain in childhood. Medical treatment with mebeverine (DuspatalR suspension)
200. Scott RB. Recurrent abdominal pain during childhood.// Can.Fam.Physician – 1994.-Vol.40. – P.539–547.
201. Sheu BS; Lin CY; Lin XZ; Shiesh SC; Yang HB; Chen CY. Long-term outcome of triple therapy in Helicobacter pylori-related nonulcer dyspepsia: a prospective controlled assessment Am J Gastroenterol 1996 Mar;91(3)441–7.
202. Tack J.,Talley N.J.,Camilleni M. et al. Functional Gastrointestinal Disorders. Gastroenterology. 2006; 130 : 1468–1479.
203. Talley NJ. and working team for functional gastroduodenal disorders. Functional gastroduodenal disorders// In: The functional gastroduodenal disorders. – Boston – New York – Toronto – London, 1994/ – P. 71–113
204. Thompson W.G. Classification of functional gastrointestinol disorders // Motility. – 1994.-Vol. 25, № 10.-P. 2.
205. Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, Mueller-Lissner SA. Functional bowel disorders and functional abdominal pain.//Gut.1999;45:II43-II46.

206. Van Outryve M; Milo R; Toussaint J; Van Eeghem P. «Prokinetic» treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome: a placebo-controlled study of cisapride.//J.Clm.Gastroenterol – 1991. – Vol.13. – N1. – P.49–57.
207. Velanovich V. A prospective study of Helicobacter pylori nonulcer dyspepsia. Mil Med 1996, Apr;161(4):197–9.
208. WHO Regional Office for Europe. Twenty Steps for Developing a Healthy Cities, 1997.
209. WHO Working Group. Evaluation and use of epidemiological evidence for environmental health risk assessment: WHO Guideline Document Environmental Health Perspectives, Vol. 108, Geneva, 2000.
210. WHO. Setting Environmental Standards: Guidelines for Decision-Making / Ed.H.W. de Konning. – Geneva, 1987. – 325 p.
211. WHO/IPCS Environmental health Criteria 210: Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. World Health Organization, International Program on Chemical Safety, Geneva, 1999. – 16 c.
212. Work Bank. World Development Report 1996. /World Bank. Washington D.C. – 1996 – 278 p.
213. World – Wide Fuel Charter, April 2000.

ЭКОДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ГАСТРОДУОДЕНИТЫ У ДЕТЕЙ

(эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика)»

Учебно-методическое пособие

Подписано в печать 18.12.2009. Формат 60x90/16.
Набор компьютерный. Усл. печ. л. 20, 25.
Тираж 490 экз. Заказ № 879/2009.

Издательство «Книжный формат».
Адрес: 614000, г. Перми, ул. Пушкина, 80.