

На правах рукописи

СМИРНОВА

Евгения Владимировна

**СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ОСОБЕННОСТИ
КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЭРОЗИВНОГО
ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ С ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.00.09 – Педиатрия

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2007 год

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования "Алтайский государственный медицинский университет Росздрава".

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Скударнов Евгений Васильевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Лобанов Юрий Федорович**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава (г. Москва).

Защита состоится " __ " _____ 2007 г. в 10⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета
та

Д 208. 096. 02 при Сибирском государственном медицинском университете
(634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. В.И. Ленина, 107).

Автореферат разослан " __ " _____ 2007 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Тюкалова Л.И.

I. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

По данным ведущих педиатров и детских гастроэнтерологов патология органов пищеварения у детей составляет 14000 на 100000 детского населения [А.А. Баранов, П.Л. Щербатов, 2006]. На сегодняшний день эрозивный гастродуоденит (ЭГД) рассматривают как гетерогенную патологию, в основе которой лежат различные факторы: *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), генетическая предрасположенность, нарушения равновесия между факторами агрессии и защиты, в системе общего и местного иммунитета, психосоматические факторы [В.М. Арутюнов и соавт., 2000, Н. Ando et al, 1997, А.А. Ciociola et al. 1999, М.Ф. Dixon et al. 1996, М.Р. Dore et al. 1998]. Поздняя диагностика хронических гастродуоденитов во многом объясняется субклиническим началом болезни, частым вовлечением в патологический процесс других органов пищеварительной системы [Волков А.И. 1999, Гриневиц В.Б., Успенский Ю.П. 1998], что у ряда больных может быть связано с дисплазией соединительной ткани (ДСТ).

В настоящее время признано широкое распространение недифференцированных форм ДСТ в возникновении и поддержании заболеваний желудочно-кишечного тракта [С.М. Гавалов, В.В. Зеленская 1999, Э.В. Земцовский 2000, Т.Н. Кадурина 2000, Т.Ю. Смольнова и соавт. 2003, А.Г. Солодовник, К.Б. Мозес 2005]. Недифференцированная дисплазия – это генетически гетерогенная группа, которая служит основой формирования различных хронических заболеваний. Морфологические изменения в тканях и органах неспецифичны и имеют разную степень выраженности. Изменение содержания отдельных видов коллагена или нарушение их соотношения приводит к снижению прочности соединительной ткани, что сопровождается различными морфо-функциональными нарушениями висцеральных и локомоторных систем с проградентным течением [В.А. Артамонова, Ю.Н. Захарова 1997, Т.Н. Кадурина 2000, Семякина 1995, В.М. Яковлев и соавт. 1994, Byers P.H., et al. 1992, А.Н. Smith W.R. 1983]. Высокая степень коллагенизации органов пищеварения приводит к полиморфизму клиники и проградентности течения процессов со стороны желудка, кишечника и гепатобилиарной системы [В.М. Яковлев и соавт. 1994, А.В. Клеменов 2003].

Актуальной проблемой дисплазии является нарушения системы гемостаза. Так геморрагический синдром служит одним из проявлений мезенхимальных аномалий [З.С. Баркаган 1988]. При этом изменения касаются как коагуляционного, так и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза. Тромбоцитарные дисфункции – неотъемлемая составная часть симптомокомплекса геморрагических мезенхимальных дисплазий. Разнообразные геморрагические проявления – рецидивирующие носовые кровотечения, обильные месячные, легкое образование синяков, повышенная кровоточивость десен часто наблюдается при различных проявлениях дисплазии [З.С. Баркаган и соавт. 1994, А.И. Неймарк и соавт. 1998]. Так как мембранопатия распространяется на клетки – морфофункциональные аналоги тромбоцитов, у детей с тромбоцитарными дисфункциями в сочетании с мезенхимальными дисплазиями формируется системная патология [А.В. Суворова, 2000]. В последние годы внимание исследователей все чаще обращается на нарушение микроциркуляции в патогенезе эрозивных поражений желудка [И.В. Маев и соавт. 2003; И.В. Маев, Е.С. Вьючнова 2003, Yoshida M. et al. 1998].

До настоящего времени остается мало изученной роль патологии гемостаза в патогенезе заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта при дисплазии соединительной ткани. Большое значение приобретает проблема рецидивирования. Данные обстоятельства определяют приоритетную значимость изучаемой проблемы.

Цель исследования

Изучить особенности клинического течения эрозивных гастродуоденитов и состояния сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза у детей с фенотипическими маркерами дисплазии соединительной ткани (ДСТ) и разработать для них комплекс лечебных мероприятий.

Задачи исследования

1. Выявить особенности клинического течения хронических эрозивных гастродуоденитов у детей с недифференцированными формами дисплазии соединительной ткани.
2. Выявить характер нарушений гемостаза у детей с эрозивным гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани.
3. Провести анализ взаимосвязи нарушения системы гемостаза в зависимости от типа дисплазии у детей с эрозивным гастродуоденитом.
4. На основании полученных данных обсудить возможность включения в стандартную терапию актовегина у детей с эрозивным гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани.

Научная новизна

Впервые у детей с эрозивным гастродуоденитом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани изучено состояние сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза. Выявлено нарушение агрегационных способностей тромбоцитов, снижение фактора Виллебранда, а также тромбинемия и гиперкоагуляция, что отражает активацию коагуляционного звена гемостаза на фоне активного воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка. Установлено, что наличие дисплазии соединительной ткани вызывает изменение регенераторных процессов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с хроническими гастродуоденитами.

Выявлена взаимосвязь между формой недифференцированной дисплазии соединительной ткани со степенью нарушения коагуляционного звена гемостаза у детей с хроническим эрозивным гастродуоденитом.

Установлена прямая корреляционная связь между активацией коагуляционного гемостаза в зависимости от степени инфицированности *H. pylori*.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Течение хронического эрозивного гастродуоденита на фоне недифференцированной генерализованной и синдромальной дисплазии характеризуется малосимптомными формами с минимальным болевым синдромом.

2. У 2/3 больных с генерализованной и синдромальной формой дисплазии выявляются активация коагуляционного звена гемостаза в виде гиперкоагуляции и тромбинемии, выраженность которых зависит от степени инфицированности *H. pylori*. Со стороны сосудисто-тромбоцитарного звена - гиперагрегация на такие индукторы как АДФ и адреналин.

3. Для детей с дисплазиями соединительной ткани характерен низкий уровень фактора Виллебранда в плазме и снижение агрегации тромбоцитов индуцированной коллагеном, что предопределяет нарушение регенерации слизистой оболочки желудка, поврежденной *H. pylori*.

Практическая значимость работы

Впервые проведено комплексное обследование гемостаза у больных детей с хроническим гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани. Доказана высокая частота нарушений различных звеньев гемостаза у больных гастродуоденальной патологией на фоне дисплазии соединительной ткани. При проведении исследования установлено наличие гиперкоагуляции и тромбинемии у больных с эрозивным гастродуоденитом. Выявлена высокая корреляционная связь между инфицированием *H. pylori* с нарушениями коагуляционного звена гемостаза.

Прогностическим неблагоприятным фактором в течение гастродуоденита является наличие дисплазии соединительной ткани с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев гемостаза.

Проведенные исследования позволили улучшить диагностику, качество лечения и прогноз заболевания у детей.

Внедрение в практику

Основные результаты работы внедрены в практическую деятельность, в учебно-педагогический процесс кафедр педиатрического профиля Алтайского государственного медицинского университета, Алтайской краевой клинической детской больницы, городской детской больницы №1, г. Барнаула. Получено удостоверение на рационализаторское предложение "Определения холестерина-липопротеинового коэффициента у детей с дисплазией соединительной ткани" № 811 от 10.04.06.

Апробация работы

Основные положения работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: «Актуальные проблемы педиатрии» (Москва, 2006.); «Здоровье и Образование в XXI веке» (Москва, 2005); «Региональные особенности развития и охраны здоровья детей и подростков» (Уфа, 2005); «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2006); «Молодежь-Барнаулу» (Барнаул, 2005, 2006).

Публикации: по материалам диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них в рецензируемых изданиях 4, одно учебно-методическое пособие, а также рационализаторское предложение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, 5 глав, включающих обзор литературы, характеристику групп наблюдения и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 31 таблицей, 12 рисунками. Список источников цитируемой литературы включает в себя 272 работы, из которых отечественных 177 и 95 зарубежных авторов.

II. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика больных

Под нашим наблюдением находилось 136 детей. Для решения поставленных задач сформированы четыре группы больных и группа контроля. При разделении детей на группы сравнения был использован метод стратификационной рандомизации, подразумевающий адекватное соотношение детей по полу и возрасту в группах сравнения одной нозологической единицы. Средний возраст пациентов соответствовал - 12 ± 2 года.

1 группа – хронический эрозивный гастродуоденит с ДСТ - 53 ребенка;

2 группа – хронический гастродуоденит без ДСТ, всего 41 ребенок;

3 группа – контроля, 42 ребенка.

С хроническим воспалительным процессом слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта в стадии обострения - хронический гастрит, хронический дуоденит, хронический гастродуоденит – 41 ребенок (мальчиков 11 и девочек 13); 53 больных с эрозивным – гастритом, дуоденитом, гастродуоденитом в стадии обострения (мальчиков 25 и девочек 28); 42 ребенка из группы контроля (мальчиков 20 и девочек 22), табл.1.

В качестве основной группы будут использованы больные 1-ой группы, в качестве группы сравнения - группа 2.

Критерии включения:

1. Стационарные больные с подтвержденным эндоскопически диагнозом хронический гастродуоденит;
2. Пациенты, регулярно принимающие соответствующие препараты, способные адекватно оценить свое состояние;
3. Дети в возрасте 10-14 лет;
4. Добровольное согласие пациента на участие в клиническом испытании.

Критерии исключения:

1. Острые респираторные инфекции;
2. Систематический и/или эпизодический прием препаратов, не входящих в группы фармакологического сравнения и потенциально способных повлиять на течение заболевания;
3. Отказ пациента или родителей участвовать в клиническом испытании;
4. Несоответствие критериям включения;
5. Генетическая патология.

По этим показаниям из исследования были исключены 3 человека.

Таблица 1

Распределение детей по полу в изучаемых группах

Пол	Группа 1	Группа 2	Контроль
Мальчики	25 (47,2%)	20 (48,8%)	20 (47,6%)
Девочки	28 (52,8%)	21 (51,2%)	22 (52,4%)
Всего	53 (100%)	41(100%)	42 (100%)

Методы исследования

Наряду с клинико-anamnestическими, в работе использовались следующие методы обследования больных:

1. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДФС) детским панэндоскопом фирмы "Olympus" (Япония), модели GIF-20 XR. Для уменьшения неприятных ощущений проводили орошение зева 10% аэрозолем лидокаина.

Для оценки выявленных изменений использовали методические рекомендации [А.А.Баранов].

Эндоскопические исследования проводились в динамике заболевания в эндоскопическом кабинете детской клинической больницы № 1 совместно с заведующим кабинетом В.П. Рябчуном.

2. Во время ЭГДФС производилась прицельная "лестничная" биопсия слизистой оболочки (СО) антрального отдела желудка, тела желудка и двенадцатиперстной кишки [В.Е.Назаров]. Гистологические исследования биоптатов выполнены в морфологической лаборатории. *Helicobacter pylori* определялась у всех детей с ЭГД бактериоскопически. Время окрашивания диагностической среды зависит от степени обсеменения *H.pylori*. От степени инвазии зависит и микробиологический рост *H.pylori*, который определялся у 31% детей.

3. С целью уточнения характера морфологических изменений СО гастродуоденальной области у больных с *Helicobacter pylori* были выполнены гистологические исследования биоптатов СО желудка.

Степень обсеменения СО пилорическими хеликобактериями оценивалась по Хелпил-тесту (Ассоциация медицины "Аналитика" г. Москва).

4. Эхографическое исследование паренхиматозных органов брюшной полости проводилось натошак аппаратом "Алока SSD2000" (Япония) с датчиком 5 МГц, работающим в режиме реального времени и оснащенный "серой" шкалой, по общепринятой методике линейным сканированием совместно с Жуковой Л.Д.

5. Оценка физического и полового развития детей нами осуществлялась в соответствии с оценочными таблицами физического развития детей Алтайского края (шкалы регрессий) [Ю.Ф. Лобанов].

6. Оценка биохимических параметров крови: общий белок и его фракции; β -липопротеиды; холестерин; триглицериды; билирубин и его фракции; АЛТ; АСТ; сахар крови.

7. Общий анализ мочи;

8. Копрограмма;

9. Тест на скрытую кровь в кале иммунологический (Hexagon ОВТ), Германия.

Полученные данные анализировались в сопоставлении с показателями контрольной группы (n=42 чел), представленной практически здоровыми детьми аналогичного возраста.

При исследовании системы гемостаза определялись следующие параметры:

1. Резистентность капилляров с помощью эндотелиальных проб; пробы "щипка" и "манжеточной пробы" М.П.Кончаловского, Румпель-Леде.

2. Подсчет количества тромбоцитов в крови в камере Горяева методом фазово-контрастной микроскопии по К.П.Зак и Н.И.Науменко (1962).

3. Определение агрегации тромбоцитов с помощью универсального индуктора агрегации (УИА) на стекле (по А.С.Шитиковой).

4. Определение адгезии и агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ, адреналином, коллагеном и ристомидином по Born в модификации В.Г. Лычева и О.И. Толочко (1974) на агрегометре МАГ-4.

5. Фактор Виллебранда по Evans и Osten в модификации К.М.Бишевского и О.А. Цигулевой (1977).

6. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Caen et al.(1968).

Подробное описание перечисленных выше методов исследования системы гемостаза приведено в справочных изданиях [102].

Исследование системы гемостаза проводили при поступлении больных и на 14 день терапии.

Агрегация тромбоцитов изучалась с помощью агрегометра и аппаратно-программного комплекса анализа агрегации тромбоцитов МАГ-4. Исследование проводилось при $\lambda=900$ нм, скорости вращения мешалки 1 сек^{-1} , объеме тромбоцитарной плазмы 0,2 мл. Соотношение объемов индуктора агрегации и плазмы 1:9.

Использовались индукторы агрегации в следующих концентрациях:

- АДФ - 2,5 мкг/л;
- Адреналин – 0,5 мкг/л ;
- Коллаген (по методике А. С. Шитиковой).

Агрегация регистрировалась в течение 12 мин. с фиксацией минутных значений. По результатам минутных значений светопропускания при агрегации определялся ряд расчетных показателей (максимальное значение, скорость агрегации на первых минутах, наличие или отсутствие "второй волны" и т.д.). Выбранные концентрации для АДФ и адреналина являются "средними".

При определении степени дисплазии и клинико-функциональной значимости различных внешних и/или внутренних проявлений дисплазии, характера и глубины вовлеченности центральной и вегетативной нервной системы использовали классификацию Э.В.Земцовского (2000) в которой выделяются истинно малые ДСТ, синдром ДСТ, изолированная форма ДСТ одного из внутренних органов и генерализованная формы [Земцовский Э.В., 2000].

Соматотипологическую оценку проводили по методу Д. Картера и Б. Хит (1969), позволяющему оценить в баллах степень тучности – эндоморфию, степень развития мышц и скелета – мезоморфию, степень вытянутости тела – эктоморфию. По преобладающему балу выделены группы больных с эндоморфным, мезоморфным, эктоморфным и неопределенными типами телосложения [Э.Г. Мартиросов].

Полученные данные анализировались в сопоставлении с показателями контрольной группы (n=42 чел), представленной практически здоровыми детьми аналогичного возраста.

При проведении статистической обработки полученных данных использовались следующие показатели доказательной медицины: отношение шансов (ОШ), атрибутивный риск (АР), отношения правдоподобия при отрицательном результате теста (LR^-), отношения правдоподобия при положительном результате теста (LR^+), валидность, чувствительность (Se), специфичность (Sp), относительный риск (RR) [И.А. Кельмансон].

Фактические данные обработаны методом математической статистики в среде электронных таблиц на базе пакетов программ для персонального компьютера "Excel 2000" и "Statistica for Windows 6.0".

Использовали вариационный и корреляционный анализ. Для каждого вариационного ряда определяли среднюю арифметическую (M), среднюю ошибку средней арифметической (m), медиану (μ). Достоверность различных средних арифметических величин определялись по абсолютному показателю точности (p) по таблице распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента достоверности (t) и числа степеней свободы (v). На основании t по таблице Стьюдента определялась вероятность различия (p). При множественном сравнении эмпирических признаков использовали критерий Бонферрони (α) [С. Гланц].

Для определения расхождения распределений двух и более непараметрических признаков использовали χ^2 критерий Пирсона, в зависимости от типа таблицы использовали поправку Йейтса, двусторонний вариант критерия Фишера (p). Достоверность различий между эмпирической и теоретической частотой по каждому признаку определялась по таблице критических значений с определением уровня статистической значимости [Е.В. Сидоренко]. Степень тесноты связи между признаками оценивали, вычисляя коэффициент ранговой корреляции (r_s) Спирмена и Кендела (τ). Значения $p < 0,05$ рассматривали как значимые.

III. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных детей

Изучение клинической характеристики ЭГД у детей показало, что у большей части обследованных нами больных наблюдался бессимптомный вариант течения, а классический у наименьшего количества детей, табл. 2

Таблица 2

Варианты течения эрозивного гастродуоденита	
Вариант	Количество больных
Классический	8 (15,1%)
Атипичный	10 (18,9%)
Бессимптомный	35 (66%)
Итого	53 (100%)

Болевой синдром у 15,1% детей с ЭГД, как правило, сопровождался различными диспепсическими явлениями (тошнота, рвота, отрыжка, изжога, дисфагия, горечь во рту, изменения аппетита, нарушения стула). Астено-вегетативные симптомы отмечены у $\frac{1}{3}$ детей.

У детей с атипичным ЭГД болевой синдром отмечен только у 13,2% детей ($p < 0,05$), причем боли чаще ранние, тупого характера, как правило, кратковременные с локализацией около пупка. Из диспепсических проявлений превалирует тошнота. Астено-вегетативные симптомы практически отсутствуют.

Дети с бессимптомным ЭГД (66%) не жаловались на боли в животе, диспепсические расстройства выявлены у 60,4% детей. Но большинство больных предъявляли жалобы на головные боли, утомляемость, раздражительность и эмоциональную лабильность. У большинства детей с безболевым ЭГД эквивалентом обострения заболевания являлась

различная нейровегетативная симптоматика (раздражительность, утомляемость, головная боль, эмоциональная лабильность).

Клинико-генеалогический анализ родословной детей основной и групп сравнения показал, что наследственная предрасположенность по патологии системы пищеварения у них составила 82,9% и 78% соответственно.

Отягощенную наследственность по линии родителей имели 52% детей (n=49). Развитие эрозивного процесса чаще отмечалось в возрасте 13-14 лет- 20 (37,7%) и 23 (43,4%) детей соответственно, чем в возрасте 10-12 лет: так 11 лет – 5 (9,4%, $\chi^2=22,4$, $p<0,001$), 10 летних - 2 ребенка (3,8%), 12 лет – 3 (5,7%) ребенка.

Из наблюдавшихся нами детей с ЭГД 58,5% находились на искусственном вскармливании ($\chi^2=15,6$; $p<0,01$), 15,1% - на смешанном. Нарушения питания имели 71,7% детей и в дальнейшем: однообразии в питании с преобладанием субпродуктов, мучных изделий, острого и жареного (58,5%) ($\chi^2=15,6$; $p<0,01$); сухоядение (46,3%) ($\chi^2=4,0$; $p<0,05$), нерегулярность приема пищи с промежутками более 5-7 часов (54,3%) ($\chi^2=3,8$; $p<0,05$), с переносом пищевой нагрузки на вечернее время.

Анализ преморбидного фона среди наблюдаемых нами детей выявил высокую частоту инфекционных заболеваний. Большая частота инфекционных заболеваний у обследованных детей косвенно свидетельствует о значительном снижении иммуно-биологической резистентности детей с ЭГД, что влияет на состояние местного иммунитета, а следовательно, и на уровень защитных факторов СОЖ и СО ДПК.

В результате анализа соматотипов у обследованных детей выявлено, что преобладающим в основной группе являлся мезоморфный тип ($\chi^2=18,4$, $p<0,001$), табл.3.

Таблица 3

Частота встречаемости соматотипов в группах сравнения

Группа	Мезоморфный	Неопределенный	Эктоморфный	Эндоморфный
Основная	n=31*	n=7	n=13	n=2
Сравнения	n=6**	n=12	n=20	n=3
Контроля	n=20	n=5	n=15	n=2

Примечание:* $p<0,001$ при сравнении внутри основной группы, ** $p<0,005$ при сравнении с группой контроля.

При этом в группе сравнения мезоморфный соматотип встречается достоверно реже ($p<0,005$). Анализ частоты встречаемости остальных соматотипов не выявил достоверной разницы между группами.

В период обострения ЭГД у 73,3% (44) детей наблюдались отклонения одной или двух функций печени, которые были кратковременными, и, как правило, нормализовались к стадии клинической ремиссии заболевания.

Дискинезия желчевыводящих путей без деформации желчного пузыря отмечена у 6 больных. У 40 (66,7%) детей она сочеталась с деформацией желчного пузыря за счет аномалии или перегиба. Воспалительные заболевания желчевыводящей системы выявлены только у 2 (3,33 %) детей. У большинства детей 94,3% установлена дискинезия желчевыводящих путей, причем в основном по гипомоторному типу, гипотоническому типу у 39 (73,6%), а по гипермоторному, гипертоническому типу у 11 (20,7%, $\chi^2=56,3$ $p<0,001$),

У детей в стадии обострения ЭГД диагностировались распространенные поверхностные изменения СО желудка 24 (45,3%), СО ДПК 11(20,7%), сочетанные изменения желудка и ДПК 10(18,9%), $\chi^2=8,2$, $p<0,005$. Реже были зарегистрированы: субатрофический гастрит 7 (13,2%), гипертрофический гастрит и гастродуоденит в равном соотношении 3(5,7%), смешанный (поверхностный и «зернистый») гастрит 5(9,4%), фолликулярный бульбит и смешанный гастродуоденит в равном соотношении 1 (1,9%) случаев.

При анализе патологии со стороны мочевыводящей системы нами выявлено, что у детей основной группы данная патология встречается чаще и представлена большим числом

различных аномалий и заболеваний.

По данным клинического обследования с регистрацией фенотипических маркеров генерализованная форма дисплазии соединительной ткани (ГДСТ) встречается у 31, синдромальная форма – 8, истинно малая дисплазия – 8, изолированная форма – 6 детей. При ЭГД у детей на фоне дисплазии соединительной ткани нами чаще отмечена генерализованная форма ($\chi^2=8,6$, $p<0,014$).

В зависимости от формы дисплазии дети были разделены на группы, в каждой группе была определена медиана среднего количества признаков дисплазии, табл.4.

Таблица 4

Количество признаков дисплазии в основной группе в зависимости от формы дисплазии соединительной ткани, μ

Форма дисплазии, %	Количество признаков
ГДСТ 58,5%	11
СДСТ 15,1%	6
ИМДСТ 15,1%	4
ИздСТ 11,3%	1,5

Наибольшим количеством внешних фенотипических признаков дисплазии конечно же характеризуется генерализованная форма.

Превалирующее место по разнообразию форм дисплазии принадлежит детям, у которых процесс локализовался в области желудка. Наиболее часто встречающейся формой дисплазии является ГДСТ, вне зависимости от локализации процесса (χ^2 Йейтса=19,6, $p<0,001$).

3.2. Состояние гемостаза у обследованных больных

Для выполнения поставленных задач мы определяли такие показатели как фибриноген, АПТВ, РФМК, протромбиновый индекс (ПТИ). Данный объем исследования позволяет выявить основные нарушения коагуляционного звена гемостаза, которые могут встречаться у больных с различной соматической патологией, в том числе и при воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта. Полученные данные представлены в табл. 5.

Таблица 5

Показатели коагуляционного гемостаза у детей в изучаемых группах до лечения, $M\pm m$

Показатель	Группа сравнения (n=41)	Основная группа (n=53)	Контроль (n=42)
АПТВ, сек	36,4 \pm 0,3	30,9 \pm 1,2*	37,8 \pm 1,4
РФМК, мг/100 мл	3,6 \pm 0,2	4,4 \pm 0,6*	3,0 \pm 0,4
Фибриноген, мг/л	2950 \pm 339,1	3208,3 \pm 170,6	3100 \pm 150,2
ПТИ, %	99,1 \pm 0,9	98,8 \pm 1,2	99,2 \pm 0,8

Примечание: * $p<0,05$ достоверность различий в сравнении с контролем

Показатели АПТВ в основной группе до начала лечения имели значения соответствующие гиперкоагуляции и не превышали аналогичные на 18,3% в сравнении с группой контроля (табл. 5).

Данные результаты свидетельствуют об активации коагуляционного звена гемостаза. Значимые отличия зафиксированы в основной группе относительно контрольной группы ($\alpha=0,016$, $t=23$, $p<0,05$ и $\alpha=0,016$, $t=7,5$ $p<0,1$). Выявленная гиперкоагуляция и тромбинемия говорят о наличии компенсированного внутрисосудистого свертывания крови у детей с ЭГД, что соответствует активности воспалительного процесса при отсутствии клинических признаков тромбоза и кровоточивости.

При проведении анализа изменений РФМК в группе сравнения нами было выявлено,

что уровень РФМК у этих обследованных не превышал такового в контрольной группе ($\alpha=0,016$, $t=10$, $p>0,05$). В основной группе показатель РФМК имел значимые отличия с контрольной группой у 69,8% пациентов ($\alpha=0,016$, $t=12,73$, $p<0,05$). Выраженная гиперкоагуляция и тромбинемии у больных с эрозиями усугубляют микроциркуляционные нарушения СО.

Уровень фибриногена, как один из показателей гемостаза и белок острой фазы в основной группе ($3208,3\pm 170,6$ мг/л) и группе сравнения ($2950\pm 339,1$ мг/л) достоверно не отличался от контрольной группы, несмотря на наличия воспаления. Так как у больных с ЭГД на фоне ДСТ по-видимому уровень фибриногена не реагирует адекватно на активность воспалительного процесса [Скударнов Е.В. 2005].

Показатели ПТИ у обследованных больных соответствовали нормокоагуляции. Значения в изучаемых группах не имели значимых отличий, табл. 5.

Мы проанализировали выраженность гиперкоагуляции по АПТВ в зависимости от формы дисплазии. Так в подгруппе с ГДСТ норма- и гиперкоагуляция наблюдались практически в равном соотношении. У детей с СДСТ наблюдалась как норма-, так гиперкоагуляция- в 20% и 10% соответственно, гипокоагуляция зарегистрирована у 70% больных, что в 2 раза чаще по сравнению с норма- и гиперкоагуляцией. Необходимо отметить, что гипокоагуляция наблюдалась лишь у детей с СДСТ. В подгруппе с ИМДСТ зарегистрировано норма- и гиперкоагуляция в равном соотношении. При ИзДСТ зарегистрирована только нормакоагуляция.

Следовательно, в основной группе гиперкоагуляция по АПТВ наблюдается более чем у 1/3 (41,5%) детей, гипокоагуляция у 13,2% детей и нормокоагуляция у 45,3% ($\chi^2=18,4$, $p<0,001$).

При проведении анализа изменений РФМК в группе сравнения нами было выявлено, что уровень РФМК у этих обследованных не превышал такового в контрольной группе ($\alpha=0,016$, $t=10$, $p>0,05$, табл.12). В основной группе показатель РФМК имел значимые отличия с контрольной группой у 69,8% пациентов ($\alpha=0,016$, $t=12,73$, $p<0,05$). Выраженная гиперкоагуляция и тромбинемии у больных с эрозиями усугубляют микроциркуляционные нарушения СО.

Нами выявлена высокая корреляционная связь между изменениями в системе коагуляционного гемостаза и степенью инвазии *H.pylori* (по Кампи-тест) у обследуемых детей. То есть при большей инфицированности *H.pylori*, чаще регистрируются изменения АПТВ $r_s=0,86$, $p<0,001$ и РФМК ($r_s=0,9$, $p<0,001$), табл.6.

Таблица 6

Показатели коагуляционного гемостаза в основной группе в зависимости от степени колонизации *H.pylori*, $M\pm m$

Степень инвазии <i>H.pylori</i>	РФМК, мг/100 мл	АПТВ, сек
+	4,3±1,3 (n=5)	38,2±2,4(n=15)
++	5,6±2,1(n=28)	31,7±2,2(n=17)
+++	6,25±0,9*(n=20)	26,7±1,3* (n=21)
Контроль	3,0±0,4	37,8±1,4

Примечание:* достоверность различий в сравнении с группой контроля $p<0,05$.

Между показателями адреналин-агрегации с АПТВ в основной группе выявлена положительная корреляционная связь средней степени выраженности ($r_s=0,37$, $p<0,05$).

Нами был проведен анализ инфицированности *H.pylori* у детей в зависимости от формы дисплазии соединительной ткани. У детей с ГДСТ чаще выявляется инфицированность *H.pylori* ($r_s=0,68$, $p<0,05$), в то время как при ИзДСТ или ИМДСТ инфицированность *H.pylori* встречается достоверно реже.

При анализе такого показателя как количество тромбоцитов нами не выявлено статистически значимых отличий как в сравнении с контролем $273 \pm 15,9 \cdot 10^9/\text{л}$, так и внутри групп. В основной группе количество тромбоцитов составило $281,6 \pm 5,5 \cdot 10^9/\text{л}$, а в группе сравнения $288 \pm 12,9 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p > 0,05$). Тромбоцитопений у наших больных не было выявлено

Время кровотечения по Дюке в основной группе составило $183,8 \pm 8,7$ сек. Данные значения значимо не отличаются от показателей в контрольной группе - $168 \pm 6,4$ сек, и в группе сравнения - $161,7 \pm 11,6$ сек ($\alpha = 0,016$, $t = 9,875$ и $t = 10,4$, $p > 0,05$), табл. 7.

Таблица 7

Время кровотечения и свертывания крови у детей в группах, $M \pm m$

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	Группа контроля
Время кровотечения, сек	$183,8 \pm 8,7$	$161,7 \pm 11,6$	$168 \pm 6,4$
Начало свертывания, сек	$211,6 \pm 5,3^*$	$126,5 \pm 15,3$	$91,2 \pm 6,6$
Конец свертывания, сек	$245,2 \pm 4,9$	$242,1 \pm 4,1$	$243,4 \pm 4,6$

Примечание: $*p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Время свертывания капиллярной крови в основной группе составило - начало $211,6 \pm 5,3$ сек, что значимо отличается от показателей контрольной группы ($\alpha = 0,016$, $t = 100,33$, $p < 0,01$). В группе сравнения значения достоверно не отличались от группы контроля - начало $126,5 \pm 15,3$ сек. Время конца свертывания капиллярной крови не имела значимых отличий во всех трех группах ($\alpha = 0,016$, $p > 0,05$).

В основной группе в сравнении с контролем, можно говорить об удлинении времени начала свертывания и нормальных показателях конца свертывания крови, что косвенным образом свидетельствует о тромбоцитарных дисфункциях. Учитывая, что имеются различия с контролем по времени свертывания, то можно говорить о нарушениях сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в основной группе.

У детей основной группы, чаще относительно группы сравнения встречаются носовые кровотечения и положительные эндотелиальные пробы ($n = 17$), чем в группе сравнения ($n = 3$), что косвенным образом также свидетельствует о нарушениях сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза, характерного для ДСТ.

Результаты, полученные при использовании универсального индуктора агрегации (УИА) – скрининговое исследование, отражают общее состояние агрегационной функции тромбоцитов, у большинства детей они были нормальными. Достоверное укорочение времени ($\alpha = 0,05$, $t = 30$, $p < 0,02$), ристомицин-агрегации у больных основной группы свидетельствует об активации фактора Виллебранда, как маркера повреждения эндотелия микроциркуляторного русла вследствие воспаления при воздействии токсинов.

При проведении агрегации моно-индукторами выявлялись разнообразные нарушения тромбоцитарного звена гемостаза, табл.8.

Таблица 8

Распределение больных (n) по изменению времени агрегации моно-индукторами в основной группе в начале лечения, $M \pm m$

Индуктор	Ускорение	Замедление	Норма	Группа контроля

Адреналин, сек	34±0,5 (n=32)*	-	43,5±0,8 (n=21)	42,2±1,2
АДФ, сек	16,4± 0,5(n=22)*	27,5±0,4 (n=13) *	22,7±0,5 (n=18)	22,3±1,3

Примечание: * достоверность различий по отношению к группе контроля $p < 0,05$.

Наиболее частыми при поступлении в стационар явились нарушения агрегации индуцированной адреналином в виде ускорения $34 \pm 0,5$ ($\alpha = 0,05$, $t = 50$, $p < 0,02$). Замедления адреналин-агрегации не было зарегистрировано, хотя 1/3 значений соответствовала верхней границе нормы. Нормальные показатели имели 39,6% больных.

АДФ-агрегация имела разнонаправленные изменения как в сторону ускорения $16,4 \pm 0,5$ ($\alpha = 0,05$, $t = 37,5$, $p < 0,02$), так и замедления $27,5 \pm 0,4$ ($\alpha = 0,05$, $t = 17,3$, $p < 0,05$).

При этом гиперагрегация была отмечена у 41,5% больных, у 24,5% обследованных наблюдалась гипоагрегация с АДФ, у 1/3 детей эти показатели достоверно не отличались от контрольной группы. Гиперагрегация по АДФ в основной группе чаще встречалась при ГДСТ ($\chi^2 = 9,87$, $p < 0,008$). Для детей основной группы с ГДСТ характерно нарушение второй волны агрегации у 16,6% больных, удлинение lag-фазы имеют 8,4% больных, у 16,6% изменения характеризуются наоборот ранним стартом и наличием дезагрегации. Замедление АДФ-агрегации отмечалось при субатрофических процессах в группе ЭГД – 100% ($r = 0,95$, $p < 0,01$). В то время как в группе сравнения при субатрофических процессах замедление АДФ-агрегации характерно для 45%.

Также нами была проведена оценка времени коллаген-агрегации и активность фактора Виллебранда (vWF) у обследованных детей, табл.9.

Таблица 9

Изменение коллаген-агрегации и фактора Виллебранда (vWF) в изучаемых группах при поступлении, $M \pm m$

Показатель	Основная группа (n=53)	Группа сравнения (n=41)	Контроль (n=42)
Коллаген-агрегация, %	46,4±0,6*	79,4±0,3	82,1±0,5
vWF, %	62,6±3,31***	78,2±0,8*	85,2±2,7

Примечание: * $p < 0,05$ достоверность различий по сравнению с группой контроля; ** $p < 0,05$ достоверность различий относительно группы сравнения.

В основной группе зарегистрировано достоверное замедление данной агрегации по сравнению с группой контроля и сравнения ($\alpha = 0,016$, $t = 91,7$, $p < 0,01$). Изменение коллаген-агрегации у детей с эрозивным гастритом зависит от наличия и степени выраженности дисплазии и сопутствующей патологии (заболевание почек, бронхиальная астма, гнездная алопеция), ($\chi^2 = 19,1$, $p < 0,05$). При анализе изменений агрегации в зависимости от типа дисплазии выявлено, что для больных с ГДСТ характерно наличие дезагрегации и удлинение lag-фазы ($\chi^2 = 20,5$, $p < 0,025$).

У детей основной группы отмечено снижение показателей vWF как относительно группы сравнения на 19,7% ($\alpha = 0,016$, $t = 31,2$, $p < 0,002$), так и группы контроля на 26,4% ($\alpha = 0,016$, $t = 37$, $p < 0,001$). В группе сравнения было снижение vWF на 8,2% ($\alpha = 0,016$, $t = 16,3$, $p < 0,005$). Снижение vWF характерно для течения ЭГД на фоне дисплазии и может быть обусловлено потреблением фактора на фоне хронического воспаления слизистой.

Клинические проявления желудочно-кишечным кровотечением (ЖКК) у наблюдавшихся детей были минимальны, а в основном проявления кровоточивости являлись эндоскопической находкой. Только у 2 детей при тщательном сборе анамнеза удалось выяснить, что стул у одного имел темную окраску – мелена, а у другого была рвота «кофейной гущей». У всех детей желудочно-кишечному кровотечению предшествовал эрозивный анамнез до 1 года, причем кровотечение у детей было однократно. Объективное исследование не позволяло диагностировать ЖКК, так как характерных симптомов, присущих язвенному кровотечению у

детей выявить не удавалось. При проведении теста на определение скрытой крови положительный результат был отмечен у 3 больных. Причем положительный результат был у детей с кровотечением, все дети были с ГДСТ. У других детей результат был отрицательным.

3.3. Динамика гемостазиологических и эндоскопических показателей на фоне лечения

У детей получавших терапию нами была проведена оценка клинических симптомов в двух группах. Так в группе получавших актовегин наблюдались значимые отличия (улучшение) по таким показателям как самостоятельные боли ($\chi^2=7,3$, $p<0,01$), боли при пальпации ($\chi^2=14,3$, $p<0,001$), симптом Менделя ($\chi^2=5,93$, $p<0,025$), отрыжка ($\chi^2=7,5$, $p<0,005$).

Используя критерии доказательной медицины, нами были оценены клинические показатели по следующим составляющим в группе получающей сочетанную терапию - эрадикационная и актовегин по сравнению с группой получавшей только эрадикационную терапию: относительный риск (ОР), атрибутивный риск (АР), отношение шансов (ОШ), относительное снижение риска (ОСР), абсолютное снижение риска (АСР), число пациентов нуждающихся в лечении (ЧНЛ), табл.10.

Таблица 10

Сравнительная эффективность клинических показателей на фоне лечения у детей с эрозивным гастродуоденитом

Клинический показатель	ОР	АР	ОШ	ОСР,%	АСР	ЧНЛ
Самостоятельные боли	1,6	0,21	2,35	46	17	0,06
Боль при пальпации	2,3	0,36	4,44	62	32,6	0,03
Симптом Менделя	1,6	0,22	2,47	43,7	20,7	0,05
Тошнота	1	0,01	1,06	4,8	1	1
Рвота	0,9	-0,06	0,78	20,9	1,4	0,7
Изжога	1,3	0,13	1,73	36,7	7,7	0,13
Отрыжка	1,5	0,17	2,02	43,9	9,7	0,1

По всем критериям эффективности терапии ЭГД при условии включения актовегина в сочетании с эрадикационной терапией, выше, чем только эрадикационная терапия.

Нами проведен анализ гемостазиологических показателей на фоне лечения. Так у 52,8% больных на фоне лечения было зарегистрировано улучшение показателей адреналин-агрегации ($\alpha=0,05$, $t=12$, $p<0,05$), табл.11.

Таблица 11

Показатели адреналин- и АДФ-агрегации на фоне лечения в основной группе, $M\pm m$

Статистические показатели	Индуктор	До лечения	После лечения	P
$M\pm m$	Адреналин, с	39,7 \pm 0,5*	41,9 \pm 0,9	0,035

	АДФ, с	19,6±0,5*	20,8±0,2	0,028
Доля нормальных показателей, % (абс. число)	Адреналин, с	39,6 (21) **	72 (38)	0,000
	АДФ, с	34 (18) **	68 (36)	0,000

Примечание: * - статистически значимые различия в основной группе до и после лечения с $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

Изменение значений ускоренной агрегации на фоне лечения имели значимые отличия ($\alpha = 0,0125$, $t = 21,25$, $p < 0,001$), в то время как в подгруппе с замедленной агрегацией на фоне лечения значимых отличий не наблюдалось ($\alpha = 0,0125$, $t = 0,7$, $p > 0,05$). На фоне проведенной терапии увеличилось количество человек с нормаагрегацией по адреналин-агрегации (χ^2 Йейтса = 9,79, $p < 0,004$). Снизились показатели времени агрегации, индуцированной адреналином достоверно на фоне лечения ($\alpha = 0,0125$, $t = 23,3$, $p < 0,001$).

Среднее время агрегации, индуцированной АДФ, снизилось достоверно, на фоне лечения, но не достигло контрольных показателей. Те больные (7 человек), у которых до лечения отмечалось замедление АДФ-агрегации ($27,5 \pm 0,4$ сек), и на фоне лечения не улучшили своих показателей, среднее время агрегации составило ($27,3 \pm 0,3$ сек). На фоне проведенной терапии увеличилось количество человек с нормаагрегацией по АДФ-агрегации (χ^2 Йейтса = 8,76, $p < 0,01$).

В отношении коллаген-агрегации можно говорить о положительной динамике на фоне лечения - $56,7 \pm 2,7$ % ($\alpha = 0,025$, $t = 15,6$, $p < 0,001$). При анализе значения vWF до и после лечения нами выявлены значимые изменения показателей - $44,2 \pm 2,8$ % ($\alpha = 0,025$, $t = 30,7$, $p < 0,001$). При сравнении значения vWF до и после лечения нами отмечено снижение vWF на 28-30% по сравнению с исходными данными, что можно объяснить его потреблением в процессе регенерации СО и уменьшением воспалительного процесса в гастродуоденальной области.

Данные сравнения гематологических показателей на фоне лечения актовегином в отношении адреналин- и АДФ- агрегации представлены в табл.12.

Таблица 12

Показатели адреналин- и АДФ-агрегации на фоне лечения актовегином в основной группе, $M \pm m$

Индуктор	С актовегином n=15			Без актовегина n=38		
	До лечения	После лечения	P	До лечения	После лечения	P
Адреналин, с	$38,5 \pm 0,2^*$	$43,1 \pm 0,8$	0,000	$43,3 \pm 0,6$	$41,0 \pm 0,6$	0,000
АДФ, с	$18,3 \pm 0,2^*$	$21,2 \pm 0,4$	0,000	$20,3 \pm 0,3$	$20,6 \pm 0,3$	0,307

Примечание: * - статистически значимые различия между группами, получавшими и не получавшими актовегин с $p < 0,001$.

При сравнении показателей ускоренной АДФ- и адреналин-агрегации на фоне лечения с актовегином и без него можно говорить и положительной динамике при использовании метаболических препаратов. При использовании в схеме терапии актовегина у пациентов наблюдается статистически значимое улучшение АДФ-агрегации.

Эндоскопический контроль за заживлением эрозивных дефектов проводился спустя 14 и 21 день от начала лечения, рис.2.

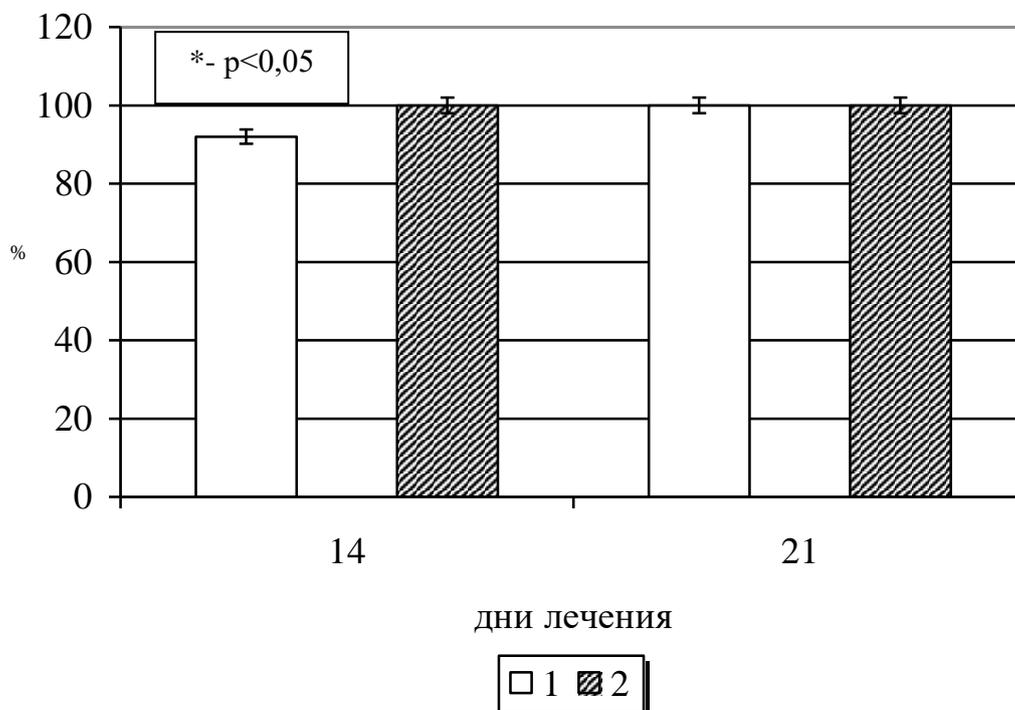


Рис.2. Заживление эрозивных дефектов у детей основной группы на фоне лечения.

Примечание: 1-эрадикационная терапия; 2 – эрадикационная терапия+актовегин.

Как видно из рисунка при использовании в терапии актовегина эпителизация дефектов слизистой оболочки происходила достоверно быстрее. Средние сроки заживления эрозивных дефектов на терапии с актовегином был вдвое короче, чем на "эрадикационной" терапии (χ^2 Йейтса=6,38, $p<0,05$). Процент заживления эрозивных дефектов составил на комбинированной терапии 92%, а на комбинированной терапии в сочетании с актовегином - 100% на 14 день.

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что использование в лечении ЭГД актовегина ускоряет процесс репарации эрозивных дефектов и способствует более выраженной тенденции к нормализации гистологических и гемостазиологических показателей на фоне санации хеликобактерной инфекции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с атипичными или бессимптомными вариантами течения эрозивного гастродуоденита на фоне дисплазии соединительной ткани необходимо длительное диспансерное наблюдение.
2. С целью исключения эрозивного гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани рекомендуется проведение фиброэзофагогастродуоденоскопии через 3 и 6 месяцев терапии.

3. У детей с эрозивным гастродуоденитом вне зависимости от формы дисплазии соединительной ткани показано назначение актовегина в дозе 80 мг курсом не менее 10 дней, что ускоряет наступление ремиссии.
4. Исследование коллаген-агрегации и уровня фактора Виллебранда является скрининговым методом для определения наличия эрозивного процесса при хроническом гастродуодените на фоне дисплазии соединительной ткани.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Учебные пособия

1. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией органов пищеварения у детей (учебно-методическое пособие для студентов, интернов и ординаторов). – Барнаул. - 2006. с. (соавт. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В.).

Статьи в научных изданиях

2. Алопеция у детей // Педиатрия. -2000.-№ 3.- С.99-105 (соавт. Лобанов Ю.Ф.).
3. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии эрозивных гастродуоденитов у детей // Мать и дитя в Кузбассе.-2006.-№1.-С.12-15 (соавт. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф.).
4. Особенности течения эрозивного гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани / Вопросы современной педиатрии.- 2006. – Т.5.-№4.- С. 122-129 (соавт. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В.).

Тезисы докладов в научных изданиях

5. Хроническая гастродуоденальная патология у детей и синдром дисплазии соединительной ткани // Вопросы современной педиатрии.- 2006. – Т.5.-№1.- С.335-336 (соавт. Лобанов Ю.Ф., Данилов А.Н., Лесникова А.М.).
6. Показатели липидного обмена у детей с дисплазией соединительной ткани и гастродуоденальной патологией /Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.- 2006. - № 20. – С.85-86 (соавт. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Ельчанинова С.А.).
7. Соматотипы при эрозивном гастродуодените у детей / Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии.- 2006. - № 20. – С.86-87 (соавт. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Кислова Т.Б.).
8. Гематологические нарушения и синдром соединительнотканной дисплазии у детей с эрозивным гастродуоденитом /Материалы VI Международной научно-практической конференции «Здоровье и Образование в XXI веке»- Москва, 2005.-С.439-440 (соавт. Мешкова Р.В., Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Гладышева О.Г.).
10. Состояние свертывающей системы крови у детей с гастродуоденитом /Материалы научной конференции «Региональные особенности развития и охраны здоровья детей и подростков»-Уфа, 2005.- С.258-261 (соавт. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В.).
11. Социально-психологические аспекты в развитии эрозивно-язвенных состояний у детей /Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» - Москва, 2006.- С. 189-190. (соавт. Лобанов Ю.Ф., Скларова Е.Б., Кислова Т.Б., Скударнов Е.В.).
12. Агрегационная дисфункция тромбоцитов при гастродуоденальной патологии у детей с синдромом мезенхимальной дисплазии /Материалы XIII Конгресса детских гастроэнтерологов России «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» - Москва, 2006.-, С. 203-204 (соавт. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Мешкова Р.В., Гладышева О.Г.).
13. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у детей с эрозивным гастродуоденитом /Материалы научно-практической конференции «Молодежь-Барнаулу»- Барнаул, 2005.-С. 255 (соавт. Скударнов Е.В.).

14. Состояние коагуляционного звена гемостаза у детей с хроническим гастродуоденитом в зависимости от формы дисплазии соединительной ткани /Материалы XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»- Москва, 2007.- С.398-399 (соавт. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Устькачкинцев В.А.)

15. Состояние коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного звеньев гемостаза у детей с хроническим гастродуоденитом /Материалы XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»- Москва, 2007.- С.623 (соавт. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф.)

16. Показатели коагуляционного гемостаза у детей с хроническим гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани в зависимости от степени инвазии *H. pylori* /Материалы XI Конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии»- Москва, 2007.- С.625 (соавт. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Устькачкинцев В.А., Данилов А.Н., Рябчун В.П.)

Рационализаторское предложение

1. Определение холестерина-липопротеинового коэффициента у детей с дисплазией соединительной ткани /Удостоверение на рационализаторское предложение №811.- Барнаул.-2006.- Соавт.: Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	аденозиндифосфат
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
АР	атрибутивный риск
АСР	абсолютное снижение риска
ВНС	вегетативная нервная система
ВОПТ	верхние отделы пищеварительного тракта
ГДСТ	генерализованная форма дисплазии соединительной ткани
ДПК	двенадцатиперстная кишка
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИзДСТ	изолированная дисплазия соединительной ткани
ИМДСТ	истинно малая форма дисплазии соединительной ткани
<i>H.pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
ОДСТ	отсутствие дисплазии соединительной ткани
ОР	относительный риск
ОСР	относительное снижение риска
ОШ	отношение шансов
ПТИ	протромбиновый индекс
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
СДСТ	синдром дисплазии соединительной ткани
СО	слизистая оболочка
УИА	универсальный индуктор агрегации
ХГД	хронический гастродуоденит
ЧНЛ	число пациентов нуждающихся в лечении
ЭГД	хронический эрозивный гастродуоденит
ЭГДФС	эзофагогастродуоденофиброскопия
vWF	фактор Виллебранда
ЯБ	язвенная болезнь

Выражаю глубокую благодарность и признательность своим научным руководителям профессорам Е.В. Скударнову и Ю.Ф. Лобанову за ценные теоретические и методические рекомендации. Считаю своим долгом выразить искреннюю признательность профессорам А.В.

Суворовой и Г.И. Выходцевой за оказанную поддержку. Благодарю также сотрудников лаборатории гемостаза АККДБ и городской детской больницы №1 г. Барнаула за ценные советы и участие.