

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК: 616.33/.342-002.2-07+616-018.2-007.17]-053.2

КАРЧЕВСКИЙ
Андрей Алексеевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ
С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.08 – педиатрия

Гродно 2018

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет».

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

Официальные оппоненты: **Ляликов Сергей Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
лабораторной диагностики и иммунологии
учреждения образования «Гродненский
государственный медицинский университет»

Саванович Ирина Ивановна,
кандидат медицинских наук, доцент 2-й кафедры
детских болезней учреждения образования
«Белорусский государственный медицинский
университет», главный внештатный специалист
Министерства здравоохранения Республики
Беларусь по детской гастроэнтерологии

Оппонирующая
организация: ГУ «Республиканский научно-практический
центр «Мать и дитя»

Защита состоится 22 февраля 2018 года в 12⁰⁰ на заседании совета по защите диссертаций К 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80; телефон ученого секретаря (0152) 72 25 04; e-mail: ped2@grsmu.by.

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

Автореферат разослан 19 января 2018 года.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций,
кандидат медицинских наук, доцент

Т. В. Мацюк

ВВЕДЕНИЕ

Хронический гастродуоденит (ХГД) занимает ведущее место в структуре заболеваний пищеварительного тракта у детей [Урсова Н. И., 2014]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о значительном росте этой патологии как в общей, так и в детской популяции [Глинская Т. Н., 2011]. Отмечено, что кроме увеличения частоты встречаемости, ХГД прогрессивно «молодеет» [Папко С. Б., 2010], растет количество деструктивных форм и осложнений [Malanicheva T. G., 2013]. К факторам, способствующим развитию и прогрессированию ХГД у детей, относят и дисплазию соединительной ткани (ДСТ) [Сичинава И. В., 2012]. ДСТ оказывает модифицирующее и, как правило, негативное влияние на течение, прогноз и эффективность лечения самых разных заболеваний [Мартынов А. И., 2013], в том числе желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из-за большой «коллагенизированнойности» пищеварительной системы [Дробышева О. В., 2009]. Хроническое течение гастродуоденита, постепенное его прогрессирование и сложность терапии у пациентов с ДСТ диктуют необходимость разработки высокоэффективных методов диагностики, определения ведущих звеньев патогенеза для выработки научно обоснованных подходов к управлению данной патологией.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами, темами

Тема диссертационной работы соответствует перечню приоритетных направлений фундаментальных и прикладных научных исследований Республики Беларусь (постановления Совета Министров Республики Беларусь № 512 от 17.05.2005 и № 585 от 19.04.2010, Указы Президента Республики Беларусь № 378 от 22.07.2010 и №166 от 22.04.2015).

Работа выполнена в рамках государственной научно-технической программы: «Разработать и внедрить новые высокотехнологичные методы профилактики, диагностики и лечения перинатальной, акушерской, гинекологической, педиатрической и генетической патологии, направленные на укрепление демографической безопасности в Беларуси» («Здоровая мать – здоровое дитя – сильное государство»), задания 02.12 «Разработать и внедрить клинико-морфологические критерии диагностики, метод лечения хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани», № государственной регистрации 20131765, сроки выполнения 01.01.2013–31.12.2015; научно-исследовательских работ 2-й кафедры детских болезней УО «Гродненский государственный медицинский университет»:

1. «Клинико-лабораторные маркеры ранних нарушений состояния здоровья у детей с соматической патологией», № государственной регистрации 20100959, сроки выполнения: 01.01.2010–31.12.2014.

2. «Прогнозирование состояния здоровья детей на основании определения клинико-биохимических факторов риска развития соматических заболеваний» № государственной регистрации 20150653, сроки выполнения: 01.01.2015–31.12.2019.

Цель исследования: оптимизировать диагностику хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, включающего оценку морфо-гистохимических показателей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Задачи исследования:

1. Определить клинико-anamnestические особенности течения заболевания, исследовать аминокислотный и электролитный состав сыворотки у детей, страдающих хроническими заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани.

2. Оценить состояние протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с хроническими гастродуоденитами в зависимости от выраженности ДСТ и установить возможность использования показателей ингибиторно-протеазной системы для диагностики деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) у данных пациентов.

3. Определить морфо-гистохимические особенности слизистой оболочки желудка и ДПК у детей с хроническими гастродуоденальными заболеваниями на фоне ДСТ по результатам гистологических, гистохимических исследований и электронной микроскопии.

4. Оценить эффективность стандартных схем терапии хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани с учетом результатов гистохимических методов исследований.

Научная новизна

1. Автором впервые определены клинико-anamnestические особенности хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани, выявлен аминокислотный дисбаланс в зависимости от степени тяжести дисплазии.

2. Получены новые данные о состоянии ингибиторно-протеазной системы сыворотки крови у детей с хроническим гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани, доказана возможность использования показателей

протеолитически-антипротеолитической системы для диагностики деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки в этой группе пациентов.

3. Впервые определены морфо-гистохимические особенности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническими гастродуоденальными заболеваниями на фоне дисплазии соединительной ткани.

4. Впервые выполнена оценка эффективности стандартных схем терапии хронических гастродуоденитов в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани у детей.

Положения диссертации, выносимые на защиту

1. Для детей с хроническим гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани характерны неблагоприятное течение пренатального периода, раннее начало и длительная продолжительность заболевания с высокой частотой обострений, выраженным болевым синдромом, частым вовлечением в патологический процесс других органов и систем, длительное сохранение признаков желудочной диспепсии, болевого и астеновегетативного синдромов. В сыворотке крови пациентов с хроническим гастродуоденитом и дисплазией соединительной ткани определяется снижение уровня магния и аминокислотный дисбаланс, выраженность которого зависит от степени дисплазии.

2. У пациентов с хроническим гастродуоденитом и соединительнотканной дисплазией наблюдается рост эластолитической активности на фоне относительно низкого уровня антипротеаз. При выраженной дисплазии в течение длительного времени сохраняется высокая протеазная активность при стабильном уровне показателей, характеризующих ингибиторный потенциал, что свидетельствует о нарушении функционального баланса в эластазо-ингибиторной системе. При концентрации эластазы 0,352 мЕ/мл и выше с высокой прогностической ценностью положительного результата можно заподозрить у пациента деструктивные поражения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (чувствительность – 93,33% (95% С.І.=68,1-99,8), специфичность 65,17% (95% С.І.=54,3-75,0).

3. Для детей с хроническим гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани характерны: нарушение моторики проксимальных отделов желудочно-кишечного тракта, диффузный характер поражения и высокая частота деструктивных изменений слизистой оболочки в пилорoduоденальной зоне. Выраженность и характер морфологических изменений в слизистой оболочке у детей с хроническим гастродуоденитом зависят от степени тяжести дисплазии и характеризуются снижением высоты эпителиального покрова, особенно в донном отделе, вплоть до уплощения и

десквамации с обнажением собственной пластинки слизистой оболочки, уменьшением содержания гликопротеинов и сиаломуцинов в эпителии и поверхностной слизи, угнетением в эпителиоцитах энергетического метаболизма и переключением его с аэробного на неэкономный анаэробный путь. На фоне выраженной дисплазии чаще выявляется хеликобактериоз. При ХГД на фоне ДСТ выявлено нарушение ультраструктуры различных элементов соединительной ткани собственной пластинки: снижение плотности размещения и размеров коллагеновых пучков, набухание и потеря поперечной исчерченности коллагеновых фибрилл, дезорганизация составляющих протофибрилл, разволокненность отдельных коллагеновых волокон.

4. У детей с дисплазией соединительной ткани при проведении стандартных схем лечения хронического гастродуоденита сохраняется длительный энергетический дефицит практически во всех клетках слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, тормозящий синтетические процессы в эпителиоцитах.

Личный вклад соискателя ученой степени

Соискателем совместно с научным руководителем определена тема, поставлена цель и сформулированы задачи исследования, определены пути их достижения и объем исследования. Самостоятельно проведен патентно-информационный поиск с анализом современных данных литературы по теме диссертации. Осуществлены планирование и реализация всех этапов работы: отбор участников исследования, формирование групп пациентов, разработка дизайна, выполнение комплекса обследований, включая сбор анамнеза и клинический осмотр детей. Соискателем проведен клинический этап работы, включающий назначение обследования и лечения, наблюдение за пациентами, оценку эффективности проводимой терапии. Создана база научных данных, осуществлена их статистическая обработка, дана оценка и интерпретация полученных результатов исследования.

Соискатель принимал участие в проведении фиброэзофагогастродуоденоскопии совместно с врачом-эндоскопистом учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница» Д. С. Кривецким. Определение показателей протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови выполнено на базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» совместно с научным сотрудником В. Р. Шуликой. Морфогистохимическое исследование проводилось совместно с профессором кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» Я. Р. Мацюком. Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки пилорической области желудка выполнено на

базе научно-исследовательской лаборатории УО «Гродненский государственный медицинский университет» совместно с научным сотрудником О. Б. Островской.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, получены автором лично и изложены в научных публикациях: клинико-анамнестическая характеристика хронических гастродуоденитов у детей с ДСТ [3, 9-11, 13-18, 21, 26, 27, 30, 31, 33, 34]; состояние протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с воспалительными заболеваниями проксимальных отделов ЖКТ [1, 7, 8, 32], диагностика и прогнозирование течения деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе оценки состояния протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с дисплазией [1, 4, 29], морфо-гистохимическая характеристика слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническими гастродуоденитами на фоне соединительнотканной дисплазии [2, 6, 19, 20, 22]. Проведена оценка эффективности терапии хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией [5, 12, 15, 23, 28]. Электронно-микроскопическое исследование слизистой оболочки пилорической области с хроническими заболеваниями пилорoduоденальной зоны [24, 25].

Долевое участие соискателя в совместных публикациях составило 70-90%. По теме диссертации подготовлена и утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь инструкция по применению [35] – вклад соискателя 80%.

Результаты исследования внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений (УЗ «ГОДКБ», ГУЗ «Детская поликлиника № 1», ГУЗ «Детская поликлиника № 2» г. Гродно, УЗ «Лидская центральная районная больница», УЗ «Слонимская центральная районная больница») и УО «Гродненский государственный медицинский университет», что подтверждено 8 актами внедрения.

Апробация результатов диссертации

Основные научные положения и результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на ежегодной итоговой научно-практической конференции «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии», посвященной 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию кафедры педиатрии ГрГМУ (Гродно, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Современные достижения молодых ученых в медицине» (Гродно, 2014); VIII Российском конгрессе с международным участием «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (Москва, 2014); Республиканской научно-

практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (Гродно, 2015); I Республиканской научно-практической конференции «Наследственные нарушения соединительной ткани» (Гродно, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию кафедры детской хирургии «Актуальные вопросы детской хирургии» (Гродно, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2016); областной научно-практической конференции «V Гродненские гастроэнтерологические чтения» (Гродно, 2017).

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 35 печатных работ, в том числе 1 глава в монографии, 4 статьи в рецензируемых научных журналах, соответствующих требованиям пункта 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, общим объемом 3,12 авторского листа, 1 статья в сборнике, рекомендованном ВАК Беларуси для публикации научных исследований, 23 статьи и 5 тезисов докладов в сборниках научных трудов и материалах конференций, 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 137 страницах компьютерного текста, состоит из оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, библиографического списка (143 русскоязычных, 109 англоязычных), списка публикаций соискателя (35 авторских работ) и приложений, включающих инструкцию по применению, 8 актов внедрения результатов диссертационного исследования в практическое здравоохранение и учебный процесс. Диссертация содержит 38 рисунков и 36 таблиц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Материал и методы исследования

Для исследования случайным образом были взяты пациенты в возрасте от 6 до 17 лет, поступившие в 6-е педиатрическое отделение УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» для обследования и лечения, с морфологически подтвержденным диагнозом ХГД. В работе с детьми выполнялись этические нормы, соответствующие принципам Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской ассоциации, ICH GCP (Руководство по надлежащей клинической практике) и нормативным требованиям.

Изучение клинико-морфофункциональных особенностей, изменений протеолитически-антипротеолитической системы и аминокислот сыворотки крови при ХГД проведено у 194 детей. В основную группу вошли 158 пациентов с ХГД на фоне ДСТ, которые были разделены на 1-ю основную группу (101 ребенок с ХГД, ассоциированным с легкой ДСТ (легкая степень согласно критериям Т. Милковска-Димитровой) и 2-ю основную группу (57 пациентов с ХГД с выраженной ДСТ (умеренная и выраженная степень согласно критериям Т. Милковска-Димитровой). Группа сравнения – 36 детей с хронической патологией проксимальных отделов ЖКТ без ДСТ.

Сравниваемые группы пациентов сопоставимы по основным исходным характеристикам.

Пациенты обследованы согласно отраслевым стандартам обследования и лечения детей в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях, утвержденным МЗ РБ.

Тяжесть синдрома ДСТ верифицировали по критериям Т. Милковска-Димитровой и А. Каркашева. У всех детей дисплазия также подтверждена лабораторным методом (определение гидроксипролина в сыворотке крови).

Активность эластазы (Э) определяли по методу L. Vesser, E. R. Blout с использованием в качестве субстрата БАНЭ (нитрофениловый эфир N-бутилоксикарбонил-L-аланина). Определение α 1-антитрипсина (α 1-АТ) и α 2-макроглобулина (α 2-МГ) проводили по методу В. Ф. Нартиковой и Т. С. Пасхина.

Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот и их дериватов проводилась обращенно-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией и детектированием по флуоресценции. Идентификация и количественная оценка полученных значений осуществлялась с помощью программы Agilent ChemStation B.04.02 путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси аминокислот.

Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась всем пациентам и проводилась по стандартной методике с использованием эндоскопического оборудования фирмы «Olympus» (Япония) типа Gif P30. После визуальной оценки слизистой оболочки (СО) проводилась прицельная биопсия СО из тела, антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Хеликобактерную инфекцию в биопсийном материале выявляли с помощью быстрого уреазного теста и морфологического метода.

Морфологический метод – световая микроскопия СО желудка и ДПК. Биопсийный материал после фиксации в жидкости Карнуа заключался в парафин с монтированием в блоки по принципу «основные – группа сравнения». Изготовленные одномоментно парафиновые срезы толщиной 5 мкм

окрашивали гематоксилином и эозином, затем их использовали для гистологических исследований с последующей морфометрией. Оценка основных морфологических параметров осуществлялась согласно критериям «Модифицированной Сиднейской системы» полуколичественным способом по стандартной визуально-аналоговой шкале. Для получения иллюстрированного материала и количественной оценки размеров, формы клеток использовали микроскоп Axioscop 2 plus, оборудованный цифровой видеокамерой LeicaDFS 320, и программу компьютерного анализатора изображения ImageWarp.

Для проведения электронной микроскопии образцы СО пилорического отдела желудка лезвием разделяли на кусочки со стороной не более 2 мм, фиксировали в 1% осмиевом фиксаторе на буфере Миллонига в течение 2 ч, обезвоживали и заливали в аралдит. Полутонкие и ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме MT 7000. Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим и просматривали на световом микроскопе, ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и изучали на электронном микроскопе JEOL-1011.

Для изучения метаболизма эпителиоцитов желудка и кишечника криостатные срезы обрабатывали на выявление активности оксидоредуктаз, связанных с циклом Кребса, – сукцинатдегидрогеназы (сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1); с гликолизом – лактатдегидрогеназы (L-лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27); с транспортом электронов – НАДН-дегидрогеназы (НАДН: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.99.3); кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2).

Количественная оценка активности изучаемых ферментов проводилась цитофотометрически. При этом определялась оптическая плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме клеток, на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций. Данные получали при использовании компьютерного анализатора изображения с помощью программы Image Warp при увеличении микроскопа Axioscop 2 plus в 40 раз и цифровой видеокамеры Leica DFC 320 – в 10 раз. Активность ферментов выражалась в единицах оптической плотности.

Все результаты клинических, лабораторных и инструментальных исследований внесены в компьютерную базу данных в Международной системе единиц. Обработка полученных результатов выполнена в программах «Microsoft Excel 2010» и Statistica версия 10. Для описания относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ) по формулам Клоппера-Пирсона. К количественным признакам, имеющим распределение, отличное от нормального, применяли непараметрические

методы (U-критерий Манна-Уитни). При множественном сравнении применяли метод Краскела-Уоллиса. Так как распределение переменных не соответствовало нормальному, для оценки связи между ними применяли непараметрический корреляционный анализ Спирмена. При сравнении частот (процентов) использовался метод Фишера. При сравнении частот бинарного признака в двух связанных (зависимых) группах наблюдений использовали метод МакНемара. Вероятностная оценка информативности показателей проводилась путем построения ROC-кривых и определения площади под ними. За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p < 0,05$).

Клинико-анамнестическая характеристика хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани

Для детей с хроническими заболеваниями верхних отделов ЖКТ на фоне ДСТ в подавляющем большинстве было характерно неблагоприятное течение пренатального периода (136/158, 95% ДИ 79,7-91,1). Наиболее часто в 1-й и 2-й основной группах отмечали: преэклампсию (соответственно, 21/101, 95% ДИ 13,4-30 и 25/57, 95% ДИ 30,1-57,6), гестозы беременных (соответственно, 40/101, 95% ДИ 30-49,8 и 34/57, 95% ДИ 45,8-72,4), чаще в первом триместре, угрозу прерывания беременности (47/101, 95% ДИ 36,6-56,7 и 45/57, 95% ДИ 66,1-88,6), обострение хронических соматических заболеваний (40/101, 95% ДИ 30-49,8 и 35/57, 95% ДИ 47,6-74), патологию плода (14/101, 95% ДИ 7,8-22,2 и 12/57, 95% ДИ 11,4-33,9), что свидетельствовало о влиянии этих факторов на созревание и дифференцировку соединительной ткани (СТ) при нарушении фетального развития. Первичная слабость и дискоординация родовой деятельности чаще встречалась у матерей пациентов основной группы (24/158, 95% ДИ 10-21,8%), чем в группе сравнения (1/36, 95% ДИ 0,1-14,5), $\chi^2=4,0$, $p=0,0449$, что может говорить об эффекте «накопления» ДСТ.

Для пациентов с ХГД, протекающим на фоне ДСТ, характерно более раннее начало заболевания (медиана возраста возникновения первых жалоб со стороны пищеварительной системы 10 (7,33; 11,5) лет, в группе сравнения 11 (9; 13) лет, $p=0,0047$), большая длительность заболевания ($p=0,0337$), высокая частота обострений ($p=0,0000$), что требует больших экономических затрат на лечение и вызывает необходимость длительного пребывания данной категории пациентов в стационаре. При анализе диспепсических жалоб у детей с ХГД и выраженной ДСТ достоверно чаще встречались: выраженный болевой абдоминальный синдром (41/57, 95% ДИ 8,5-83), снижение аппетита (46/57, 95% ДИ 68,1-90), тошнота (39/57, 95% ДИ 54,8-80,1), изжога (25/57, 95% ДИ 30,7-57,6) по сравнению с пациентами других групп. Дети с хронической патологией пилорoduоденальной области на фоне выраженной ДСТ нуждались

в более длительной госпитализации, время пребывания в стационаре данной категории пациентов составило 15 (13; 18) койко-дней, что выше, чем в группе без дисплазии 13 (10; 14), $p=0,0000$.

Установлено, что пациенты с ХГД и ДСТ (158/158, 95% ДИ 97,7-100) чаще ($\chi^2=92,4$, $p=0,0000$) имели сопутствующую патологию костно-мышечной, сердечно-сосудистой системы и органов зрения. В группе детей с ХГД и выраженной ДСТ нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата встречались в 87,7% (50/57, 95% ДИ 76,3-94,2), с невыраженной – в 70,3% (71/101, 95% ДИ 60,4-79), без дисплазии – в 25% (9/36, 95%, ДИ 12,1-42,2), $p<0,01$. Для пациентов с ХГД на фоне ДСТ характерно частое вовлечение в патологический процесс других органов ЖКТ (желчевыводящих путей, поджелудочной железы), $p=0,0021$. В группе детей с ХГД и выраженной ДСТ чаще встречались нарушения моторики кишечной трубки (23/57, 95% ДИ 27,6-54,2) $\chi^2=4,4$, $p=0,0357$, аномалии развития желчного пузыря – 66,7% (38/57, 95% ДИ 52,9-78,6) $\chi^2=6,9$, $p=0,0086$ и толстого кишечника – 38,6% (22/57, 95% ДИ 26-52,4) $p=0,0417$ по сравнению с группой сравнения.

Для пациентов с ХГД, протекающим на фоне ДСТ, характерно длительное сохранение физикальных данных при осмотре: длительность болезненности при поверхностной и глубокой пальпации составила 6 (5; 8) и 11 (8; 14) суток, соответственно, что выше, чем в группе без нарушения развития соединительной ткани 4 (3; 5), ($p=0,0000$) и 10 (8,5; 11), ($p=0,0351$). Установлено, что для пациентов с ХГД и ДСТ характерно более длительное сохранение признаков желудочной диспепсии, болевого и астеновегетативного синдромов: 5 (3; 8), 5 (3; 8) и 10 (7; 12) дней, соответственно, по отношению к группе сравнения: 3,5 (2; 5), $p=0,0021$, 4 (2,5; 6), $p=0,0179$, и 5 (5; 10) дней, $p=0,0008$.

Выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы (376 (205; 463) U/L, $p=0,0014$) в сыворотке крови у детей с выраженной ДСТ относительно группы сравнения, что может свидетельствовать о функциональном напряжении органов гепатобилиарной системы, а также снижение уровня магния 0,8 (0,76; 0,85) ммоль/л, $p=0,0296$ и сохранении его в пределах этих величин в течение продолжительного времени.

У детей с хроническими заболеваниями пилородуоденальной области на фоне дисплазии выявлен аминокислотный дисбаланс: снижение уровня цистеина на 15,3% ($p=0,0125$) и аспарагиновой кислоты – на 31,5% ($p=0,0107$), а также повышение концентрации цистеиновой кислоты на 67,6% ($p=0,037$), аспаргина – на 24%, ($p=0,0017$), глутамина – на 50,7% ($p=0,0148$), 1-метилгистидина – на 24% ($p=0,0084$), цитруллина – на 17,1% ($p=0,0073$), цистатионина – на 29,9% ($p=0,0314$), гидроксипролина – на 84,7% ($p=0,0000$), саркозина – на 124,2% ($p=0,0000$). По мере увеличения тяжести ДСТ наблюдается усиление нарушения обмена аминокислот.

**Состояние протеолитически-антипротеолитической системы
сыворотки крови у детей с хроническими гастродуоденитами
на фоне дисплазии соединительной ткани**

У пациентов с хроническими заболеваниями пилородуоденальной области, протекающими на фоне ДСТ, в острую фазу заболевания установлено повышение уровня эластазы до 0,34 мЕ/мл, что выше, чем в группе сравнения ($p=0,0226$). Рост эластолитической активности сопровождался относительно низким уровнем антипротеаз. Концентрации $\alpha 1$ -АТ, $\alpha 2$ -МГ и суммарной ингибиторной емкости крови у пациентов с ХГД на фоне легкой степени ДСТ составили, соответственно, 25,19 ИЕ/мл, 3,84 ИЕ/мл, 30,51 ИЕ/мл, при выраженной ДСТ – 32,76 ИЕ/мл, 3,87 ИЕ/мл, 37,74 ИЕ/мл и были достоверно ниже, чем в группе сравнения.

На фоне стандартных схем терапии ХГД у детей без ДСТ наблюдалось снижение как эластолитической активности – до 0,316 мЕ/мл, так и показателей ингибиторной системы. У пациентов с ХГД на фоне выраженной ДСТ, несмотря на проведенное лечение, через 14 суток оставался высоким уровень протеазной активности – 0,362 мЕ/мл ($p=0,005$), при сохранении показателей, характеризующих ингибиторный потенциал, на уровне прежних цифр, что свидетельствует о нарушении функционального баланса в эластазо-ингибиторной системе и может быть одним из основных патогенетических звеньев затяжного воспаления и воспалительно-деструктивных изменений в СО ЖКТ.

У детей без признаков ДСТ с деструктивными поражениями СО желудка и ДПК выявлены повышение Э до 0,382 мЕ/мл в сравнении с группой без дефектов СО (Э – 0,345 мЕ/мл), $p=0,037$, а также дисбаланс ингибиторного потенциала сыворотки – снижение $\alpha 1$ -АТ и повышение $\alpha 2$ -МГ. У пациентов с деструктивными поражениями СО пилородуоденальной области на фоне ДСТ наблюдалась активация Э до 0,399 мЕ/мл ($p=0,001$) при сохранении показателей антипротеазной системы на прежнем уровне.

Для оценки эффективности определения уровня Э в диагностике дефектов СО пилородуоденальной зоны у детей с ХГД на фоне ДСТ был проведен ROC-анализ (рисунок 1). При концентрации Э 0,352 мЕ/мл и выше с высокой прогностической ценностью положительного результата можно заподозрить у пациента деструктивные поражения СО желудка и ДПК (чувствительность – 93,33% (95% С.І.=68,1-99,8), специфичность – 65,17% (95% С.І.=54,3-75,0)).

Повышение активности протеолитической системы у пациентов с ХГД, протекающим на фоне выраженной ДСТ выше 0,39 мЕ/мл при относительно низкой антипротеазной активности (менее 37 ИЕ/мл) является фактором риска прогрессирования деструктивных процессов в СО желудка, ДПК и требует коррекции терапии.

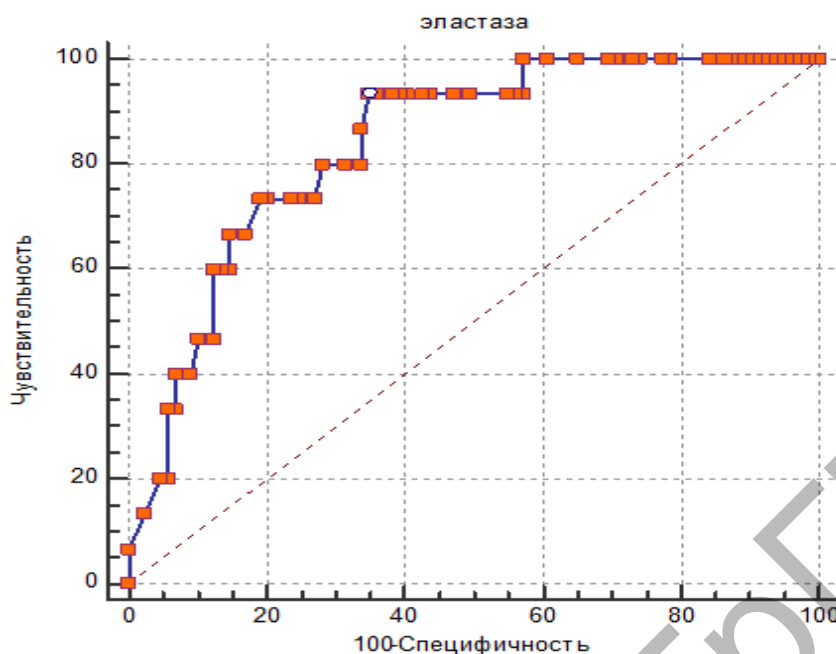


Рисунок 1. – ROC-кривая для оценки эффективности уровня эластазы для диагностики дефектов слизистой оболочки пилородуоденальной зоны у детей с ХГД на фоне ДСТ

У детей с ХГД гидроксипролин имеет статистически значимые зависимости положительной умеренной силы с эластолитической активностью сыворотки крови, отрицательной – с α 2-МГ; пролин – умеренной силы положительную – с суммарной ингибиторной емкостью крови и аспарагин – слабую положительную с α 2-МГ.

Морфо-гистохимическая характеристика слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническими гастродуоденитами на фоне дисплазии соединительной ткани

При проведении эндоскопического исследования признаки нарушения моторики проксимальных отделов ЖКТ чаще встречались у пациентов на фоне ДСТ – 33,5% (53/158, 95% ДИ 26,2-41,5) по отношению к группе сравнения – 16,7% (6/36, 95%, ДИ 4-32,8) $\chi^2=4$, $p=0,047$. В основной группе тотальную гиперемию СО желудка определяли в 51,9% случаев (82/158, 95% ДИ 43,8-59,9), диффузный характер поражения – в 46,8% (74/158, 95% ДИ 38,9-54,9), у детей без дисплазии, соответственно, 8,3% (3/36, 95% ДИ 0-17,4) ($\chi^2=22,6$, $p=0,0000$) и 16,7% (6/36, 95% ДИ 6,4-32,8%) ($\chi^2=11$, $p=0,0009$). У пациентов 1-й и 2-й групп установлена высокая частота деструктивных изменений желудка и двенадцатиперстной кишки – 17,8% (18/101, 95% ДИ 10,9-26,7) и 15,8% (9/57, 95% ДИ 7,5-27,9), значительно превышающая аналогичный показатель в группе сравнения – 2,8% (1/36, 95% ДИ 0,1-14,5) ($\chi^2=4,9$, $p=0,0275$). Отмечена более

высокая частота диффузной гиперемии ДПК в 1-й (40,6%) и 2-й группах (59,7%) по сравнению с контролем (13,9%) ($\chi^2=13,6$, $p=0,0002$).

У детей с хроническими заболеваниями пилорoduodenальной области на фоне выраженной ДСТ хеликобактерная инфекция диагностирована в 47,4% случаев (27/57, 95% ДИ 34-61), в группе сравнения – 25% (9/36, 95% ДИ 6,4-32,8), $\chi^2=4,7$, $p=0,031$, что может отражать слабость защитных механизмов СО желудка для контаминации данного микроорганизма. У детей с ХГД и хеликобактериозом выявлена редукция микроворсинок клеток пилорических желез 1,7 (1,6; 2,07) по сравнению с хеликобактер-негативными пациентами – 2,65 (2,33; 2,71), $p=0,0034$, присутствие тучных клеток под эпителием пилорических желез наряду с повышением частоты их встречаемости под собственной пластинкой слизистой оболочки. В единичных случаях в СО желудка отмечалось наличие эозинофилов в эпителии пилорических желез.

ДСТ усугубляло течение ХГД, что характеризовалось уменьшением высоты эпителиального покрова по мере увеличения тяжести дисплазии, особенно в донном отделе, вплоть до уплощения и десквамации с обнажением собственной пластинки СО: высота однослойного столбчатого эпителия уменьшалась с 14 (10; 16) до 7,5 (6; 10) мкм ($p=0,0001$), ямочного столбчатого эпителия дна желудка с 17 (16; 19) до 14 (11; 16) мкм ($p=0,0001$), высота поверхностного однослойного столбчатого эпителия пилорического отдела с 14 (12; 17) до 10 (7; 11) мкм ($p=0,0001$), высота ямочного столбчатого эпителия пилорического отдела с 18 (17; 18) до 15,5 (9; 18) мкм ($p=0,0016$). Уменьшение содержания гликопротеинов и сиаломуцинов в однослойном столбчатом эпителии и поверхностной слизи способствовало снижению защитных свойств слизистого барьера.

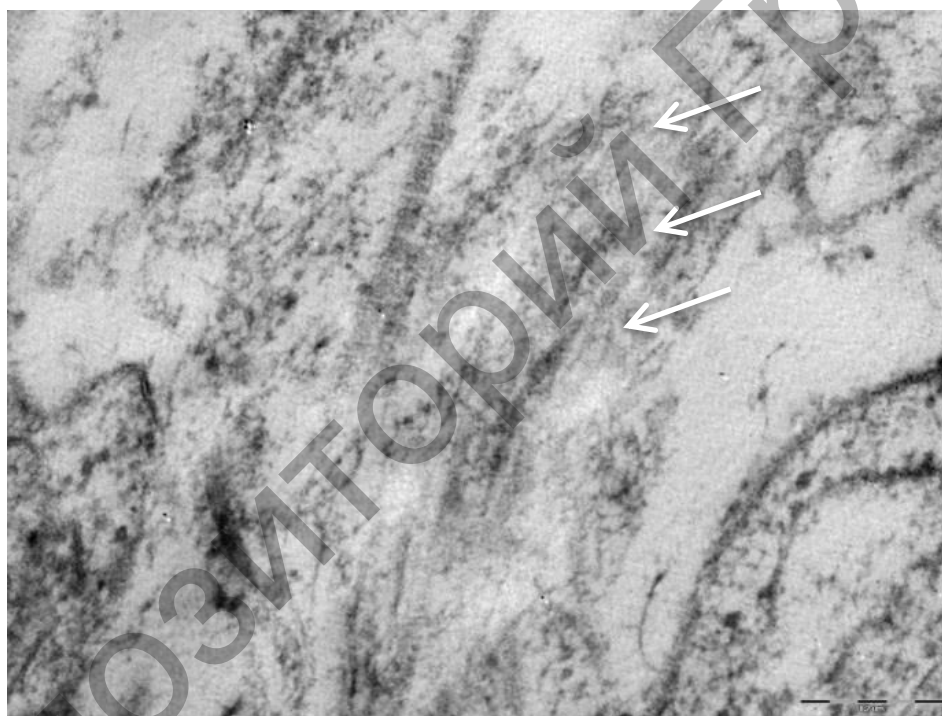
В цитоплазме эпителиоцитов донного отдела наблюдалось снижение на 54,4% ($p=0,0000$) активности СДГ при существенной неизменяемости активности ЛДГ, что свидетельствовало об угнетении в эпителиоцитах энергетического механизма и переключения его с аэробного на неэкономный анаэробный способ. Создающийся энергетический дефицит тормозит синтетические процессы в эпителиоцитах в плане образования в них гликопротеинов и сиаломуцинов. Изменения структурных и цитохимических свойств главных и в особенности париетальных экзокриноцитов менее выражены. Незначительное уменьшение активности СДГ при практически неизменяемости активности ЛДГ свидетельствовало о менее глубоких нарушениях энергетического механизма, дающих возможность поддержать их ферментно- и кислотообразующую функции.

У детей, страдающих ХГД на фоне ДСТ, одним из патогенетических механизмов развития патологического процесса в СО желудка являлось снижение ее защитных свойств при сохранении, ссылаясь на структуру главных

(высота клеток 12-14 мкм во всех изучаемых группах) и париетальных экзокриноцитов, агрессивных ферментов желудочного сока, что способствовало развитию эрозивных поражений.

Анализ цитофотометрических показателей биоптатов желудка и ДПК у детей с ХГД и сопутствующей ДСТ показал, что, несмотря на проведение стандартных схем лечения, сохраняется длительный энергетический дефицит практически во всех клетках СО, тормозящий синтетические процессы в эпителиоцитах.

У пациентов с ХГД на фоне ДСТ выявлены нарушения ультраструктуры различных элементов СТ собственной пластинки: снижение плотности расположения и размеров коллагеновых пучков, набухание и потеря поперечной исчерченности (рисунок 2), дезорганизация составляющих протофибрилл, разволокненность отдельных коллагеновых фибрилл.



**Рисунок 2. – Разрушение части коллагеновых волокон пучка (указано стрелками) в собственном слое слизистой оболочки желудка у пациента с ХГД на фоне ДСТ
Ув. 100 тыс.**

Специфические ультраструктурные нарушения, характерные для ЭДС (цветок-подобные поперечные срезы коллагеновых волокон или депозиты гиалуроновой кислоты в межклеточном веществе) у детей с ДСТ не были обнаружены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Для детей с ХГД на фоне ДСТ характерно неблагоприятное течение пренатального периода (136/158, 95% ДИ 79,7-91,1), более раннее начало заболевания (10 (7,33; 11,5) лет, $p=0,0047$), большая продолжительность заболевания ($p=0,0337$), высокая частота обострений ($p=0,0000$). На фоне выраженной ДСТ достоверно чаще встречались выраженный болевой (41/57, 95% ДИ 8,5-83) и диспепсический синдромы. Пациенты с ХГД и ДСТ (158/158, 95% ДИ 97,7-100) чаще ($\chi^2=92,4$, $p=0,0000$) имели сопутствующую патологию костно-мышечной, сердечно-сосудистой системы и органов зрения, а также частое вовлечение других органов ЖКТ в патологический процесс ($p=0,0021$). Установлено снижение уровня магния (0,8 (0,76; 0,85) ммоль/л, $p=0,0296$) и сохранение его в пределах данных величин в течение продолжительного времени в сыворотке крови у детей с выраженной ДСТ. У детей с ХГД на фоне дисплазии определен аминокислотный дисбаланс, проявляющийся снижением уровней цистеина, аспарагиновой кислоты и повышением концентраций цистеиновой кислоты, аспаргина, глутамина, цитруллина, цистатионина, гидроксипролина, саркозина. По мере увеличения тяжести ДСТ наблюдается усиление нарушения обмена аминокислот [1, 3, 9-11, 13-18, 26, 30, 31, 34].

2. У пациентов с ХГД на фоне ДСТ в острую фазу заболевания установлено повышение уровня эластазы в сыворотке крови до 0,34 мЕ/мл и нарастание данного показателя у детей с выраженной дисплазией на фоне стандартных схем терапии до 0,362 мЕ/мл. У пациентов на фоне ДСТ с деструктивными поражениями слизистой оболочки пилорoduodenальной области наблюдалась активация Э до 0,399 мЕ/мл ($p=0,001$) при сохранении показателей антипротеазной системы на прежнем уровне. У детей с ХГД эластазная активность крови имеет статистически значимые зависимости положительной умеренной силы с гидроксипролином и отрицательные – с $\alpha 2$ -МГ [1, 4, 7, 8, 29, 32].

3. При концентрации Э 0,352 мЕ/мл и выше с высокой прогностической ценностью положительного результата можно заподозрить у пациента деструктивные поражения СО желудка и ДПК (чувствительность – 93,33% (95% С.І.=68,1-99,8), специфичность 65,17% (95% С.І.=54,3-75,0)). Повышение активности протеолитической системы у пациентов с ХГД, протекающими на фоне выраженной ДСТ выше 0,39 мЕ/мл при относительно низкой антипротеазной активности (менее 37 ИЕ/мл), является фактором риска прогрессирования деструктивных процессов в СО желудка, ДПК и требует коррекции терапии [1, 4, 29].

4. У пациентов с ХГД на фоне ДСТ чаще встречались нарушения моторики проксимальных отделов ЖКТ, тотальная гиперемия СО желудка и ДПК с диффузным характером поражения. У пациентов с ДСТ частота деструктивных изменений желудка и ДПК составила 17,1%, что значительно выше, чем в группе сравнения, – 2,8%, $p=0,0169$. У детей с ХГД на фоне выраженной дисплазии хеликобактерная инфекция выявлялась в 47,4% случаев, в группе сравнения – в 25% ($\chi^2=4,7$, $p=0,031$). У детей с ХГД и хеликобактериозом выявлены редукция микроворсинок клеток пилорических желез, присутствие тучных клеток под эпителием пилорических желез наряду с повышением частоты их встречаемости под собственной пластинкой. По мере увеличения тяжести дисплазии установлено уменьшение высоты эпителиального покрова, вплоть до уплощения и десквамации с обнажением собственной пластинки СО и уменьшением содержания гликопротеинов и сиаломуцинов в однослойном столбчатом эпителии и поверхностной слизи, что способствовало снижению защитных свойств слизистого барьера. В цитоплазме эпителиоцитов донного отдела наблюдалось снижение (на 54,4%) активности СДГ при сохранении активности ЛДГ. На фоне дисплазии выявлены нарушения ультраструктуры различных элементов СТ собственной пластинки: снижение плотности размещения и размеров коллагеновых пучков, набухание и потеря поперечной исчерченности, дезорганизация составляющих протофибрилл, разволокненность отдельных коллагеновых фибрилл [2, 3, 6, 11, 12, 19, 20-22, 24, 25, 27, 33].

5. У детей с ХГД на фоне выраженной ДСТ при использовании стандартных схем терапии через две недели сохраняется энергетический дефицит во всех клетках слизистой оболочки желудка и ДПК. Активность СДГ, НАДН-ДГ практически во всех изучаемых клетках существенно не менялась, активность ЛДГ в цитоплазме эпителиоцитов ворсинок ДПК повышалась [5, 23, 28].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Врачам-педиатрам, врачам общей практики, гастроэнтерологам рекомендуется у пациентов с ХГД и частым вовлечением в патологический процесс разных отделов других органов и систем проводить выявление наличия ДСТ. Разработанная инструкция «Метод установления дисплазии соединительной ткани» может быть использована в комплексе медицинских услуг, направленных на медицинскую профилактику развития патологии пищеварительной системы у детей [35].

2. При концентрации эластазы 0,352 мЕ/мл и выше с высокой прогностической ценностью положительного результата можно заподозрить у пациента деструктивные поражения СО желудка и ДПК (чувствительность –

93,33% (95% С.І.=68,1-99,8), специфичность 65,17% (95% С.І.=54,3-75,0)), что требует обязательного фиброгастродуоденоскопического обследования [1].

3. Необходимо контролировать показатели протеолитически-антипротеолитической системы на 14-е сутки у пациентов с деструктивными процессами СО желудка и ДПК на фоне выраженной ДСТ: при уровне эластазы 0,39 мЕ/мл и выше и суммарной ингибиторной емкости крови менее 37 ИЕ/мл можно предположить прогрессирование дефектов СО желудка и ДПК, что требует корректировки назначенной терапии [4, 29].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ**Монография**

1. Карчевский, А. А. Эластаза-ингибиторная система при заболеваниях ЖКТ у детей / А. А. Карчевский // Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях : монография / [Н. С. Парамонова, Л. Н. Гурина, О. А. Волкова, А. А. Карчевский, Л. Н. Сеница] ; под ред. Н. С. Парамоновой ; М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», 2-я каф. дет. болезней. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – Гл. 8. – С. 84-99.

Статьи в журналах, включённых в перечень ВАК РБ

2. Морфо-гистохимическая характеристика экзокриноцитов слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Я. Р. Мацюк, Н. С. Парамонова, А. А. Карчевский, О. В. Барабан // Весці НАН Беларусі. Сер. мед. навук. – 2017. – № 1. – С. 90–96.

3. Особенности течения хронических гастритов у детей с дисплазией соединительной ткани / Н. С. Парамонова, А. А. Карчевский, О. В. Вежель, Д. С. Кривецкий // Вестн. ВГМУ. – 2017. – № 16 (3). – С. 21–28.

4. Парамонова, Н. С. Диагностика и прогнозирование течения деструктивно-язвенных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки на основе определения протеолитически-антипротеолитической системы сыворотки крови у детей с дисплазией соединительной ткани / Н. С. Парамонова, А. А. Карчевский, В. Р. Шулика // Журн. ГрГМУ. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 210–215.

5. Парамонова, Н. С. Эффективность терапии хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани / Н. С. Парамонова, А. А. Карчевский, Я. Р. Мацюк // Охрана материнства и детства. – 2017. – № 1 (29). – С. 14–19.

Статьи в сборниках научных трудов, включенных в перечень ВАК РБ

6. Парамонова, Н. С. Сравнительная характеристика биоптатов слизистой оболочки желудка у детей, страдающих хроническими гастритами на фоне НДСТ / Н. С. Парамонова, Я. Р. Мацюк, А. А. Карчевский // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск : ГУ РНМБ, 2014. – Вып. 7. – С. 300–305.

Статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций

7. Карчевский, А. А. Концентрация сывороточной эластазы и ее ингибиторов у детей при хронических гастродуоденитах на фоне дисплазии соединительной ткани / А. А. Карчевский // Актуальные проблемы педиатрии, детской хирургии и травматологии [Электронный ресурс] : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию УЗ «ГОДКБ» и 25-летию каф. педиатрии УО «ГрГМУ», (10-11 нояб. 2011 г.) / [редкол.: Н. С. Парамонова (отв. ред. и др.). – Электрон. текстовые дан. и прогр. (4,87 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 123–127. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

8. Карчевский, А. А. Протеолитически-антипротеолитическая система крови у больных с хронической патологией ЖКТ и недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. А. Карчевский // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч. конф., [г. Гродно], 15-16 дек. 2011 г. / [редкол.: М. Н. Курбат (отв. ред.) и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2011. – С. 186–189.

9. Парамонова, Н. С. Особенности течения хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с дисплазией соединительной ткани / Н. С. Парамонова, А. А. Карчевский // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием / М-во здравоохранения и соц. развития РФ, ГОУ ВПО «Твер. гос. мед. акад.» ; под общ. ред. С. Ф. Гнусаева [и др.]. – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург : ООО РГ «ПРЕ100», 2011. – Вып. 2. – С. 204–208.

10. Карчевский, А. А. Изменения углеводного обмена у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны на фоне дисплазии соединительной ткани / А. А. Карчевский // Современные аспекты диагностики, лечения и реабилитации : материалы обл. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию УЗ «ГКБ № 1» г. Гродно, [г. Гродно], 30 нояб. 2012 г. ; [редкол.: Л. А. Пирогова (отв. ред.), В. Л. Енджиевский]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 135–139.

11. Карчевский, А. А. Клинико-эндоскопическая характеристика хеликобактер-ассоциированных гастритов и дуоденитов у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. А. Карчевский, Д. С. Кривецкий // Актуальные вопросы инфектологии : сб. ст. Респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. инфекц. болезней с курсом дет. инфекций УО «ГрГМУ», 19 окт. 2012 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т» ; [редкол.: В. М. Цыркунов (отв. ред.), В. С. Васильев, Ю. В. Кравчук]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 113–116.

12. Карчевский, А. А. Оценка эффективности терапии у детей с хроническими заболеваниями гастродуоденальной зоны на фоне

недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. А. Карчевский, Г. В. Гук // Актуальные вопросы медикаментозной терапии внутренних заболеваний : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию 1-й каф. внутр. болезней УО «ГрГМУ», 12 окт. 2012 г. / [редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.), В. М. Пырочкин, Е. В. Мирончик]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 117–120.

13. Карчевский, А. А. Характеристика электролитов сыворотки крови у детей с хроническими гастродуоденитами на фоне дисплазии соединительной ткани в Гродненской области / А. А. Карчевский // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины : сб. науч. работ, посвящ. памяти первого зав. каф. общ. гигиены и экологии проф. В. М. Нижегородова / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т», Каф. общ. гигиены и экологии ; [гл. ред. В. А. Снежицкий, редкол.: В. В. Зинчук и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2012. – С. 110–113.

14. Карчевский, А. А. Микроэлементы сыворотки крови у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта на фоне дисплазии соединительной ткани / А. А. Карчевский // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 22 янв. 2013 г. : в 2 ч. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Ч. 1. – С. 319–322.

15. Карчевский, А. А. Особенности течения и терапия хронических заболеваний гастродуоденальной зоны у детей с дисплазией соединительной ткани / А. А. Карчевский // Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы : Рос. сб. науч. тр. с междунар. участием / под ред. С. Ф. Гнусаева, Т. И. Кадуриной, А. Н. Семячкиной ; М-во здравоохранения Рос. Федерации ; ГБОУ ВПО «Твер. гос. мед. акад. ; НИИ педиатрии и дет. хирургии ; ГБОУ ВПО «Сев.-Зап. гос. мед. ун-т». – Москва ; Тверь ; Санкт-Петербург : ООО РГ «ПРЕ100», 2013. – Вып. 3. – С. 151–156.

16. Карчевский, А. А. Особенности течения хронических гастродуоденитов и качество жизни у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. А. Карчевский, Н. С. Парамонова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / РНПЦ «Мать и дитя». – Минск, 2013. – Вып. 6. – С. 168–174.

17. Карчевский, А. А. Клинико-анамнестические особенности хронических заболеваний желудка и 12-перстной кишки у детей / А. А. Карчевский // Новые исследования молодых ученых 2014 : сб. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред.: А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск : БГМУ, 2014. – С. 59–64.

18. Карчевский, А. А. Клинико-лабораторные особенности течения хронических гастритов у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А. А. Карчевский, Н. С. Парамонова // Актуальные

вопросы педиатрии : сб. науч. тр. I-й межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 14 сент. 2014. – Смоленск, 2014. – С. 64–72.

19. Карчевский, А. А. Морфологическая картина хронических гастродуоденитов у детей на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани / А. А. Карчевский, Я. Р. Мацюк // IV Гродненские гастроэнтерологические чтения : сб. материалов обл. науч.-практ. конф., г. Гродно, 4 июня 2014 г. / редкол.: В. И. Шишко (отв. ред.) и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 63–66.

20. Карчевский, А. А. Характеристика париетальных клеток слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом / А. А. Карчевский // Современные достижения молодых ученых в медицине : материалы респ. науч.-практ. конф., Гродно, 20 нояб. 2014 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 95–98.

21. Парамонова, Н. С. Сравнительная характеристика хронических гастродуоденитов у детей на фоне НДСТ по данным эндоскопии / Н. С. Парамонова, А. А. Карчевский, Д. С. Кривецкий // Актуальные вопросы педиатрии : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Пермь, 9 апр. 2014 г. / Перм. гос. мед. акад. ; редкол.: И. П. Корюкина [и др.]. – Пермь, 2014. – С. 95–100.

22. Гистохимическая характеристика биоптатов слизистой оболочки желудка у детей с хроническим гастритом на фоне дисплазии соединительной ткани / Н. С. Парамонова, Я. Р. Мацюк, О. В. Барабан, А. А. Карчевский // Актуальные вопросы педиатрии : материалы межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Пермь, 8 апр. 2015 г. / Перм. гос. мед. ун-т им. акад. Е. А. Вагнера ; редкол.: И. П. Корюкина [и др.]. – Пермь : Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2015. – С. 95–100.

23. Оценка терапии хронических гастродуоденитов, по данным цитофотометрии слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, у детей на фоне дисплазии соединительной ткани / А. А. Карчевский, Н. С. Парамонова, Я. Р. Мацюк, О. В. Барабан // Актуальные проблемы педиатрии [Электронный ресурс] : материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, [Гродно], 5 нояб. 2015 г. / Гродн. гос. мед. ун-т ; редкол.: В. В. Воробьев, Н. С. Парамонова (отв. ред.), Н. А. Максимович. – Электрон. текстовые дан. (2,34 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 101–105. – 1 эл. опт. диск (CD-ROM).

24. Парамонова, Н. С. Электронная микроскопия соединительнотканной стромы желудка у детей с хроническим гастритом на фоне ДСТ / Н. С. Парамонова, О. Б. Островская, А. А. Карчевский // Актуальные вопросы детской хирургии : материалы VII Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 30-летию каф. дет. хирургии, Гродно, 24-25 сен. 2015 г.

/ Гродн. гос. мед. ун-т ; отв. ред.: В. И. Ковальчук. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – С. 138–140.

25. Астроўская, А. Б. Электронна-мікраскапічная карціна хранічнага гастрыта ў дзяцей з недыферэнцаванымі дысплазіямі злучальнай тканкі / А. Б. Астроўская, А. А. Карчэўскі, Н. С. Парамонова // Актуальныя праблемы медыцыны [Электронны ресурс] : матэрыялы ежэгод. навуч.-практ. конф., [г. Гродно], 28-29 янв. 2016 г. / [редкол.: В. А. Снежыцкі (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат]. – Электрон. текстовыя дан. і прагр. (6,65 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 18–21. – 1 эл. опт. дыск (CD-ROM).

26. Карчэўскі, А. А. Вліяне дысплазіі злучальнай тканкі на ход хронічных гастродуаденітаў / А. А. Карчэўскі, О. В. Вежель // Сучаснае становішча здароўя дзяцей [Электронны ресурс] : сб. матэрыялаў IV рэгіон. навуч.-практ. конф. з міжнарод. удзелам, (14-15 апр. 2016 г.) / пад рэд. Н. С. Парамоновай ; [редкол.: В. В. Вороб'ев, Н. С. Парамонова (отв. ред.), Н. А. Максімовіч]. – Электрон. текстовыя дан. (39,50 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 122–126. – 1 эл. опт. дыск (CD-ROM).

27. Карчэўскі, А. А. Эндаскапічныя прыкіды пры хронічных гастродуаденітах у дзяцей пры дысплазіі злучальнай тканкі / А. А. Карчэўскі, О. В. Вежель, Д. С. Крывіцкі // Сучаснае становішча здароўя дзяцей [Электронны ресурс] : сб. матэрыялаў IV рэгіон. навуч.-практ. конф. з міжнарод. удзелам, (14-15 апр. 2016 г.) / [редкол.: В. В. Вороб'ев, Н. С. Парамонова (отв. ред.), Н. А. Максімовіч]. – Электрон. текстовыя дан. (39,50 Мб). – Гродно : ГрГМУ, 2016. – С. 126–128. – 1 эл. опт. дыск (CD-ROM).

28. Ацэнка стандартных схем тэрапіі хронічных гастродуаденітаў у дзяцей з дысплазіяй злучальнай тканкі па даным цытофотаметрыі / А. А. Карчэўскі, Н. С. Парамонова, Я. Р. Мацюк, О. В. Барабан, В. А. Жэмойцяк // Актуальныя пытанні педыятрыі : матэрыялы міжрэгіон. навуч.-практ. конф. з міжнарод. удзелам, Пермь, 6 апр. 2016 г. – Пермь, 2016. – С. 60–63.

29. Парамонова, Н. С. Дыягностыка і прагназаванне тэчэння дэструктыўна-язвенных паражэнняў слізістай абалочкі жэлудка і дванадцатиперстнай кішкі ў дзяцей з дысплазіяй злучальнай тканкі / Н. С. Парамонова, А. А. Карчэўскі // Актуальныя пытанні педыятрыі : матэрыялы міжрэгіон. навуч.-практ. конф. з міжнарод. удзелам / Перм. гос. мед. ун-т ім. акад. Е. А. Вагнера / редкол.: И. П. Корюкина [и др.]. – Пермь, 2017. – С. 174–178.

Тезисы докладов в материалах конференций и съездов

30. Карчевский, А. А. Концентрация электролитов сыворотки крови у детей с патологией гастродуоденальной зоны на фоне ДСТ / А. А. Карчевский // Актуальные проблемы педиатрии : сб. материалов XVI Конгр. педиатров России с междунар. участием, Москва, 24-27 февр. 2012 г. – Москва, 2012. – С. 323.

31. Карчевский, А. А. Фетальное развитие у детей с хроническими гастродуоденитами / А. А. Карчевский // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегод. итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 23 янв. 2014 г. / ГрГМУ ; редкол.: В. А. Снежицкий (отв. ред.) [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 102–103.

32. Карчевский, А. А. Протеолиз у детей с хроническими воспалительными заболеваниями пилородуоденальной области на фоне ДСТ / А. А. Карчевский, Н. С. Парамонова // Здоровье детей: профилактика и терапия социально-значимых заболеваний, Санкт-Петербург – 2015 : материалы IX Рос. форума с междунар. участием, Санкт-Петербург, 19-20 мая 2015 г. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 83–84.

33. Карчевский, А. А. Эндоскопическая картина хронических гастродуоденитов у детей с ДСТ / А. А. Карчевский, Д. С. Кривецкий, О. В. Вежель // Актуальные проблемы педиатрии : сб. тез. XVIII съезда педиатров России с междунар. участием, Москва, 17-19 февр. 2017 г. – Москва, 2017. – С. 129.

34. Karcheusi A. Gorbachevsky P. Gastroenterological aspects of connective tissue dysplasia // Abstracts 19th International Student's Scientific Conference for Students and Young Doctors, May 12th-14th 2011 / Med. Univ. of Gdansk. – Gdansk : Med. Univ., 2011. – P. 8.

Инструкция по применению

35. Метод установления наличия дисплазии соединительной ткани у детей : инструкция по применению № 195-1115 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь от 25.11.2016 / УО «ГрГМУ» ; сост.: А. А. Карчевский, Н. С. Парамонова. – Гродно, 2016. – 7 с.

Карчэўскі Андрэй Аляксеевіч

**Клініка-марфалагічная характарыстыка хранічнага гастродуадэниту
ў дзяцей з дысплазіяй злучальнай тканкі**

Ключавыя словы: хранічны гастродуадэнит, дысплазія злучальнай тканкі, дзеці.

Мэта даследавання: аптымізаваць дыягностыку хранічных гастродуадэнитаў у дзяцей з дысплазіяй злучальнай тканкі па выніках комплекснага клінічнага, лабараторнага і інструментальнага даследавання пацыентаў, якое ўключае ацэнку марфа-гістахімічных паказчыкаў слізістай абалонкі страўніка і дванаццаціперснай кішкі.

Метады даследавання: анамнестычныя, клінічныя, лабараторныя, гісталагічныя, статыстычныя.

Вынікі даследавання і іх навізна. Вызначаны клініка-анамнестычныя асаблівасці хранічных гастродуадэнитаў у дзяцей, высветлены амінакіслотны дысбаланс у залежнасці ад ступені выяўленасці дысплазіі злучальнай тканкі. Атрыманы новыя даныя аб стане інгібітарна-пратэазнай сістэмы сывороткі крыві ў дзяцей з хранічным гастродуадэнитам і дысплазіяй злучальнай тканкі, даказана магчымасць выкарыстання ў іх паказчыкаў пратэалітычна-антыпратэалітычнай сістэмы для дыягностыкі дэструктыўных паражэнняў слізістай абалонкі страўніка і дванаццаціперснай кішкі. Па выніках гісталагічных, гістахімічных даследаванняў і даных электроннай мікраскапіі выяўлены марфа-гістахімічныя асаблівасці страўніка і дванаццаціперснай кішкі ў дзяцей з хранічнымі гастродуадэнальнымі захворваннямі і дысплазіяй злучальнай тканкі. Упершыню выканана ацэнка эфектыўнасці стандартных схем тэрапіі хранічных гастродуадэнитаў у дзяцей у залежнасці ад ступені выяўленасці дысплазіі злучальнай тканкі.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для павышэння эфектыўнасці дыягностыкі хранічнага гастродуадэниту ў пацыентаў з дысплазіяй злучальнай тканкі.

Галіна прымянення: педыятрыя, гаэнтэралогія, лабараторная дыягностыка.

РЕЗЮМЕ

Карчевский Андрей Алексеевич

Клинико-морфологическая характеристика хронического гастродуоденита у детей с дисплазией соединительной ткани

Ключевые слова: хронический гастродуоденит, дисплазия соединительной ткани, дети.

Цель работы: оптимизировать диагностику хронических гастродуоденитов у детей с дисплазией соединительной ткани по результатам комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациентов, включающего оценку морфо-гистохимических показателей слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Методы исследования: анамнестические, клинические, лабораторные, гистологические, статистические.

Результаты исследования и их новизна. Определены клинико-анамнестические особенности хронических гастродуоденитов у детей, установлен аминокислотный дисбаланс в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани. Получены новые данные о состоянии ингибиторно-протеазной системы сыворотки крови у детей с хроническим гастродуоденитом на фоне дисплазии соединительной ткани и доказана возможность использования у них показателей протеолитически-антипротеолитической системы для диагностики деструктивных поражений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. По результатам гистологических, гистохимических исследований и данным электронной микроскопии выявлены морфо-гистохимические особенности желудка и двенадцатиперстной кишки у детей с хроническими гастродуоденальными заболеваниями на фоне дисплазии соединительной ткани. Впервые выполнена оценка эффективности стандартных схем терапии хронических гастродуоденитов у детей в зависимости от степени тяжести дисплазии соединительной ткани.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы для повышения эффективности диагностики хронического гастродуоденита у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Область применения: педиатрия, гастроэнтерология, лабораторная диагностика.

SUMMARY

Karchevski Andrey Alekseevich

**Clinical and morphological characteristics of chronic gastroduodenitis
in children with connective tissue dysplasia**

Keywords: chronic gastroduodenitis, connective tissue dysplasia, children.

Work purpose: to optimize the diagnostics of chronic gastroduodenitis in children with connective tissue dysplasia based on the results of a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination of patients, including assessment of morpho-histochemical characteristics of the mucous membrane of the stomach and duodenum.

Research methods: anamnestic, clinical, laboratory, histological, statistical.

Results of research and innovation. Identified clinical and anamnestic features of chronic gastroduodenitis in children, amino acid imbalance depending on the severity of connective tissue dysplasia are defined. New data of inhibitor-protease system of blood serum state in children with chronic gastroduodenitis with connective tissue dysplasia were obtained, and proved the possibility of using proteolytic-antiproteolytic system indicators for the diagnosis of destructive lesions of the mucous membrane of the stomach and duodenum. According to the results of histological, histochemical studies and data, electron microscopy morphological and histochemical characteristics of the stomach and duodenum in children with chronic gastroduodenal diseases with connective tissue dysplasia were revealed. For the first time evaluated the effectiveness of standard schemes of treatment of chronic gastroduodenitis in children depends on the severity of connective tissue dysplasia.

Recommendations for use: the results can be used to improve the efficiency of diagnostics of chronic gastroduodenitis in patients with connective tissue dysplasia.

Area of application: pediatrics, gastroenterology, laboratory diagnostics.

Научное издание

Карчевский Андрей Алексеевич

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ХРОНИЧЕСКОГО ГАСТРОДУОДЕНИТА У ДЕТЕЙ
С ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.08 – педиатрия

Подписано в печать 18.01.2018.

Формат 60х84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл.-печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,48. Тираж 80 экз. Заказ 10.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.