



К ВОПРОСУ О ПРИЧИНАХ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ И НАРУШЕНИЙ КОСТНОГО МЕТАБОЛИЗМА У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ АНТРОПОГЕННЫХ ФАКТОРОВ (обзор литературы)

Аминова А. И.¹, Минченко Е. Ю.²

THE REASONS OF CHRONIC GASTRODUDENAL AND BONE DISTURBANCIES IN CHILDREN, WHO ARE LIVING UNDER THE EFFECT OF HUMANINDUCED ECOLOGICAL FACTORS (literature review)

Aminova A. I.¹, Minchenko E. Y.²

Зайцева Нина Владимировна, академик РАМН, д.м.н., профессор, директор ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья человека»

Аминова Альфия Иршадовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней ГБОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

Минченко Елена Юрьевна, к.м.н., врач-гастроэнтеролог, ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья человека»

Акатова Алевтина Анатольевна, д.м.н., профессор, врач-аллерголог ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья человека»

Возгомент Ольга Викторовна, к.м.н., врач функциональной диагностики, ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья человека»

¹ ГБОУ ВПО «Первый государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»

² ФБУН Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровья человека»

¹ First Moscow State Medical University

² Federal Budget Scientific Institution «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies»

Аминова

Альфия Иршадовна

Aminova

Alfia Irshadovna

E-mail:

aminova62@yandex.ru

Резюме

В обзоре литературы раскрыты современные представления о новых этиологических факторах, способствующих формированию гастродуоденальной патологии у детей и нарушению костного метаболизма. Авторы приводят литературные данные, свидетельствующие о возможных единых механизмах развития данных патологических состояний, обусловленные воздействием неблагоприятных антропогенных факторов, в частности тяжелых металлов. Металлы, обладая повреждающим действием на клетки эпителия желудочно-кишечного тракта, могут нарушать процессы всасывания кальция в кишечнике, влиять на процессы костного ремоделирования. В то же время особенности течения хронического гастродуоденита, связанные с воздействием неблагоприятных экологических факторов, могут повысить риск развития остеопенических состояний. Знание новых патогенетических механизмов хронического гастродуоденита и нарушений костного метаболизма позволят проводить эффективную терапию и профилактику сочетанных заболеваний у детей, проживающих в условиях экологического неблагополучия.

Ключевые слова: хронический гастродуоденит; остеопении; металлы; неблагоприятная экология

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 101 (1):95-101

Summary

The literature review discloses modern ideas about new etiological factors that cause gastroduodenitis and bones metabolism dysfunctions in children. The authors cite literature data that give evidence to possible common mechanisms of development of these pathological conditions associated with exposure to man-made factors, such as heavy metals. Metals that have damaging effect on the epithelial cells of the gastrointestinal tract may violate calcium absorption processes in organism, influence on the processes of bone remodeling. At the same time, patterns of chronic gastroduodenitis associated with exposure to unhealthy environmental factors may increase the risk of osteopeny. Knowledge of new pathogenic mechanisms of chronic gastroduodenitis and bones metabolism dysfunctions will allow to provide effective treatment and prevention of comorbidities in children living in ecologically unsafe areas.

Keywords: chronic gastroduodenitis; osteopenia, metals; unfavorable environment

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 101 (1):95-101

Последние 20 лет в РФ регистрируются стабильные процессы ухудшения состояния здоровья детского населения. Рост заболеваемости имеет место по всем основным классам болезней (за 2008–2012 гг. на 15,7%), в том числе по болезням органов пищеварения (рост заболеваемости с 2011 по 2012 год составил 2,3%) [1]. В структуре патологии пищеварительной системы заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки составляют в настоящее время 50–65%, а частота их выявления за последние десять лет возросла более чем на 50% [2, 3]. В начале нового тысячелетия распространенность хронического гастрита и дуоденита в РФ достигла 3,04‰ (2005 год) — 9,29‰ (2012 год) [1].

Однако в настоящее время существенно изменилась структура общей заболеваемости в детском возрасте. В большинстве регионов РФ на лидирующие ранговые позиции выходит патология костно-мышечной системы. Появление высокоточного и безопасного метода остеоденситометрии позволило получить данные о значительной распространенности (около 40%) нарушений фосфорно-кальциевого обмена в детской популяции. Так, среди более чем 400 обследованных в НИЦЗД РАМН детей в возрасте от 5 до 18 лет, не имеющих гепатита, тиреотоксикоза, симптомов мальабсорбции и сахарного диабета, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выявлено в среднем у 38–43% человек [4, 5]. Более того, по данным литературы, снижение показателей МПКТ часто встречается у новорожденных, особенно у маловесных детей [6, 7]. В исследованиях Л. А. Щеплягиной

и соавт. (2004) установлена взаимосвязь показателя минерализации кости с уровнем физического развития ребенка [8, 9]. Согласно литературным данным, число лиц в детской популяции с нарушением костной прочности менее М-1 δ составляет 13,9% среди мальчиков и 13,2% среди девочек, значения костной прочности на уровне М-2 δ регистрируется в среднем у 3% мальчиков и 1,4% девочек [9].

Учитывая физиологические особенности роста костной ткани в детском возрасте — синтез через резорбцию, — становятся понятными уязвимость и чувствительность данного процесса к любым внешнесредовым факторам, актуальность изучения которых не вызывает сомнения [4, 5, 10, 11].

Процесс всасывания кальция из пищи непосредственно связан с функцией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а именно верхних его отделов — желудка и тонкого кишечника [12, 13]. Известно, что всасывание кальция из пищи осуществляется путем активного транспорта и путем диффузии [14]. Активный транспорт происходит в ДПК и имеет энергозависимый характер. Кроме того, большое количество кальция всасывается путем облегченной диффузии на всем протяжении тонкой кишки [14, 12]. Доказано, что соляная кислота играет большую роль в растворении (солюбилизации) солей кальция, подготавливая их к оптимальному всасыванию в тонком кишечнике. Атрофический гастрит, гастрэктомия, длительный прием антисекреторных средств, сопровождающийся ахлогидрией, приводят к нарушению абсорбции кальция в тонком кишечнике [15–21]. После частичной

гастрэктомии риск переломов позвоночника возрастает более чем в 4 раза (19 и 4 % соответственно, $p = 0,001$). У пациентов после операции по Бильрот-1 возрастает в сыворотке крови уровень остеокальцина и активность щелочной фосфатазы [22].

Известно, что использование алюминий содержащих антацидов в лечении хронических гастритов приводит к развитию остеопороза вследствие связывания фосфора в кишечнике солями алюминия и развития его мальабсорбции, что приводит к вымыванию кальция из костей для поддержания фосфорно-кальциевого равновесия [23].

Изучается связь *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний желудка с нарушенным метаболизмом кальция в организме. В ряде клинических обзоров, обобщающих данную проблему, отмечается возможное влияние *Helicobacter pylori* на формирование некоторых форм эндокринной патологии (дислипидемии, ожирение, болезни щитовидной железы) и остеопороза [24].

В работах Н. А. Коровиной и соавт. (2005) и Л. А. Щеплягиной и соавт. (2011) установлено, что подростки с хроническим гастродуоденитом составляют группу риска по развитию дефицита накопления костной массы (ДНКМ) [13, 25, 26]. Доказательства причинно-следственной связи между патологией желудочно-кишечного тракта и нарушением процесса костного ремоделирования представлены в работах S. M. Kotova и соавт. (1999), раскрывающих характерные морфологические изменения слизистой оболочки желудка и ДПК в виде атрофии у детей и подростков с ДНКМ [27].

Проживание в зонах с высокой антропогенной нагрузкой увеличивает риск развития как гастродуоденальной патологии, так и болезней костно-мышечной системы. Данные статистической отчетности свидетельствуют, что заболеваемость болезнями костно-мышечной системы наряду с патологией желудочно-кишечного тракта на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия значительно превышает распространенность на «условно» чистых территориях [28–32].

У детей на промышленно развитых территориях регистрируется увеличение частоты тяжелых форм гастритов и гастродуоденитов, язвенной болезни, множественных эрозий с явлениями субатрофии, атрофии гастродуоденальной слизистой оболочки [33, 34]. Происходит нарастание частоты встречаемости более тяжелых морфологических изменений к подростковому возрасту, в 3 раза чаще наблюдается атрофический гастрит, появляются редкие для детей школьного возраста нарушения регенерации покровно-ямочного эпителия (дисплазия и метаплазия) [35–37]. Дегенеративные, атрофические процессы в слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, характерные для экомодифицированного течения хронического гастродуоденита, в свою очередь, могут оказывать влияние на процессы всасывания кальция и привести к нарушению кальциевого баланса [38].

Изучение распространенности патологии костно-мышечной системы на основании одномерного популяционного исследования жителей Новосибирска в возрасте от 6 до 20 лет позволило установить, что распространенность ДНКМ

и остеопороза составляет 29,3 % случаев, из них 11,8 % составляют мужчины (10,6 % — остеопения и 1,2 % — остеопороз) и 17,5 % — женщины (13,8 % — остеопения и 3,7 % — остеопороз) [39]. С. А. Михайлов и соавт. (1997) диагностировали ДНКМ у лиц в возрасте 15–18 лет, проживающих в Санкт-Петербурге, в 44 % случаев. Приводились данные о том, что снижение МПК на 11–32 % имеют до 57,14 % подростков 15–16 лет [46]. В Мурманской области снижение МПК зарегистрировано у 29 % детей 8–17 лет, в том числе у 23 % практически здоровых субъектов [40].

Приоритетные места в Российской Федерации по болезням костно-мышечной системы в 2009 году занимали Центральный (98,8 %), Северо-Западный (93,7 %) и Приволжский (90,1 %) федеральные округа. Приоритетные места по гастродуоденальной патологии распределились аналогичным образом, высокая заболеваемость регистрировалась в Приволжском (32,9 %), Северо-Западном (27,5 %) и Центральном (24,7 %) федеральных округах [1]. Данные территории характеризуются комплексом экологических проблем и занимают 6-е, 7-е и 5-е ранговые места по уровню превышения гигиенических нормативов содержания загрязняющих веществ в атмосферном воздухе, 3-е, 1-е и 4-е — по несоответствию гигиеническим нормативам водных источников 1-й категории, 3-е, 2-е и 5-е — по количеству неудовлетворительных проб воды питьевого назначения соответственно [32]. В 2009 году превышение доли проб воды водных объектов, не соответствующей гигиеническим нормативам по санитарно-химическим показателям, в сравнении со средним показателем по Российской Федерации (21,9 %) в регионах с высоким уровнем заболеваемости по органам пищеварения и костно-мышечной системе составило в Северо-Западном федеральном округе 39,7 %, Центральном — 31,9 % и Приволжском — 27,5 %. Наиболее неудовлетворительным качеством питьевой воды было в Северо-Западном (36,9 %) и Центральном (33,7 %) федеральных округах, на территории которых показатели значительно превышали среднероссийский уровень (28,0 %) [32].

Возможно, одним из единых патогенетических механизмов формирования хронической гастродуоденальной патологии и нарушений минеральной прочности костной ткани на территориях санитарно-гигиенического неблагополучия является хроническое воздействие химических соединений, в том числе тяжелых металлов (свинца, никеля, хрома⁺⁶, марганца) [41, 42]. В работах М. А. Сафоновой (2009), А. И. Аминовой (2010), Р. А. Файзуллиной (2005), Н. И. Урсовой (2001) доказана роль химических факторов антропогенного происхождения (в том числе металлов) в развитии патоморфоза хронической гастродуоденальной патологии у детей [35, 43, 44]. Исследованиями Б. Н. Верихова и соавт. (2007) положено начало изучению причинно-следственных связей между металлами и маркерами костного метаболизма. Высокая химическая нагрузка формирует у детей существенный относительный риск повышения частоты патологии позвоночника и ребер (OR = 1,6–4,2), стопы (OR = 1,1–3,2), связочно-суставного аппарата (OR = до 2,5),

ДНКМ (OR = до 3,5) с дефицитом костной массы до 24%. Основными химическими факторами риска для здоровья являются компоненты эмиссий промышленных предприятий, создающие в атмосфере концентрации соединений хрома⁺⁶, никеля, марганца, формальдегида, свинца, ароматических углеводородов, превышающие максимально разовые и среднесуточные ПДК до 3–5 раз, $p > 10,0$ [45, 46]. Металлы (свинец, никель, хром⁺⁶), блокируя систему Na^+/K^+ -АТФазу энтероцитов, повреждают эпителий тонкой кишки, вызывающего дегенерацию и хронический воспалительный процесс, могут непосредственно конкурентно нарушать всасывание кальция [47].

Никель — поступление никеля в организм в избыточных количествах представляет опасность для здоровья [48, 49]. При избыточном поступлении солей никеля в организм с питьевой водой формируются патологические морфофункциональные реакции, особенно отчетливо выявляющиеся в ЖКТ. Происходят дистрофические изменения эпителия верхушечных отделов ворсин, инфильтрация стромы плазматическими и лимфоидными клетками, увеличение количества гликопротеидов на поверхности эпителия и в бокаловидных клетках, повышение содержания РНК в апикальных отделах эпителия ворсин. В тонком кишечнике обнаруживается значительно выраженная пролиферация лимфогистиоцитарных элементов в строме ворсинок. В поджелудочной железе наблюдаются процессы кариорексиса, разрастание лимфоидной ткани вокруг сосудов и выводных протоков [50, 51]. В тоже время доказано, что увеличение содержания в крови никеля выше референтного уровня оказывает влияние на механизмы резорбции костной ткани, и в основе развития данного процесса лежат реакции иммунного ответа и сенсибилизации [52, 53].

Хром⁺⁶ — микроэлемент, соединения которого обладают различной степенью токсичности для человека. Соединения хрома⁺⁶ более интенсивно абсорбируются через легкие и ЖКТ легче по сравнению с хромом⁺³. На всасывание хрома⁺⁶ оказывают влияние цинк и железо. При недостатке этих элементов усвоение хрома⁺⁶ возрастает, а при их одновременном поступлении снижается, что свидетельствует об общих путях поступления цинка, железа и хрома⁺⁶ [52–54]. При избыточном поступлении хрома⁺⁶ в организм существенно нарушается биологический процесс окисления, наблюдается угнетение тканевого дыхания, в том числе в эпителиоцитах желудочно-кишечного тракта, наиболее чувствительных к гипоксии [54, 55]. Действие хрома⁺⁶ на слизистую оболочку способствует нарушению секреторной и моторной функций желудка, воспалительным изменениям [55]. Отмечается угнетение кислотообразующей функции при незначительном изменении пепсинообразования. Доказана статистически значимая связь концентрации хрома⁺⁶ в крови с особенностями клинической картины заболевания (ранние боли, сезонность обострений, запоры, длительность патологического процесса) [51, 52]. В то же время превышение референтного предела в крови приводит к снижению остеосинтеза, процессы которого зависят от состояния иммунной системы [53–55].

Марганец входит в состав активного центра многих металлоферментов, в частности является кофактором Мп-супероксиддисмутазы — фермента, обеспечивающего инактивацию супероксид-аниона (важного генотоксичного радикала), а также потенциального ингибитора апоптоза [56]. При экспозиции марганца развиваются хронические гастриты со склонностью к атрофии с пониженной желудочной секрецией [56–58]. Неорганические соединения марганца выводятся в основном через ЖКТ с желчью, часть которой реабсорбируется в процессе кишечной циркуляции, частично — с соком поджелудочной железы. Марганец концентрируется в митохондриях, при этом наиболее высокие его концентрации образуются в печени, поджелудочной железе, кишечнике, почках [57–59]. В целом функция марганца как эссенциального элемента сводится к участию в формировании белков костного матрикса. Однако их участие в регуляции костного обмена, процессах ремоделирования значительно шире и многообразнее. Роль марганца в остеогенезе обусловлена активацией ферментов, ответственных за синтез протеогликанов, необходимых для формирования костной ткани, ногтей и волос. Марганец может оказывать влияние на оба звена костного метаболизма: супрессирует процессы синтеза с одновременной стимулирующей механизмов резорбции костной ткани [57–59].

Свинец угнетает процессы клеточного дыхания, фосфорилирования и активного транспорта, способствуя функциональным и морфологическим изменениям в митохондриях [60]. Помимо этого, ионы Pb^{2+} связываются с сульфгидрильными, фосфатными и карбоксильными группами мембраны, увеличивают ее жесткость и снижают устойчивость к осмотическому шоку [58–60]. Связывание свинца с митохондриальными мембранами приводит к подавлению их энергетизации, что способствует аномальным изменениям эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, снижению секреторной и инкреторной функций желудка и поджелудочной железы [60, 61]. Свинец оказывает прямое влияние на окислительные системы и структуру митохондрий печеночных клеток и непрямо — на внутридольковое кровообращение [58, 59].

Особенностями функционального состояния желудка при экспозиции свинца являются парадоксальная реакция на раздражитель, диссоциация кислотообразующей и ферментативной функций, снижение кислотообразования и повышение выделения пепсина. При длительном действии небольших концентраций свинца постепенно развивается гипосекреторное состояние. При обсуждении возможных механизмов нарушений функционального состояния органов пищеварения при воздействии свинца многие авторы указывают на изменение нервной регуляции желудочных желез, возможно, в связи с дистрофическими изменениями в солнечном сплетении и интрамуральных ганглиях тонкой кишки. Предполагаются также изменения в гуморальных регуляторных механизмах — в активности ферментов карбоангидразы и АТФ, играющих важную роль в секреции бикарбонатов и соляной кислоты [57–59]. Известно, что свинец в ЖКТ всасывается преимущественно путем пассивной

и облегченной диффузии. В тонком кишечнике всасывание металла происходит при участии кальций-связывающего белка.

Имеются свидетельства о том, что увеличение внутриклеточного кальция приводит к насыщению центров связывания этого иона на молекулах кальмодулина. Кальмодулин является межклеточным рецептором и мощным модулятором ряда клеточных функций [61]. Роль этого белка в процессах всасывания свинца кишечными эпителиоцитами обусловлена его локализацией в щеточной каемке. При совместном поступлении свинца и кальция он способен связывать равное количество ионов Ca^{2+} и Pb^{2+} . Существуют доказательства и того, что свинец индуцирует апоптоз вследствие блокады клеточных Ca^{2+} -каналов [57]. Это приводит к повышению внутриклеточного кальция и возможно ведет к гипокальциемии. Это еще раз подчеркивает тесноту связи между биологической ролью кальция и свинца в организме. Содержание в крови свинца выше референтного предела приводит к формированию тесных связей между клинико-лабораторными показателями, отражающими формирование гемолитического процесса и нарушения пигментного обмена, и маркерами костного метаболизма. Наиболее существенное воздействие формируется на уровне синтетического звена костного метаболизма [62, 63].

Резюмируя достижения в изучении механизмов развития снижения костной прочности у детей с хроническими гастроудоденальными заболеваниями, проживающих в условиях экологического неблагополучия, следует отметить единые звенья формирования данных патологических состояний в детском возрасте. Проблемы изучения патогенеза хронического гастроудоденита и дефицита накопления костной массы продолжает оставаться актуальной, что связано с неполной очевидностью непосредственных причин, способствующих устойчивому росту болезней органов пищеварения и нарушений фосфорно-кальциевого обмена у взрослых и детей, а также тем обстоятельством, что на территориях с неблагоприятной экологической обстановкой заболевания костно-мышечной системы и желудочно-кишечного тракта уже в дошкольном возрасте становятся приоритетным видом патологии, занимая первые места среди всех патологических состояний у школьников и подростков. Отсутствие точных представлений об этиопатогенезе дефицита накопления костной массы в детском возрасте при хронической соматической патологии органов желудочно-кишечного тракта, препятствует созданию комплексных единых программ ранней диагностики, профилактики и лечения ДНКМ у детей и остеопороза взрослых.

Литература

1. Заболеваемость детского населения России (0–14 лет) в 2012 году / Статистические материалы. Часть V.— URL: <http://www.mednet.ru/ru/statistika/zabolevaemost-naseleniya.html>. (дата обращения 12.10.2013).
2. Баранов А. А. Детская гастроэнтерология // Избранные главы / под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук.— М., 2002.— С. 390–423.
3. Баранов А. А. Современные методы лечения и реабилитации детей с хронической гастроудоденальной патологией. Критерии выздоровления / А. А. Баранов, П. Л. Щербаков, А. А. Корсунский и др.— М., 2005.— 48 с.
4. Баранов А. А., Щеплягина Л. А., Баканов М. И. и др. Возрастные особенности изменений биохимических маркеров костного ремоделирования у детей // Рос. педиатр. журн.— 2002.— № 3.— С. 7–12.
5. Щеплягина Л. А., Римарчук Г. В., Самохина Е. О. и др. Костная прочность у детей (известные и неизвестные факты): Учебное пособие.— М., 2011.— С. 3–5.
6. Мальцев С. В., Архипова Н. Н., Шакирова Э. М., Колесниченко Т. В. Особенности фосфатно-кальциевого обмена у новорожденных и недоношенных детей // Практич. мед.— 2009.— № 7 (39).— С. 9–13.
7. Мальцев С. В., Мансурова Г. Ш., Колесниченко Т. В., Зотов Н. А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды // Практич. мед. 06 (13).— Педиатрия.— URL: <http://mfvt.ru>.
8. Щеплягина Л. А., Моисеева Т. Ю. Проблемы остеопороза в педиатрии: научные и практические задачи // Рос. педиатр. журн.— 2004.— № 1.— С. 4–10.
9. Остеопения у детей (диагностика, профилактика и коррекция): пособие для врачей / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, М. В. Коваленко [и др.].— М., 2005.— 40 с.
10. Короткова Т. А. Влияние генетических и внешне-средовых факторов на формирование пика костной массы у подростков // Остеопороз и остеопатии.— 2004.— № 3.— С. 34–37.
11. Семичева Т. В., Баканова Т. Д. Особенности формирования костной ткани в период пубертата (обзор литературы) // Остеопороз и остеопатии.— 2002.— № 1.— С. 28–31.
12. Коровина Н. А., Захарова И. Н., Чебуркин А. В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у детей. Проблемы и решения: руководство для врачей.— М., 2005.— 70 с.
13. Мухина Ю. Г., Щеплягина Л. А., Банина Т. В., Хаустова Г. Г. Дефицит кальция при заболеваниях пищеварительного тракта у детей // Фарматека.— 2007.— № 1.— С. 60–65.
14. Gastrointestinal absorption of calcium from milk and calcium salts / M. S. Sheikh, C. A. Santa Ana, M. J. Nicar [et al.] // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317, № 9.— P. 532–536.
15. Anevaluation of the importance of gastric acid secretion in the absorption of dietary calcium / G. W. Bo-Linn, G. R. Davis, D. J. Buddrus [et al.] // J. Clin. Invest.— 1984.— Vol. 73, № 3.— P. 640–647.
16. Bailey D. A., Martin A. D., McKay H. A. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis // J. Bone Miner. Res.— 2000.— № 11.— P. 2245–2250.
17. Sipponen P., Härkönen M. Hypochlorhydric stomach: a risk condition for calcium malabsorption and osteoporosis? // Scand. J. Gastroenterol.— 2010.— Vol. 45, № 2.— P. 133–138.
18. Wood R. J., Serfaty-Lacrosniere C. Gastric acidity, atrophic gastritis, and calcium absorption // Nutr. Rev.— 1992.— Vol. 50, № 2.— P. 33–40.
19. Fournier M. R., Targownik L. E., Leslie W. D. Proton pump inhibitors, osteoporosis, and osteoporosis-related fractures // Maturitas.— 2009.— Vol. 64, № 1.— P. 9–13.

20. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss / L. E. Targownik, L. M. Lix, S. Leung, W. D. Leslie // *Gastroenterology*.— 2010.— Vol. 138, № 3.— P. 896–904.
21. Wood R. J., Serfaty-Lacrosniere C. Gastric acidity, atrophic gastritis, and calcium absorption // *Nutr. Rev.*— 1992.— Vol. 50, № 2.— P. 33–40.
22. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy / D. Mellström, C. Johansson, O. Johnell [et al.] // *Calcif Tissue Int.*— 1993.— Vol. 53, № 6.— P. 370–377.
23. Фадеенко Г. Д. Роль и место антацидов в лечении кислотозависимых заболеваний // *Здоровье Украины*.— 2007.— № 20/1.— С. 30–32.
24. *Helicobacter pylori* infection and endocrine disorders: is the real link / K. X. Papamichael, G. Papaioannou, H. Karga [et al.] // *World J. Gastroenterol.*— 2009.— Vol. 15, № 22.— P. 2701–2707.
25. Снижение костной прочности у детей с хроническим гастродуоденитом (диагностика и профилактика): пособие для врачей / Л. А. Щеплягина, Г. В. Римарчук, Е. В. Тюрина [и др.].— М., 2011.— С. 3–7.
26. Bachrach L. K. Acquisition of optimal bone mass in childhood and adolescence // *Trends Endocrinol. Metab.*— 2001.— Vol. 12, № 1.— P. 22–28.
27. The morphofunctional characteristics of the duodenum in an osteopenic syndrome in children and adolescents / S. M. Kotova, A. S. Gordeladze, N. A. Karlova [et al.] // *Ter. Arkh.*— 1999.— Vol. 71, № 2.— P. 40–44.
28. Антонов К. Л., Вараксин А. Н., Чуканов В. Н. Влияние выбросов автотранспорта на здоровье детей промышленного центра // *Экологические системы и приборы*.— 2005.— № 7.— С. 27–32.
29. Атмосферные загрязнения как фактор риска для здоровья детского и подросткового населения / Н. П. Гребняк, А. Ю. Федоренко, К. А. Якимова [и др.] // *Гигиена и санитария*.— 2002.— № 2.— С. 21–23.
30. Гичев Ю. П. Загрязнение окружающей среды и здоровье человека.— М.; Новосибирск: СО РАМН, 2002.— 230 с.
31. Кучма В. Р., Сухарева Л. М. Состояние и прогноз здоровья школьников (итоги 40-летнего наблюдения) // *Российский педиатрический журнал*.— 2007.— № 1.— С. 53–57.
32. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году: Государственный доклад.— М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010.— 360 с.
33. Потапов А. С., Тин И. Ф. Хронические гастриты у детей: принципы диагностики // *Детский доктор*.— 1999.— № 2.— С. 21–28.
34. Гигиеническая характеристика хронического гастродуоденита у детей, проживающих в условиях воздействия техногенных химических факторов (на примере Пермского края) / Н. В. Зайцева, М. А. Сафонова, О. Ю. Устинова, М. А. Землянова // *Уральский медицинский журнал*.— 2009.— № 1.— С. 111–116.
35. Патоморфоз хронического гастродуоденита у детей в индустриальном городе / Н. И. Урсова, Г. В. Римарчук [и др.] // *Научно-медицинский вестник центрального Черноземья*.— 2010.— № 33.— С. 38.
36. Ракитский В. Н., Николаева Н. И. Морфофункциональные критерии действия на организм факторов окружающей среды / Под ред. А. И. Лотапова.— М.: Медицина, 2001.— 184 с.
37. Ревич Б. А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. Введение в экологическую эпидемиологию.— М.: Издательство МНЭПУ, 2001.
38. Профилактика остеопенических состояний у детей школьного возраста с хроническим гастродуоденитом, проживающих на территориях экологического неблагополучия / А. И. Аминова, М. И. Тиунова, А. Е. Носов, О. Ю. Устинова // *Здоровьесберегающие технологии в образовательном процессе проблемы и перспективы: сборник статей III Международной научно-практической конференции* / под ред. Л. О. Артемьевой.— Пенза: Приволжский Дом знаний, 2009.— С. 14–16.
39. Фаламеева О. В., Храпова Ю. В., Трегубова И. Л. и др. Ювенильный остеопороз в популяции и детей и подростков г. Новосибирска // *Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы лучевой диагностики заболеваний костно-суставной системы»*.— Барнаул, 2005.— С. 216–219.
40. Михайлов С. А. Диагностика, лечение и профилактика остеопороза позвоночника у подростков / С. А. Михайлов, В. Л. Малинин // *Актуальные вопросы диагностики и лечения остеопороза (Методическое пособие для врачей по материалам симпозиума, СПб., февраль 1997 г.)* / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга; под ред. В. И. Мазурова, Е. Г. Зоткина.— СПб., 1998.— С. 85–90.
41. Особенности диагностики экологически модифицированной патологии гастродуоденальной зоны / О. В. Долгих, Н. В. Зайцева, М. А. Землянова [и др.] // *Рус. иммунол. журн.*— 2008.— Т. 2, № 1.— С. 52–57.
42. Установление зависимостей между уровнями контаминантов в среде обитания и их содержанием в биосредах детей с хроническими воспалительными заболеваниями гастродуоденальной сферы (на примере г. Губаха) / И. В. Май, Д. А. Кирьянов, С. А. Вековщина, С. Ю. Балашов // *Проблемы общественного здоровья и экологии человека: новые закономерности: материалы XLIII научно-практической конференции с международным участием «Гигиена, организация здравоохранения и профпатология»*.— Новокузнецк, 2008.— С. 238–242.
43. Аминова А. И., Устинова О. Ю. Экологически детерминированный патоморфоз хронического гастродуоденита у детей // *Изв. Самарского научного центра РАН*.— 2009.— Т. 11, № 1 (5).— С. 12–18.
44. Файзуллина Р. А., Мальцев С. В. Особенности баланса тяжелых металлов у детей с хроническим гастродуоденитом // *Казанский мед. журн.*— 2002.— Т. 83, № 1.— С. 14–21.
45. Верихов Б. В., Зайцева Н. В., Устинова О. Ю. Остеопенический синдром у детей промышленно развитых территорий // *Здоровье населения и среда обитания*.— 2007.— № 2.— С. 23–27.
46. Клинико-anamnestические и функциональные критерии ранней диагностики деформирующих дорсопатий у детей и подростков, проживающих в условиях химической техногенной нагрузки / О. Ю. Устинова, А. И. Аминова, Б. В. Верихов [и др.] // *Научные основы и медико-профилактические технологии обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения: материалы Всероссий. научно-практ. конф.* / под общ. ред. Н. В. Зайцевой.— Пермь, 2009.— С. 8–14.
47. Вредные вещества в промышленности: Справочник в 3 т. / Под ред. Н. В. Лазарева, И. Д. Гадаскиной.— Л.: Химия, 1977.
48. Скачкова М. А. Состояние здоровья детей дошкольного возраста в условиях экологического неблагополучия / М. А. Скачкова, Е. Г. Карпова, Н. Ф. Тарасенко, Н. М. Лаптева // *Рос. педиатр. журн.*— 2005.— № 3.— С. 11–15.

49. Скальный А. В. Микроэлементозы человека: гигиеническая диагностика и коррекция // Микроэлементы в медицине.— 2000.— Т. 1.— С. 2–8, 17–25.
50. Авцын А. П., Жаворонкова А. А., Риш М. А., Строчкова Л. С. Микроэлементозы человека.— М.: Медицина, 1991.— 496 с.
51. Длин В. В., Османов И. М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // Рос. мед. журн.—1997.— № 6.— С. 48–50, 95, 141.
52. Исидоров В. А. Введение в химическую экотоксикологию.— СПб.: Химиздат, 1999.— 134 с.
53. Кудрин А. В., Скальный А. В., Жаворонков А. А. и др. Иммунофармакология микроэлементов.— М.: Издательство КМК, 2000.— 537 с.
54. Хром / Совместное издательство Программы ООН по окружающей среде, Международной организации труда и Всемирной организации здравоохранения.— М.: Медицина, 1990.— 214 с.
55. Москалев Ю. И. Минеральный обмен.— М.: Медицина, 1985.— 288 с.
56. Марганец / Совместное издательство программы ООН по окружающей среде, Международная организация труда и Всемирной организации здравоохранения.— М.: Медицина, 1985.
57. Бандман А. Л., Гудзовский Г. А. Вредные химические вещества.— Л., 1988.— 156 с.
58. Воздействие на организм человека опасных и вредных экологических факторов. Метробиологические аспекты. Т. 2 / Под ред. Л. И. Исаева.— М.: ПАИМС, 1997.— С. 141–205.
59. Курляндский Б. А., Филова В. А. Общая токсикология — М.: Медицина, 2002.— 608 с.
60. Ревич Б. А. Свинец и здоровье детей // Экологические и гигиенические проблемы здоровья детей и подростков.— М., 1998.— С. 22.
61. Контаминация биосред и патология гастродуоденальной зоны у детей / Н. В. Зайцева, М. А. Землянова, О. В. Долгих [и др.] // Казанский мед. журн.— 2009.— Т. 90, № 4.— С. 487–490.
62. Абылаев Ж. А., Бухман А. И. Возможные механизмы возникновения остеопатий у больных хронической свинцовой интоксикацией. // Гигиена труда и проф. заболевания.— 1990.— № 2.— С. 31–35.
63. Верихов Б. В. Состояние костного метаболизма у детей с поливалентной контаминацией биосред / Б. В. Верихов, О. Ю. Устинова // Здоровье населения и среда обитания.— 2007.— № 2.— С. 15–18.