

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. М. ГОРЬКОГО

На правах рукописи

НАЛЕТОВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

**ХРОНИЧЕСКАЯ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ,
АССОЦИИРОВАННАЯ С *HELIcobACTER PYLORI* У ДЕТЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА, ДИАГНОСТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

14. 01. 08 – педиатрия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
д.мед.н., профессор
ПРОХОРОВ Е.В.

Донецк – 2017

СОДЕРЖАНИЕ

ВСТУПЛЕНИЕ.....	6
РАЗДЕЛ 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ (Обзор литературы).....	16
1.1. Хроническая гастродуоденальная патология в детском возрасте: распространенность и этиологические факторы.....	16
1.2. Факторы патогенности <i>Helicobacter pylori</i>	21
1.3. Особенности состояния вегетативной нервной системы у детей с хронической гастродуоденальной патологией	31
1.4. Современные подходы к диагностике и терапии инфекции <i>Helicobacter pylori</i>	37
1.5. Микроэкология кишечника и ее роль в развитии хронической гастродуоденальной патологии у детей.....	50
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	61
2.1. Общая характеристика обследованных детей и дизайн исследования.....	61
2.2. Методы исследования.....	67
РАЗДЕЛ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ.....	75
3.1. Анализ результатов генотипирования <i>Helicobacter pylori</i> у детей с различной хронической гастродуоденальной патологией.....	75
3.2. Особенности морфологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при эрозивно-язвенном	

процессе на фоне инфицирования цитотоксическими штаммами <i>Helicobacter pylori</i>	81
3.3. Оценка ферментообразующей функции желудка у детей с хронической гастродуоденальной патологией.....	86
3.4. Состояние микробиоты кишечника у детей на фоне хронической гастродуоденальной патологией.....	89
3.5. Показатели вегетативной нервной системы у детей с хронической гастродуоденальной патологией.....	93
3.6. Оценка влияния хронической гастродуоденальной патологии на показатели качества жизни у детей.....	98

РАЗДЕЛ 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, СИСТЕМНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ И НАПРЯЖЕННОСТИ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....	102
--	------------

РАЗДЕЛ 5. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ.....	116
5.1. Влияние различных схем антихеликобактерной терапии на эффективность эрадикации <i>Helicobacter pylori</i> и динамику клинических проявлений заболевания у детей с хронической гастродуоденальной патологией.....	116
5.2. Оценка влияния использования различных схем антихеликобактерной терапии первой линии на синдром избыточного бактериального роста у детей с хронической гастродуоденальной патологией.....	130

5.3. Влияние использования различных схем антихеликобактерной терапии первой линии на качество жизни детей с хронической гастродуоденальной патологией.....	134
--	------------

РАЗДЕЛ 6. ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ДЕТЕЙ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ.....	138
--	------------

РАЗДЕЛ 7. ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ.....	144
---	------------

7.1. Влияние применения галотерапии на коррекцию вегетативного дисбаланса у детей с деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.....	144
---	------------

7.2. Эффективность использования галотерапии у детей с деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в коррекции ферментообразующей функции желудка.....	149
---	------------

7.3. Влияние использования галотерапии у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК на развитие клинического рецидива заболевания.....	151
--	------------

7.4. Эффективность воздействия галотерапии на качество жизни детей с эрозивно-язвенным процессом двенадцатиперстной кишки.....	154
---	------------

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ....	157
---	------------

ВЫВОДЫ.....	204
--------------------	------------

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	208
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....	210
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	212

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы. Заболевания органов пищеварения в настоящее время являются актуальным вопросом клинической педиатрии, представляя серьезную медико-социальную проблему в связи с их широкой распространенностью, особенностями клинического течения, высоким риском ранней манифестации и инвалидизации (Р.А. Файзулина, 2011). Наиболее распространенной среди хронических воспалительных заболеваний органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является патология желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) (А.А. Баранов, 2014; Ю.В. Белоусов, 2010; Н.И. Урсова, 2009). На сегодня инфекция *Helicobacter pylori* (НР) рассматривается в качестве основной причины развития хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП) и формирования наиболее тяжелых ее форм среди пациентов всех возрастных групп (Н.В. Барышникова, 2009; M.V. Malfertheiner, 2011). Первичное заражение НР происходит обычно в детском возрасте (П.Л. Щербаков, 2011; R.H. Hunt, 2011). Распространенность инфекции НР среди детского населения земного шара достигает 50-60 %, а уровень инфицирования у детей старшего возраста практически не отличается от взрослых (П.Л. Щербаков, 2008).

Вопрос о том, что определяет развитие той или иной формы ХГДП, является до настоящего времени нерешенным. Большинство исследователей высказывают предположение о ведущем значении персистенции токсигенных штаммов НР, что, в свою очередь, определяется наличием цитотоксических генов в геноме микроорганизма (О.Г. Шадрин, 2014; R.H. Hunt, 2011; S. Backert, 2011). Однако генетические основы ХГДП остаются малоисследованными, а распространенность токсигенных штаммов НР имеет значительные возрастные и географические различия (П.Л. Щербаков, А.А. Корсунский, 2011).

В последние годы важная роль в развитии и рецидивировании эрозивных и язвенных поражений слизистой оболочки (СО) желудка и ДПК отводится изменениям микроэкологии ЖКТ (А.А. Казимирова, 2009). Патогенетическое значение нарушения нормального состава кишечной микрофлоры объясняется не

только снижением количества облигатных бактерий, но и влиянием факторов патогенности кишечных микроорганизмов на иммунную систему и организм в целом (Я.С. Циммерман, 2013). Микробиота кишечника является источником липополисахарида (ЛПС), массивное поступление в кровоток которого индуцирует возникновение патологического каскада реакций и различных синдромов (В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко, 2011, 2012, М.Ю. Яковлев, 2011). Хроническая персистенция НР, массивная антихеликобактерная терапия приводят к избыточной колонизации СО патогенной и условно-патогенной флорой (УПФ), транслокацией бактерий в несвойственные им биотопы, нарушениям микроэкологии всего ЖКТ с последующим формированием вторичного иммунодефицита и синдрома эндогенной интоксикации (СЭИ). Поэтому нарушение количественного и качественного состава микробиоты ЖКТ считается одним из патогенетических механизмов формирования ХГДП (Г.В. Бекетова, 2012; D.N. Sgouras, 2015).

Эрадикация инфекции НР является главным принципом лечения пациентов с язвенной болезнью (ЯБ) желудка и ДПК (F. Megraud, 2012; И.В. Маев, 2013). Регулярный пересмотр подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с НР, продиктован необходимостью разработки высокоэффективных схем эрадикации на фоне прогрессирующего роста устойчивости данной бактерии к большинству традиционно используемых антибиотиков. В последние годы во многих клинических исследованиях отмечено снижение эффективности традиционных схем терапии инфекции НР с 80-90 % до 40-70 % (F. Megraud, 2012; S.K. Chuah, 2011; В.А. Исаков, 2012). Данная проблема является особенно актуальной в педиатрии (В.В. Рафальский, 2012). Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска новых лекарственных средств, которые эффективно подавляют персистенцию НР и наряду с этим не формируют (или медленно формируют) антибиотикорезистентность бактерий, обладают высоким профилем безопасности и при этом доказали свою эффективность в коррекции нарушений состава кишечной микробиоты. Кроме того, недостаточная эффективность стандартных методов лечения, неблагоприятное влияние

длительной медикаментозной нагрузки на организм придают особую актуальность разработке и дальнейшему совершенствованию немедикаментозных методов реабилитации пациентов с деструктивным процессом СО желудка и ДПК.

Вышеизложенное доказывает необходимость дальнейшего изучения звеньев патогенеза ХГДП, ассоциированной с НР в детском возрасте, с учетом взаимосвязи клинико-морфологических особенностей заболевания, генетических факторов НР и состояния микроэкологии ЖКТ. Изучение данных вопросов сможет расширить представления о формировании ХГДП в детском возрасте, оптимизирует существующие способы диагностики и лечения инфекции НР у детей, а использование эффективных методов в реабилитации пациентов с воспалительно-деструктивным процессом ДПК позволит уменьшить частоту рецидивов данной патологии и не допустить ее прогрессирования.

Цель исследования. На основании выявления ранее недостаточно изученных звеньев патогенеза разработать систему диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, и оценить ее эффективность.

Задачи исследования:

1. Установить частоту инфицирования СО желудка и ДПК различными, в том числе токсигенными, штаммами НР при разных вариантах ХГДП у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасского региона.
2. Определить клинико-эндоскопические и морфологические особенности эрозивно-язвенных заболеваний желудка и ДПК у детей при инфицировании токсигенными штаммами НР.
3. Изучить ферментообразующую (пепсиноген 1, пепсиноген 2 (ПГ)) функцию желудка у детей при инфицировании различными штаммами НР.

4. Определить состояние микробиоты тонкой кишки (дыхательный тест с нагрузкой лактулозой) и толстой кишки (бактериологическое исследование кала) у детей с ХГДП, ассоциированной и не ассоциированной с НР.
5. Изучить показатели эндогенной интоксикации (молекулы средней массы (МСМ) разных фракций), характер системной эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей с воспалительно-деструктивным процессом ДПК, ассоциированным с токсигенными штаммами НР.
6. Оценить эффективность, безопасность и переносимость предложенного метода антихеликобактерной терапии с учетом его влияния на эрадикацию НР, динамику клинических симптомов, сывороточных маркеров СЭИ, системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей старшего школьного возраста Донбасского региона и сравнить ее с использованием традиционных схем эрадикационной терапии.
7. Определить факторы, оказывающие влияние на эффективность эрадикации НР у пациентов старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК, проживающих в Донбассе, на основании построения и анализа многофакторных математических моделей и патогенетически обосновать оптимальный вариант антихеликобактерной терапии.
8. Изучить частоту и характер нарушений вегетативной нервной системы (ВНС) у детей с ХГДП в период обострения заболевания, а также разработать и обосновать использование реабилитационного метода у детей с эрозивно-язвенным заболеванием ДПК.
9. У детей с воспалительно-деструктивным процессом ДПК, проживающих на территории Донбасского региона, оценить качество жизни (КЖ) и определить влияние на него разработанного способа антихеликобактерной терапии и реабилитационной методики.

Объект исследования. ХГДП, ассоциированная с НР, у детей старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе.

Предмет исследования. Генетические особенности НР у детей старшего школьного возраста Донбасского региона с различной ХГДП; морфологические показатели при ХГДП, ассоциированной с токсигенными штаммами НР в детском возрасте; микроэкологическое состояние ЖКТ у детей при ХГДП; сывороточные маркеры СЭИ, системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК; состояние ВНС и показатели КЖ при различной ХГДП у детей; эффективность использования различных схем антихеликобактерной терапии у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК; эффективность использования галотерапии у детей с воспалительно-деструктивным процессом ДПК в период клинической ремиссии заболевания.

Научная новизна исследования. В работе впервые на современном методологическом уровне, на основании проведенного комплексного изучения состояния микроэкологии ЖКТ, серологических маркеров СЭИ, эндотоксиновой агрессии и генотипирования НР расширены представления о патогенезе ХГДП, разработана система диагностических и лечебно-профилактических методов по повышению эффективности терапии эрозивно-язвенных заболеваний ДПК у детей. Изучена ферментообразующая функция желудка, определены эндоскопические и морфологические особенности СО желудка и ДПК у детей при инфицировании токсигенными штаммами НР. Расширены представления о частоте развития микробиотических изменений кишечника у детей с ХГДП. Впервые оценены серологические маркеры СЭИ, определен характер системной эндотоксинемии и состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей с воспалительно-деструктивным процессом ДПК при инфицировании различными штаммами НР. С учетом установленных патогенетических механизмов ХГДП, ассоциированной с НР, для пациентов старшего школьного возраста Донбасского региона предложен новый вариант антихеликобактерной терапии, оценена его эффективность и безопасность. Впервые разработан метод реабилитации с использованием галотерапии у детей с воспалительно-деструктивным процессом ДПК в период клинической ремиссии заболевания. Расширено представление о

влиянии ХГДП на показатели КЖ и изучена их динамика при использовании различных схем антихеликобактерной терапии, а также разработанного метода реабилитации. Впервые на основании построения и анализа многофакторных математических моделей изучения взаимосвязи между показателями морфофункционального состояния СО желудка и ДПК, персистенцией токсигенных штаммов НР и маркерами микрoэкологических нарушений ЖКТ патогенетически обоснован оптимальный вариант антихеликобактерной терапии и определены факторы, влияющие на эффективность эрадикации НР у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК, проживающих в Донбассе.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. Полученные результаты расширяют представления о формировании ХГДП, ассоциированной с НР, а также влиянии токсигенных штаммов НР на тяжесть воспаления СО желудка и ДПК у пациентов старшего школьного возраста, проживающих на территории крупного промышленного региона. Результаты исследования помогают усовершенствовать диагностику и обосновать дифференциальный подход к лечению ХГДП, ассоциированной с НР у детей старшего школьного возраста. Использование предложенного варианта антихеликобактерной терапии первой линии повышает эффективность эрадикации НР, улучшив ее переносимость. Применение разработанного метода реабилитации у детей с эрозивно-язвенным процессом желудка и ДПК в период клинической ремиссии заболевания на фоне успешной эрадикации НР позволяет повысить КЖ пациентов, нормализовать показатели ВНС, ферментообразующую функцию желудка, что сможет предупредить прогрессирование и рецидивирование ХГДП.

Методы исследования: клинические, биохимические, гистологические, инструментальные, микробиологические, молекулярно-генетические, иммунологические, статистические.

Положения, выносимые на защиту.

1. Развитие эрозивно-язвенных заболеваний желудка и ДПК у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасса, ассоциировано с персистенцией определенных токсигенных штаммов НР.
2. Формирование эрозивно-язвенного процесса ДПК среди пациентов старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе, ассоциировано с микробиотическим дисбалансом различных отделов кишечника, активацией эндотоксиновой агрессии с последующим развитием СЭИ на фоне угнетения антиэндотоксинового иммунитета.
3. У детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасса, использование традиционных трехкомпонентных схем первой линии эрадикации НР при эрозивно-язвенном заболевании желудка и ДПК, ассоциировано с высокой частотой развития побочных эффектов.
4. Использование схемы первой линии терапии инфекции НР среди пациентов старшего школьного возраста Донбасского региона с деструктивным процессом СО ДПК: рифаксимин, кларитромицин, омепразол – позволяет повысить эффективность эрадикации НР, снизить частоту возникновения побочных эффектов от лечения, ускорить регресс клинических проявлений заболевания, благоприятно влияя на состояние микробиоты кишечника, снижая показатели СЭИ, эндотоксиновой агрессии на фоне активации антиэндотоксинового иммунитета, относительно традиционных схем антихеликобактерной терапии.
5. Период обострения воспалительного процесса с формированием эрозивно-язвенных изменений СО желудка и ДПК при персистенции НР у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасса, ассоциирован с развитием нарушений вегетативной регуляции организма, а также снижением КЖ.
6. Применение курса галотерапии у пациентов с деструктивным процессом СО ДПК в период клинической ремиссии заболевания на фоне успешной эрадикации НР позволяет добиться нормализации показателей ВНС,

ферментообразующей функции желудка, повысить КЖ и снизить риск развития клинического рецидива заболевания.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка, Республиканской детской клинической больницы г. Донецка, Центра первичной медико-социальной помощи № 5 г. Макеевка, а также в педагогический процесс Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького и Луганского государственного медицинского университета ЛНР.

Апробация результатов исследования. Материалы диссертации были представлены на научно-практических конференциях «Складні питання в практиці внутрішніх хвороб» (Донецк, 2012) и «Актуальні питання антибіотикотерапії» (Донецк, 2013), «Актуальні питання захворювань шлунково-кишкового тракту» (Донецк, 2013), «Неврологічні синдроми при патології гастроінтестинальної системи" (Луганск, 2013), «Актуальні питання гастроентерології» (Донецк, 2014), «Півстолітній шлях розвитку гастроентерології в Україні. Від науки до практики» (Днепропетровск, 2014), II Межрегиональной научно-практической конференции «Сучасні методи діагностики та лікування в педіатрії» (Донецк, 2013), II Всеукраїнської науково-практичної конференції «Сучасні проблеми здоров'я та якості життя дітей та підлітків» (Луганск, 2013), XVI Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей с международным участием «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» (Санкт-Петербург, 2013), X Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России (Санкт-Петербург, 2013), VI и VII Латвийских конгрессах гастроэнтерологов с международным участием (Рига, 2013, 2015), XIX Российской Гастроэнтерологической недели (Москва, 2013), Юбилейной XX Объединенной

Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 2014), Межрегионарной научно-практической конференции с международным участием «Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика актуальных инфекционных и паразитарных болезней» (Ростов-на-Дону, 2015), XV Юбилейном съезде Научного общества гастроэнтерологов России и 17-ом Международном медицинском Славяно-Балтийского научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро-2015» (Санкт-Петербург, 2015), X Международном конкурсе имени проф. Е.С. Рысса «Дыхательные технологии в медицинской диагностике» (Санкт-Петербург, 2015), XXI Объединенной Российской гастроэнтерологической недели (Москва, 2015), Научно-практической конференции в рамках Международного научного форума «Инновационные перспективы Донбасса инфраструктурное и социально-экономическое развитие» (Донецк, 2015), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики инфекционных заболеваний (микробиология, биотехнология, эпидемиология, паразитология)» (Ростов-на-Дону, 2015), Ежегодной научно-практической конференции «Актуальные вопросы терапии» (Донецк, 2016), 18-ом Международном медицинском Славяно-Балтийском научном форуме «Санкт-Петербург – Гастро – 2016» (Санкт-Петербург, 2016), I республиканском съезде врачей ДНР (Донецк, 2016), XXII Российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, из которых 26 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой народной республики, Украины, Российской Федерации, Республики Беларусь, для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, статьи в Европейском и Северо-Американском журналах, 22 из которых – самостоятельно; издана монография, получено 3 патента на полезную модель.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 249 страницах печатного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, пяти глав собственных исследований, анализа и обобщения полученных результатов исследований, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка использованных источников, содержит 333 наименования (166 отечественных и 167 зарубежных). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 14 рисунками.

РАЗДЕЛ 1
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ
ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ
(Обзор литературы)

1.1. Хроническая гастродуоденальная патология в детском возрасте:
распространенность и этиологические факторы

Заболевания органов пищеварения представляют серьезную медико-социальную проблему в связи с их широкой распространенностью, особенностями клинического течения среди пациентов детского возраста и высоким риском ранней манифестации, а также инвалидизации [1,2]. В настоящее время наблюдается четкая тенденция к нарастанию частоты гастроэнтерологической патологии у детей и значительному омоложению большинства данных заболеваний [3].

Наиболее распространенной среди хронических воспалительных заболеваний органов ЖКТ является патология желудка и ДПК [3,4]. Согласно большому количеству проведенных исследований, изолированный хронический гастрит у пациентов встречается достаточно редко, а в 85-90 % случаев имеется сочетанное поражение желудка и ДПК. На долю ХГДП приходится до 70-75 % гастроэнтерологических заболеваний у пациентов детского возраста [5]. По данным широкомасштабных эпидемиологических исследований, за последнее десятилетие распространенность ХГДП выросла на 37 % и колеблется от 100 до 550 на 1000 детей [4].

ЯБ – полиэтиологическое, генетически и патогенетически неоднородное заболевание, которое характеризуется хроническим рецидивирующим течением и возможностью развития опасных для жизни осложнений (желудочно-кишечное кровотечение, перфорация язвенного дефекта, развитие рубцового стеноза пилорoduodenальной области, малигнизация язвы). Данные о распространенности ЯБ среди детского населения в различных странах мира имеют значительные отличия. Так, в Украине у детей она выявляется у 0,4-4,3 % [6]. Распространенность ЯБ у детей в Российской Федерации составляет $1,6 \pm 0,1$ на 1000 детского населения, что составляет 12 % от всех заболеваний верхних отделов ЖКТ. В структуре патологии органов пищеварения удельный вес ЯБ составляет 1,6 %, а среди заболеваний желудка и ДПК – 2,7 % [7-10]. Язвенный процесс у детей в 99 % случаев локализован в луковице ДПК, в 0,5-0,75 % – в желудке, а в 0,25 % случаев диагностируют сочетанную локализацию [8-10]. В 7 раз чаще ЯБ выявляется у детей школьного возраста. Так, в дошкольном возрасте заболеваемость составляет 0,4 на 1000, а у школьников – 2,7 на 1000 человек детского населения [11]. Последнее особенно важно в плане медицинского обеспечения юношей при подготовке к военной службе [12]. В 2 раза чаще ЯБ встречается среди городских детей, чем у сельских жителей [10]. До периода полового созревания заболевание с одинаковой частотой обнаруживают у девочек и мальчиков, в дальнейшем – чаще у юношей [5]. Пик заболеваемости приходится на 9-11 лет у девочек и на 12-14 лет у мальчиков [13]. Наследственная предрасположенность при ЯБ обнаруживается в 45-75 % случаев [6,13].

Однако на сегодняшний день остаются недостаточно изученными отдельные звенья патогенеза ЯБ, постоянно отрабатываются новые подходы в диагностике и тактика ведения больных с эрозивно-язвенным поражением верхних отделов пищеварительного тракта [12].

ЯБ является заболеванием мультифакториального генеза. Исторически было предложено большое количество теорий возникновения данной патологии, однако в настоящее время в этиопатогенезе болезни, особенно при ее

дуоденальной локализации, большое значение придается инфекционному агенту – бактерии НР [10-12].

На сегодняшний день инфекция НР рассматривается как основной этиологический фактор развития ХГДП и формирования наиболее тяжелых ее форм среди пациентов всех возрастных групп [14-18]. По данным современных отечественных и зарубежных клинических исследований, контаминация данной бактерией СО желудка при воспалительных заболеваниях желудка и ДПК колеблется в пределах 50-85 % [19]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что 75-100 % случаев возникновения хронического гастрита, 70-80 % случаев ЯБ желудка и 80-100 % – ЯБ ДПК обусловлены инфицированием данным микроорганизмом [1,4,6,20-24].

НР является наиболее распространенной хронической бактериальной инфекцией у человека [4]. Она имеет как этнографическую, возрастную так и социально-экономическую детерминацию: высокая степень инфицирования в развивающихся странах и их промышленных регионах и самая низкая – в развитых странах [4,19,25,26]. Считается, что более чем половина населения земного шара (~3 млрд. человек) инфицированы данным микроорганизмом [27-32]. Значение этнического фактора в распространенности данной инфекции не доказано. Так, по различным данным, инфекция НР встречается у 80-90 % жителей развивающихся стран Азии и Африки, у 40-80 % жителей Восточной Европы, Южной Америки и у 25-40 % населения развитых стран Европы и Северной Америки (7,1 % в США и Канаде) [19,32,33]. Исследования многих стран наглядно продемонстрировали прямую зависимость степени инфицирования населения от общего экономического развития страны, уровня жизни и образования, соблюдения санитарно-гигиенических норм, величины годового дохода на душу населения, густонаселенности, наличия достаточных бытовых удобств [22,25,28,32,34,35].

Истинная распространенность инфекции НР в России неизвестна. Опираясь на ряд региональных данных можно сделать вывод о том, что данный показатель в мегаполисах находится в среднем на уровне 75 %, хотя в некоторых регионах

достигает и 90 % [36-38]. При этом можно отметить, что тренд к снижению распространенности инфекции НР, установленный в ряде западных популяций, в России отсутствует [36].

Распространенность НР среди детского населения достигает 60 % [3,31]. Инфицирование НР в странах Западной Европы колеблется от 8,9 % до 31,9 % детей, а в странах Восточной Европы и Российской Федерации составляет 60-70 % [2,10,12,39,40]. Большинство исследователей соглашаются с тем, что первичное заражение НР случается обычно в детском возрасте [4,25,41,42], а уровень инфицирования детей старшего школьного возраста практически не отличается от взрослых [43,44]. При этом большое значение придается внутрисемейной передаче инфекции с заражением в раннем детском возрасте. Указано, что вероятность инфицирования коррелирует с числом детей в семье и что младшие дети более склонны к заражению, если их старшие брать [41,42].

НР считается медленной инфекцией, что обусловлено длительным, практически пожизненным, персистированием возбудителя в организме человека, его способностью взаимодействовать с иммунной системой хозяина и адаптироваться к ее изменениям. Колонизация СО желудка НР является триггерным фактором, который запускает воспалительный процесс. Попадание микроорганизма в желудок ранее неинфицированных детей приводит к развитию острого воспалительного процесса с последующей его трансформацией в хронический. Первым этапом развития инфекции является колонизация СО желудка бактериями, для осуществления которой им требуется преодолеть кислотный (продукция микробом уреазы), а затем и слизисто-бикарбонатный барьер желудка (наличие жгутиков, способствующих движению в слизи). Третьим необходимым компонентом для колонизации СО желудка является адгезия бактерий к эпителиоцитам. Обнаружено, что данная способность НР генетически детерминирована как со стороны бактерии, так и хозяина [3,20,29]. На фоне хронического гастрита повышается риск развития другой ХГДП, ассоциированной с данным микроорганизмом, включая ЯБ (в подростковом

возрасте) и злокачественные поражения желудка (среди пациентов старшего возраста) [3,18].

У всех инфицированных пациентов, начавшись в детском возрасте, инфекция может персистировать до конца жизни, а патогенные свойства НР усиливаются дополнительными экзо- и эндогенными факторами, которые участвуют в формировании и рецидивировании ХГДП [45].

Инфицирование НР само по себе не вызывает каких-либо симптомов, и лишь менее чем у 20 % пациентов развивается клиническая манифестация заболевания [39].

Вопросы о том, какие факторы необходимы для обязательного заражения, почему не у всех лиц гарантировано происходит развитие воспалительного процесса СО и что определяет развитие той или иной формы ХГДП, являются наиболее сложными и до настоящего времени нерешенными. Большинство исследователей высказывают предположение о ведущем значении персистенции патогенных штаммов возбудителя, что, в свою очередь, определяется наличием цитотоксических генов в геноме микроорганизма и генетическими особенностями пациента [20,30,43,47-49].

На сегодняшний день отсутствуют данные об особенностях течения воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с персистенцией различных штаммов НР, среди пациентов детского возраста, проживающих на территории крупного промышленного региона, которым является Донбасс. Тяжелая экологическая ситуация, связанная с большим количеством промышленных объектов, высокая численность населения, проживающего вблизи предприятий угольного и металлургического сектора, воздействие стрессовых факторов, а также высокая распространенность хронических заболеваний различных органов и систем в детском возрасте диктуют актуальность исследования отдельных звеньев патогенеза ХГДП, а также особенностей лечения и реабилитации пациентов с деструктивными процессами СО желудка и ДПК, на фоне инфицирования НР у детей, проживающих на территории Донбасского региона. Особого внимания заслуживает изучение

указанных вопросов для пациентов старшего школьного возраста, когда отмечается пик заболеваемости ЯБ ДПК при высоком уровне инфицирования данным патогенным микроорганизмом.

1.2. Факторы патогенности *Helicobacter pylori*

На современном этапе в медицинском среде НР уже не рассматривается только в контексте агента, ассоциированного с развитием ХГДП. Значимость данного инфекта не ограничивается заболеваниями гастродуоденальной зоны, придавая инфекции НР еще более существенную роль в клинической медицине. Клиническая значимость данной инфекции определяется на сегодняшний день ее ведущей ролью в развитии хронического гастрита, ЯБ желудка и ДПК, атрофического гастрита, MALT-лимфомы, а также аденокарциномы желудка. Однако доказана взаимосвязь персистенции данного микроорганизма с развитием таких внежелудочно-кишечных заболеваний, как идиопатическая железододефицитная анемия и идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Таким образом, клинические эффекты инфекции НР гетерогенны и включают широкий спектр различных патологий, доказательная база которых как на патогентическом, так и на клиническом уровнях продолжает постоянно расширяться [15].

В 1994 году Международное агентство по изучению рака (IARC) назвало бактерию НР канцерогеном первого порядка (определенный канцероген) [20,50,51]. Причем данный микроорганизм является единственным бактериальным патогеном в списке инфекционных канцерогенов [52-54]. Механизм опухолевой трансформации клеток на сегодняшний день окончательно не установлен [55,56]. Однако ученые считают, что инфицирование НР

инициирует развитие атрофического гастрита, кишечной метаплазии и дисплазии желудочного эпителия, ведущих в дальнейшем к развитию рака желудка (так называемый «каскад Correa») [57-59]; кроме того, бактерия способствует адгезии других канцерогенов [50,60-63]. В целом для пациентов, инфицированных НР, риск развития ЯБ в течение жизни составляет 10-20 %, рака желудка – 1-2 %, а MALT-лимфомы желудка – 0,1 % [16,18].

Существует значительная вариабельность индивидуальной выраженности структурных нарушений в СО желудка, сопутствующих клинических проявлениях и скорости прогрессирования процесса при персистенции НР в желудке. В ряде клинических исследований установлено, что вариабельность и динамика развития хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта, ассоциированных с данным микроорганизмом, в большинстве случаев обусловлены персистенцией в организме пациента бактериальных штаммов, обладающих различными цитотоксическими свойствами, генетическими особенностями макроорганизма, а также воздействием факторов окружающей среды [33,48].

На сегодняшний день полностью определена нуклеотидная последовательность НР. Бактерия обладает целым рядом факторов вирулентности, реализующих патогенный потенциал микроорганизма. В сравнении с другими бактериями геном НР относительно небольшой и составляет примерно 1600 генов. Установлено, что он отличается вариабельностью, нестабильностью и способен с высокой скоростью мутировать. Ряд генов НР продуцирует специфические белки, которые можно отнести к факторам токсигенности. Бактерии имеют достаточно широкий набор данных факторов, большинство из которых хорошо адаптированы к условиям паразитирования микроорганизма в желудке; обеспечивают их выживание в его внутренней кислой среде и колонизацию СО [64-69]. Согласно современным исследованиям, основными и наиболее изученными генами, определяющими повышенную вирулентность НР, являются гены *cagA*, *vacA*, *iceA*, *babA* [70,71]. С их наличием связывают развитие наиболее тяжелых заболеваний желудка и ДПК:

атрофический гастрит, ЯБ, рак желудка [72]. Однако в последнее время в связи с выявлением новых генов и их продуктов спектр факторов патогенности НР расширяется [5,27,63,65,73].

Особым признаком бактерии НР является насыщенность ее энзимными системами [74]. Установлено, что микроорганизм продуцирует ферменты: уреазу, щелочную фосфатазу, глюкофосфатазу, протеазу, муциназу (за счет чего слизь становится менее вязкой, теряет свои защитные свойства, происходит нарушение целостности геля слизи, повышается проницаемость для ионов водорода); фосфолипазу, поражающую сурфактаноподобный фосфолипидный защитный слой СО; каталазу, препятствующую фагоцитозу бактерий (в том числе самой НР); супероксиддисмутазу, а также гемолизин – белок, ингибирующий секрецию соляной кислоты, и белки-адгезины [20,52,64].

Основным фактором, обеспечивающим выживание НР в кислой среде желудка, является бактериальный фермент – уреазу, представляющий собой гексадимер, содержащий никель, и являющийся собственно основным маркером инфекции. Главным его свойством является расщепление мочевины, которая входит в состав принимаемой пищи, до аммиака и углекислоты (бикарбоната) [75]. Более 5 % всех клеточных белков микроорганизма приходится на уреазу, что говорит об особой важности данного энзима для бактерии. Аммиак нейтрализует ионы водорода и обеспечивает микроорганизму локальное поддержание комфортного для него рН. Образование в своем микроокружении «облака» щелочных продуктов предохраняет возбудителя от бактерицидного воздействия кислого желудочного сока и способствует размножению бактерии. Наличие НР в желудке приводит к активации секреторного аппарата – стимуляции гастрина, снижению секреции соматостатина и постоянной стимуляции соляной кислоты [76,77]. Следует подчеркнуть, что длительное содержание в желудочном соке аммиака нарушает митохондриальное и клеточное дыхание, вызывая некротическое повреждение СО желудка, что является одним из факторов развития антрального гастрита и гипергастринемии [78,79]. В отличие от других микроорганизмов, которые также образуют уреазу (кишечная палочка, протей,

клебсиелла), уреазы НР располагается не только в цитоплазме, но и на поверхности клеток. Это происходит в результате аутолиза части клеток и адсорбции фермента на поверхности бактерий. Будучи сильным антигеном, фермент связывает антитела, которые могли бы повредить НР. Комплекс уреазы-антитело удаляется с поверхности клеток. После этого свободная уреазы снова появляется на поверхности бактерии. Кроме этого, уреазы НР действует как токсин, усиливая воспалительные реакции за счет активации моноцитов и нейтрофилов, стимулируя секрецию цитокинов, образование свободных радикалов кислорода и окиси азота [80].

Важнейшим моментом, обеспечивающим реализацию патогенных свойств НР, является адгезия микроорганизма к эпителиоцитам СО желудка. Большинство бактерий НР при колонизации организма находятся в свободном состоянии в слое пристеночной желудочной слизи, но около 10-20 % присоединяется к эпителиальным клеткам СО желудка, используя при этом многочисленные специализированные молекулы [81]. Именно благодаря адгезии бактерий создаются предпосылки для реализации их патогенного потенциала, и уменьшается вероятность их элиминации защитными силами организма. Адгезия осуществляется за счет взаимодействия адгезинов микроорганизма с рецепторами на поверхности клеток или белками соединительной ткани (коллаген, ламинин и др.) [82]. У НР выявлено несколько адгезинов, из них наиболее хорошо изучены с точки зрения важности для колонизации белки BabA (blood-group associated binding adhesion), каждый ген которых – babA1, babA2 и babB существует в виде нескольких аллелей [75]. В качестве рецепторов адгезины используют остатки сиаловых кислот, гликолипиды, сульфогруппы гликопротеидов, фукозу, фосфолипиды. Кроме того, микроорганизмы также могут прилипать к белкам соединительной ткани (коллагену), что свидетельствует о тропизме НР к тканям и клеткам хозяина [83]. Наличие гена babA2 связывают с более высоким риском развития атрофии желез СО, кишечной метаплазии и аденокарциномы желудка [84].

Помимо ферментов и адгезинов, к числу факторов, которые предохраняют НР от воздействия защитных сил организма и антибиотиков, следует отнести способность микроба к инвазии. Проникновение НР в эпителиальные клетки СО желудка индуцируется самим микробом подобно тому, как это происходит в случае других видов бактерий. Многие штаммы микроорганизма синтезируют ряд цитотоксинов. Проникая в клетку, НР впрыскивает в нее различные эффекторные белки, которые вызывают каскад процессов, приводящих к необратимому повреждению и изменению морфологии клеток. Именно данные цитотоксины белковой природы считаются важнейшими факторами патогенности НР. Они играют определенную роль в патогенезе ЯБ и рака желудка. Среди цитоксинов, которые продуцирует микроорганизм, в качестве наиболее значимых рассматриваются белки CagA и VacA [14].

В настоящее время вакуолизирующий цитотоксин-ассоциированный ген (vacuolating cytotoxin-associated gene – vacA) НР является наиболее изученным среди цитотоксических генов бактерии [49]. Данный ген кодирует образование вакуолизирующего цитотоксина А (VacA), который представляет собой высокоиммуногенный белок с молекулярной массой 95 кДа. Цитотоксин VacA продуцируют примерно 40-50 % штаммов НР, хотя его ген обнаруживается в геноме всех штаммов НР. В экспериментальных условиях после адгезии бактерии к эпителиоциту VacA индуцирует образование в цитоплазме клетки большого количества вакуолей. Вакуолизирующий цитотоксин формирует каналы в мембране эпителиальных клеток СО желудка, влияет на АТФазу V-типа, создает кислую среду внутри вакуолей в эпителиоцитах и тем самым обеспечивает поступление из внутриклеточного пространства внутрь вакуолей аммиака, мочевины и других веществ [85]. Указанные вещества притягивают воду, вакуоли набухают и приводят к разрыву клеточной мембраны, гибели клетки. Цитотоксин обладает способностью нарушать эндосомальную и лизосомальную активность и функционирование микрофиламентов цитоскелета, а также негативно воздействует на механизмы межклеточного взаимодействия, дезорганизует цитоскелетную архитектуру клеток желудочного эпителия. Помимо этих

процессов, VacA может дестабилизировать крепление клетки к базальной мембране за счет связывания с поверхностными рецепторами эпителиоцитов типа Ptpz [86,87].

Кроме описанных эффектов, белок VacA подавляет синтез глутатиона в клетках, уменьшая тем самым устойчивость эпителия в условиях окислительного стресса, ингибирует секрецию кислоты в желудке, клеточную пролиферацию и презентацию антигена, увеличивает секрецию пепсиногенов (ПГ). Цитотоксин стимулирует процесс апоптоза, активируя каспазу 3, что может привести к нарушению клеточного обновления и развитию атрофии СО желудка. VacA наряду с уреазой играет большую роль в разрушении межклеточных контактов, а также помогает бактерии получать питательные вещества, вызывая прохождение мелких молекул через клеточные мембраны [86-90].

Ген *vacA* обладает мозаичной структурой и содержит вариабельные части: s-регион (кодирует сигнальный пептид) и m-регион (кодирует средний участок зрелого белка). Описаны различные по размеру и нуклеотидной последовательности аллельные варианты данного гена: s1 или s2, m1 или m2 соответственно [74]. Считается, что штамм s1/m1 имеет самый высокий уровень цитотоксической активности и связан с наибольшей плотностью колонизации СО желудка. Данная зависимость установлена для жителей западных стран, однако в азиатской популяции указанная корреляция отсутствует. В то же время s2/m2 штаммы проявляют незначительную токсическую активность [86]. При любом варианте гена *vacA* активность цитотоксина, который им продуцируется, возрастает по мере снижения pH желудочного сока [89,90].

Важно отметить, что, как и многие другие синантропные микроорганизмы, НР реализует уникальные механизмы, позволяющие ему избежать направленной стимуляции иммунного ответа. Эпителиоциты СО желудка являются зоной инициации врожденного иммунитета благодаря экспрессии толл-подобных рецепторов (toll-like receptors, TLR) и первым местом контакта с НР. ЛПС клеточной стенки бактерий являются классическим лигандом для TLR-4, однако

ЛПС, являющиеся производными стенки НР, имеют низкую аффинность к TLR-4, что приводит к супрессии распознавания лиганда рецептором [77,86].

В рамках «ухода» от иммунного ответа хозяина НР использует различные механизмы, приводящие к супрессии Т-клеточного звена иммунного ответа [91,92]. Один из механизмов угнетения пролиферации Т-хелперов опосредуется вакуолизирующим цитотоксином. VacA обладает свойством нарушать сигнальные пути Т-хелперов за счет угнетения выработки IL-2 и снижения экспрессии его рецептора IL-2R α . Предполагается, что эти эффекты обусловлены способностью цитотоксина ингибировать активацию ядерного фактора активированных Т-клеток [86,88,93].

Установлено, что хромосомы некоторых штаммов НР содержат общую специфическую последовательность, которая насчитывает более 40 генов и собрана в одном из сегментов хромосомы, так называемом «островке патогенности» (pathogenicity-associated island), представляющим собой генетически вариабельный участок, который является ответственным за образование основных факторов вирулентности бактерии и адгезию микроорганизма к клеткам СО желудка (кодирует от 27 до 31 различных белков), во многом определяющих патогенные свойства возбудителя [85,94].

Маркером островка патогенности является цитотоксин-ассоциированный ген A (cagA – cytotoxin-associated gene A), который кодирует синтез криптического иммунодоминантного протеина – CagA с молекулярной массой 140 кДа [95-97]. Этот белок признан одним из основных факторов патогенности НР – обладает высокой вирулентностью в язвообразовании и канцерогенности [63]. Ни у какой больше бактерии не обнаружен гомолог гена cagA, поэтому считают, что cagA является специфическим геном для НР [89]. CagA активируется при адгезии бактерии к клеткам эпителия, а контакт микроба с кислой средой желудка повышает во много раз активность данного гена [95].

Ряд белков микроорганизма входит в состав секреторной системы IV типа, играющей роль «молекулярного шприца», функцией которого является транслокация в цитозоль через мембрану эпителиальной клетки цитотоксина

CagA и других бактериальных факторов патогенности, входящих в состав островка патогенности, после адгезии микроба к эпителию СО желудка, вызывающих каскад процессов, приводящих к необратимому повреждению и трансформации морфологии клеток [83]. В цитоплазме клетки хозяина белок CagA взаимодействует с рядом сигнальных молекул, что вызывает нарушение цитоскелета эпителия СО желудка, инициацию неконтролируемой пролиферации эпителиальных и лимфоидных клеток. Данный бактериальный цитотоксин способен опосредованно активировать ядерный фактор κB эпителиоцитов, активируя тем самым транскрипцию провоспалительных генов в клетке, в частности IL-8, обеспечивающего инициацию хемотаксиса нейтрофилов [81]. Мигрирующие в СО желудка гранулоциты повреждают эпителиальные клетки посредством выделения активных форм кислорода и увеличивают проницаемость эпителиального барьера для НР. На данном этапе взаимодействие микроорганизма с различными антигенпрезентирующими клетками, в частности с макрофагами, приводит к активной экспрессии ряда провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β , IL-12 и фактор некроза опухоли α , обеспечивая активацию воспалительного процесса [89,95,98,99].

Помимо вышеуказанного, Cag A инициирует ремоделирование актиновых филаментов цитоскелета эпителиоцитов, а также дезорганизацию плотных контактов клеток, нарушая процессы физиологического взаимодействия между эпителиальными клетками [81,82,91]. CagA влияет на взаимодействие киназ PAR1/MARK – регуляторов полярности клеток. Клетки желудочного эпителия, подвергшиеся в процессе митоза влиянию белка CagA, в течение 12 часов теряют ориентацию роста. Более длительное воздействие протеина CagA (до 5 суток) приводит к нарушению G1 и G2 фаз митотического цикла и появлению полиплоидных клеток. Эти процессы отражаются на регенерации эпителия СО желудка. Вирулентные штаммы НР способны активировать рецептор эпителиального фактора роста, который влияет на экспрессию генов, регулирующих процессы апоптоза, и может способствовать развитию аденокарциномы [82,89,90,101,102].

Особую значимость представляют данные о том, что большинство штаммов бактерии НР с генотипом *vacA* s1/m1 также имеют островок патогенности *cagA*, что позволяет оценивать его как суррогатный маркер отсрочка патогенности [49,85,89].

В ряде клинических исследований, проведенных в западных странах, было продемонстрировано, что пациенты, инфицированные *cagA*-позитивными штаммами бактерии НР, имеют более высокую степень воспалительных изменений в СО и статистически достоверно больший риск развития ЯБ и рака желудка [83,89,90].

В проведенных клинических исследованиях установлено, что среди взрослого населения Российской Федерации у 58,1 % встречаются *cagA*-позитивные штаммы и у 41,9 % – *cagA*-отрицательные НР [40,102].

Патогномонических эндоскопических признаков неатрофического и атрофического хронического гастрита, ассоциированного с инфекцией НР, нет. Однако считается, что у детей характерной эндоскопической особенностью хронического гастрита, ассоциированного с персистенцией *cagA*-позитивных штаммов микроорганизма, является преобладание нодулярной гастропатии или лимфоидной гиперплазии СО антрального отдела желудка с формированием единичных или множественных эрозий (поверхностные повреждения СО размером от 3 до 5 мм) [103,104].

Еще одним фактором цитотоксичности НР является ген *iceA* (induced by contact with epithelium), который активируется при контакте с эпителиоцитами СО желудка и существует в двух аллельных формах – *iceA1* и *iceA2* [105]. Считается, что аллель *iceA1* чаще встречается при ЯБ желудка, а *iceA2* ассоциирован с ХГ [106].

Помимо супрессии функции клеточного иммунитета, значимой чертой патогенеза инфекции НР является несостоятельность гуморального иммунитета и отсутствие эрадикации под воздействием антихеликобактерных антител. Данный факт объясняется «недоступностью» бактерии для антител в слое желудочной слизи, невозможностью выделения IgG в просвет желудка при относительном

дефиците секреторного IgA, а также «антигенной мимикрией» бактерии [27,98,99,88,104].

Таким образом, бактерия НР обладает целым рядом факторов вирулентности и патогенности. Наличие островка патогенности в генной структуре микроорганизма ассоциировано с более выраженными воспалительными процессами СО желудка и ДПК, что повышает риск формирования ЯБ, атрофического гастрита, а в старшем возрасте и рака желудка. Все факторы вирулентности НР косвенно или непосредственно вовлекаются в патологический процесс, однако достоверно не установлено, каким образом бактерия вызывает заболевание и от чего зависит развитие и исход патологического процесса. Ни один из патогенных факторов, вероятно, не может считаться независимым предиктором тяжести воспалительного процесса в СО желудка и исхода заболевания. Поэтому важным является изучение патогенных свойств НР в общей совокупности. При этом иммунный ответ при инфекции НР характеризуется недостаточной эффективностью, что в итоге ведет к пожизненной персистенции бактерии в организме человека. Исследования, которые проводятся в настоящее время многими гастроэнтерологами мира, направлены на изучение связи генетических особенностей НР с тяжестью течения ХГДП. Однако среди детского контингента пациентов в медицинской литературе представлено лишь малое количество клинических исследований на данную тему, несмотря на то, что наиболее часто инфицирование и развитие патологического процесса берет начало именно в детском возрасте.

Исходя из вышесказанного, собого интереса заслуживает изучение результатов генотипирования НР и оценки влияния персистенции токсигенных штаммов данного микроорганизма на течение хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей, проживающих на территории крупного промышленного региона в условиях тяжелой экологической нагрузки, которым является Донбасс. Среди данной группы пациентов такого рода исследований ранее не проводилось.

гомеостаза организма у детей вследствие морфофункциональных изменений, которые происходят постоянно и связаны с физиологическим ростом и развитием организма ребенка, создают предпосылки для возникновения функциональных и хронических органических заболеваний органов пищеварительного тракта, в том числе и для формирования болевого абдоминального синдрома как одного из ведущих клинических проявлений ХГДП [110].

КЖ с медицинской позиции – это субъективная оценка индивидуумом влияния его состояния здоровья, медицинской помощи и действий, направленных на поддержание здоровья, на его способность поддерживать уровень функционирования, позволяющий ему достигать значимых жизненных целей. Принимая во внимание особенности детского возраста в виде отсутствия жизненного опыта, зависимость от семейных и средовых факторов, незрелость физиологических и психологических процессов, несформированность социальных отношений, оценка КЖ ребенком призвана охарактеризовать степень его адаптирования в медико-биологическом и социальном плане [116].

Данные по оценке влияния персистенции НР на оценку КЖ пациентов остаются неоднозначными. Ряд проведенных исследований указывают на влияние персистенции инфекции НР у детей с функциональной диспепсией и ЯБ на показатели КЖ ребенка, другие работы доказывают, что эрадикация НР значительно не оказывает влияния на них [114,115].

Большинство исследователей приходят к выводу, что дисфункция ВНС так же, как и инфекция НР, является необходимым условием для развития ЯБ. В свою очередь, формирующийся язвенный дефект СО желудка или ДПК представляет собой источник раздражения нервных рецепторов, поддерживающий нарушения нейрогормональной регуляции. Таким образом, возникающий "порочный круг" обуславливает хроническое течение ЯБ [109].

Влияние ВНС на механизмы реализации патологических изменений в желудке у больных с ХГДП представляет большой интерес, поскольку дезорганизация нейротрофического контроля в организме больных может приводить к формированию патологических процессов, способствующих

язвообразованию, таких как нарушение регионарного кровотока, моторики, кислотообразования гастродуоденальной зоны, создавая условия для персистенции НР [113,117]. Любой вид вегетативного дисбаланса может осуществлять пусковое влияние на возникновение рецидива ЯБ. Стимуляция переднего гипоталамуса по парасимпатическим путям вызывает усиление факторов агрессии – повышенную секрецию соляной кислоты и пепсина, гипермоторику и гипертонус желудка, а стимуляция заднего гипоталамуса, благодаря симпатической импульсации, приводит к снижению секреции слизи, бикарбонатов, спазму сосудов и ишемии [108,118].

Кроме того, в литературе представлены убедительные данные о связях нервной и иммунной систем, обеспечивающих физиологическую иммунную регуляцию [119]. На иммунокомпетентных клетках обнаружены рецепторы ко многим известным нейропептидам, что доказывает участие ВНС в реализации эфферентного звена нейроиммунного взаимодействия через холинергические и адренергические эффекты, которые регулируют функциональную активность Th-хелперов I и II типов, а также продукцию различных цитокинов. С другой стороны, цитокины – кооператоры межклеточного взаимодействия, способны активировать афферентные нервные окончания, локализующиеся в симпатических ганглиях, и передавать импульсацию в центральную нервную систему [120]. Существуют также и цитокинопосредованные афферентные сигналы вагусного нерва [121].

Таким образом, в результате большого количества исследований, установлено, что формирование хронических заболеваний ЖКТ имеет прямую взаимосвязь с выраженностью и длительностью синдрома вегетативной дисфункции (СВД). Однако литературные сведения о состоянии ВНС при ХГДП достаточно противоречивы.

Анализируя данные современной научной медицинской литературы, можно сделать вывод о том, что для больных с ХГДП характерна разнонаправленность вегетативного статуса. Одни авторы указывают на преобладание

парасимпатического отдела ВНС, другие – симпатического [122]. Особенно данная несогласованность касается детского контингента пациентов.

При обследовании пациентов с ЯБ желудка и ДПК В. В. Антонян выявила дисбаланс ВНС более чем у 80 % детей [109,113]. При этом преобладала симпатикотония у пациентов с коротким сроком заболевания (до 5 лет), что указывало на сохраненные адаптационные способности организма. Длительное течение болезни (более 5 лет) приводило к развитию устойчивой симпатикотонии, которая компенсаторно сменялась парасимпатикотонией.

В работах М. М. Гуровой установлено, что у детей с хроническим гастродуоденитом отмечается стадийность изменений со стороны вегетативного тонуса: для периода обострения патологического процесса характерна преимущественно активация симпатической звена ВНС с гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности (ВР), для периода ремиссии – преобладание ваготонии с асимпатикотоническим типом вегетативного гомеостаза, что является причиной нарушения регуляции секреторной и моторной функций верхних отделов ЖКТ. Данные патологические процессы в свою очередь могут приводить к дальнейшим обострениям заболевания [123].

В работах О. В. Николаевой показано, что у всех детей с ХГДП имеет место нарушение функции ВНС, которое характеризуется в большинстве случаев ваготонией. По мере увеличения распространенности и тяжести патологического процесса в гастродуоденальной зоне, а также при увеличении количества сопутствующих заболеваний ЖКТ возрастает удельный вес больных с парасимпатикотонической направленностью вегетативных реакций и степенью их выраженности [124,125].

Исследования В. В. Антонян показали, что у взрослых пациентов с острыми гастродуоденальными эрозиями наблюдаются доминирование симпатического вегетативного тонуса, снижение ВР и избыточное вегетативное обеспечение деятельности (ВОД). При этом отмечается желудочный гипокинез, секреторная недостаточность и выраженные нарушения микроциркуляции. Все это может

свидетельствовать о преимущественной роли нарушений микроциркуляции на фоне отчетливой симпатической направленности вегетативных расстройств над кислотно-пептическим фактором. При обострении эрозивного хронического гастродуоденита у пациентов доминирует парасимпатикотония, повышенная ВР, нормальное ВОД, усиленная секреторная функция желудка и нормокинетический тип моторики. Данные вегетативные изменения указывают на значительное напряжение или нарушение адаптационных механизмов, обеспечивающих гомеостаз у больных с эрозивными процессами гастродуоденальной области. Для ремиссии хронического эрозивного гастродуоденита типичным является отсутствие отчетливого смещения вегетативного тонуса, нормальная секреторная и моторная функции желудка [113].

Неоднородность результатов исследований вегетативного гомеокинеза можно объяснить наличием индивидуальных особенностей реагирования детей на болезнь [126], а также разнообразием методологических подходов к обследованию пациентов. Учитывая противоречивость литературных данных по поводу нарушений вегетативной регуляции при ХГДП в детском возрасте, возникает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с помощью объективных методов исследования.

Современная медицина дает возможность использовать научно обоснованные тесты в определении функционального состояния ВНС, в частности метод кардиоинтервалографии – атравматичный метод исследования, позволяющий выявить особенности адаптационно-компенсаторных механизмов на уровне целостного организма, который основывается на регистрации синусового сердечного ритма с последующим математическим анализом его структуры [122,127,128]. Известно, что в ответ на любой раздражитель эндогенной или экзогенной природы в живом организме возникают реакции, которые по своей сути являются защитно-приспособительными. Характер данных реакций определяется прежде всего изменениями нервной и гуморальной регуляции кровообращения, которые предшествуют энергетическим сдвигам [129]. Показатели, отражающие характер синусового сердечного ритма, могут

рассматриваться как интегральные параметры реактивности в первую очередь вегетативного гомеостатического [126,130,131].

Проведение кардиоинтервалографии в клиноортостатичной пробе позволяет судить не только об исходном вегетативном тоне (ИВТ), но и оценить ВР и ВОД. Под ИВТ понимают относительно стабильные характеристики вегетативных показателей в состоянии покоя. В обеспечении тона активно участвуют регуляторные механизмы, поддерживающие метаболическое равновесие, соотношение между симпатической и парасимпатической системами [132]. ВР характеризует направленность и степень изменения показателей, отражающих функционирование ВНС в момент перехода из одного состояния в другое. ВОД отражает возможность поддержания оптимального уровня функционирования ВНС при различных ситуациях нагрузочного характера. Определение данных показателей позволяет с полнотой судить о состоянии ВНС – важнейшего звена реактивности организма в целом [133].

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальным исследование показателей ВНС с использованием объективных методов исследования у детей в зависимости от тяжести ХГДП и инфицирования НР в период обострения заболевания.

Лечение пациентов детского возраста с воспалительно-деструктивными заболеваниями желудка и ДПК не должно ограничиваться лишь мерами, направленными на эрадикацию НР. Коррекция выявленных нарушений со стороны ВНС является необходимым этапом в реабилитации данной группы пациентов, недопущении прогрессирования и рецидивирования воспалительно-язвенных процессов СО желудка и ДПК при условии успешно проведенной эрадикации инфекции НР.

1.4. Современные подходы к диагностике и терапии инфекции

Helicobacter pylori

Согласно рекомендациям Киотского консенсуса (Kyoto Global Consensus Report, 2015) и Маастрихта V / Florence Consensus Report (2015), гастрит, ассоциированный с инфекцией НР, является инфекционным заболеванием, которое приводит к хронизации активного гастрита различной степени выраженности фактически у всех зараженных субъектов. Гастрит, ассоциированный с инфекцией НР, – это заболевание, которое может быть излечено с последующим предотвращением тяжелых осложнений. Если хронический гастрит, ассоциированный с НР, развился в более тяжелые формы, такие как атрофический гастрит, с или без кишечной метаплазии, или тяжелый хронический гастрит тела желудка, риск формирования рака желудка увеличивается. В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях, мета-анализах, систематических обзорах доказано и отражено в национальных и международных консенсусах, что эрадикация НР всегда приносит пользу, сдерживая прогрессию патологических изменений в СО, уменьшая резервуары инфекции, восстанавливая нормальные механизмы регуляции секреции соляной кислоты, стабилизируя или снижая риск развития рака желудка, предотвращая либо излечивая ЯБ, ассоциированную с НР, снижая риск желудочно-кишечных осложнений при терапии нестероидными противовоспалительными средствами. Максимальная польза от проведения успешной эрадикации достигается до появления атрофических изменений в СО желудка. Частота рака желудка возрастает с возрастом, как и частота развития атрофического гастрита. Как только атрофический процесс принимает выраженный и распространенный характер, то дальнейший риск развития рака желудка возрастает экспоненциально. Данная стратегия особенно уместна в

странах, где заболеваемость раком желудка высока и болезнь может возникнуть в молодом возрасте [134].

Эрадикация НР у подростков и лиц молодого возраста имеет дополнительное преимущество в связи с тем, что уменьшает или предотвращает риск передачи инфекции другим людям, в т.ч. их детям, тем самым прерывая внутрисемейную циркуляцию инфекции [134-136].

На популяционном уровне преимущества эрадикации данного микроорганизма включают в себя уменьшение количества пациентов, которые могут инфицировать других людей, снижение затрат, связанных с диагностикой, лечением заболеваний, ассоциированных с НР, а также их осложнений, которые могут быть предотвращены [134].

Таким образом, пациентам, инфицированным НР, должна быть предложена эрадикационная терапия, за исключением случаев, когда присутствуют противоположные мнения на этот счет, в случае коморбидности, высокой вероятности реинфекции в популяции, а также других приоритетов в здравоохранении и финансовых затрат.

Тем не менее, следует помнить, что у некоторых пациентов существует обеспокоенность по поводу негативного влияния эрадикационной терапии на здоровье человека – учащение различных аллергических реакций или ожирения, нарушений кишечной микробиоты, что обуславливает отрицательную реакцию на использование антихеликобактерной терапии у некоторых пациентов, тем самым снижая комплаентность и эффективность проводимого лечения [134].

Основной целью терапии пациентов с хроническим гастритом и ЯБ является проведение этиотропного лечения с устранением ведущей причины заболевания – инфекции НР, быстрое и эффективное купирование симптомов болезни, заживление язвенного дефекта, предупреждение развития рецидивов и осложнений [4,134,137-139].

В современных отечественных и зарубежных клинических рекомендациях по диагностике и лечению инфекции НР у взрослых достаточно подробно изложены тактика и стратегия диагностики и лечения инфекции НР (Маастрихт

IV, Маастрихт V, Пятые Московские соглашения рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Киотский консенсус по НР-ассоциированному гастриту) [134,137,140].

В последние годы в большинстве стран Европы, Северной Америки и Азии проводится ряд программ, посвященных изучению распространенности инфекции НР в различных регионах мира, усовершенствованию методов ее диагностики, разработке новых эффективных схем эрадикации. В настоящее время в 30 странах Европы по инициативе Европейской группы по изучению НР и микробиоты (European Helicobacter and Microbiota Study Group – EHMSG) выполняется наблюдательное исследование Европейский регистр ведения инфекции НР – протокол Нр-EuReg – European Registry on the management of НР infection [141,142]. Его промежуточные результаты демонстрируют субоптимальную эффективность стандартной семидневной трехкомпонентной схемы антихеликобактерной терапии. В России в 2013-2014 годах проведена программа «КАЙДЗЕН» («Перспективная наблюдательная программа (регистр) взрослых пациентов с заболеваниями, ассоциированными с НР, получающих четырехкомпонентную антихеликобактерную терапию»), в котором показана высокая эффективность использования четырехкомпонентной антихеликобактерной схемы с использованием ингибитора протонной помпы (ИПП), коллоидного субцитрата висмута (КСВ), амоксициллина и джозамицина [40].

На сегодняшний день результаты последнего согласительного консенсуса по диагностике и лечению инфекции НР – Маастрихт V, прошедшего в октябре 2015 года во Флоренции (Италия), несмотря на то, что они во многом совпадают с Киотским консенсусом по НР-ассоциированному гастриту, остаются официально не переведенными на русский язык. В связи с этим рекомендации Маастрихт IV / Florence Consensus Report являются до настоящего времени основополагающими в решении вопросов диагностики и лечения инфекции НР на территории стран СНГ [137,143,144].

Согласно данным рекомендациям, основными принципами эрадикации НР являются: прием ИПП, препаратов КСВ, антибактериальных средств с учетом антибиотикорезистентности НР в регионе; соблюдение рекомендованных комбинаций препаратов, их доз и длительности лечения с обязательным адекватным контролем эффективности проведенной эрадикации после лечения [53,145].

На консенсусе Маастрихт IV при диспепсии неуточненной этиологии в популяциях с высокой распространенностью НР ($\geq 20\%$) была выдвинута основная стратегия «test and treat» («обследуй и лечи») [143,144]. Данная стратегия предполагает применение неинвазивных тестов для выявления НР, которые проводятся пациентам с диспепсией, и проведение эрадикации в том случае, если инфекция была обнаружена. Таким образом, удастся избежать затрат и трудностей проведения эндоскопического исследования, включающих дискомфорт для пациентов [53,145].

Установлено, что эрадикация инфекции НР позволяет втрое уменьшить заболеваемость ЯБ и на 25-35 % – раком желудка [40,146-148]. Без непрерывного лечения ЯБ рецидивирует у 50-90 % больных в течение года. После успешной эрадикации НР частота рецидивирования ЯБ составляет менее 2 % в год. Кроме сокращения частоты обострений, эрадикация НР позволяет предотвратить развитие осложнений ЯБ. Риск возникновения кровотечения после успешного лечения инфекции НР снижается до нуля [149].

Современный этап клинического применения антихеликобактерной терапии во всем мире характеризуется рядом негативных тенденций, в первую очередь, снижением эффективности классической трехкомпонентной схемы эрадикационной терапии [150-153], что обусловлено ростом резистентности НР к антибактериальным средствам, их нерациональным использованием и некорректным назначением [154,155].

В международных рекомендациях подчеркивается, что распространенность резистентности НР к обычно назначаемым антибиотикам значительно отличается географически (не только в разных странах, но и в разных областях одной и той

же страны) и связана с особенностями приема антибактериальных препаратов в отдельных регионах. В связи с этим, схемы эрадикационной терапии могут значительно отличаться между различными географическими регионами. Отмечается, что большое значение имеет и возраст пациента. Частое использование в педиатрической практике антибиотиков, в т.ч. макролидов в лечении бронхо-легочной патологии, значительно снижает эффективность традиционных антихеликобактерных схем с использованием кларитромицина [134,156,157].

Кроме того, большое влияние на снижение эффективности терапии инфекции НР имеет нарушение комплаенса лечения, что вызвано возникновением побочных эффектов, связанных с системным действием антибиотиков и в первую очередь с развитием антибиотико-ассоциированной диареи и СИБР тонкой кишки [39,155,158-160].

Регулярный пересмотр подходов к диагностике и лечению заболеваний, ассоциированных с НР, продиктован необходимостью разработки высокоэффективных схем эрадикации на фоне прогрессирующего роста устойчивости данной бактерии к большинству традиционно используемых антибиотиков. К сожалению, даже строгое соблюдение авторитетных рекомендаций не всегда обеспечивает полное уничтожение НР. Ни одна из имеющихся на сегодня схем антихеликобактерной терапии не приводит к эрадикации микроорганизма в 100 % случаев. За последние годы эффективность стандартной трехкомпонентной антихеликобактерной схемы терапии продолжает значительно снижаться и не достигает 80 % уровня, рекомендованного IV Маастрихтскими соглашениями [159]. В то время как уже в Киотском консенсусе по НР-ассоциированному гастриту указывается, что лишь схемы лечения, достоверно достигающие уровня эрадикации более 90 % в данной популяции, могут быть использованы в качестве эмпирического лечения [134].

Антибиотикорезистентность приводит к тому, что эффективность эрадикации снизилась в развитых странах с 80-90 % до 40-70 % [20,161-163]. Согласно данным Маастрихта IV, установлено уменьшение эффективности

трехкомпонентной схемы эрадикации НР за последние 13 лет (с 1995 по 2008 г.) с 90,6 % до 74,8 % [164]. У НР резистентность к антибиотикам обусловлена точечными мутациями в процессе репликации ДНК [165-167].

Согласно современным стандартам, стартовую терапию лечения инфекции НР выбирают, исходя из национального и/или регионального уровня чувствительности возбудителя к основным антибактериальным препаратам [157,162,168-170].

На современном этапе из всех антибиотиков, применяемых в схемах эрадикационной терапии НР, проблема резистентности к кларитромицину имеет наибольшую клиническую значимость и служит главным препятствием для назначения классической трехкомпонентной терапии первой линии [171,172]. Важной рекомендацией международных и национальных консенсусов является необходимость проведения исследования чувствительности НР к кларитромицину до начала терапии в регионах, где уровень резистентности штаммов НР превышает 20 % [63,162]. Указывается, что формирование устойчивости НР к макролидам происходит преимущественно за счет «негастроэнтерологического» использования препарата [156].

Выбор кларитромицина в качестве одного из основных компонентов рекомендованных схем терапии обусловлен рядом преимуществ. Важным аргументом в пользу применения кларитромицина является его свойство пенетрации в желудочные ямки, слизь и СО желудка, создавая там высокие тканевые концентрации, превышающие плазменные и минимальную ингибирующую для НР. Также целесообразность использования кларитромицина объясняется способностью данного макролида разрушать межклеточный матрикс биопленки, обеспечивая реализацию антимикробного эффекта других антибиотиков. Кроме того, при сочетании антибиотиков с высокими дозами ИПП на фоне повышения рН желудка происходит понижение минимальной ингибирующей концентрации как для кларитромицина, так и для других антибиотиков, позволяя в ряде случаев преодолевать резистентность [173]. На основании вышесказанного, включение в схему кларитромицина даже при

высоком уровне резистентности НР не является парадоксальным. Так, кларитромицин входит и в последовательную, и «одновременную», и в гибридную схемы терапии даже в случаях доказанной высокой резистентности микроорганизма [170,172].

С целью повышения эффективности антихеликобактерной терапии в рекомендациях Маастрихта IV, а также в ряде последующих рандомизированных клинических исследований в качестве основных пунктов предлагается увеличение продолжительности курса антибиотикотерапии до 10-14 дней, повышение доз ИПП, использование последовательной терапии с чередованием антибактериальных препаратов, а также четырехкомпонентные схемы эрадикации НР с применением одновременно трех антибактериальных средств [145,162,174-182].

Опасная тенденция к эскалации количества и дозы антибактериальных препаратов, кратности их приема и продолжительности курса эрадикационной терапии значительно затрудняет пациентам соблюдение протокола лечения, снижает КЖ, увеличивает частоту побочных эффектов и усугубляет их выраженность, а также способствует дальнейшему росту резистентности бактерии к антибиотикам и селекции цитотоксических штаммов [129,183].

Однако согласительные документы Маастрихта IV касаются в основном взрослого населения и не могут быть в полной мере использованы в педиатрической практике по многим причинам, среди которых: разная частота инфицирования НР и клинических проявлений ХГДП в детской и взрослой популяциях; отличия в чувствительности и использовании диагностических методов; отличающийся ответ на лекарственную терапию, в частности, большая частота антибиотикорезистентности НР в детской популяции [184,185]. Кроме того, использование таких агрессивных схем лечения, рекомендованных Маастрихтом IV, в детском возрасте является невозможным, а применение ряда антибактериальных препаратов и ИПП для эрадикации НР имеет ограничения в педиатрической практике [1,149].

В 2011 году был опубликован согласительный документ Европейской (ESPGHAN) и Североамериканской (NASPGHAN) ассоциаций детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, в котором с позиций доказательной медицины представлены результаты последних исследований по изучению инфекции НР в детском возрасте [186,187]. Согласно данным рекомендациям, основная цель клинического исследования желудочно-кишечных симптомов – определение основных их причин, а не только подтверждение наличия НР. Диагностику данной инфекции не рекомендуется проводить у детей с функциональными болями в животе. Необходимо выявление НР у детей с родственниками первой степени, имеющими рак желудка. Для определения инфекции НР при проведении эндоскопического исследования (ФЭГДС) рекомендуется выполнять биопсию желудка с целью диагностики гистопатологии. Использование неинвазивных исследований для оценки эффективности эрадикации необходимо проводить через 4-8 недель после завершения терапии [188]. В отличие от нынешних руководящих принципов для взрослых пациентов, стратегия «test and treat» у детей не применима. При подтверждении ЯБ желудка или ДПК у ребенка, необходимо начать эрадикационную терапию. Обязательными компонентами современных схем эрадикации НР должны быть ИПП и/или препараты КСВ и не менее двух антибактериальных средств [186,187].

Однако, учитывая, что данные рекомендации были составлены для педиатрического контингента населения стран Западной Европы и Северной Америки, где инфицирование НР составляет около 10 % населения, то в полной мере использование этих принципов в странах Восточной Европы, где частота инфицирования данным микроорганизмом детского населения в разы выше, не правомерно.

Следует ожидать, что устойчивость НР к классическим компонентам антибактериальной терапии будет продолжать расти [143,144]. Сложившаяся ситуация диктует необходимость поиска новых лекарственных средств, обладающих антихеликобактерной активностью, которые эффективно подавляют

персистенцию НР, и наряду с этим не формируют (или медленно формируют) антибиотикорезистентность бактерий, обладают высоким профилем безопасности и при этом не вызывают значительных изменений в составе кишечной микробиоты [188,189]. Высокая частота инфекции НР в детской популяции обуславливает необходимость выбора эрадикационных схем и продолжительности лечения, оптимальных именно для детского возраста.

В связи с этим, внимание гастроэнтерологов привлекла сравнительно новая группа лекарственных средств, относящихся к дериватам рифамицина. Наряду с высокой эффективностью препараты данной группы, как правило, не формируют лекарственной устойчивости культур НР ни у детей, ни у взрослых. В рекомендациях Маастрихта III, Маастрихта IV и в ряде других зарубежных исследований речь идет об эффективности использования рифабутина в схемах эрадикации НР в случаях неудач терапии первой и второй линий [190-193]. Антихеликобактерная терапия с рифабутином эффективна у 74-91 % больных [175]. Однако его использование может быть связано с рядом серьезных побочных эффектов и не рекомендуется в детском возрасте. Кроме того, рифабутин используется в лечении туберкулеза и его применение в схемах эрадикации НР является нецелесообразным, учитывая распространенность данного заболевания в нашем регионе [63,159,194,195].

На сегодняшний день интерес многих специалистов вызывает другой производный рифамицина – антибиотик рифаксимин [165]. Мишенью для его действия является ДНК-зависимая РНК-полимераза бактерий, ингибирование которой тормозит инициацию синтеза цепи РНК. Рифаксимин не адсорбируется при приеме внутрь [196]. Данный антибиотик создает высокие концентрации в СО ЖКТ [197,198]. По антибактериальной активности в отношении культур НР *in vitro* рифаксимин может быть сравним с другими антибиотиками, которые используются для эрадикации НР [199-201]. Активность препарата практически не зависит от величины рН среды и не подавляется антисекреторными средствами. Учитывая, что рифаксимин не адсорбируется, препарат хорошо

переносится, вызывает минимум побочных эффектов и медленное развитие резистентности у бактерий [16].

Проведенные многочисленные исследования не выявили наличие штаммов НР, которые имели бы первичную резистентность к данному препарату, в то время как штаммы, резистентные к кларитромицину, сохраняли чувствительность к рифаксими́ну *in vitro* [200].

Использование рифаксими́на показало хорошие результаты у взрослых пациентов в схемах лечения инфекции НР при ХГДП в качестве терапии второй линии, а также в альтернативной терапии спасения при неудачах использования трех- и четырехкомпонентных схем эрадикации НР [197,199-201].

Кроме того, на сегодняшний день рифаксими́н, благодаря широкому спектру действия на грамотрицательную и грамположительную флору и отсутствию системного влияния на организм, широко используется в коррекции СИБР тонкой кишки [198,202-208].

Таким образом, учитывая постепенное уменьшение эффективности традиционных схем трехкомпонентной терапии эрадикации НР во всем мире, важной проблемой на современном этапе является поиск новых вариантов терапевтических схем эффективной эрадикации данного микроорганизма с учетом региональных данных о штаммовой специфичности бактерий.

Учитывая наличие у рифаксими́на антихеликобактерной активности, а также высокую эффективность препарата при коррекции дисбиотических нарушений различных отделов кишечника, представляется актуальным оценка эффективности использования данного антибиотика в комбинации с кларитромицином и ИПП в альтернативных трехкомпонентных схемах терапии инфекции НР у детей старшего школьного возраста. Ранее исследования по применению рифаксими́на для лечения инфекции НР у пациентов с ХГДП детского возраста на территории Донбасса не проводились, несмотря на отсутствие противопоказаний к использованию данного антибиотика у детей старше 12 лет.

Недостаточная эффективность стандартных методов лечения и неблагоприятное влияние длительной медикаментозной нагрузки на организм ребенка придают особую актуальность разработке и дальнейшему совершенствованию немедикаментозных методов реабилитации детей с деструктивными процессами СО желудка и ДПК.

В литературе существует мнение о том, что эрозии гастродуоденальной зоны являются морфологическим эквивалентом глубоких расстройств гомеостаза, которые реализуются через изменения обмена веществ, иннервации, иммунореактивности и процессов микроциркуляции [28]. Помимо медикаментозных методов лечения, очень широко, особенно в педиатрии, а в частности, в гастроэнтерологии используются физиотерапевтические методы, основанные на улучшении периферического, регионального и центрального кровообращения, трофики тканей, болеутоляющем действии, нормализации нейрогуморальной регуляции и иммунных процессов [12,107,112,209,210].

Методы восстановительной терапии, основанные на использовании лечебного потенциала природных и искусственных физических факторов, способствуют активации физиологических резервов организма, повышению неспецифической резистентности и оптимизации регуляторных механизмов [107].

Особенно актуальным является оценка эффективности использования физиотерапевтических методов в реабилитации пациентов, проживающих на территории крупных промышленных регионов. Неблагоприятное воздействие загрязненной окружающей среды на здоровье детей является важным фактором в формировании органической патологии, а напряженность метаболических процессов делает детский организм чувствительным к влиянию различных экологических факторов, особенно при наличии хронических заболеваний [12,211].

Вышеизложенное позволяет считать актуальным и своевременным совершенствование методов лечения и реабилитации детей с эрозивно-язвенными процессами СО желудка и ДПК с использованием физиотерапевтических методов лечения в период ремиссии заболевания в дополнение к общепринятым

медикаментозным схемам терапии среди пациентов Донбасского региона, которые бы позволили уменьшить лекарственную нагрузку на организм ребенка и обеспечили бы длительную клинико-эндоскопическую ремиссию, понизив риск рецидивирования патологии [112,210,212].

Одним из таких методов является использование лечебных воздушных сред с моделированием природных факторов. Галотерапия – метод, основанный на лечебном действии высокодисперсного сухого солевого аэрозоля (галоаэрозоля). Галотерапия является разделом спелеотерапии – использования с лечебной целью микроклимата соляных пещер [213,214].

Микроклимат спелеолечебниц обладает определенными особенностями. Для него характерны постоянство температуры и давления, газового состава воздуха, низкая относительная влажность, повышенное содержание отрицательно заряженных ионов, отсутствие бактериальной флоры и аллергенов, несколько повышенное содержание углекислого газа [215]. Основным компонентом, который и определяет особую эффективность лечения именно в соляных пещерах, является присутствие в воздухе мелких солевых частиц (хлорида натрия) определенной плотности (концентрации) и определенных размеров. Спелеотерапия заслужила признание множества специалистов в лечении бронхолегочной, аллергической, дерматологической патологии и легла в основу методов, использующих микроклиматические факторы соляных спелеолечебниц в условиях наземных помещений [214-216].

Использование галотерапии предусматривает создание и поддержание всех параметров спелеовоздействия, дифференциального дозирования и контроля уровня солевого аэрозоля в процессе проведения процедуры лечения. Управление методом галотерапии осуществляется с помощью оборудования галокомплекса на базе галогенератора, который создает и поддерживает в лечебном помещении (галокамере) в режиме реального времени уровень природной концентрации и характеристик солевого аэрозоля с несколькими режимами лечения [214]. Важной особенностью галокамер является возможность точного дозирования концентрации аэрозоля [215-218].

В аэрозоле хлорида натрия присутствуют легкие аэроионы, которые в воздушной лечебной среде активизируют метаболизм и местную защиту биологических тканей, улучшают окислительно-восстановительные процессы, оказывают спазмолитическое и противовоспалительное действие. Галотерапия благоприятно влияет на сердечно-сосудистую, эндокринную, дыхательную системы, ЖКТ, оказывает адаптогенное действие на центральные и периферические стресс-лимитирующие системы организма, активизирует системный иммунитет [215,217,219-223]. Пребывание в условиях микроклимата соляной комнаты стабилизирует ВНС, оказывает положительное психоэмоциональное и антидепрессивное действие, снижает степень утомления, повышает работоспособность и внимание, что подтверждает положительное адаптогенное воздействие данного метода [224-226].

Кроме того, возможности терапевтического действия галотерапии позволяют значительно уменьшить использование антибактериальных средств, что способствует предотвращению дисбиоза кишечника и аллергических реакций у детей [223].

Безопасность и хорошая переносимость галотерапии открывает новые возможности и направления в использовании данного физиотерапевтического метода в педиатрической практике [217].

Таким образом, актуальным вопросом гастроэнтерологии на современном этапе является разработка и дальнейшее совершенствование использования немедикаментозных методов в лечении пациентов с ХГДП. На наш взгляд, учитывая лечебные свойства галотерапии, перспективным является применение данного метода физиотерапии для реабилитации детей с эрозивно-язвенными процессами СО ДПК в период клинической ремиссии заболевания на фоне эффективно проведенной эрадикационной терапии. Особого интереса заслуживает изучение эффективности использования данного метода среди пациентов, проживающих на территории крупного промышленного Донбасского региона. Именно, нормализация связи между нервной системой и пищеварительным трактом, активация адаптационных процессов в организме,

активация иммунных механизмов защиты, улучшение эмоциональной сферы ребенка, противовоспалительный эффект могут служить точкой приложения галотерапии в реабилитации детей с ХГДП. В отечественной и зарубежной специальной медицинской научной литературе данный вопрос остается мало освещенным.

1.5. Микроэкология кишечника и ее роль в развитии хронической гастродуоденальной патологии у детей

С современных позиций нормальную микрофлору человека рассматривают не просто как совокупность множества микробиоценозов, характеризующихся определенным видовым составом и занимающих тот или иной биотоп в организме человека, но и как своеобразный экстракорпоральный орган, количество клеток в котором в 10-100 раз превышает общее число эукариотических клеток всех тканей и органов человека. При этом 80 % представителей кишечной микрофлоры остаются на сегодняшний день неизученными [227].

Специфическая бактериальная поликультура (эндозкосистема) и организм человека представляют собой уникальную надорганизменную структуру, которая находится в уравновешенном состоянии [228,229]. В настоящее время показано, что в микробиоме, представляющем собой совокупность всех генов микробиоты человека, количество генов на три порядка превышает размер генома человека [230].

Важнейшими функциями микрофлоры ЖКТ являются трофическое и энергетическое обеспечение организма, регуляция перистальтики кишечника, детоксикация и выведение экзогенных и эндогенных субстратов, метаболитов, поддержание ионного гомеостаза организма, образование сигнальных молекул, в

том числе нейротрансмиттеров, стимуляция иммунной системы и местного иммунитета, обеспечение цитопротекции и колонизационной резистентности, участие в регуляции дифференцировки и регенерации тканей, в первую очередь, эпителиальных, ингибирование роста патогенов и влияния мутагенов на эпителиальные клетки СО различных отделов пищеварительного тракта, поддержание физико-химических параметров гомеостаза периепителиальной зоны, регуляция газового состава полостей, образование и доставка субстратов глюконеогенеза и липогенеза, ряда витаминов и т.д. [232-235]. Такое многообразие положительных эффектов микробиоты человека играет важную роль в поддержании адекватного функционирования всего макроорганизма [236-238].

В настоящее время согласно ОСТ 91 500.110004-2003 «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» [239], уточнено и конкретизировано определение дисбактериоза: дисбактериоз кишечника – клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием метаболических и иммунологических нарушений с возможным развитием желудочно-кишечных расстройств. В настоящее время один из авторов указанного определения несколько расширил текст редакции, добавив возможность нормальной микрофлоры при дисбактериозе транслоцироваться в несвойственные ей биотопы [240-242].

Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах ЖКТ может быть только при нормальном физиологическом состоянии организма человека [243-245]. С одной стороны, нарушение качественного и количественного состава микробиоты кишечника связано с повышением риска развития различной патологии внутренних органов [246]. Колонизация кишечника «патогенными ассоциациями» микроорганизмов способствует структурным изменениям СО кишки, нарушениям местного иммунитета, что приводит к формированию ряда заболеваний пищеварительного тракта [247,248]. С другой стороны, наличие хронических воспалительных

процессов, особенно патологии ЖКТ, ведет к возникновению и прогрессированию дисбиоза кишечника в результате действия эндотоксинов, нарушению адаптационных и иммунологических механизмов защиты, что, в свою очередь, повышает риск развития осложнений основного заболевания [227,231, 240,246,249, 250].

Несомненно, актуальным с клинических позиций является изучение сопряженности ХГДП, ассоциированной с НР, с характером нарушений состава микробиоты кишечника [251-253]. Инфицирование и длительная персистенция НР нарушает микроэкологию ЖКТ и может рассматриваться в качестве фактора, инициирующего либо усугубляющего нарушения микробиоценоза кишечника [252]. Подтверждением этого являются данные о высокой частоте возникновения дисбиоза кишечника у больных с ХГДП, ассоциированной с НР – у 80-100 % пациентов [252-254]. При этом у взрослых пациентов самые значительные сдвиги в микроэкологии ЖКТ наблюдаются при атрофических процессах СО желудка либо ЯБ. Не следует забывать, что проведение антихеликобактерной терапии, в особенности при использовании современных агрессивных схем, может приводить к развитию большого количества побочных эффектов, основным и наиболее частым из которых является дисбиотические изменения кишечника [252,255].

В последние годы обоснована и подтверждена еще одна концепция патогенеза ХГДП, в основе которой лежит истощение регуляторных механизмов иммунного ответа и биохимической защиты вследствие повышенной иммунологической нагрузки на организм с формированием иммунологически-направленного воспаления. Существует доказательства того, что НР стоит в начале длительного спиралевидного пути микроэкологических нарушений ЖКТ. Хроническая персистенция НР, а также массивная антихеликобактерная терапия приводят к развитию вторичного иммунодефицита, который сопровождается уменьшением уровня облигатных бактерий с последующей избыточной колонизацией СО патогенной и УПФ, нарушением микроэкологии не только желудка, но и всего пищеварительного тракта [251]. Начальной точкой развития

данного процесса является угнетение индигенного анаэробного микробного компонента, который в норме сдерживает размер популяции условно и потенциально патогенных микроорганизмов. В связи с этим нарушение количественного и качественного состава нормальной микрофлоры ЖКТ считается одним из патогенетических механизмов формирования воспалительной патологии верхних отделов пищеварительного тракта [45].

Еще одним фактором в развитии и поддержании микрoэкологического дисбаланса кишечника у детей может являться воздействие негативной экологической ситуации [256,257]. В связи с этим, пациенты, проживающие на территории Донбасса, где находится большое количество предприятий угольной и металлургической промышленности, испытывают влияние многих факторов, воздействующих на баланс кишечной микрофлоры, что делает изучение состояния микробиоты кишечника особенно актуальным среди данной группы детей.

В настоящее время одним из звеньев патогенеза ХГДП рассматривают также метаболические нарушения, в том числе синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), обусловленный появлением в тканях и биологических жидкостях эндогенных токсических субстанций, являющихся промежуточными либо конечными продуктами обмена (эндотоксинов) [254].

Содержание МСМ в сыворотке крови являются основным маркером СЭИ и системного воспалительного ответа. МСМ – гетерогенная группа веществ, в основном пептидной природы, с молекулярной массой 300-5000 Да. Существенная особенность МСМ заключается в их отчетливо выраженной высокой биологической активности. Накопление МСМ не только является маркером эндотоксикоза, в дальнейшем они усугубляют течение патологического процесса, приобретая роль вторичных токсинов, оказывая влияние на жизнедеятельность всех систем и органов пациента [258]. Благодаря наличию в структуре пептидных связей и циклических аминокислот содержание МСМ может быть установлено по регистрации вызываемого им эффекта поглощения монохроматического ультрафиолетового светового потока. При длине волны 254

ним определяется токсическая фракция, которая состоит из гидрофобных токсинов, обладающих высоким сродством к биологическим структурам. Ароматическая фракция, содержащая в большей части ароматические аминокислоты – нетоксические (медиаторы, гормоны), определяется при длине волны 280 нм [259].

Одним из путей формирования СЭИ может являться усиленный рост УПФ и патогенной флоры в кишечнике либо транслокация микроорганизмов в несвойственные им биотопы [260].

ЖКТ заселен микроорганизмами неравномерно [228]. Толстая кишка является наиболее плотно заселенным бактериями отделом кишечника – 10^{11} - 10^{12} КОЕ/мл. Нормальное состояние микрофлоры в верхних отделах кишечника колеблется в довольно узких пределах – 10^3 - 10^4 КОЕ/мл. СИБР тонкой кишки (Small intestinal bacterial overgrowth syndrome) характеризуется чрезмерным заселением бактериальной микрофлорой тонкой кишки, преимущественно фекальными микроорганизмами в концентрации 10^5 и более КОЕ/мл [229,237,261,262]. При СИБР увеличивается не только количество, но меняется и спектр микроорганизмов со сдвигом в сторону грамотрицательных бактерий и анаэробов [263-267]. Избыточная концентрация флоры тонкой кишки может приводить к нарушению транзита кишечного содержимого, повреждению эпителия СО и всасыванию токсических продуктов в кровотоки [244,249,261,262,268-270].

Частота выявления СИБР тонкой кишки при различных заболеваниях ЖКТ (хронический гастрит, ЯБ, патология гепатобилиарной системы, воспалительные заболевания кишечника и т.д.) составляет 40-99 % [247,262,271-277]. Считается, что именно патология желудка и органов гепатопанкреатодуоденальной системы является наиболее частыми причинами развития СИБР тонкой кишки [253]. Это объясняется в первую очередь их основной ролью в обеспечении пищеварения, а также анатомической близостью [244]. При изменении желудочной секреции, нарушении химизма и бактерицидности желчи и панкреатического секрета,

целостности кишечного барьера создаются условия для активного поступления микроорганизмов в верхние отделы ЖКТ [287].

«Золотым стандартом» диагностики СИБР считается микробиологическое исследование аспирата из тонкой кишки с посевом на культуральные среды [229,247,261,271]. Однако данный метод имеет ряд технических особенностей, связанных с тем, что бактерии могут активно размножаться вне пределов досягаемости инструментария – избыточный рост бактерий может затрагивать наиболее дистальные участки тонкого кишечника; исследование культуры бактерий характеризуется высоким процентом ложноотрицательных результатов, что связано со сложностью анаэробного культивирования [244,277,278]. Использование зондового метода в большинстве случаев связано с негативной реакцией ребенка, что еще более усложняет технический аспект проведения исследования. Все эти особенности привели к тому, что в рутинной педиатрической практике данный метод становится тяжело выполнимым и малоинформативным.

В настоящее время альтернативу бактериологическим исследованиям составляют косвенные методы диагностики СИБР, к которым относятся тесты, основанные на изучении метаболитов микрофлоры [279-283].

Одной из разновидностей альтернативных неинвазивных вариантов диагностики СИБР тонкой кишки являются дыхательные тесты, основанные на измерении концентрации газов (углекислый газ, метан, водород, аммиак) в выдыхаемом воздухе, которые продуцируются толстокишечной микробиотой в процессе полостной ферментации углеводов [234,273,284-289]. Появление данных газов во выдыхаемом воздухе ранее поступления химуса, содержащего углеводы, в толстую кишку свидетельствует о чрезмерном росте тонкокишечной микрофлоры [284-289].

Наиболее простым и доступным среди неинвазивных методов диагностики СИБР является водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой [290-294]. Чувствительность и специфичность данного теста, согласно различным литературным данным, составляет до 80-90 % [294,296]. Преимуществами метода

являются возможность обследования на наличие СИБР всей тонкой кишки; положительная корреляция между скоростью продукции водорода в кишке и выделением его легкими; четкое отграничение метаболической активности бактерий и ферментных систем организма их хозяина; скорость получения результатов, неинвазивность, низкая себестоимость [192,238,150,262,272,290,297,298]. Приведенные данные позволяют считать водородный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой методом выбора для использования его в качестве экспресс-диагностики СИБР тонкой кишки в клинической практике, в том числе и в педиатрии [299,300].

Микрофлора кишечника является источником ЛПС [301]. При избыточном росте УПФ или патогенной флоры, особенно грамотрицательных бактерий, значительно возрастает концентрация бактериальных эндотоксинов в просвете кишечника [302,303]. Эндотоксины грамотрицательных бактерий – ЛПС, относящиеся к высокотоксичным компонентам клеточной стенки микроорганизмов, являются одним из самых известных патоген-ассоциированных молекулярных паттернов всех грамотрицательных бактерий и самым активным из кишечных токсинов [303-305].

Эндотоксин кишечной микрофлоры принимает активное участие в физиологии и патологии человека. Такая двойственная роль ЛПС нашла свое оригинальное отражение в работах М. Ю. Яковлева, который предложил так называемую «эндотоксиновую теорию физиологии и патологии человека», в которой эндотоксину отводится особая ключевая роль [306-312].

Системная эндотоксинемия является физиологическим механизмом регуляции активности адаптационных систем (в том числе иммунитета) кишечным эндотоксином в общем кровотоке при участии гипоталамо-гипофизарной-надпочечниковой системы [306]. Эффекты действия эндотоксина зависят, прежде всего, от его концентрации. В физиологической концентрации от 0,1 до 1,0 ЕУ/мл в сыворотке крови ЛПС бактерий играют роль своеобразных «экзогормонов», которые выполняют адаптационную функцию, поддерживают в тонусе защитные механизмы врожденного иммунитета, обеспечивают

физиологический уровень активности иммунной, свертывающей, центральной нервной систем, тогда как более высокий их уровень способствует развитию воспалительных реакций [302,303,306-309].

При поступлении в системный кровоток в условиях патологии ЛПС являются мощным фактором, поддерживающим хроническое воспаление; играют важную роль в регуляции активности иммунитета и инициации воспаления, вызывая антигенную стимуляцию макроорганизма [260,303-306,310-313]. Возникновение патологического каскада реакций и различных синдромов, обусловленных избыточным поступлением в кровоток ЛПС, получило название «эндотоксиновая агрессия» [306-313]. Избыточная концентрация ЛПС в системной гемоциркуляции сопровождается токсическим воздействием практически на все системы организма, вызывая развитие клеточной гипоксии с нарушением метаболических процессов, лизисом лейкоцитов с выходом биологически активных веществ, что вызывает повреждение кишечных барьеров, формирование СЭИ и еще большее поступление ЛПС в кровоток, что может приводить к развитию таких грозных осложнений, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, эндотоксиновый шок и острая полиорганная недостаточность [313-315]. Эндогенная интоксикация как звено общего синдрома интоксикации является одновременно и составным компонентом системного воспалительного ответа [315].

Структура ЛПС включает 3 ковалентно связанных компонента: липид А, центральный олигосахарид (core-регион) и О-антиген. В то время как липид А и core-регион являются относительно стабильными структурами, состав О-антигена варьирует в зависимости от штамма бактерии. Биологическую активность ЛПС обуславливает в основном липид А. Именно данный компонент ЛПС в составе хиломикронов поступает из кишечника в общий кровоток и оказывает токсическое действие на организм человека [303,309].

Среди средств, которые могут быть использованы для снижения концентрации ЛПС в общем кровотоке, согласно проведенным исследованиям,

являются энтеросорбенты, эубиотики, мочегонные, желчегонные, антибактериальные средства [309].

В ходе эволюции сформирован ряд механизмов, обеспечивающих защиту организма от эндотоксинов, поступающих в системный кровоток. Биологическая активность ЛПС значительно нейтрализуется в результате деятельности нескольких гуморальных и клеточных антиэндотоксиновых систем. Проникая в системный кровоток, ЛПС образуют комплекс со специфическим белком, связывающим ЛПС – LBP (Lipolysaccharide-binding protein), представляющий собой белок острой фазы воспаления, продуцируемый гепатоцитами и энтероцитами [316,317]. Именно LBP называется многими исследователями в качестве маркера эндотоксикоза [317-321]. Данному протеину принадлежит центральная роль в обеспечении взаимодействия бактериальных ЛПС с белками-рецепторами клеток врожденного иммунитета и дальнейшем запуске сложного каскада реагирования, который состоит в распознавании, связывании ЛПС, их транспортировке, усилении сигнала опасности инфицирования [322-324]. LBP связывает ЛПС, переносит их на рецепторы CD14 мононуклеарных фагоцитов, повышая чувствительность клеток к данному фактору патогенности в 100-1000 раз [318,319]. Провоспалительные медиаторы, секретируемые клетками, вызывают в организме каскад системных патологических реакций [325,326].

Составляющей антиэндотоксинового иммунитета является также гуморальное звено защиты. Известно, что в организме человека практически постоянно идет синтез антител к ЛПС бактерий. Их появление связано с проникновением микрофлоры или ее токсинов через кишечную стенку [301]. Однако клиническое и патогенетическое значение антиэндотоксиновых антител остается не до конца изученным [327,328].

Таким образом, развитие ХГДП на фоне персистенции инфекции НР ассоциировано с микробиотическим дисбалансом различных отделов кишечника, что может приводить к активации эндотоксиновой агрессии и формированию СЭИ. Данные патологические процессы необходимо рассматривать в качестве

важных звеньев развития и прогрессирования хронической воспалительной патологии пищеварительного тракта.

Высокая распространенность микробиотических нарушений кишечника у пациентов с ХГДП, агрессивное применение антибактериальных препаратов в условиях постоянного повышения уровня антибиотикорезистентности НР обуславливает интерес исследователей к изучению состояния показателей системной эндотоксинеми, эндотоксиновой агрессии и уровней антиэндотоксинового иммунитета при хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов ЖКТ. Особенно актуальным на сегодняшний день данный вопрос остается в педиатрической практике – в тот период жизни пациента, когда берет свое начало формирование хронического воспалительного процесса СО желудка и ДПК среди детей, проживающих в крупном промышленном регионе и подверженных постоянному воздействию неблагоприятных экологических факторов.

Поиск методов, снижающих побочное влияние антихеликобактерной терапии на состояние кишечной микробиоты, использование в эрадикационных схемах инфекции НР антибиотиков, доказавших свою эффективность в коррекции микробиотических нарушений кишечника и оказывающих влияние на снижение эндотоксиновой агрессии, может играть важную роль в лечении хронических воспалительных заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта. Особенно данный вопрос является актуальным в педиатрической практике в связи с тем, что эффективная эрадикационная терапия позволит не допустить длительной персистенции НР и предупредить возможное формирование атрофического процесса, метаплазии и онкотрансформации СО желудка и ДПК у пациента в дальнейшем.

Таким образом, после проведения анализа данных, представленных в современных литературных медицинских научных источниках, можно сделать вывод о том, что ХГДП остается актуальной проблемой педиатрической гастроэнтерологии. Распространенность эрозивно-язвенных заболеваний желудка и ДПК, ассоциированных с инфекцией НР в детском возрасте, имеет неуклонный

рост. Многие звенья патогенеза воспалительно-деструктивных заболеваний желудка и ДПК остаются не полностью изученными. На сегодняшний день остается мало исследованным вопрос влияния персистенции токсигенных штаммов НР на тяжесть развития ХГДП среди пациентов, проживающих на территории крупного промышленного региона в тяжелых экологических условиях. Кроме того, данные о влиянии микробиотического дисбаланса различных отделов пищеварительного тракта, лежащего в основе развития эндотоксиновой агрессии и СЭИ, в патогенезе ХГДП среди пациентов детского возраста остаются мало изученным.

В условиях роста антибиотикорезистентности НР, снижения эффективности традиционных схем антихеликобактерной терапии актуальным является разработка медикаментозных схем с использованием антибактериальных средств, которые бы смогли повысить степень эррадикации данного микроорганизма, при этом снизив частоту развития побочных эффектов от лечения, улучшив переносимость терапии, а также разработка реабилитационных методов для детей с эрозивно-язвенными процессами в СО ДПК в период ремиссии заболевания.

Вышеизложенным вопросам и посвящено данное диссертационное клиническое исследование.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных детей и дизайн исследования

Работа выполнена на базах Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка, медицинского центра «Gastroline».

Для решения поставленных задач и достижения цели представленной работы нами была составлена программа исследования, которая включала 5 последовательных этапов.

Всего на разных этапах клинического исследования было обследовано 280 детей в возрасте от 12 до 17 с ХГДП. У 230 пациентов ХГДП была ассоциирована с инфекцией НР (НР (+)):

- 50 детей с хроническим поверхностным гастродуоденитом (ХПГД) НР(+),
- 120 детей с эрозивным бульбитом (ЭБ) НР (+)
- 60 детей с ЯБ ДПК НР (+)
- 50 детей с ХПГД, не ассоциированным с НР (НР (-)).

В качестве контрольной группы было привлечено 30 здоровых детей. Все обследованные пациенты проживали на территории Донбасса.

Для формирования выборок были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критериями включения в исследование было:

- наличие клинико-морфологических признаков ХГДП;

- добровольное согласие пациентов либо их родителей на участие в исследовании;
- возраст от 12 до 17 лет;
- не использование ранее антихеликобактерной терапии;
- отсутствие приема в течение последних трех месяцев антибактериальных, иммуномодулирующих и нестероидных противовоспалительных препаратов;

Все пациенты либо их родители были ознакомлены с целью и дизайном работы, добровольно подписали «Информационное соглашение», в котором изложены основная цель и задачи исследования, его длительность и права пациента.

Критерии исключения из исследования:

- ЯБ, осложненная кровотечением во время текущего обострения или в недавнем прошлом (в течение предыдущих 6 месяцев);
- эрозивно-язвенное поражение желудка или ДПК, не ассоциированное с НР;
- обострение сопутствующих хронических заболеваний;
- ранее проводимая антихеликобактерная терапия;
- повышенная чувствительность к любому из препаратов, используемых в исследовании;
- применение в течение трех последних месяцев антибактериальных, иммуномодулирующих и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Настоящее исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого, с элементами ретроспективного анализа. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем лечения осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода (С. Гланц, 1999).

На I этапе исследования 280 пациентов с различной ХГДП были разделены на клинические группы (таблица 2.1). Статистически значимой разницы по возрасту между группами не выявлено ($p>0,05$, дисперсионный анализ), статистически значимого различия распределения по полу не выявлено ($p>0,05$, критерий χ^2).

Таблица 2.1

Распределение пациентов по клиническим группам при проведении I этапа исследования

№ группы	Количество пациентов	Характер ХГДП
I	50	Хронический поверхностный гастродуоденит НР (–)
II	50	Хронический поверхностный гастродуоденит НР (+)
III	60	Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки НР (+)
IV	120	Эрозивный бульбит НР (+)
Контрольная группа	30	Здоровые дети

У пациентов изучено влияние генетических особенностей бактерии НР на развитие и течение ХГДП. Установлены генотипы НР, которые связаны с развитием деструктивного процесса СО ДПК среди детей старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе.

В дальнейшем все пациенты с эрозивно-язвенным изменением ДПК были разделены на две подгруппы:

- Itox(+) (105 пациентов) – дети, инфицированные токсигенными штаммами НР;
- IItox(–) (75 детей) – инфицированные менее вирулентными штаммами НР.

У пациентов с деструктивным процессом ДПК рассмотрены особенности морфологических изменений СО желудка и ДПК при инфицировании токсигенными штаммами НР. Изучены пепсигенообразующая функция желудка в зависимости от персистенции различных штаммов НР и тяжести воспалительного процесса СО. Исследовано состояние микрофлоры толстой кишки, частота развития СИБР тонкой кишки, проведена оценка состояния ВНС и показателей КЖ в зависимости от степени тяжести ХГДП.

На II этапе исследования нами были изучены показатели СЭИ (МСМ различных фракций), системной эндотоксинемии – ЛПС, уровня маркеров иммунной антиэндотоксиновой защиты – LBP, анти-ЛПС-IgG, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgA у 60 пациентов с деструктивным процессом луковицы ДПК НР (+): 20 пациентов с ЯБ ДПК и 40 детей с ЭБ. При этом 32 ($53,3 \pm 6,4$ %) ребенка были инфицированы токсигенными штаммами НР и составили Itox(+) группу сравнения, у 28 ($46,7 \pm 6,4$ %) пациентов идентифицированы штаммы НР с менее вирулентным генотипом (Ittox(-) группа). В качестве контрольной группы изучены соответствующие показатели у 20 здоровых детей.

У всех детей с ХГДП, включенных в данный этап исследования, были диагностированы СИБР тонкой кишки и дисбиотические изменения толстой кишки.

На III этапе исследования с целью оценки эффективности использования различных схем первой линии эрадикации НР у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным изменением ДПК, проживающих в Донбассе, обследовано 150 пациентов (50 детей с ЯБ ДПК и 100 – с ЭБ). У всех пациентов ХГДП была диагностирована впервые, ранее антихеликобактерная терапия им не проводилась. Согласно поставленной задаче, все обследованные путем метода рандомизации были разделены на 5 клинических групп. В каждую группу вошло 30 детей (10 пациентов с ЯБ ДПК и 20 – с ЭБ). Статистически значимой разницы по возрасту между группами сравнения не выявлено ($p > 0,05$, дисперсионный анализ), статистически значимого различия распределения по полу не выявлено ($p > 0,05$, критерий χ^2).

В исследовании были использованы 5 схем лечения: 4 традиционные и 1 пилотная. 120 пациентам в качестве терапии первой линии эрадикации НР назначали медикаментозные схемы продолжительностью 7 дней согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт IV; Национальным рекомендациям МОЗ Украины унифицированным клиническим протоколам медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (2013); Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с ЯБ желудка и/или ДПК (А.А. Баранов, 2015):

- I группа получала омепразол, нифурател, амоксициллин;
- II группа – КСВ, амоксициллин, кларитромицин;
- III группа – омепразол, кларитромицин, нифурател;
- IV группа – омепразол, кларитромицин, амоксициллин.

Пациенты V группы составили группу сравнения, где в качестве первой линии терапии инфекции НР использовали пилотную схему – в дополнение к омепразолу и кларитромицину применяли антибиотик – рифаксимин.

С учетом механизма фармакологического действия, омепразол (0,5-0,8 мг/кг/сутки, максимум 40 мг/сутки) и КСВ (Де-нол) в дозе 4-8 мг/кг/сутки, максимум 480 мг/сутки дети получали за 30-40 минут до приема пищи. Антибактериальные препараты (кларитромицин (7,5 мг/кг/сутки, максимум 500 мг/сутки), амоксициллин (25 мг/кг/сутки, максимум 1 г/сутки), нифурател (15 мг/кг/сутки)) назначали после приема пищи для уменьшения вероятности побочных эффектов. Рифаксимин принимали по 400 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки также после приема пищи.

Переносимость препаратов, наличие побочных эффектов лечения, динамику клинических проявлений заболевания изучали непосредственно при проведении терапии при ежедневном опросе детей. Оценивали выраженность абдоминального болевого, диспептического и астенического синдромов на фоне получаемой терапии. В качестве оценки эффективности проведенной эрадикации использовали неинвазивный дыхательный уреазный тест, который проводили через 4-6 недель после завершения терапии. Кроме того, всем детям в этот же

период была проведена оценка КЖ с использованием опросника SF-36 и неинвазивный дыхательный тест с нагрузкой лактулозой для диагностики СИБР тонкой кишки.

Если пациент прерывал курс лечения или не появлялся на контрольное обследование, то его исключали из исследования.

На IV этапе изучено влияние антихеликобактерной терапии на показатели СЭИ (концентрация МСМ различных фракций), системной эндотоксинемии, а также на состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенным изменением ДПК. Исследована концентрация ЛПС, МСМ₂₅₄, МСМ₂₈₀, LBP, анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG в сыворотке крови у детей, которые с целью эрадикации НР получали классическую трехкомпонентную семидневную схему с использованием кларитромицина, амоксициллина, омепразола. Данные пациенты составили основную группу (n=30). В группу сравнения вошло 30 детей, которые в качестве терапии инфекции НР получали рифаксимин, кларитромицин, омепразол также в течение семи дней. Группу контроля составили 20 здоровых детей. Оценку лабораторных показателей проводили перед началом терапии и через 4 недели после ее завершения.

На V этапе исследования изучена эффективность использования галотерапии в реабилитации детей с эрозивно-язвенным заболеванием ДПК после успешно проведенной эрадикации НР. Для достижения поставленной задачи было отобрано 2 группы пациентов: основная группа и группа сравнения. В каждой группе было по 40 детей в возрасте от 14 до 17 лет, у которых при поступлении в стационар был диагностирован эрозивно-язвенный процесс ДПК НР (+), а в дальнейшем при лечении была достигнута успешная эрадикация инфекции НР.

Пациентам основной группы был проведен курс галотерапии через 1 месяц после окончания антихеликобактерной терапии и устранения острого воспалительного процесса СО желудка и ДПК. Галотерапию проводили в специализированной галокамере с использованием аппарата сухой солевой аэрозольтерапии АСА-01.3 (ООО «Аэромед», Россия). Курс состоял из 10 ежедневных сеансов длительностью 30 минут во второй половине суток, через 2

часа после приема пищи; пациенты размещались в шезлонгах в положении полулежа. Концентрация аэрозоля в галокамере составляла 3-4 мг/м³. Детям группы сравнения курс галотерапии не проводился. У всех пациентов, включенных в данный этап исследования, изучено влияние применения метода галотерапии на нормализацию процессов ВНС, оценку КЖ, ферментообразующую функцию желудка. Между клиническими группами не было установлено статистически значимых ($p > 0,05$) различий по полу, возрасту, исходным показателям вегетативного статуса и показателям КЖ.

Отдаленные результаты эффективности влияния реабилитационного метода на возникновение клинического рецидива заболевания оценивали через 3, 6 и 12 месяцев.

2.2. Методы исследования

В исследовательской работе нами была использована морфологическая классификация хронического гастрита – Сиднейская система (1990) и Классификация и градация гастрита. Модифицированная Сиднейская система (1994), классификация ЯБ желудка и ДПК (А. А. Баранов и соавт., 1996).

В качестве рекомендаций по диагностике и лечению инфекции НР использованы международные (Маастрихт IV, 2012), национальные и федеральные рекомендации: Национальные рекомендации МОЗ Украины унифицированные клинические протоколы медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (2013); Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с ЯБ желудка и/или ДПК (А.А. Баранов, 2015).

У всех детей, включенных в исследование, тщательно анализировали жалобы, анамнестические данные. Объективное обследование проводили по общепринятым методикам, изучали данные рутинных лабораторных методов исследования.

С целью подтверждения клинического диагноза пациентам было проведено эндоскопическое исследование желудка и ДПК перед началом лечения. Эндоскопическое исследование проводили на аппарате «Fujinon» – FG-12P в соответствии с описанными методиками (С.Я. Долецкий, 1984). Гастроскоп вводился под контролем глаза. Проводили визуальную оценку СО пищевода, желудка, ДПК. Найденные патологические изменения с помощью минимальной стандартной терминологии фиксировали в заключении ФЭГДС [329].

Диагноз подтверждали морфологическим исследованием. Характеристику состояния СО желудка и ДПК проводили путем микроскопического изучения депарафинированных срезов, полученных из биопсийного материала. Для морфологического исследования проводили прицельную биопсию из антрального отдела желудка и луковицы ДПК, при наличии язвенного дефекта – из зоны вокруг дефекта с последующим гистологическим исследованием тканевых образцов. Фиксацию и изготовление препаратов проводили по стандартной методике (Л. И. Аруин и соавт., 1993).

Гастробиоптаты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, обезвоживали в изопропиловом спирте и заливали в парафин. Изготавливали гистологические срезы, которые окрашивали гематоксилин-эозином. Результаты оценивали по визуально-аналоговой шкале для полуколичественного определения выраженности воспаления, активности процесса, наличия атрофии и метаплазии по четырем баллам: отсутствие признака (0), его легкая (I), умеренная (II) и выраженная (III) степень в соответствии с критериями Сиднейской системы (1990) и Классификации и градации гастрита. Модифицированной Сиднейской системы (1994) [330].

Диагностику инфекции НР проводили следующими методами:

- неинвазивным – уреазным дыхательным тестом,

- инвазивным – эндоскопическим быстрым уреазным тестом с биопсийным материалом.

Уреазный дыхательный тест проводили с помощью тест-системы «Хелик» с индикаторными трубками (ООО «АМА», Россия), основанной на детекции паров аммиака в воздухе ротовой полости после приема обследуемым натощак раствора мочевины нормального изотопного состава.

При проведении быстрого уреазного теста с биопсионным материалом использовали тест-системы «Хелпил» (ООО «АМА», Россия).

При оценке результатов, согласно рекомендациям Маастрихт IV, о наличии инфекции НР у пациента говорили в случае положительных результатов двух диагностических методов, об отсутствии инфицирования НР – при отрицательных ответах обоих тестов.

Генотипирование НР в биоптатах СО желудка с определением *saA*, *vacA*, *babA*, *iceA* генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием наборов реагентов «Хеликопол» (ООО НПФ «Литех», Россия): "Хеликопол СА", "Хеликопол VA", "Хеликопол ВА", "Хеликопол IA" (ООО НПФ "Литех", Россия). В основе метода лежит выявление специфического фрагмента ДНК микроорганизма путем накопления (амплификации) копий данного фрагмента (ДНК-мишени) в процессе синтеза новых цепей ДНК. Амплификацию подготовленных образцов выполняли в амплификаторе «ТЕРЦИК МС-2» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Оценку состояния микробиоты толстой кишки проводили с помощью бактериологического исследования кала согласно методическим рекомендациям Р. В. Эпштейн-Литвака и Ф. Л. Вильшанской (1970).

Диагностику СИБР тонкой кишки осуществляли при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «ЛактофаН2» (ООО «АМА», Россия). Повышение уровня водорода на 10 ppm от исходного в выдыхаемом воздухе в течение 90 минут после нагрузки свидетельствовало о наличии СИБР тонкой кишки.

Для определения уровня МСМ использовали скрининговый метод по Н. Г. Габриелян и др. (1985). Суть метода заключается в регистрации спектрограммы супернатанта плазмы крови в монохроматическом световом потоке с длиной волны 254 (МСМ₂₅₄) – определяли токсическую фракцию, обусловленную накоплением промежуточных продуктов интенсивного протеолиза и 280 нм (МСМ₂₈₀) – ароматическую фракцию, обусловленную накоплением биологически активных веществ. Измерения проводили на спектрофотометре «Genesis» 10 UV («Thermo Scientific Spectronic», США). Уровень фракций МСМ выражали в усл. ед. оптической плотности.

Концентрацию ЛПС в сыворотке крови устанавливали с помощью адаптированного к клинике ЛАЛ-теста «E-toxate» («Sigma Chem. Co.», США), основанного на способности эндотоксина вызывать коагуляцию белковых фракций лизата гемолимфы краба *Limulus polyphemus*, в ЕУ/мл.

Количественное определение LBP в сыворотке крови обследованных пациентов проводили при помощи фотометра «PR2100» («Sanofi diagnostic Pasteur, Inc.», Франция) методом иммуноферментного анализа (ИФА) ELISA («HyCult biotechnology», Голландия), в нг/мл. Диапазон измерений: 4,4-50 нг/мл. Чувствительность: 4,4 нг/мл.

Определение уровня антител (классов IgG, IgM, IgA отдельно) к Core региону эндотоксина проводили количественным методом в сыворотке крови с использованием набора EndoCab (Endotoxin Core Antibody ELISA, «HyCult biotechnology», Голландия) методом ИФА. В качестве антигена использовали ЛПС, полученный из четырех грамотрицательных видов бактерий: *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*. Каждый из ЛПС содержал полностью внутреннюю core-часть, но отсутствовала внешняя часть или О-специфический полисахаридный цепь. Диапазон измерений: для IgG – 0,125-8 GMU/мл, для IgM – 0,055-3,5 MMU/мл, IgA – 0,156-10 AMU/мл. Чувствительность: для IgG EndoCab антител 0,125 GMU, для IgM EndoCab антител 0,055 MMU/мл для IgA EndoCab антител 0,156 AMU/мл.

Оценку ферментообразующей функции желудка проводили серологическим методом, путем изучения уровней ПГ1, ПГ2 и их соотношения в сыворотке крови обследуемых пациентов методом твердофазного ИФА с применением наборов реагентов «Пепсиноген 1-ИФА-БЕСТ» и «Пепсиноген 2-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия). В качестве нормативных показателей рассматривали значения, рекомендованные фирмами-производителями: нормальные значения ПГ1 в сыворотке крови считали в пределах – 30-130 мкг/л, ПГ2 – 4-22 мкг/л, ПГ1/ПГ2 – 3-20. Забор крови для исследования ПГ1 и ПГ2 осуществляли утром натощак.

Оценку показателей ВНС (ИБТ, ВР, ВОД) проводили по результатам проведения кардиоинтервалографии в сочетании с клиноортостатической пробой. Исследование проводили утром, через 2 часа после еды: сначала лежа, потом на первой минуте ортостаза.

Во время анализа кардиоинтервалографии рассчитывали следующие показатели:

- моду (M_o) – характеризует активность гуморального канала регуляции;
- амплитуду моды (AM_o) – отражает активность симпатического отдела ВНС;
- вариационный размах (ΔX) – представляет активность парасимпатического отдела;
- отношение $AM_o/\Delta X$;
- вегетативный показатель ритма = $1/(M_o - \Delta X)$;
- интегральный показатель – индекс напряжения регуляторных систем (ИН) = $AM_o/2M_o\Delta X$, что характеризует напряжение адаптационно-компенсаторных механизмов организма, активность центрального контура регуляции.

Для оценки ИБТ использовали показатель ИН, полученный при проведении кардиоинтервалографии в состоянии покоя, где показатели ИН характеризовали тип ИБТ:

- 30-90 – эйтония,
- менее 30 – ваготония,
- 90-160 – симпатикотония,
- больше 160 – гиперсимпатикотония.

ВР оценивали по результатам кардиоинтервалографии с регистрацией показателей в горизонтальном и вертикальном положениях с последующим вычислением ИН1 и ИН2.

По отношению ИН2/ИН1 определяется тип ВР: нормальный, гиперсимпатикотонический, асимпатикотонический.

Для оценки ВОД организма проводили клиноортостатическую пробу. К патологическим вариантам ВОД относили гиперсимпатикотонический вариант с избыточным включением симпатoadреналовой системы, гипердиастолический и асимпатикотонический варианты – с недостаточным ВОД, смешанные варианты – симпатикоастенический и астеносимпатический, характеризующиеся истощением компенсаторных симпатических механизмов и появлением альтернативных гиперваготонических реакций.

Для оценки КЖ пациентов использовали опросник «SF-36 Health Status Survey», который считается «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ. Опросник содержит 36 вопросов, которые охватывают 8 категорий КЖ и дают представление как о физическом, так и психологическом компонентах здоровья. В результате расчетов получали показатели КЖ отдельно для каждой из 8 категорий КЖ. Методика валидизирована при исследовании представителей различных популяций.

Физические компоненты здоровья включают:

- физическое функционирование,
- ролевое физическое функционирование,
- интенсивность боли,
- общее здоровье.

Психологические аспекты оценивают:

- жизненная активность,
- социальное функционирование,
- ролевое эмоциональное функционирование,
- психическое здоровье.

Полученные ответы оцениваются в баллах от 0 до 100. Большее количество баллов соответствовало более высокому КЖ. Использование опросника «SF-36 Health Status Survey» разрешено к применению у детей старшего школьного возраста.

Для проведения анализа результатов исследования использовали методы биостатистики. При анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для оценки результатов количественных характеристик в работе приводится значение среднего арифметического ($\bar{X}$) оцениваемого параметра и значение ошибки среднего (m). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%) и его стандартная ошибка ($m\%$). Для наиболее важных характеристик анализируемых признаков в работе рассчитывали 95 % доверительный интервал (ДИ).

Для проведения сравнения в случае трех и более групп были использованы методы однофакторного анализа и множественных сравнений метод Шеффе (в случае нормального закона распределения) либо критерий Крускала-Уоллиса и метод множественных сравнений Данна (в случае отличия закона распределения от нормального). Для сравнения качественных признаков использовали критерий хи-квадрат. Для выявления изменения показателя в процессе проведения терапии использовали критерий Стьюдента для связанных выборок (в случае нормального закона распределения) либо критерий Т-Вилкоксона (в случае отличия закона распределения от нормального). Критический уровень значимости был выбран $\alpha=0,05$.

Для выявления степени влияния комбинаций генов НР на риск развития эрозивно-язвенного процесса ДПК, а также при анализе факторов, которые могут

быть связаны с риском неэффективности проведения терапии, были использованы методы построения логистических моделей регрессии. Качество построенных моделей оценивали их чувствительностью и специфичностью, рассчитывали 95 % ДИ показателей.

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском не достижения эффекта, использовали метод пошагового включения/исключения признаков. Оптимизацию порога принятия/отвержения многофакторных математических моделей проводили с использованием методов построения кривых операционных характеристик (Receiver Operating Characteristic – ROC). Для оценки адекватности многофакторных математических моделей и тестов прогнозирования эффективности лечения использовали показатели площади под ROC-кривой (Area Under Curve – AUC). Для количественной оценки степени выраженности влияния выделенных факторов риска рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ), 95 % ДИ этого показателя. Модель считали адекватной при статистически значимом отличии величины AUC от 0,5 [331-333].

Анализ результатов диссертационного исследования проводили в статистических пакетах анализа MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004–2013), MedCalc v.15.1 (MedCalc SoftWare bvba, 1993–2015).

РАЗДЕЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП ПАЦИЕНТОВ

3.1. Анализ результатов генотипирования *Helicobacter pylori* у детей с различной хронической гастродуоденальной патологией

При проведении анализа генетических особенностей НР нами была установлена широкая неоднородность генома микроорганизма среди детей старшего школьного возраста, страдающих ХГДП и проживающих в Донбассе. В полученных биопсийных образцах обследованных пациентов были идентифицированы все исследованные нами гены НР, связанные с цитотоксичностью микроорганизма. Результаты проведенного нами генотипирования представлены в таблице 3.1.

При проведении ПЦР наличие токсигенных штаммов НР обнаружено у всех пациентов с ЯБ ДПК (100 %) и у большинства детей с ЭБ – 107 (89,2±2,8 %) детей.

Пациенты, страдающие ЯБ ДПК, в большинстве случаев были инфицированы *cagA*-позитивными штаммами НР. Так, ген бактерии *cagA* установлен у 47 (78,3±5,3 %) детей данной группы, что было статистически значимо ($p<0,05$) чаще относительно других групп сравнения.

Ген микроорганизма *vacA* обнаружен у 57 (95,0±2,8 %) пациентов с ЯБ ДПК. Анализ аллельных участков гена *vacA* показал, что для пациентов данной группы характерной была персистенция бактерий, имеющих смешанную комбинацию *s*- и *m*-регионов. Так, у большинства обследованных пациентов выявлена комбинация генов НР *vacAs1m1* и *vacAs2m2* – генотип *vacAs1m1/s2m2* установлен у 41 (68,3±6,0 %) ребенка с ЯБ ДПК, что было чаще ($p<0,05$)

относительно других групп сравнения. При этом данный генотип НР не был выявлен ни у одного ребенка с ХПГД. Причиной установленного полиморфизма генов, вероятно, является персистенция различных штаммов микроорганизма у детей с язвенным процессом ДПК. У данной группы пациентов установлен высокий процент встречаемости сочетания генотипа НР *vacAs1s2/m1m2* с маркером островка патогенности – геном *cagA*. Инфицирование пациентов, страдающих язвенным процессом ДПК бактерией НР, имеющей комбинацию гена *cagA* и различных аллелей гена *vacA*, определена у 44 (73,3±5,7 %) детей; смешанный генотип *cagA+vacAs1s2/m1m2* установлен у 30 (50,0±6,5 %).

Таблица 3.1

Частота встречаемости цитотоксических генов НР у детей при различной ХГДП

Генотип	Абс., (%±m%)			Уровень значимости различия, р
	Дети с ХПГД (НР+) (n=50)	Дети с ЯБ ДПК (n=60)	Дети с ЭБ (n=120)	
<i>cagA</i>	7 (14,0±4,9) ^{2,3}	47 (78,3±5,3) ^{1,3}	70 (58,3±4,5) ^{1,2}	<0,001
<i>babA</i>	2 (4,0±2,8)	5 (8,3±3,6)	8 (6,7±2,3)	0,65
<i>iceA1</i>	3 (6,0±3,4)	7 (11,7±4,1)	15 (12,5±3,0)	0,45
<i>iceA2</i>	8 (16,0±5,2)	3 (5,0±2,8)	5 (4,2±1,8)	0,02
<i>s1m1</i>	2 (4,0±2,8) ^{2,3}	13 (21,7±5,3) ^{1,3}	62 (51,7±4,6) ^{1,2}	<0,001
<i>s1s2/m1m2</i>	0(0) ^{2,3}	41(68,3±6,0) ^{1,3}	34 (28,3±4,1) ^{1,2}	<0,001
<i>s2m2</i>	11 (18,3±5,0) ²	0 (0) ¹	6 (5,0±2,0)	<0,001
<i>s2m1</i>	2 (4,0±2,8)	0(0)	0(0)	0,03

Примечание: ¹ – отличие от группы детей с ХПГД НР (+) статистически значимо, р<0,05;

² – отличие от группы детей с ЯБ ДПК статистически значимо, р<0,05;

³ – отличие от группы детей с ЭБ статистически значимо, р<0,05.

Ген НР *iceA* был выявлен у 10 (16,7±4,8 %) пациентов с ЯБ ДПК: у 7 (11,7±4,1 %) детей обнаружен его аллельный вариант – *iceA1*, а у 3 (5,0±2,8 %) – *iceA2*.

Наличие цитотоксического гена НР *babA* установлено лишь у 5 (8,3±3,6 %) пациентов данной группы.

Анализ распространенности цитотоксических штаммов НР у детей с ЭБ позволил установить отличия по частоте встречаемости некоторых штаммов бактерии относительно пациентов других групп. Не выявлено токсигенных штаммов НР лишь у 13 (10,8±2,8 %) детей.

Персистенция *cagA*-позитивных штаммов среди пациентов данной группы установлена в 70 (58,3±4,5 %) случаях, что было чаще ($p<0,05$) относительно детей с ХПГД.

При ЭБ для детей характерным было наличие штаммов НР, имеющих вирулентный подтип гена *vacAs1/m1* – 62 (51,7±4,6 %) случая, что было статистически значимо ($p<0,05$) чаще относительно других групп. У 41 (34,2±4,3 %) ребенка с ЭБ установлена персистенция бактерий, имеющих комбинацию генов *vacAs1/m1* и *cagA*. Комбинированный подтип бактериального гена *vacAs1s2/m1m2* выявляли при эрозиях луковицы ДПК статистически значимо ($p<0,05$) реже относительно детей с ЯБ ДПК – 34 (28,3±4,1 %) пациента. Генотип микроорганизма *cagA+vacAs1s2/m1m2* среди пациентов с ЭБ установлен у 28 (23,3±3,9 %) детей.

В ходе исследования среди пациентов с эрозивным процессом СО ДПК мы также редко определяли такие гены НР, связанные с ее цитотоксическими свойствами, как *babA*, *iceA1* и *iceA2*. Данные гены НР в группе пациентов с ЭБ были идентифицированы у 8 (6,7±2,3 %), 15 (12,5±3,0 %) и 5 (4,2±1,8 %) детей, соответственно.

При анализе структуры генома НР у детей с ХПГД отсутствие вирулентных штаммов установлено у 1/3 пациентов – 16 (32,0±6,6 %) случаев.

Ген бактерии *cagA* обнаружен только у 7 ($14,0 \pm 4,9$ %) детей данной группы, а ген *vacA* – у 29 ($58,0 \pm 7,0$ %). Наиболее часто регистрировали комбинацию аллелей *s2m2* бактериального гена *vacA* – 11 ($22,0 \pm 5,9$ %) пациентов, которая, согласно литературным данным, обладает наименьшей цитотоксичностью среди всех подтипов гена *vacA* и вызывает менее выраженную воспалительную реакцию СО.

В группе пациентов с ХПГД наиболее часто выявляли персистенцию НР, имеющую менее вирулентный аллельный вариант гена *iceA* – подтип *iceA2* (8 ($16,0 \pm 5,2$ %) случаев). Инфицирование штаммами НР, имеющими в своем геноме ген *iceA1*, идентифицировано у 3 ($6,0 \pm 3,6$ %), а ген *babA* – лишь у 2 ($4,0 \pm 2,8$ %) пациентов.

Для выявления факторов риска и оценки степени влияния персистенции штаммов НР с определенным генотипом на риск развития деструктивного процесса СО ДПК у детей старшего школьного возраста нами были использованы методы построения многофакторных моделей логистической регрессии.

Анализ проводился на результатах наблюдения 230 больных, у 180 из которых диагностированы воспалительно-деструктивный процесс СО желудка и ДПК, у 50 – ХПГД. В качестве факторных признаков анализировались 8 показателей: гены бактерии *cagA*, *babA*, *iceA1*, *iceA2*, *vacAs1m1*, *vacAs1s2/m1m2*, *vacAs2m2*, *vacAs2m1*.

В качестве выходной переменной прогнозировалось значение переменной Y : $Y=0$ – наличие ХПГД, $Y=1$ – наличие эрозивно-язвенного дефекта ДПК (тяжелое течение заболевания).

Для выявления факторов, связанных с риском формирования воспалительно-деструктивного процесса СО ДПК, был использован метод пошагового включения/исключения признаков ($p=0,3$ и $p=0,5$, соответственно).

В результате проведения анализа отобрано 4 факторных признака: гены *cagA*, *iceA2*, *vacAs1m1*, *vacAs2m2*. На выделенном наборе признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($p < 0,001$ по критерию хи-квадрат).

На рисунке 3.1 представлена ROC-кривая данной модели. Площадь под ROC-кривой равна $0,85 \pm 0,03$, статистически значимо ($p < 0,001$) выше 0,5, что является свидетельством наличия связи риска развития эрозивно-язвенного процесса ДПК с наличием генов у HP *cagA*, *iceA2*, *vacAs1m1*, *vacAs2m2*.

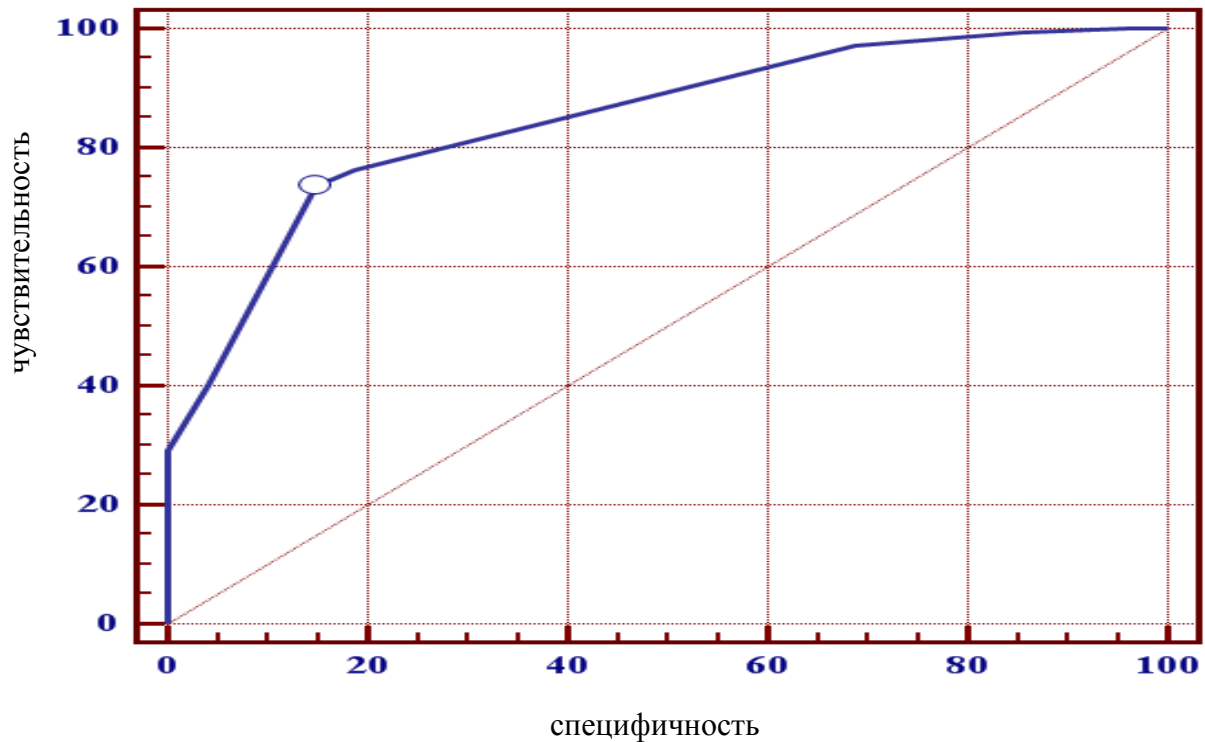


Рисунок 3.1 ROC-кривая модели прогнозирования риска развития эрозивно-язвенного процесса ДПК

После выбора оптимального порога принятия/отвержения, чувствительность модели составила 73,6 % (95 % ДИ 66,6 % – 79,9 %), специфичность – 85,4 % (95 % ДИ 72,2 % – 93,9 %).

В таблице 3.2 представлены значения коэффициентов модели и результаты их анализа.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при наличии гена *cagA* в структуре генома бактерии риск развития деструктивного процесса СО ДПК статистически значимо ($p < 0,001$) возрастает, ОШ=8,1 (95 % ДИ 3,3-20,1). Кроме того, риск формирования ЭБ и ЯБ ДПК

статистически значимо ($p=0,001$) возрастает при наличии гена *vacAs1m1*, ОШ=11,7 (95 % ДИ 2,6-53,3). Установлено, что при наличии гена *HP iceA2* риск формирования деструктивного процесса СО ДПК статистически значимо ($p=0,021$) снижается, ОШ = 0,21 (95% ДИ 0,05-0,79). Также определено, что наличие гена *vacAs2m2* статистически значимо ($p=0,032$) снижает риск развития эрозивно-язвенного процесса ДПК, ОШ = 0,27 (95% ДИ 0,08-0,89).

Таблица 3.2

Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования риска развития эрозивно-язвенного процесса ДПК

Факторный признак (ген HP)	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
<i>cagA</i>	$2,1 \pm 0,5$	$<0,001^*$	8,1 (3,3-20,1)
<i>iceA2</i>	$-1,6 \pm 0,7$	0,021*	0,21 (0,05-0,79)
<i>vacAs1m1</i>	$2,5 \pm 0,8$	0,001*	11,7 (2,6-53,3)
<i>vacAs2m2</i>	$-1,3 \pm 0,6$	0,032*	0,27 (0,08-0,89)

Примечания: * – отличие от 0 является статистически значимым, $p < 0,05$.

Таким образом, после анализа данных, полученных при проведении генотипирования HP у детей с ХГДП, и результатов математического моделирования, можно сделать вывод, что у пациентов старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасса, развитие воспалительно-деструктивного процесса СО желудка и ДПК ассоциировано с длительной персистенцией определенных штаммов HP.

Наиболее значимое влияние на развитие эрозивно-язвенного процесса ДПК оказывают штаммы HP, которые в структуре генома имеют цитотоксические гены

cagA и vacAs1m1. Так, у детей развитие эрозивных изменений СО ДПК, являющихся начальным этапом формирования ЯБ ДПК, связано с влиянием штаммов НР с комбинированным вирулентным генотипом cagA+vacAs1m1. Развитие язвенного дефекта ДПК происходит при персистенции нескольких штаммов НР у ребенка, которые имеют в структуре генотипа как высоко токсигенный аллель гена vacAs1m1, так и менее цитотоксический – vacAs2m2. Именно комбинация генов НР cagA+vacAs1s2/m1m2 приводит к еще большей активации воспаления, развитию язвенных дефектов и является характерной для детей с ЯБ ДПК. Наличие генов iceA и babA в структуре генома НР не характерно для детей старшего школьного возраста Донбасского региона, страдающих воспалительно-деструктивными заболеваниями ДПК.

3.2. Особенности морфологической картины слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей при эрозивно-язвенном процессе на фоне инфицирования цитотоксическими штаммами *Helicobacter pylori*

Согласно полученных нами данных, среди детей с ЯБ ДПК, ассоциированной с НР, язвенный дефект во всех случаях формировался на фоне хронического гастродуоденита. При проведении первичного эндоскопического исследования у всех пациентов с ХГДП в 100 % обнаружена картина поверхностного антрального хронического гастрита в сочетании с хроническим дуоденитом. В ДПК наиболее выраженные воспалительные изменения регистрировали в луковичном отделе.

Признаки воспаления нами были подтверждены морфологическим исследованием биоптатов СО у всех пациентов. Морфологическая картина у детей с ХГДП также указывала на выраженный воспалительный процесс СО

антрального отдела желудка и луковицы ДПК. При этом более выраженные признаки воспалительного процесса, как и следовало ожидать, нами были обнаружены среди пациентов с деструктивным изменением СО.

Морфологический анализ биоптатов показал, что количественно-качественный состав воспалительно-клеточного инфильтрата во многом был обусловлен персистенцией определенных штаммов НР. Проведенные исследования выявили значительные различия в выраженности воспалительного процесса, дистрофических, атрофических, дисрегенераторных и микроциркуляторных изменений между пациентами с деструктивным процессом СО ДПК, инфицированных цитотоксическими штаммами НР (Itox(+)) группа), имеющих генотип *cagA+vacAs1/m1(+s2/m2)*, и детьми с персистенцией менее вирулентных штаммов НР (Itox(-)) группа).

Для пациентов с эрозивно-язвенным процессом было характерным наличие активного воспаления СО желудка. При этом среди пациентов Itox(+) группы III степень активности воспаления выявлена у 43 ($41,0 \pm 4,8$ %) детей, которая характеризовалась выраженной инфильтрацией собственной пластинки и эпителия гранулоцитами в сочетании с формированием внутриэпителиальных абсцессов и разрушением эпителия. Умеренная степень активности воспаления установлена у 62 ($59,0 \pm 4,8$ %) пациентов данной группы.

В Itox(-) группе III и II степень активности воспаления СО желудка выявлена у 6 ($8,0 \pm 3,1$ %) и 69 ($92,0 \pm 3,1$ %) детей, соответственно. Умеренная степень активности воспалительного процесса СО антрального отдела желудка характеризовалась выраженной нейтрофильной инфильтрацией, которая охватывала помимо собственной пластинки, эпителий поверхностный и ямочный в сочетании с усиленным лейкопедезом и поступлением лейкоцитов в просвет органа.

Минимальной степени активности воспаления СО антрального отдела желудка среди пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК мы не обнаружили. Уровень значимости различия между группами сравнения по

степени активности воспаления СО антрального отдела желудка составил $p < 0,001$.

Среди детей обеих групп выявлен активный дуоденит, который морфологически характеризовался укорочением ворсинок, углублением крипт, обильной лимфоплазмочитарной и нейтрофильной инфильтрацией эпителия и собственной пластинки.

Установлено, что у всех пациентов с деструктивным процессом гастродуоденальной зоны обнаружена II или III степень колонизации НР антрального отдела желудка и луковицы ДПК. У детей Itox(+) группы максимальная III степень обсеменения НР СО антрального отдела желудка установлена у 89 ($84,8 \pm 3,5$ %) пациентов, а в Itox(-) группе – у 21 ($28,0 \pm 5,2$ %) ребенка. При этом для детей Itox(-) группы характерной была II степень микробной контаминации СО желудка – 54 ($72,0 \pm 5,2$ %) пациента. Среди детей Itox(+) группы II степень микробного обсеменения определена у 16 ($15,2 \pm 3,5$ %) пациентов. Уровень значимости различия между группами по степени микробного обсеменения СО антрального отдела желудка $p < 0,001$.

Максимальная степень микробного загрязнения СО антрального отдела желудка у большинства пациентов сочеталась с высокой степенью контаминации НР луковицы ДПК. Так, III и II степень колонизации СО луковицы ДПК установлена у 91 ($86,7 \pm 3,3$ %) и 14 ($13,3 \pm 3,3$ %) детей Itox(+) группы, соответственно. Для пациентов Itox(-) характерной была II степень микробного загрязнения СО ДПК – 50 ($66,7 \pm 5,4$ %) пациентов, III степень установлена у 25 ($33,3 \pm 5,4$ %) детей. Уровень значимости различия по степени микробного обсеменения СО луковицы ДПК между группами составил $p < 0,001$.

Гистологические признаки очаговой атрофии антрального отдела желудка выявлены только среди пациентов с деструктивными изменениями. При этом при проведении ФЭГДС визуально атрофический процесс диагностирован лишь у 2 ($3,3 \pm 2,3$ %) пациентов с ЯБ ДПК и характеризовался сглаженностью складок СО антрального отдела желудка.

Признаки атрофии СО желудка при морфологическом исследовании гастробиоптата были установлены у 28 ($15,6 \pm 2,7$ %) детей с эрозивно-язвенным процессом. При этом среди пациентов Itox(+) группы атрофия СО желудка выявлена у 22 ($21,0 \pm 4,0$ %), а среди пациентов Itox(-) группы – у 6 ($8,0 \pm 3,1$ %). Морфологическая картина характеризовалась истончением СО с частичной потерей желез, уменьшением количества специализированных glanduloцитов, обеспечивающих секреторную функцию желудка, что приводило к снижению секреции муцина. Атрофия СО луковицы ДПК была выявлена лишь среди пациентов Itox(+) группы – в 10 ($9,5 \pm 2,9$ %) случаях.

Общепризнано, что бактерия НР не способна заселять неизмененную СО ДПК, колонизация возможна только на участках метаплазированного по желудочному типу эпителия. Однако наши исследования показали, что колонизация ДПК наблюдалась у всех детей с деструктивным изменением СО желудка и ДПК, в то время как желудочная метаплазия была установлена лишь у 38 ($21,1 \pm 3,0$ %) пациентов. Из них у 30 ($78,9 \pm 6,6$ %) – выявлен токсигенный генотип НР.

Имеющиеся морфологические признаки дуоденита заставляют сомневаться в том, что колонизация ДПК возможна лишь после преобразований эпителия по желудочному типу. Согласно полученным результатам, бактерия НР может заселять луковицу ДПК при ее закислении и способна колонизировать не только желудочный, но и кишечный эпителий. Видимо, желудочная метаплазия является не причиной колонизации НР, а скорее ее следствием и прогрессирует по мере нарастания длительности заболевания, активности воспалительного процесса на фоне персистенции токсигенных штаммов НР.

У всех пациентов с эрозивно-язвенным дефектом ДПК на фоне обострения воспалительного процесса, ассоциированного с НР, во время гистоморфологического исследования выявлены микроциркуляторные нарушения в виде эктазии просвета капилляров и венул, сладжирования в них форменных элементов, пареза капилляров с формированием экстравазатов, диапедезных кровоизлияний и отеком. Более выраженные микроциркуляторные нарушения

установлены при массивном обсеменении цитотоксическими штаммами микроорганизма СО желудка и ДПК.

Таким образом, особенностями развития деструктивного процесса СО ДПК, ассоциированного с НР, у детей старшего школьного возраста является наличие активного воспаления, преимущественно нейтрофильного характера инфильтрата с наибольшей выраженностью воспалительного процесса в антральном отделе желудка и луковице ДПК. Большое количество нейтрофилов, инфильтрирующих собственную пластинку СО желудка и ДПК, можно рассматривать как грозный предвестник формирования эрозивно-язвенного дефекта. Для наиболее тяжелых эндоскопических (эрозивно-язвенных) и выраженных гистологических изменений с высокой степенью активности воспалительного процесса и выраженной микробной контаминацией СО характерна персистенция НР с токсигенным генотипом *cagA+vacAs1m1(+s2m2)*, что свидетельствует о специфичности данного генотипа НР в развитии деструктивного процесса СО желудка и ДПК среди пациентов старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе, т.е. чем выше колонизация цитотоксическими штаммами НР, тем больше экспрессия факторов патогенности возбудителя и выраженность ответной реакции в виде клеточного и сосудистого компонентов воспалительной реакции. Персистенция токсигенных штаммов НР среди пациентов старшего школьного возраста также повышает риск манифестации атрофических процессов СО желудка и формирования желудочной метаплазии СО ДПК, что является показателем прогрессирования воспаления и может быть одной из причин рецидивов язвообразования и хронизации воспалительного процесса.

3.3. Оценка ферментообразующей функции желудка у детей с хронической гастродуоденальной патологией

Изучение уровней ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови среди пациентов групп сравнения показало определенные изменения в их концентрации в зависимости от тяжести воспаления СО желудка и ДПК, а также инфицирования токсигенными штаммами НР. Результаты проведенного исследования пепсиногенообразующей функции желудка у детей с ХГДП представлены в таблице 3.3.

Таблица 3.3

Уровни средних значений ПГ у детей с ХГДП

Показатель	$\bar{X} \pm m$, мкг/л					Уровень значимости различия, р
	Группа I (n=50)	Группа II (n=50)	Группа III (n=60)	Группа IV (n=120)	Группа контроля (n=30)	
ПГ1	87,7 $\pm 4,9^{3,4}$	101,3 $\pm 5,3^3$	134,2 $\pm 8,7^{1,2,5}$	111,6 $\pm 5,4^{1,5}$	74,0 $\pm 3,0^{3,4}$	<0,001
ПГ2	14,7 $\pm 1,0^{3,4}$	17,0 $\pm 0,9^3$	24,5 $\pm 1,8^{1,2,5}$	20,9 $\pm 1,1^{1,5}$	11,4 $\pm 0,8^{3,4}$	<0,001

Примечание: ¹ –отличие от группы I статистически значимо, $p < 0,05$;
² –отличие от группы II статистически значимо, $p < 0,05$;
³ – отличие от группы III статистически значимо, $p < 0,05$;
⁴ –отличие от группы IV статистически значимо, $p < 0,05$;
⁵ – отличие от группы контроля статистически значимо, $p < 0,05$;

Установлено, что концентрация ПГ в сыворотке крови у пациентов с деструктивным процессом СО была статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей группы контроля, среди которых нами не было выявлено повышения уровней ПГ.

Увеличение концентрации ПГ1 в сыворотке крови у детей с ЯБ ДПК установлено у 41 (68,3±6,0 %) ребенка (рисунок 3.2), а среднее значение данного показателя в группе составило 134,2±8,7 мкг/л, что было статистически значимо выше ($p<0,05$) относительно I и II групп сравнения. Повышение значений ПГ2 выявлено у 42 (70,0±5,9 %) пациентов данной группы (рисунок 3.3), а среднее значение показателя составило 24,5±1,8 мкг/л, что было также статистически значимо выше ($p<0,05$) относительно детей с ХПГД (I и II группы сравнения).

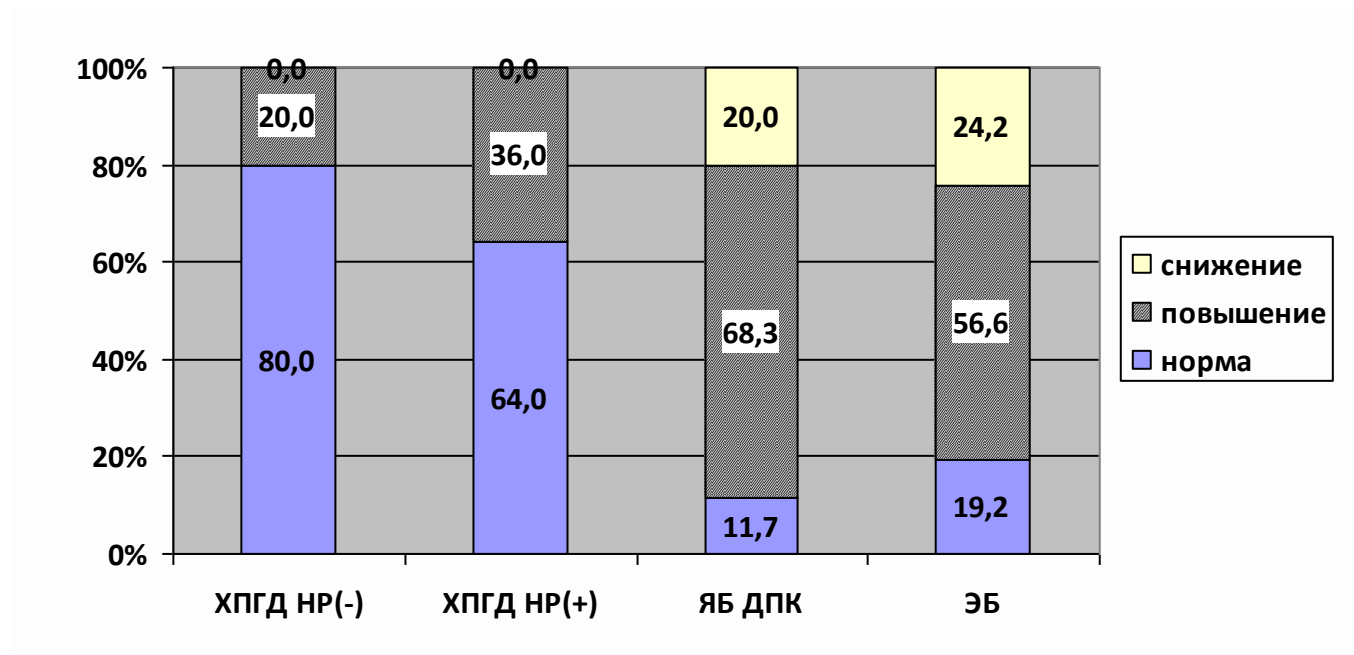


Рисунок 3.2 Уровень ПГ1 в сыворотке крови у пациентов с различной ХГДП

Среди пациентов с ЭБ повышение концентрации ПГ1 установлено у 68 (56,7±4,5 %) детей, а ПГ2 – у 69 (57,5±4,5 %) (рисунок 3.2; 3.3). Средние значения уровня ПГ1 в данной группе составило 111,6±5,4 мкг/л, а ПГ2 – 20,9±1,1 мкг/л, что было статистически значимо ($p<0,05$) выше относительно детей с ХПГД НР (-). Как видно из таблицы 3.3, уровень значимости различия по показателям средних значений концентрации ПГ1 и ПГ2 между группами сравнения составил $p<0,001$.

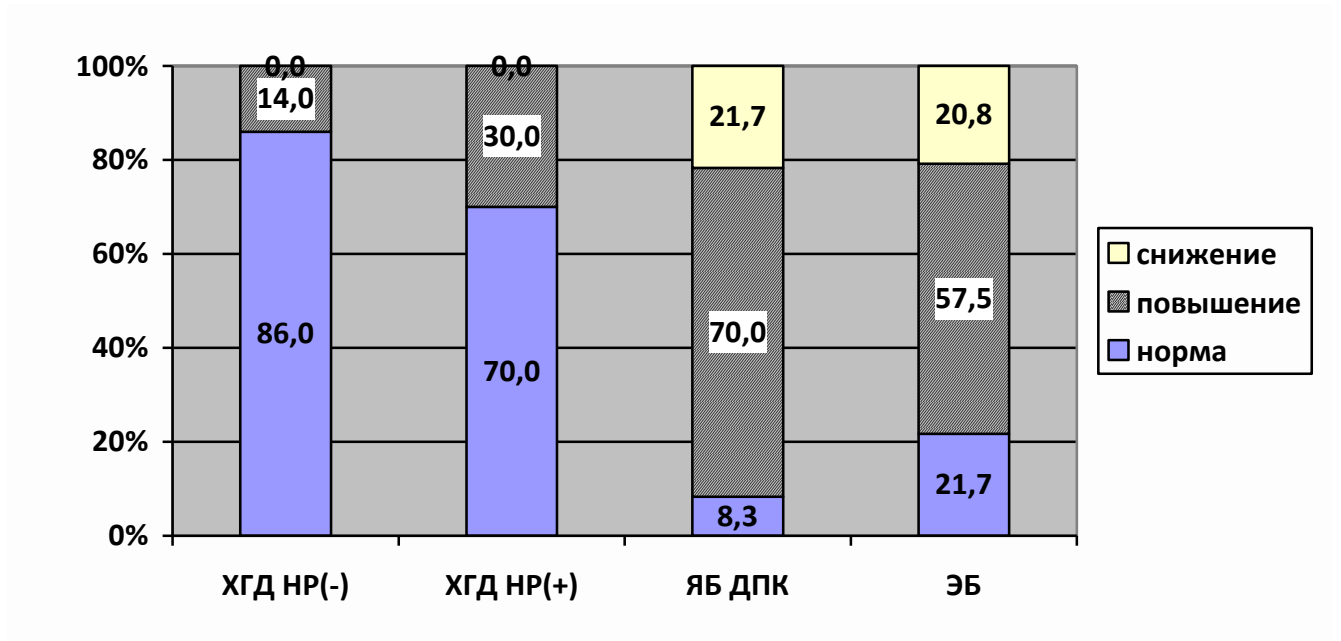


Рисунок 3.3 Уровень ПГ2 в сыворотке крови у пациентов с различной ХГДП

Снижение концентрации ПГ в нашем исследовании определялось лишь у детей с деструктивным изменением ДПК. Низкая концентрация ПГ1 выявлена у 12 ($20,0 \pm 5,2$ %) пациентов с ЯБ ДПК и у 29 ($24,2 \pm 3,9$ %) пациентов с ЭБ. Снижение концентрации ПГ2 отмечено у 13 ($21,7 \pm 5,3$ %) и 25 ($20,8 \pm 3,7$ %) пациентов, соответственно.

При проведении оценки влияния инфицирования токсигенными штаммами НР на пепсиногенообразующую функцию желудка у детей с деструктивным процессом СО ДПК установлено, что персистенция цитотоксических штаммов НР вызывает более выраженное повышение концентрации ПГ в сыворотке крови у пациентов.

Так, среди пациентов Itox(+) группы среднее значение уровня ПГ1 в сыворотке крови составило $125,1 \pm 6,6$ мкг/л, а в группе Itox(-) – $115,0 \pm 6,4$ мкг/л. Среднее значение уровня фермента ПГ2 в сыворотке крови среди пациентов Itox(+) группы составило $23,9 \pm 1,4$ мкг/л, а в группе Itox(-) – $19,6 \pm 1,2$ мкг/л. Уровень значимости различия по показателям средних значений концентрации ПГ2 между обследованными группами составил $p=0,003$.

Таким образом, у детей старшего школьного возраста с ХГДП, проживающих в Донбассе, повышение концентрации ПГ в сыворотке крови отражает выраженную ферментативную агрессию на СО желудка и ДПК, создавая условия для язвообразования. Провоцирующим фактором в развитии и поддержании гиперпепсиногенемии является инфицирование бактерией НР. Персистенция токсигенных штаммов данного микроорганизма, имеющих генотип *cagA+vacAs1m1(+s2m2)*, приводит к более выраженной активации секреции ПГ1 и ПГ2 и усилению агрессивных свойств желудочного сока, участвуя в формировании деструктивных процессов СО желудка и ДПК.

Исходя из вышеуказанного, следует, что определение уровней ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови с использованием неинвазивных методов диагностики инфекции НР может эффективно применяться в качестве оценки тяжести течения и прогнозирования динамики воспалительного процесса СО желудка и ДПК среди пациентов детского возраста.

3.4. Состояние микробиоты кишечника у детей на фоне хронической гастродуоденальной патологией

При диагностике СИБР тонкой кишки среди пациентов обследованных групп нами было установлено, что ХГДП у большинства детей сочеталась с развитием избыточной микробной контаминации тонкой кишки фекальной микрофлорой (рисунок 3.4).

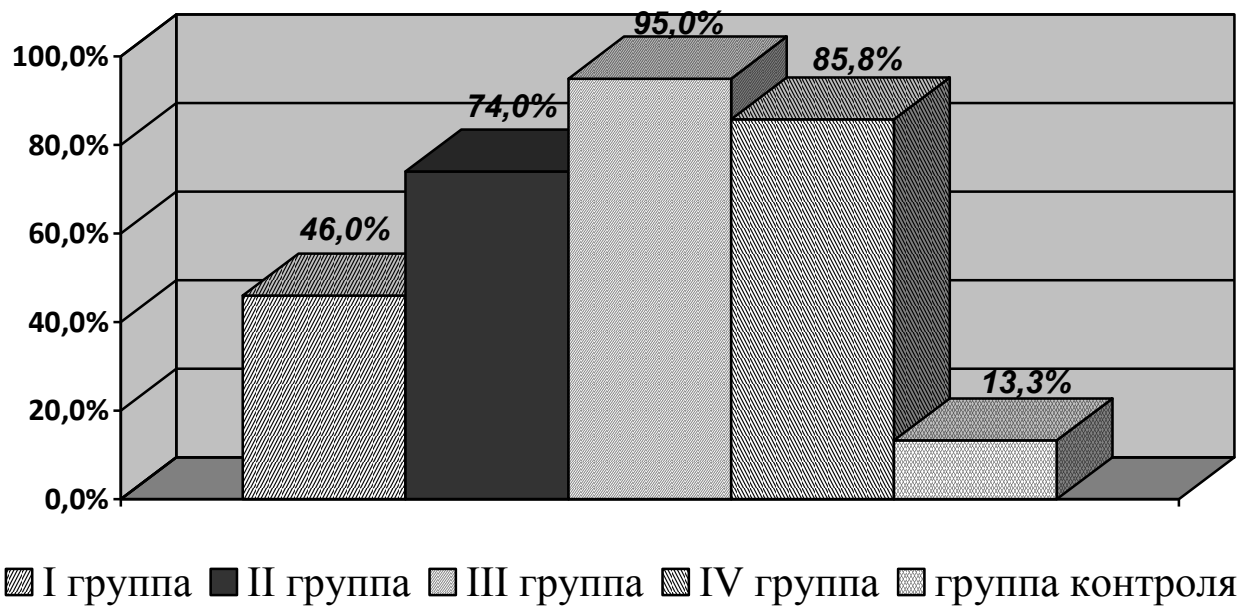


Рисунок 3.4 Частота СИБР тонкой кишки среди обследованных групп

При этом СИБР тонкой кишки у пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, был выявлен статистически значимо чаще ($p < 0,05$) относительно группы здоровых детей. Так, избыточная микробная контаминация тонкой кишки фекальной микрофлорой при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой была диагностирована у 57 ($95,0 \pm 2,8$ %) пациентов с ЯБ ДПК, при ЭБ – у 103 ($85,8 \pm 3,2$ %), а при ХПГД НР (+) – у 37 ($74,0 \pm 6,2$ %) детей. Среди пациентов, страдающих ХПГД НР(–), усиленный бактериальный рост в тонкой кишке выявлен в 23 ($46,0 \pm 7,0$ %) случаях, что статистически значимо не отличалось от группы контроля ($p > 0,05$). В контрольной группе СИБР был диагностирован у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) детей, однако каких-либо жалоб они не предъявляли.

Проведенный нами анализ результатов микробиологического исследования кала среди обследованных групп пациентов установил наличие нарушений состава нормального соотношения кишечной микробиоты толстой кишки у большинства детей с ХГДП (таблица 3.4).

Таблица 3.4

**Данные результатов микробиологического исследования кала у
обследованных пациентов**

Показатель	I группа, абс. (%±m%)	II группа, абс. (%±m%)	III группа, абс. (%±m%)	IV группа, абс. (%±m%)	Группа контроля, абс. (%±m%)	Уровень значимости различия, p
Бифидо- бактерии <10*8	10 (20,0±5,7)	30 (60,0±6,9)*	48 (80,0±5,2)*	92 (76,7±3,9)*	6 (20,0±7,3)	<0,001
Лакто- бактерии < 10*6	15 (30,0±6,5)	32 (64,0±6,8)*	52 (86,7±4,4)*	96 (80,0±3,7)*	7 (23,3±7,7)	<0,001
Общее количество кишечной палочки <10*6	12 (24,0±6,0)	27 (54,0±7,0)*	32 (53,3±6,4)*	67 (55,8±4,5)*	2 (6,7±4,6)	<0,001
Кишечная палочка со сниженной ферментатив- ной активностью > 10%	4 (8,0±3,8)	11 (22,0±5,9)	15 (25,0±5,6)	26 (21,7±3,8)	1 (3,3±3,3)	0,03
Гемо- лизирующая кишечная палочка >0	5 (10,0±4,2)	6 (12,0±4,6)	14 (23,3±5,5)*	26 (21,7±3,8)*	0 (0)	0,004
УПФ >10*4	11 (22,0±5,9)	15 (30,0±6,5) *	35 (58,3±6,4) *	66 (55,0±4,5)*	0 (0)	<0,001
Стафилококк >10*4	1 (2,0±2,0)	4 (8,0±3,8)	8 (13,3±4,4)	13 (10,8±2,8)	0 (0)	0,05
Кандида >10*3	5 (10,0±4,2)	7 (14,0±4,9)*	15 (25,0±5,6)*	38 (31,7±4,2)*	0 (0)	<0,001
Энтерококк >10*6	1 (2,0±2,0)	4 (8,0±3,8)	8 (13,3±4,4)	11 (9,2±2,6)	0 (0)	0,1

Примечание: * – отличие от группы контроля статистически значимым (p<0,05);

Нами было установлено, что у детей, проживающих в Донбассе, эрозивно-язвенные изменения СО ДПК протекают на фоне глубоких нарушений состава микробиоты толстой кишки.

Так, нормальный состав микробиоценоза толстой кишки нами был выявлен лишь у 2 ($3,3 \pm 2,3$ %) детей с ЯБ ДПК и у 10 ($8,3 \pm 2,5$ %) пациентов с ЭБ. При ХПГД нормальное соотношение толстокишечной флоры установлено у 10 ($20,0 \pm 5,7$ %) детей с персистенцией НР и у 21 ($42,0 \pm 7,0$ %) пациентов, не инфицированных данным микроорганизмом. Дисбиоз толстой кишки выявляли статистически значимо чаще ($p < 0,05$) среди пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, относительно детей группы контроля. Нормальный состав микробиоты толстой кишки установлен у 23 ($76,7 \pm 7,7$ %) детей контрольной группы.

Согласно данным, представленным в таблице 3.4, можно утверждать, что для детей с ХГДП было характерным снижение концентрации облигатных бактерий на фоне роста УПФ.

Так, дефицит лакто-, бифидобактерий и кишечной палочки нами был зарегистрирован статистически значимо чаще ($p < 0,05$) среди пациентов, инфицированных НР, относительно группы контроля (таблица 3.4). Наиболее часто наблюдали снижение концентрации лактобацилл, которое обнаружено при ЯБ ДПК у 52 ($86,7 \pm 4,4$ %) детей, при ЭБ – у 96 ($80,0 \pm 3,7$ %), при ХПГД НР (+) – у 32 ($64,0 \pm 6,8$ %) пациентов.

На фоне снижения общего количества кишечной палочки в толстой кишке у обследованных пациентов отмечен рост кишечной палочки со слабовыраженными ферментативными свойствами и гемолизирующей кишечной палочки. Усиленный рост УПФ (клебсиелла, протей, энтеробактер и другие) при эрозивно-язвенном поражении ДПК определяли более чем у половины пациентов – 35 ($58,3 \pm 6,4$ %) детей с ЯБ ДПК и 66 ($55,0 \pm 4,5$ %) – с ЭБ, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) относительно группы контроля.

Кроме того, у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, статистически значимо чаще ($p < 0,05$) относительно детей группы контроля выявляли повышенный рост грибов рода *Candida*.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что ХГДП у детей старшего школьного возраста, проживающих в Донбасском регионе в условиях постоянного воздействия негативных экологических факторов, протекает на фоне выраженных изменений в количественном и качественном составе кишечной микробиоты как тонкой, так и толстой кишки. При этом отмечена избыточная микробная контаминация дистальных отделов тонкой кишки фекальной микрофлорой с развитием СИБР. Более выраженные изменения в составе кишечной микрофлоры со снижением концентрации облигатных микроорганизмов (лакто- бифидобактерий, кишечной палочки) толстой кишки и повышенной микробной контаминацией тонкой кишки характерны для детей с персистенцией инфекции НР и развитием эрозивно-язвенного процесса желудка и ДПК.

3.5. Показатели вегетативной нервной системы у детей с хронической гастродуоденальной патологией

При исследовании показателей состояния ВНС у детей старшего школьного возраста с ХГДП, проживающих на территории Донбасса, обнаружено, что характерные для СВД функциональные показатели регистрировались у всех обследованных пациентов в период обострения заболевания.

Показатели ИВТ имели значительные отличия между группами сравнения (уровень значимости различия составил $p < 0,001$) (таблица 3.5).

Нами было установлено, что у детей на фоне инфицирования НР и прогрессирования воспаления – развития эрозивно-язвенного процесса наблюдалось увеличение удельного веса пациентов с симпатикотоническим типом ИВТ: у 76 ($63,3 \pm 4,4$ %) детей с ЭБ и у 44 ($73,3 \pm 5,7$ %) с ЯБ ДПК. В группах

пациентов с ХПГД НР (+) и НР (–) превалировал парасимпатикотонический тип ИВТ – у 30 (60,0±6,9 %) и 34 (68,0±6,6 %) пациентов, соответственно. Среди здоровых детей наиболее часто регистрировали эйтонический вариант ИВТ – 13 (43,3±9,0 %) случаев.

Таблица 3.5

Характеристика ИВТ у детей с различной ХГДП

Тип ИВТ	Дети с ХПГД НР (–), абс. (%±m%)	Дети с ХПГД НР (+), абс. (%±m%)	Дети с ЯБ ДПК, абс. (%±m%)	Дети с ЭБ, абс. (%±m%)	Группа контроля, абс. (%±m%)	Уровень зна- чимости раз- личия, р
Пара- симпатико- тония	34 (68,0±6,6)	30 (60,0±6,9)	16 (26,7±5,7)	44 (36,7±4,4)	12 (40,0±8,9)	<0,001
Симпатико- тония	13 (26,0±6,2)	19 (38,0±6,9)	44 (73,3±5,7)	76 (63,3±4,4)	5 (16,7±6,8)	
Эйтония	3 (6,0±3,4)	1 (2,0±2,0)	0 (0)	0 (0)	13 (43,3±9,0)	

Таким образом, у детей с ХГДП имеют место разнонаправленные изменения в состоянии ИВТ. Установлено снижение удельного веса эйтонии на фоне прогрессирования воспалительного процесса СО желудка и ДПК за счет перераспределения в сторону гиперергических влияний симпатического звена, что свидетельствует о неадекватности стресс-реакции, нарушении соотношения активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем с развитием дистресса и повреждающих эффектов общего адаптационного синдрома, что может приводить к серьезным нарушениям функций всего организма в целом.

При использовании метода кардиоинтервалографии с проведением ортостатической пробы нами была изучена характеристика ВР у детей с ХГДП.

Установлено, что большинство пациентов имели патологическую (гиперсимпатикотоническую, асимпатикотоническую) ВР, что свидетельствует о неадекватности вегетативных реакций организма пациента на переход из одного состояния в другое, снижении либо истощении его адаптационных возможностей (таблица 3.6).

Таблица 3.6

Характеристика ВР у детей с различной ХГДП

Вид ВР	Дети с ХПГД НР(–), абс. (%±m%)	Дети с ХПГД НР(+), абс. (%±m%)	Дети с ЯБ ДПК, абс. (%±m%)	Дети с ЭБ, абс. (%±m%)	Группа контроля, абс. (%±m%)	Уровень значимости различия, р
Нормальная	22 (44,0±7,0)	16 (32,0±6,6)	4 (6,7±3,2)	13 (10,8±2,8)	21 (70,0±8,4)	<0,001
Гипер- симпатико- тоническая	20 (40,0±6,9)	21 (42,0±7,0)	30 (50,0±6,5)	65 (54,2±4,5)	5 (16,7±6,8)	
Асимпатико- тоническая	8 (16,0±5,2)	13 (26,0±6,3)	26 (43,3±6,4)	42 (35,0±4,4)	4 (13,3±6,2)	

Наиболее часто гиперсимпатикотоническая ВР регистрировалась среди пациентов, страдающих ЯБ ДПК и ЭБ – 30 (50,0±6,5 %) и 65 (54,2±4,5 %), соответственно. Асимпатикотоническая ВР также наиболее часто встречалась у детей с эрозивно-язвенным процессом СО ДПК – у 26 (43,3±6,4 %) детей с ЯБ ДПК и у 42 (35,0±4,4 %) с ЭБ. Уровень значимости различия между группами сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$.

Таким образом, при прогрессировании воспаления СО желудка и ДПК на фоне роста гиперергической направленности ИВТ происходит увеличение удельного веса гиперсимпатикотонического типа ВР, что на фоне продолжающегося влияния мощных патологических факторов приводит к истощению компенсаторных механизмов с развитием асимпатикотонической ВР,

что в дальнейшем может привести к срыву адаптации и формированию серьезных соматических расстройств со снижением КЖ и психосоциальной адаптации в целом.

Способность ВНС обследованных пациентов в долговременной поддержке ВР на определенном уровне оценивали по характеристике ВОД организма ребенка. Уровень значимости различия по данному показателю между группами сравнения – $p < 0,001$. Распространенность различных типов ВОД у детей с ХГДП представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7

Характеристика ВОД у детей с различной ХГДП

Тип ВОД	Дети с ХГДП НР (-), абс. (%±m%)	Дети с ХГДП НР (+), абс. (%±m%)	Дети с ЯБ ДПК, абс. (%±m%)	Дети с ЭБ, абс. (%±m%)	Группа контроля, абс. (%±m%)	Уровен ь зна- чимост и разли- чия, р
Нормальный	20 (40,0±6,3)	13 (26,0±6,2)	3 (5,0±2,8)	6 (5,0±2,0)	20 (66,7±8,6)	<0,001
Гипер- симпатико- тонический	11 (22,0±5,9)	9 (18,0±5,4)	7 (11,7±4,1)	14 (11,7±2,9)	0 (0)	
Гипер- диастоличес- кий	0 (0)	1 (2,0±2,0)	2 (3,3±2,3)	5 (4,2±1,8)	0 (0)	
Асимпатико- тонический	10 (20,0±5,7)	11 (22,0±5,9)	25 (41,7±6,4)	57 (47,5±4,5)	0 (0)	
Симпатико- астеничес- кий	7 (14,0±4,9)	10 (20,0±5,7)	14 (23,3±5,5)	23 (19,2±3,6)	6 (20,0±7,3)	
Астено- симпатичес- кий	2 (4,0±2,8)	6 (12,0±4,6)	9 (15,0±4,6)	15 (12,5±3,0)	4 (13,3±6,2)	

Из анализа распространенности типов ВОД установлено, что для детей с ЭБ и ЯБ ДПК характерным было наличие асимпатикотонического варианта ВОД, который выявлен у 57 (47,7±4,5 %) и 25 (41,7±6,4 %) пациентов, соответственно. Данный тип ВОД относится к наиболее дезадаптационным вариантам, что

указывает на снижение адаптационных возможностей пациента, истощение симпатoadреналовой системы на фоне тяжелого деструктивного процесса СО. Среди групп пациентов с ХПГД превалировал нормальный тип ВОД, который регистрировался у 20 ($40,0 \pm 6,3$ %) детей, не инфицированных бактериями НР и у 13 ($26,0 \pm 6,2$ %) – инфицированных НР.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об отчетливых нарушениях вегетативной регуляции в период обострения ХГДП у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории крупного промышленного Донбасского региона. Данные изменения характеризуются значительной напряженностью компенсаторных возможностей организма. На фоне прогрессирования воспалительного процесса СО желудка и ДПК происходит постепенное истощение резервов симпатoadреналовой системы с активацией дезадаптационных процессов. Сохранение вегетативной дисрегуляции приводит к уменьшению резервных возможностей организма с повышенным риском возникновения срыва адаптации и прогрессированию патологического процесса. Отсутствие восстановления вегетативного гомеостаза в периоде ремиссии ХГДП может стать причиной нарушенной регуляции секреторной и моторной функций верхних отделов пищеварительного тракта, которые приводят к развитию дальнейшего обострения заболевания.

Использование методов коррекции СВД в реабилитации детей с ХГДП в период клинической ремиссии заболевания может значительно улучшить эффективность медикаментозных схем терапии, повысить комплаенс лечения и КЖ пациентов, а также снизить риск рецидивирования воспалительно-деструктивных заболеваний ДПК.

3.6. Оценка влияния хронической гастродуоденальной патологии на показатели качества жизни у детей

При изучении результатов опроса пациентов, проведенного при помощи опросника SF-36, было установлено, что КЖ ребенка с ХГДП в период обострения заболевания по большинству шкал зависит от тяжести воспалительного процесса СО желудка и ДПК (таблица 3.8).

При первичном поступлении в отделение у всех детей с ХГДП установлено сочетание болевого, диспептического и интоксикационного синдромов. Обострение воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне значительно снижало показатели повседневной жизнедеятельности пациентов. Выявлено, что значения по шкалам физического и психологического здоровья у пациентов с деструктивным процессом СО желудка и ДПК были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей группы контроля. Уровень значимости различия по всем шкалам КЖ среди обследованных групп составил $p < 0,001$.

Кроме того, установлены статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие значения по большинству показателей КЖ как физического, так и психологического компонентов здоровья у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК относительно детей с ХПГД.

Наличие и выраженность болевого синдрома у пациентов при обострении ХГДП находило отражение в снижении показателей по шкале интенсивности боли. При этом минимальные показатели по данной шкале, как и следовало ожидать, регистрировали у детей с ЯБ ДПК – $43,3 \pm 3,5$, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно всех других групп сравнения. Кроме того, у пациентов с деструктивным процессом СО ДПК минимальные значения выявлены по шкале общего состояния здоровья – $31,1 \pm 0,9$ при ЯБ ДПК и $31,3 \pm 0,8$ при ЭБ.

Таблица 3.8

Влияние различных форм ХГДП на КЖ согласно протоколу SF-36

Шкала	$\bar{X} \pm m$, баллы				
	Группа I, абс. (n=26)	Группа II, абс. (n=20)	Группа III, абс. (n=46)	Группа IV, абс. (n=75)	Группа контроля, абс. (n=25)
Физическое функционирование	82,3±1,5 ^{3,4}	82,0±1,7 ^{3,4}	75,0±1,0 ^{1,2,5}	75,0±0,7 ^{1,2,5}	89,2±1,1 ^{3,4}
Ролевое физическое функционирование	82,7±2,3 ^{3,4}	83,8±2,7 ^{3,4}	68,5±1,6 ^{1,2,5}	67,7±1,3 ^{1,2,5}	92,0±2,3 ^{3,4}
Интенсивность боли	73,4±4,4 ³	73,0±3,7 ³	43,3±3,5 ^{1,2,4,5}	63,3±3,1 ^{3,5}	91,6±0,9 ^{3,4}
Общее состояние здоровья	54,4±1,7 ^{3,4}	53,8±2,0 ^{3,4}	31,1±0,9 ^{1,2,5}	31,3±0,8 ^{1,2,5}	81,4±0,5 ^{3,4}
Жизненная активность	61,3±1,4 ^{3,4,5}	62,3±1,5 ^{3,4}	49,5±1,0 ^{1,2,5}	48,7±0,7 ^{1,2,5}	72,2±0,6 ^{1,3,4}
Социальное функционирование	74,3±1,8 ^{3,4}	76,5±2,0 ^{3,4}	59,8±1,3 ^{1,2,5}	60,9±1,0 ^{1,2,5}	81,8±1,3 ^{3,4}
Ролевое эмоциональное функционирование	81,0±3,3 ^{3,4}	81,9±3,8 ^{3,4}	59,1±2,6 ^{1,2,5}	61,7±2,0 ^{1,2,5}	92,1±2,9 ^{3,4}
Психическое здоровье	82,5±0,7 ^{3,4}	82,0±1,3 ^{3,4}	75,5±0,5 ^{1,2,5}	74,9±0,5 ^{1,2,5}	84,6±0,7 ^{3,4}

Примечание: ¹ – отличие от группы I статистически значимо (p<0,05);
² – отличие от группы II статистически значимо (p<0,05);
³ – отличие от группы III статистически значимо (p<0,05);
⁴ – отличие от группы IV статистически значимо (p<0,05);
⁵ – отличие от группы контроля статистически значимо (p<0,05).

На фоне прогрессирования воспалительного процесса установлено снижение уровня повседневной физической активности. Кроме того, ухудшался эмоциональный статус и возможность выполнения своих повседневных социальных обязанностей. Наиболее значимые различия между пациентами с деструктивным изменением СО ДПК и ХПГД установлены именно по шкалам ролевого физического и эмоционального функционирования.

При сравнении КЖ между пациентами с ХПГД НР (+) и ХПГД НР (–) выявлено, что непосредственно инфицирование НР при ХПГД значительно не влияло на КЖ пациентов – не установлено статистически значимых различий в полученных результатах между данными группами ни по одной шкале оценки КЖ ($p>0,05$).

Несмотря на локальность воспалительного процесса, отмечено выраженное снижение КЖ по шкалам общего здоровья и жизненной активности у всех детей с ХГДП. Показатели шкалы общего состояния здоровья имели наименьшие значения среди всех пациентов с ХГДП. При этом минимальные значения по данной шкале отмечены у детей с ЭБ и ЯБ ДПК – $31,3\pm0,8$ и $31,1\pm0,9$, соответственно.

Жизненная активность – показатель настроения, энергичности и жизненных сил был существенно снижен во всех группах детей с ХГДП. Данное явление можно объяснить важной ролью ДПК в пищеварительных процессах и участием ее в нейрорегуляции всего организма. Нарушение функции данного отдела пищеварительного тракта приводит к изменению нормального функционирования всего организма ребенка. Полученные результаты показывают системность нарушений на уровне макроорганизма при локальном поражении гастродуоденальной зоны. У пациентов с ХГДП выявлена четкая тенденция снижения психологических аспектов здоровья по таким показателям, как социальное функционирование и психологическое здоровье, что свидетельствует о значительном снижении социальной активности таких пациентов.

Таким образом, проведенное исследование установило, что обострение ХГДП оказывает значимое влияние на КЖ ребенка – как физического, так и

психологического аспектов его здоровья. Изучение КЖ можно считать чувствительным инструментом, характеризующим состояние пациента во всей его полноте и помогающим понять, как ребенок осознает и представляет свою болезнь, что имеет решающее значение для получения лучшего эффекта в лечении заболевания. Установлено, что у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК отмечаются более низкие показатели КЖ по всем шкалам. Самовосприятие здоровья детей с ХГДП не всегда соответствует клинико-эндоскопическим данным. Полученные результаты убедительно показывают, что на КЖ в большей степени влияют психоэмоциональные факторы, чем клинические проявления патологического процесса. Выявлено, что дети, страдающие ХГДП, с преувеличенным вниманием относятся к любым изменениям своего самочувствия, что можно рассматривать как проявление ипохондрических тенденций. Определение уровня КЖ и динамика его показателей на фоне лечения или прогрессирования воспалительного процесса имеют большое значение не только в оценке здоровья пациента, но и в улучшении комплаенса лечения.

РАЗДЕЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И НАПРЯЖЕННОСТИ АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Для более углубленной оценки влияния микробиологических нарушений кишечника, инфицирования токсигенными штаммами НР на состояние иммунной системы пациента и прогрессирование ХГДП нами были изучены сывороточные показатели СЭИ, системной эндотоксинемии, а также состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей с воспалительно-деструктивным процессом СО желудка и ДПК.

При проведении анализа полученных результатов установлено, что развитие воспалительно-деструктивного процесса СО ДПК приводит к снижению барьерной функции ЖКТ, создавая условия для повышенного всасывания ЛПС в системный кровоток, активации эндотоксиновой агрессии и развития СЭИ. Источниками поступления эндотоксина грамотрицательных бактерий в общий кровоток у больных с ХГДП могут быть как сапрофитная, УПФ кишечника, превышающая допустимую концентрацию и находящаяся в несвойственных для себя биотопах, так и непосредственно микроорганизмы из очага воспаления.

При исследовании спектра МСМ у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК выявлено увеличение концентрации токсической (МСМ₂₅₄) и ароматической (МСМ₂₈₀) фракций на фоне прогрессирования воспалительного процесса СО (таблица 4.1). Уровень значимости отличий между группами сравнения по данным показателям составил $p < 0,001$.

Таблица 4.1

Средние значения показателей МСМ у пациентов в зависимости от тяжести деструктивного процесса СО ДПК

Показатель	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$			Уровень значимости различия, p
	Дети с ЯБ ДПК НР (+), (n=20)	Дети с ЭБ НР (+), (n=40)	Группа контроля, (n=20)	
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	366,5±3,8 ^{1*}	334,5±3,0 ^{*,2}	237,8±2,6 ^{1,2}	<0,001
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	272,0±2,5 ^{1*}	237,3±2,3 ^{*,2}	171,0±2,5 ^{1,2}	<0,001

Примечание: * – отличие от группы контроля статистически значимо (p<0,05);
¹ – отличие от группы детей с ЭБ статистически значимо (p<0,05);
² – отличие от группы детей с ЯБ ДПК статистически значимо (p<0,05).

При проведении анализа концентрации МСМ у детей с эрозивно-язвенными процессами в СО желудка и ДПК нами было установлено, что наиболее высокие значения МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ в сыворотке крови определялись среди пациентов с ЯБ ДПК (366,5±3,8 усл. ед. и 272,0±2,5 усл. ед., соответственно), которые статистически значимо (p<0,05) превышали соответствующие показатели у детей группы контроля (237,8±2,6 усл. ед. и 171,0±2,5 усл. ед., соответственно) и пациентов с эрозиями ДПК. При ЭБ у детей средние значения уровня концентрации МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ в сыворотке крови (334,5±3,8 усл. ед. и 237,3±2,3 усл.ед., соответственно) также был статистически значимо (p<0,05) выше относительно детей группы контроля.

Установлено влияние персистенции токсигенных штаммов НР, имеющих генотип *cagA+vacAs1m1(+s2m2)*, у детей с деструктивным процессом СО ДПК на накопление в сыворотке крови МСМ различных фракций (таблица 4.2).

Таблица 4.2

Средние значения показателей МСМ у пациентов с воспалительно-деструктивным процессом ДПК при инфицировании разными штаммами НР

Показатель	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$			Уровень значимости различия, p
	Группа Itox(+), (n=32)	Группа IItox(-), (n=28)	Группа контроля, (n=20)	
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	362,8±2,8* ²	325,0±2,2* ¹	237,8±2,6 ^{1,2}	<0,001
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	262,2±2,9* ²	233,6±3,0* ¹	171,0±2,5 ^{1,2}	<0,001

Примечание: * – отличие от группы контроля статистически значимо (p<0,05);
 1 – отличие от группы детей Itox(+) статистически значимо (p<0,05);
 2 – отличие от группы детей IItox(-) статистически значимо (p<0,05).

Как можно видеть в таблице 4.2, средние значения показателей МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ в сыворотке крови у детей Itox(+) группы составили 362,8±2,8 усл. ед. и 262,2±2,9 усл. ед., соответственно, что были статистически значимо выше (p<0,05) относительно пациентов IItox(-) группы (325,0±2,2 усл. ед. и 233,6±3,0 усл. ед., соответственно) и детей группы контроля. Уровень значимости отличий между группами сравнения по данным показателям составил p<0,001.

В дальнейшем нами было проведено изучение характера системной эндотоксинемии и показателей антиэндотоксинового иммунитета у детей с воспалительно-деструктивным процессом СО желудка и ДПК, ассоциированным с инфекцией НР.

При изучении концентрации ЛПС в сыворотке крови у обследованных пациентов установлено, что значение данного показателя зависело от тяжести деструктивного процесса СО ДПК (таблица 4.3).

Таблица 4.3

**Средние значения показателей системной эндотоксинемии и
антиэндотоксинового иммунитета у пациентов в зависимости от тяжести
деструктивного процесса СО ДПК**

Показатель	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$			Уровень значимости различия, p
	Дети с ЯБ ДПК НР(+), (n=20)	Дети с ЭБ НР(+), (n=40)	Группа контроля, (n=20)	
ЛПС, ЕУ/мл	2,1±0,1*	1,9±0,1*	0,52±0,04 ^{1,2}	<0,001
LBP, нг/мл	30,6±2,4* ¹	23,0±1,1* ²	6,7±0,7 ^{1,2}	<0,001
IgA EndoCab МУ/мл	79,0±7,3*	78,9±4,2*	104,8±6,7 ^{1,2}	0,004
IgG EndoCab МУ/мл	74,9±7,0*	84,2±3,4*	107,2±5,3 ^{1,2}	<0,001
IgM EndoCab МУ/мл	77,7±5,3*	84,6±2,8*	110,2±4,3 ^{1,2}	<0,001

Примечание: * – отличие от группы контроля статистически значимо (p<0,05);
1 – отличие от группы детей с ЭБ статистически значимо (p<0,05);
2 – отличие от группы детей с ЯБ ДПК статистически значимо (p<0,05).

Как можно видеть в таблице 4.3, средние значения уровня ЛПС в сыворотке крови в обеих группах детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК статистически значимо (p<0,05) превышали соответствующий показатель группы контроля (0,52±0,04 ЕУ/мл). Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил p<0,001.

Наиболее высокая концентрация ЛПС в сыворотке крови отмечена в группе детей с ЯБ ДПК – 2,1±0,1 ЕУ/мл. Среди пациентов с ЭБ данный показатель составил 1,9±0,1 ЕУ/мл. У всех детей группы контроля установлена эндотоксинемия в пределах физиологической нормы, которая не превышала 1,0

ЕУ/мл. Физиологическая эндотоксинемия обнаружена лишь у 2 ($10,0 \pm 6,7$ %) пациентов с ЯБ ДПК и у 5 ($12,5 \pm 5,2$ %) детей с ЭБ.

Выявлено, что концентрация LBP в сыворотке крови среди пациентов с ХГДП также зависела от тяжести воспаления СО ДПК. Так, уровень LBP у большинства здоровых детей не превышал допустимую физиологическую концентрацию – 10 нг/мл. Среднее значение данного показателя в обеих группах детей с деструктивным процессом СО ДПК было статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно контрольной группы – $6,7 \pm 0,7$ нг/мл. При этом у детей с ЯБ ДПК среднее значение уровня LBP в сыворотке крови было статистически значимо ($p < 0,05$) выше – $30,6 \pm 2,4$ нг/мл, относительно пациентов с ЭБ ($23,0 \pm 1,1$ нг/мл). Уровень значимости различия по данному показателю между группами сравнения составил $p < 0,001$.

Проведенный нами анализ концентрации сывороточных антиэндотоксиновых антител у обследованных детей продемонстрировал угнетение гуморального звена иммунного ответа организма пациентов на фоне микробиологического дисбаланса и активации эндотоксиновой агрессии. Показатели средних значений анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG у детей с деструктивным процессом СО ДПК были значительно снижены и статистически значимо ($p < 0,05$) отличались относительно соответствующих показателей группы здоровых детей.

Различие средних значений концентрации анти-ЛПС-IgA между группами сравнения было статистически значимым ($p = 0,004$). Так, среди детей с ЯБ ДПК уровень анти-LPS-IgA составил – $79,0 \pm 7,3$ ЕУ/мл, а при ЭБ – $78,9 \pm 4,2$ ЕУ/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы контроля – $104,8 \pm 6,7$ ЕУ/мл.

Уровень анти-ЛПС-IgG также зависел от степени деструктивного процесса СО ДПК. Уровень значимости различий среди групп сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$. При ЯБ ДПК концентрация анти-ЛПС-IgG у пациентов составила $74,9 \pm 7,0$ ЕУ/мл, а при ЭБ – $84,2 \pm 3,4$ ЕУ/мл, что

статистически значимо ($p<0,05$) было меньше данного показателя у здоровых детей ($107,2\pm5,3$ EU/мл).

При деструктивном процессе СО ДПК установлено снижение концентрации анти-ЛПС-IgM в сыворотке крови. Среднее значение данного показателя у детей с ЯБ ДПК составило $77,7\pm5,3$ EU/мл, при ЭБ – $84,6\pm2,8$ EU/мл, что было статистически значимо ($p<0,05$) ниже относительно группы контроля – $110,2\pm4,3$ EU/мл. Уровень значимости различий между группами сравнения составил $p<0,001$.

При изучении влияния персистенции токсигенных штаммов НР на состояние системной энтоксинемии нами было установлено, что у пациентов Itox(+) группы выявлен более высокий уровень ЛПС в сыворотке крови (таблица 4.4). Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил $p<0,001$.

Как можно видеть из таблицы 4.4, среднее значение уровня ЛПС в сыворотке крови в группе детей Itox(+) составило $2,3\pm0,1$ EU/мл, что было статистически значимо ($p<0,05$) выше относительно Itox(–) группы – $1,6\pm0,1$ EU/мл и группы контроля.

Нами было установлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР и повышение уровня ЛПС приводит к значительному увеличению концентрации LBP в сыворотке крови. Уровень LBP среди пациентов Itox(+) группы составил $29,8\pm1,7$ нг/мл, что было статистически значимо ($p<0,05$) выше относительно Itox(–) группы – $20,6\pm1,1$ нг/мл. При этом выявлено, что средние значения концентрации LBP в обеих группах детей, инфицированных НР, были статистически значимо выше ($p<0,05$) относительно группы контроля. Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил $p<0,001$.

Таблица 4.4

**Средние значения показателей системной эндотоксинемии и
антиэндотоксинового иммунитета среди обследованных пациентов в
зависимости от цитотоксичности штамма НР**

Показатель	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$			Уровень значимости различия, p
	Группа Itox(+), (n=32)	Группа Itox(-), (n=28)	Группа контроля, (n= 20)	
ЛПС, EU/мл	2,3±0,1* ²	1,6±0,1 ¹	0,52±0,04 ^{1,2}	<0,001
LBP, нг/мл	29,8±1,7* ²	20,6±1,1* ¹	6,7±0,7 ^{1,2}	<0,001
IgA EndoCab MU/мл	69,3±4,4* ²	90,0±5,4 ¹	104,8±6,7 ¹	<0,001
IgG EndoCab MU/мл	73,1±4,2*	90,1±4,6	107,2±5,3 ¹	<0,001
IgM EndoCab MU/мл	74,6±3,5* ²	91,0±3,2* ¹	110,2±4,3 ^{1,2}	<0,001

Примечание: * – отличие от группы контроля статистически значимо (p<0,05);
1 – отличие от группы детей Itox(+) статистически значимо (p<0,05);
2 – отличие от группы детей Itox(-) статистически значимо (p<0,05);

Выявлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР ассоциировано с более выраженным угнетением гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета.

Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA среди пациентов Itox(+) группы составило 69,3±4,4 EU/мл, что было статистически значимо (p<0,05) ниже относительно группы контроля и Itox(-) группы – 90,0±5,4 EU/мл. Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил p<0,001.

Персистенция цитотоксических штаммов НР также сочеталась с угнетением уровня анти-ЛПС-IgG. Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgG в крови

пациентов, инфицированных вирулентными штаммами НР, составило $73,1 \pm 4,2$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы контроля. Среди пациентов $I_{tox}(-)$ группы значение данного показателя составило $90,1 \pm 4,6$ EU/мл. Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$.

Уровни анти-ЛПС-IgM у пациентов $I_{tox}(+)$ и $I_{tox}(-)$ групп также были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы контроля. При этом среднее значение данного показателя у пациентов с персистенцией цитотоксических штаммов НР составило $74,6 \pm 3,5$ EU/мл, что было статистически значимо ниже ($p < 0,05$) относительно детей $I_{tox}(-)$ группы – $91,0 \pm 3,2$ EU/мл. Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$.

В дальнейшем, нами был проведен статистический двухфакторный анализ с учетом изучения влияния таких факторов, как тяжесть деструктивного процесса СО ДПК и инфицирование токсигенными штаммами НР в отдельности по каждому фактору, а также в их совокупности на уровень системной эндотоксинемии и показатели антиэндотоксинового иммунитета у детей, страдающих ХГДП.

При проведении данного анализа установлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР оказывает статистически значимое влияние ($p < 0,001$) на увеличение концентрации ЛПС в сыворотке крови пациентов.

Так, среднее значение уровня ЛПС в сыворотке крови в группе детей с ЯБ ДПК, инфицированных токсигенными штаммами НР, составило $2,23 \pm 0,1$ EU/мл (95 % ДИ $1,95-2,51$ EU/мл), а при инфицировании менее вирулентными штаммами НР детей с ЯБ ДПК данный показатель составил $1,62 \pm 0,3$ EU/мл (95 % ДИ $1,06-2,18$ EU/мл).

Среди пациентов с ЭБ при персистенции цитотоксических штаммов НР среднее значение уровня ЛПС составило $2,42 \pm 0,1$ EU/мл (95 % ДИ $2,14-2,70$ EU/мл), а при отсутствии вирулентных штаммов НР – $1,54 \pm 0,1$ EU/мл (95 % ДИ $1,31-1,78$ EU/мл) (рисунок 4.1).

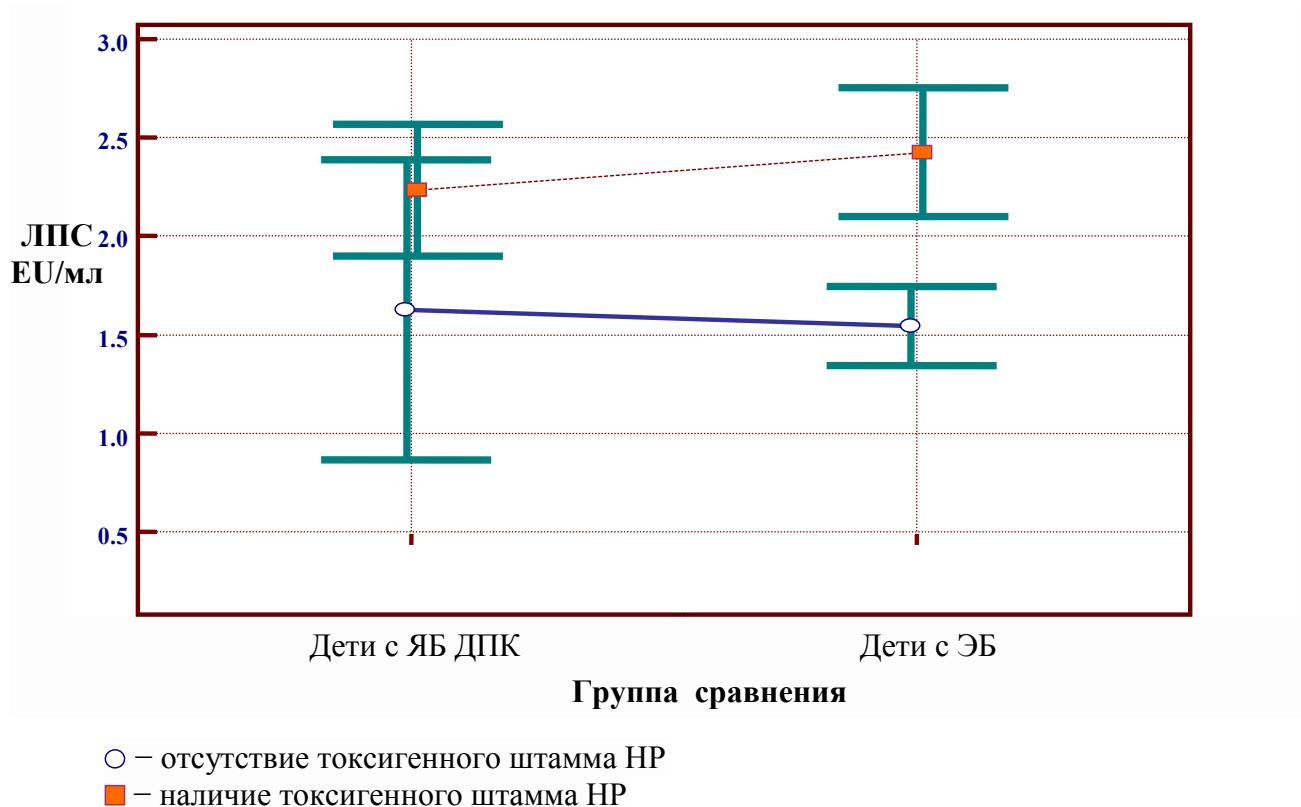


Рисунок 4.1 Оценка влияния тяжести деструктивного процесса СО ДПК и инфицирования токсигенными штаммами НР на уровень ЛПС

При проведении двухфакторного анализа нами было выявлено влияние персистенции в организме инфекции НР, содержащий токсигенный генотип, на уровень ЛВР в сыворотке крови пациентов ($p=0,002$).

Среднее значение уровня ЛВР в группе детей с ЯБ ДПК, инфицированных токсигенными штаммами НР, составило $32,5 \pm 2,0$ EU/мл (95 % ДИ 28,6-36,4 EU/мл), а при инфицировании менее токсигенными штаммами НР детей с ЯБ ДПК – $22,9 \pm 3,9$ EU/мл (95 % ДИ 15,0-30,7 EU/мл).

Среди пациентов с ЭБ при наличии цитотоксических штаммов НР среднее значение уровня ЛВР составило $27,0 \pm 2,0$ EU/мл (95 % ДИ 23,1-30,9 EU/мл), а при персистенции менее токсигенных штаммов – $20,2 \pm 1,6$ EU/мл (95 % ДИ 17,0-23,4 EU/мл) (рисунок 4.2).

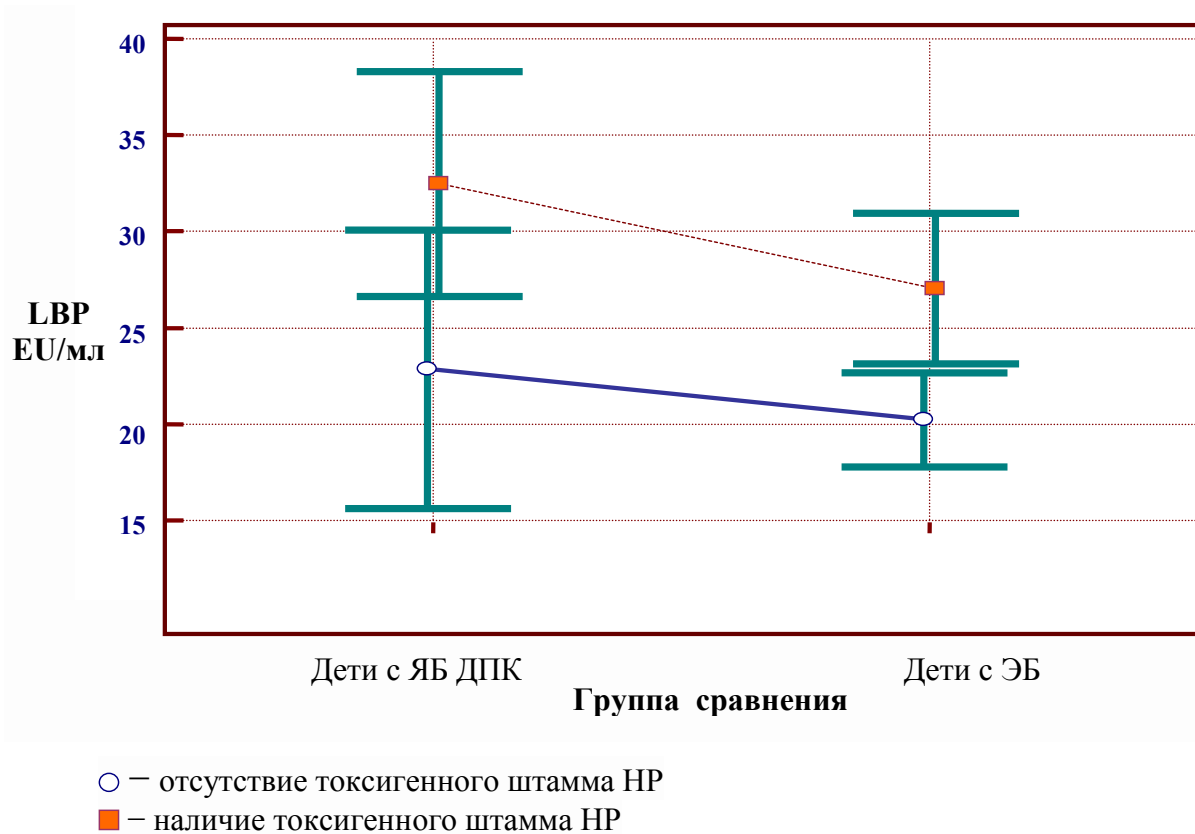


Рисунок 4.2 Оценка влияния тяжести деструктивного процесса СО ДПК и инфицирования токсигенными штаммами НР на уровень LBP

Результаты, полученные при проведении двухфакторного анализа, показали, что инфицирование цитотоксическими штаммами НР оказывает статистически значимое влияние ($p=0,002$) на концентрацию анти-ЛПС-IgA в сыворотке крови.

Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA у пациентов с ЯБ ДПК, инфицированных токсигенными штаммами НР, составило $71,3 \pm 6,6$ MU/мл (95 % ДИ 58,0-84,6 MU/мл), а при персистенции штаммов НР с низкой цитотоксичностью – $109,8 \pm 13,2$ MU/мл (95 % ДИ 83,3-136,2 MU/мл).

При ЭБ с наличием цитотоксических штаммов НР среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA составило $67,3 \pm 6,6$ EU/мл (95 % ДИ 54,0-80,5 MU/мл), а при низковирулентных штаммах НР – $86,7 \pm 6,6$ MU/мл (95 % ДИ 54,0-80,5 MU/мл) (рисунок 4.3).

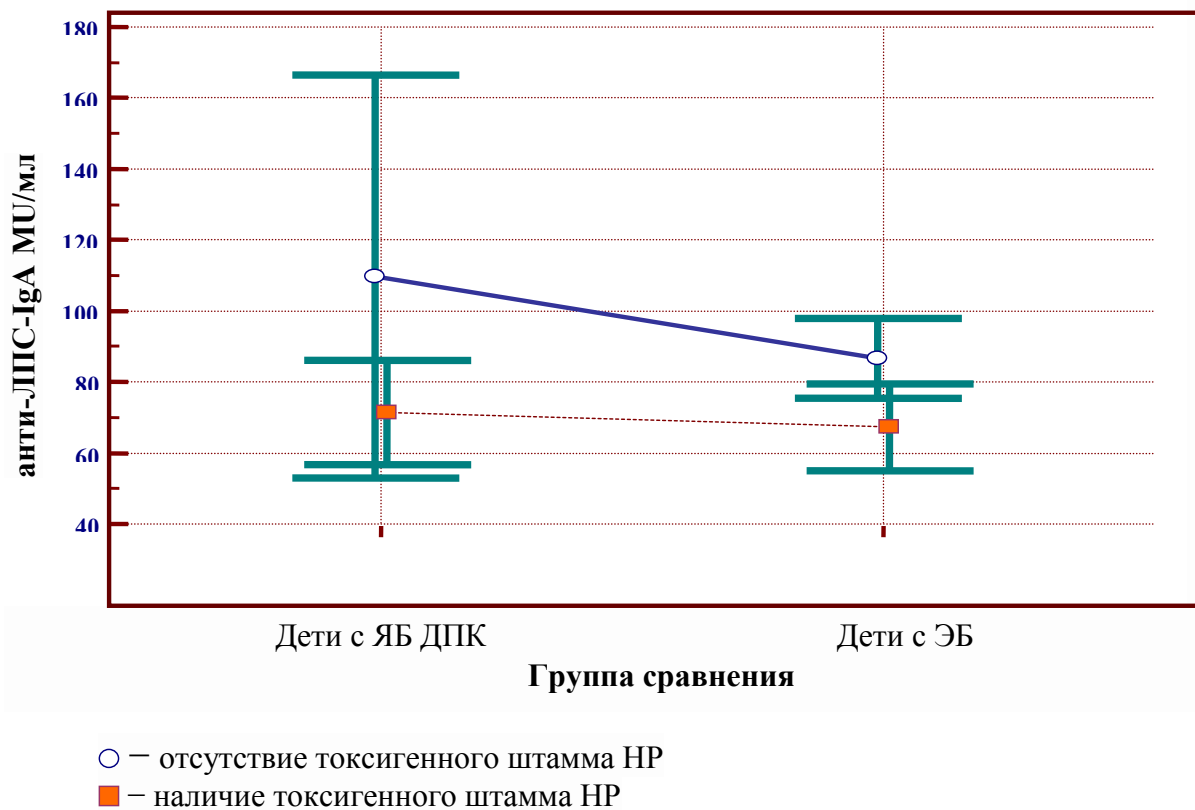


Рисунок 4.3 Оценка влияния тяжести деструктивного процесса СО ДПК и инфицирования токсигенными штаммами НР на уровень анти-ЛПС-IgA

При проведении двухфакторного анализа нами было выявлено статистически значимое ($p=0,001$) влияние персистенции цитотоксических штаммов НР на уровень анти-ЛПС-IgG в сыворотке крови пациентов. Также установлено, что сочетание инфицирования токсигенными штаммами НР и язвенного процесса ДПК оказывает статически значимое ($p<0,01$) влияние на снижение концентрации анти-ЛПС-IgG в сыворотке крови пациентов.

Среднее значение анти-ЛПС-IgG в группе детей с ЯБ ДПК, инфицированных вирулентными штаммами НР, составило $65,8 \pm 5,7$ MU/мл (95 % ДИ 54,3-77,3 MU/мл), а при инфицировании низковирулентными штаммами НР – $111,0 \pm 11,4$ MU/мл (95 % ДИ 88,0-134,0 MU/мл).

У пациентов с ЭБ при персистенции токсигенных штаммов НР среднее значение уровня анти-ЛПС-IgG составило $80,4 \pm 5,7$ MU/мл (95 % ДИ 68,9-91,9

MU/мл), а при персистенции штаммов НР с низкой цитотоксичностью – $86,7 \pm 4,7$ MU/мл (95 % ДИ 77,3-96,1 MU/мл) (рисунок 4.4).

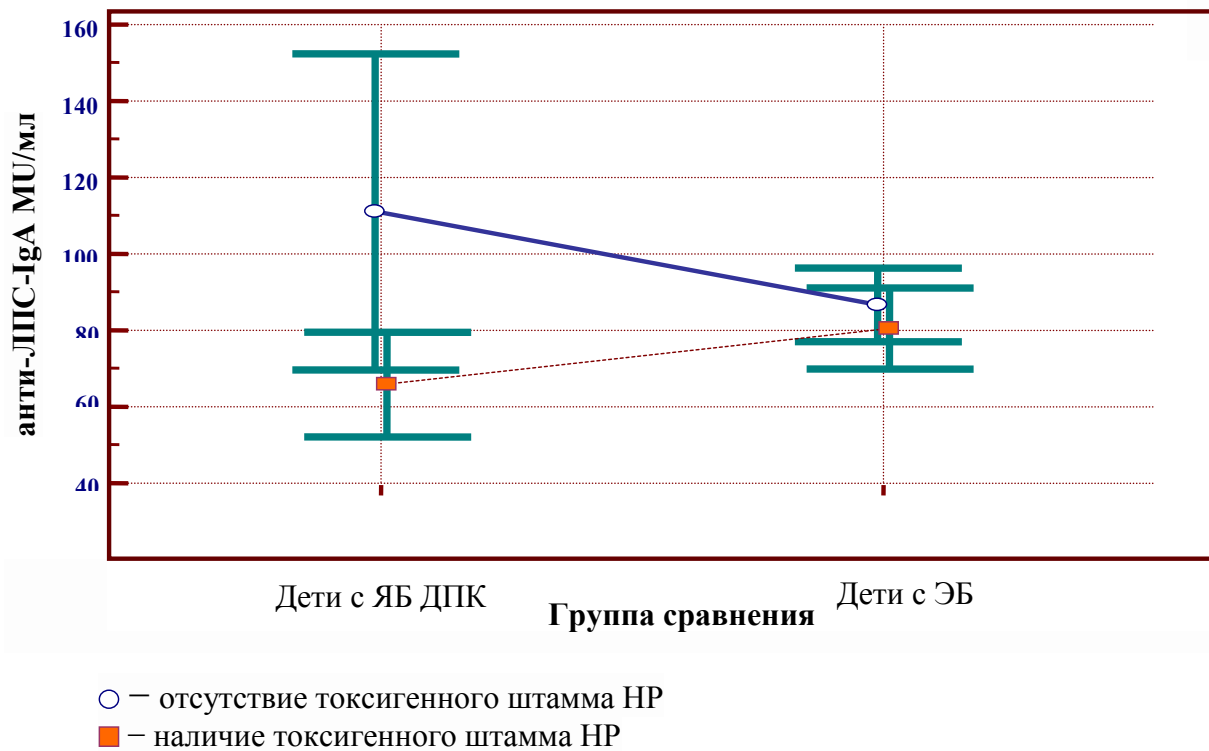


Рисунок 4.4 Оценка влияния тяжести деструктивного процесса СО ДПК и инфицирования токсигенными штаммами НР на уровень анти-ЛПС-IgG

Результаты, полученные при проведении двухфакторного анализа, позволили выявить, что персистенция токсигенных штаммов НР оказывает влияние ($p=0,001$) на депрессию уровня анти-ЛПС-IgM в сыворотке крови пациентов.

Средний уровень анти-ЛПС-IgM у пациентов с ЯБ ДПК, инфицированных вирулентными штаммами НР, составил $71,3 \pm 4,5$ MU/мл (95 % ДИ 62,2-80,4 MU/мл), а при инфицировании штаммами НР с низкой цитотоксичностью – $103,3 \pm 9,1$ MU/мл (95 % ДИ 85,0-121,5 MU/мл).

У детей с ЭБ при персистенции вирулентных штаммов НР среднее значение уровня анти-ЛПС-IgM составило $77,9 \pm 4,5$ MU/мл (95 % ДИ 68,8-87,0 MU/мл), а

при персистенции низковирулентных штаммов НР – $89,0 \pm 3,7$ MU/мл (95 % ДИ 81,6-96,4 MU/мл) (рисунок 4.5).

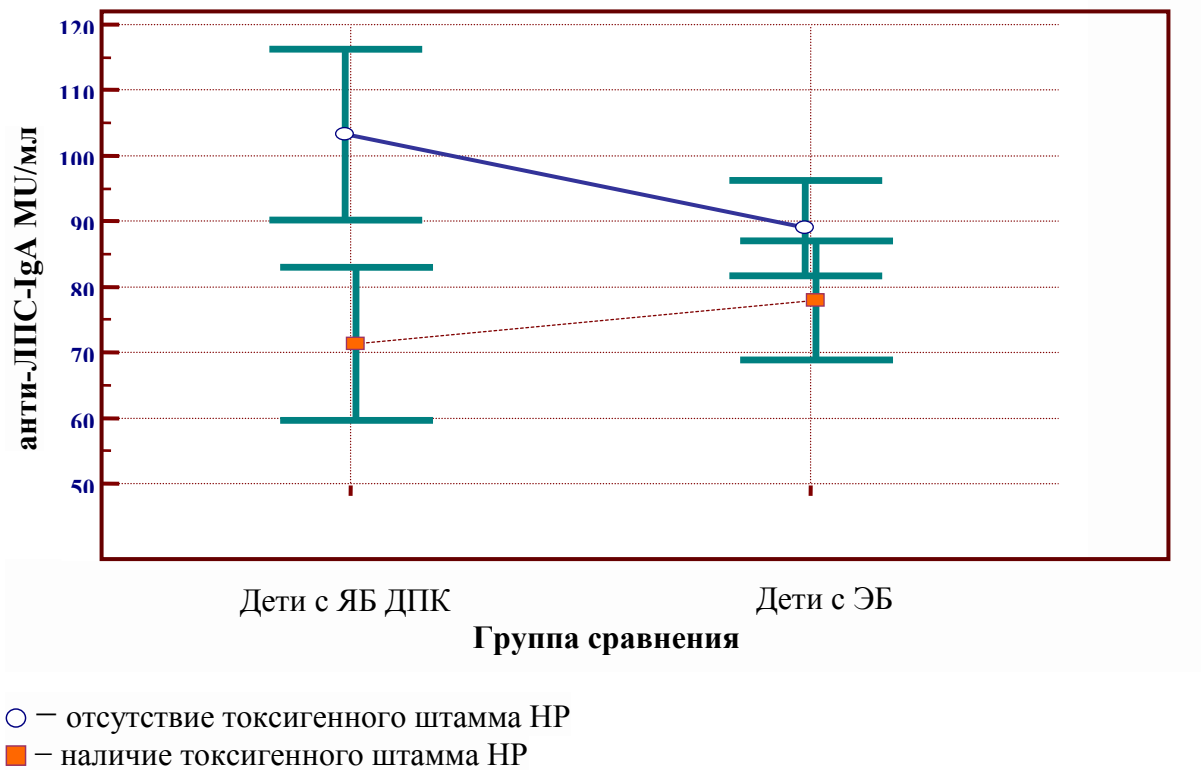


Рисунок 4.5 Оценка влияния тяжести деструктивного процесса СО ДПК и инфицирования токсигенными штаммами НР на уровень анти-LPS-IgM

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о важной роли активации эндотоксиновой агрессии у детей с ХГДП, проживающих в Донбассе. Инфицирование НР, формирование эрозивно-язвенных изменений ДПК протекают на фоне значительного кишечного микробиотического дисбаланса не только гастродуоденальной зоны, но и всего ЖКТ, что приводит к развитию эндотоксиновой агрессии, накоплению МСМ различных фракций в сыворотке крови с развитием СЭИ.

Однако, несмотря на активацию эндотоксиновой агрессии у детей с деструктивным процессом СО ДПК на фоне персистенции НР, установлено угнетение показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета.

Кроме того, доказано, что инфицирование токсигенными штаммами НР вызывает более значительную депрессию показателей иммунной защиты на фоне повышения концентрации ЛПС и МСМ в сыворотке крови, что говорит о влиянии цитотоксических штаммов НР на выраженность системной эндотоксинеми и состояние антиэндотоксинового иммунитета. Отсутствие адекватной реакции иммунной системы на развитие эндотоксиновой агрессии свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей организма ребенка при эрозивно-язвенном процессе ДПК на фоне персистенции цитотоксических штаммов НР, имеющих генотип *cagA+vacAs1m1(+s2m2)*. Эти нарушения могут приводить к затяжному течению и прогрессированию воспаления гастродуоденальной зоны.

РАЗДЕЛ 5

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ЭРОЗИВНО- ЯЗВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ

5.1. Влияние различных схем антихеликобактерной терапии на эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* и динамику клинических проявлений заболевания у детей с хронической гастродуоденальной патологией

На данном этапе исследования нами была проведена оценка эффективности использования различных схем антихеликобактерной терапии первой линии у детей старшего школьного возраста с воспалительно-деструктивным процессом СО ДПК, проживающих на территории Донбасского региона. Различий в распространенности токсигенных штаммов среди клинических групп не установлено ($p>0,05$).

Выявлено, что проведение антихеликобактерной терапии ассоциировано с высокой частотой развития побочных эффектов, которые в нашем исследовании мы регистрировали почти у половины пациентов, получавших традиционные схемы эрадикации НР (I-IV группа сравнения). Однако статистически значимых отличий по частоте возникновения побочных эффектов от проводимой терапии между данными группами пациентов не выявлено ($p>0,05$). Так, среди пациентов II и IV групп – у 15 ($50,0\pm 9,1$ %) детей установлены побочные симптомы от использования антихеликобактерной терапии, в I группе – у 14 ($46,7\pm 9,1$ %) пациентов, а в III – у 13 ($43,3\pm 9,0$ %).

Среди пациентов V группы, которые принимали пилотную схему эрадикации НР, побочные эффекты от использования терапии определялись у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) пациентов, что было статистически значимо ($p < 0,05$) реже относительно II и IV групп сравнения. Наиболее часто возникали такие симптомы, как тошнота после начала приема препаратов, аллергическая сыпь на коже, учащение стула, усиление абдоминального болевого синдрома. Выраженность тошноты среди детей не требовала симптоматической медикаментозной коррекции. При кожных аллергических высыпаниях дополнительно назначали антигистаминный препарат второго поколения, при разжижении стула – пробиотическую терапию. Частота возникновения различных побочных реакций от использования антихеликобактерных схем терапии представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1.

Частота развития побочных реакций от использования различных схем эрадикации НР среди пациентов обследованных групп

Клинический признак	Абс. (% $\pm$ m%)					Уровень значимости различия, p
	I группа, (n=30)	II группа, (n=30)	III группа, (n=30)	IV группа, (n=30)	V группа, (n=30)	
Боль в животе	4 (13,3 $\pm$ 6,2)	5 (16,7 $\pm$ 6,8)	3 (10,0 $\pm$ 5,5)	5 (16,7 $\pm$ 6,8)	2 (6,7 $\pm$ 4,6)	0,73
Тошнота	5 (16,7 $\pm$ 6,8)	5 (16,7 $\pm$ 6,8)	6 (20,0 $\pm$ 7,3)	6 (20,0 $\pm$ 7,3)	2 (6,7 $\pm$ 4,6)	0,61
Аллергическая сыпь	3 (10,0 $\pm$ 5,5)	3 (10,0 $\pm$ 5,5)	3 (10,0 $\pm$ 5,5)	4 (13,3 $\pm$ 6,2)	1 (3,3 $\pm$ 3,3)	0,76
Учащение стула	4 (13,3 $\pm$ 6,2)	8 (26,7 $\pm$ 8,1)	5 (16,7 $\pm$ 6,8)	7 (23,3 $\pm$ 7,7)	1 (3,3 $\pm$ 3,3)	0,13

Самым частым побочным симптомом среди пациентов, получавших традиционные схемы эрадикации НР, было учащение и разжижение стула, что

вероятнее всего связано с ухудшением состояния микрофлоры различных отделов кишечника на фоне использования антибактериальных препаратов (таблица 5.1). Данный клинический признак наблюдали в I группе у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) пациентов, во II группе – у 8 ($26,7 \pm 8,1$ %), в III группе – у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) и в IV группе – у 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) детей.

Среди пациентов V группы нами установлено минимальное количество побочных эффектов. Разжижение стула выявлено лишь у 1 ($3,3 \pm 3,3$ %) ребенка данной группы. У 1 ($3,3 \pm 3,3$ %) пациента отмечено усиление абдоминального болевого синдрома и 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) ребенка предъявляли жалобы на аллергическую сыпь и тошноту на фоне приема указанной терапии.

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что все схемы терапии инфекции НР оказали достаточно хороший результат в эрадикации микроорганизма, однако эффективность их была различной.

Так, среди пациентов I группы – у 21 ($70,0 \pm 8,4$ %) ребенка была достигнута эффективная эрадикация НР. Комбинация кларитромицина, нифуратела и омепразола позволила достичь элиминации НР у 23 ($76,7 \pm 7,7$ %) детей III группы сравнения. Использование классической схемы – амоксициллин и кларитромицин с омепразолом или КСВ показала эффективность в 24 ($80,0 \pm 7,3$ %) случаях среди детей II и IV групп сравнения, что, согласно рекомендациям Маастрихта IV, считается хорошим результатом.

Таким образом, схемы: кларитромицин, амоксициллин, омепразол и кларитромицин, амоксициллин, КСВ – являются наиболее эффективными среди рекомендованных национальными, федеральными и международными протоколами трехкомпонентных схем первой линии терапии инфекции НР у детей старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе, с воспалительно-деструктивным процессом СО гастродуоденальной зоны. Однако ни одна из традиционных схем не позволяет достичь порога эффективной эрадикации в 90 %, который рекомендован Киотским консенсусом (2015).

Среди пациентов V группы, получавших пилотную схему терапии, успешная эрадикация инфекции НР была достигнута у 27 ($90,0 \pm 5,5$ %) детей, что

является лучшим результатом среди всех групп сравнения и соответствует уровню эффективной эрадикации, рекомендованному международными консенсусами, как Маастрихтом IV, так и Киотским.

При анализе динамики клинической картины у пациентов было установлено, что использование антихеликобактерных схем терапии привело к улучшению клинических показателей среди пациентов всех групп сравнения, однако динамика данных показателей в группах была различной. Устранение абдоминального болевого синдрома среди пациентов I группы произошло в среднем на $6,4 \pm 0,2$ сутки, во II группе – на $5,7 \pm 0,1$, в III – на $6,3 \pm 0,2$, в IV – на $5,7 \pm 0,2$ сутки. В V группе сравнения купирование абдоминального болевого синдрома случилось статистически значимо раньше ($p < 0,05$) относительно пациентов I и III групп – на $5,2 \pm 0,2$ сутки (таблица 5.2). Сроки купирования клинических синдромов заболевания в группах сравнения при использовании предложенных антихеликобактерных схем представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2

**Сроки купирования клинических синдромов заболевания при
использовании различных схем антихеликобактерной терапии**

Клинический синдром	День регрессии синдрома, $\bar{X} \pm m$, суток					Уровень значимости различия, p
	I группа, (n=30)	II группа, (n=30)	III группа, (n=30)	IV группа, (n=30)	V группа, (n=30)	
Болевой	$6,4 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,1$	$6,3 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,2^{1,3}$	$<0,001$
Диспептический	$4,5 \pm 0,1$	$4,2 \pm 0,1$	$4,3 \pm 0,1$	$4,7 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,1^{1,4}$	$<0,001$
Астенический	$7,4 \pm 0,3$	$6,2 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,1$	$5,5 \pm 0,1^{1,2,3,4}$	$<0,001$

Примечание: ¹ – отличие от I группы статистически значимо, $p < 0,05$,
² – отличие от II группы статистически значимо, $p < 0,05$,
³ – отличие от III группы статистически значимо, $p < 0,05$,
⁴ – отличие от IV группы статистически значимо, $p < 0,05$.

Нами было выявлено, что устранение диспептического синдрома отмечено в I группе в среднем на $4,5 \pm 0,1$ сутки, во II-IV группах на $4,2 \pm 0,1$, $4,3 \pm 0,1$, $4,7 \pm 0,1$ сутки, соответственно. В V группе сравнения исчезновение диспептического синдрома произошло на $3,9 \pm 0,1$ сутки, что было статистически значимо раньше ($p < 0,05$) относительно I и IV клинических групп.

Наиболее медленно среди всех обследованных групп пациентов происходила регрессия астенического синдрома. У большинства детей это случилось к концу первой недели терапии: в I группе – на $7,4 \pm 0,3$ сутки, во II группе – на $6,2 \pm 0,1$, в III – на $6,8 \pm 0,1$, в IV группе – на $6,6 \pm 0,1$ сутки. В V группе устранение клинических проявлений астенического синдрома произошло в среднем на $5,5 \pm 0,1$ сутки лечения, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ранее относительно других групп сравнения. Более быстрая регрессия данного синдрома, на наш взгляд, связана с нормализующим влиянием на состояние кишечной микрофлоры антибиотика рифаксимин, который использовался в антихеликобактерной терапии данных пациентов и меньшим количеством побочных эффектов от использования данной эрадикационной схемы.

На следующем этапе оценки эффективности предложенной схемы терапии инфекции НР нами были использованы методы статистического анализа с применением методов построения многофакторных моделей логистической регрессии для выявления факторов риска и оценки степени влияния факторных признаков на показатели эффективности лечения.

Анализ проводили на результатах наблюдения 150 пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК, которым проводилось лечение по одной из пяти предложенных антихеликобактерных схем терапии.

В качестве факторных признаков при построении математических моделей анализировались 6 показателей: тяжесть воспалительно-деструктивного процесса СО ДПК (ЯБ ДПК или ЭБ), пол и возраст пациента, персистенция токсигенных штаммов НР, наличие СИБР тонкой кишки до лечения, схема антихеликобактерной терапии.

В качестве показателей оценки эффективности применения антихеликобактерной терапии учитывали сроки устранения клинических проявлений ХГДП, развитие побочных эффектов от проводимого лечения, эффективность эрадикации НР.

При анализе факторных признаков, влияющих на сроки исчезновения клинических проявлений заболевания, в качестве выходной переменной прогнозировалось значение переменной Y :

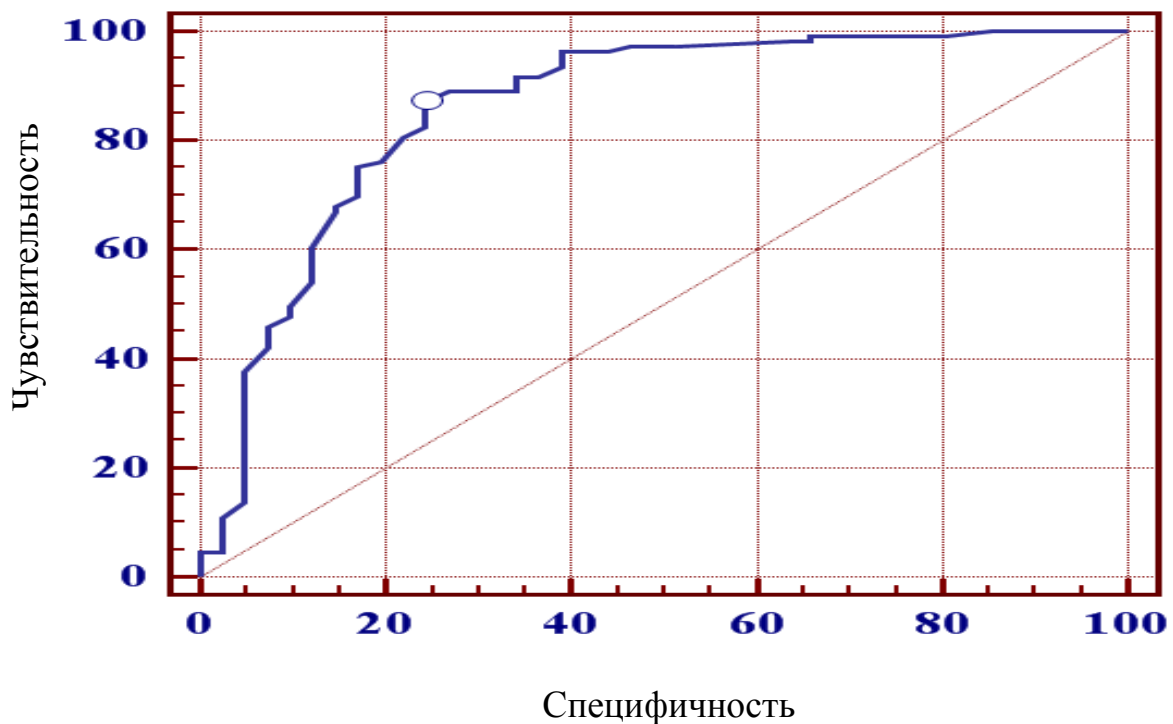
- $Y = 0$ (лечение эффективно) для случая, когда средняя длительность исчезновения болевого, диспептического, интоксикационного синдромов не превышала 5 суток;
- $Y = 1$ (лечение неэффективно) – если среднее значение времени исчезновения данных клинических проявлений превышало 5 суток.

Для определения факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективности лечения, был использован метод пошагового включения/исключения признаков ($p=0,3$ и $p=0,5$, соответственно).

В результате проведенного анализа отобрано 4 факторных признака: пол и возраст пациента, персистенция токсигенных штаммов НР, схема антихеликобактерной терапии.

На выделенном наборе признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($p<0,001$ по критерию хи-квадрат). Построена ROC-кривая модели, которая представлена на рисунке 5.1. Как мы можем видеть, площадь под ROC-кривой равна $0,86\pm 0,04$, что статистически значимо выше 0,5 ($p<0,001$) и является свидетельством наличия связи риска удлинения сроков регрессии клинических проявлений заболевания с отобранными факторными признаками.

После выбора оптимального порога принятия/отвержения, чувствительность теста составила 87,2 % (95 % ДИ 79,4 % – 92,8 %), специфичность – 75,6 % (95 % ДИ 59,7 % – 87,6 %).



**Рисунок 5.1 ROC-кривая модели прогнозирования сроков регрессии
клинической симптоматики**

Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования сроков исчезновения клинических симптомов при использовании различных антихеликобактерных схем представлены в таблице 5.3.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что с возрастом ребенка риск пролонгации сроков исчезновения клинических проявлений заболевания статистически значимо ($p=0,005$) снижается, ОШ = 0,61 (95 % ДИ 0,43-0,86) с каждым годом жизни пациента. Кроме того, риск более длительных сроков регрессии симптомов заболевания статистически значимо ($p<0,001$) снижается при использовании пилотной схемы эрадикации инфекции НР с применением рифаксими́на в качестве одного из компонентов, ОШ = 0,02 (95% ДИ 0,01-0,84) по сравнению с приемом традиционной схемы пациентов I группы сравнения.

Таблица 5.3

**Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования сроков
исчезновения клинических симптомов**

Факторный признак	Значение коэф- фициентов мо- дели прогнози- рования, $b \pm m$	Уровень значимо- сти отличия коэф- фициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
Схема терапии II группа / I группа	$-0,9 \pm 0,6$	0,129	—
Схема терапии V группа / I группа	$-3,7 \pm 0,6$	$<0,001^*$	0,02 (0,01 – 0,84)
Пол	$1,0 \pm 0,5$	0,058	—
Возраст	$-0,5 \pm 0,2$	0,005*	0,61 (0,43 – 0,86)
Токсигенный штамм НР	$0,6 \pm 0,5$	0,5	—

Примечания: * – отличие от 0 является статистически значимым, $p < 0,05$.

Таким образом, при проведении многофакторного анализа изучения влияния факторных признаков на динамику клинических симптомов ХГДП установлено, что статистически значимое влияние на сроки устранения клинических проявлений заболевания оказывают возраст ребенка – у младших пациентов отмечается склонность к более позднему устранению симптоматики. Кроме того, использование пилотной схемы антихеликобактерной терапии (рифаксимин, кларитромицин, омепразол) позволяет добиться купирования клинической симптоматики в более короткие сроки относительно схемы терапии: нифурател, амоксициллин, омепразол, которая применялась у пациентов I группы сравнения.

При анализе риска неэффективной эрадикации НР в качестве выходной переменной прогнозировалось значение переменной Y :

- $Y=0$ (лечение эффективно) для случая эффективной эрадикации НР,
- $Y=1$ (лечение неэффективно) – неудачная эрадикация НР.

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективной эрадикации, был использован метод пошагового включения/исключения признаков ($p=0,3$ и $p=0,5$, соответственно).

В результате проведенного анализа отобрано 2 факторных признака: инфицирование токсигенными штаммами НР и схема антихеликобактерной терапии.

На выделенном наборе признаков была построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($p<0,001$ по критерию хи-квадрат). На ROC-кривой модели площадь под ROC-кривой равна $0,79\pm 0,04$, что статистически значимо выше 0,5 ($p<0,001$) и является свидетельством наличия связи риска неэффективной эрадикации с наличием токсигенных штаммов и определенной схемой антихеликобактерной терапии (рисунок 5.3).

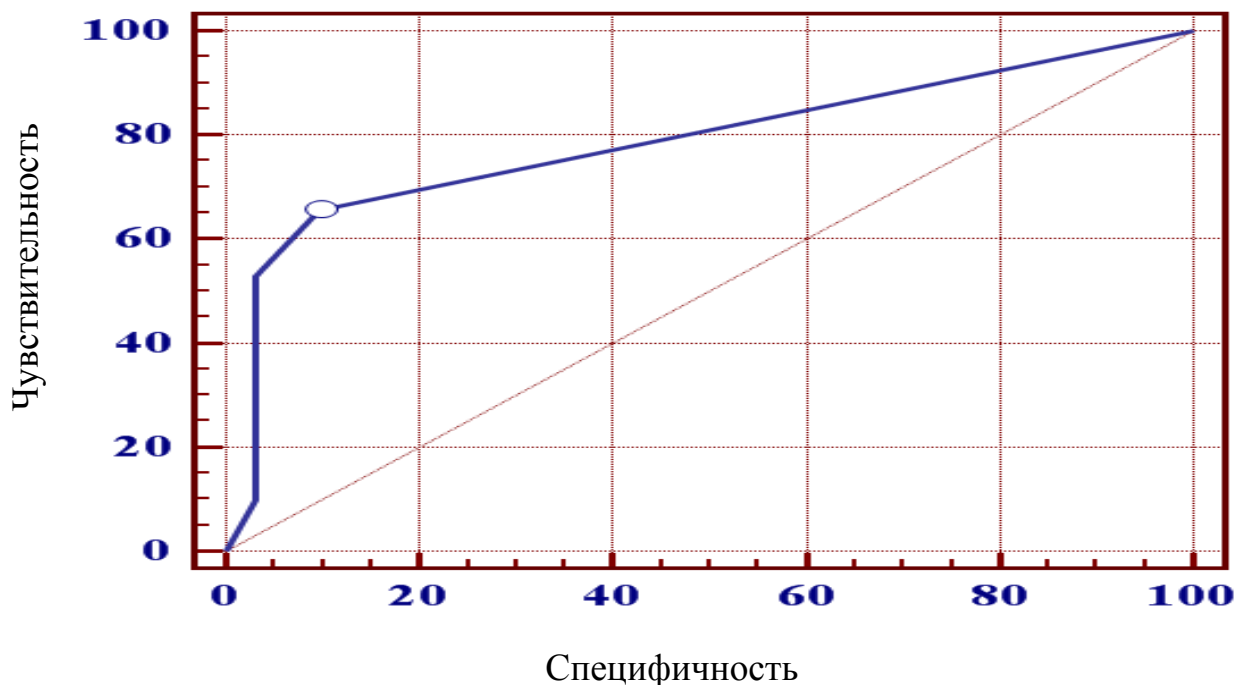


Рисунок 5.3 ROC-кривая модели прогнозирования риска неэффективной эрадикации

После выбора оптимального порога принятия/отвержения, чувствительность теста составила 90,3 % (95 % ДИ 74,2 % – 99,9 %), специфичность – 65,5 % (95 % ДИ 56,3 % – 74,0 %).

Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования неэффективной эрадикации НР при использовании различных антихеликобактерных схем представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4

Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования риска неэффективной эрадикации НР

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
Схема терапии V группа / I группа	$-1,1 \pm 0,7$	0,094	–
Токсигенный штамм НР	$3,6 \pm 1,0$	$<0,001^*$	35 (5-263)

Примечания: * – отличие от 0 является статистически значимым, $p < 0,05$.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что при персистенции токсигенных штаммов НР у пациента риск неэффективной эрадикации статистически значимо ($p < 0,001$) повышается, ОШ=35 (95 % ДИ 5-263) (таблица 5.5).

Таким образом, при проведении многофакторного анализа изучения влияния факторных признаков на эффективность эрадикации НР нами было установлено, что при стандартизации пациента по другим факторам риска, инфицирование токсигенными штаммами НР ребенка приводит к повышению риска безуспешных результатов эрадикации инфекции НР у детей с

воспалительно-деструктивным процессом СО ДПК, проживающих в Донбасском регионе.

При анализе риска возникновения побочных эффектов от использования антихеликобактерной терапии в качестве выходной переменной прогнозировали значение Y :

- $Y = 0$ (лечение эффективно) при отсутствии побочного эффекта от терапии,
- $Y = 1$ (лечение неэффективно) – возникновение побочных реакций.

Для выявления факторов, в наибольшей степени связанных с риском неэффективной эрадикации, был использован метод пошагового включения/исключения признаков ($p=0,3$ и $p=0,5$, соответственно).

В результате проведенного анализа отобрано 3 факторных признака: тяжесть деструктивного процесса СО ДПК, наличие СИБР перед началом терапии, схема эрадикационной терапии.

На выделенном наборе признаков построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($p<0,001$ по критерию хи-квадрат). Как можно видеть из рисунка 5.4, при построении ROC-кривой модели площадь под кривой равна $0,69\pm0,04$, что статистически значимо выше 0,5 ($p<0,001$) и является свидетельством наличия связи риска возникновения побочных эффектов от лечения с тяжестью воспалительного процесса СО ДПК, наличием СИБР тонкой кишки, схемой эрадикационной терапии (рисунок 5.4).

После выбора оптимального порога принятия/отвержения, чувствительность теста составила 88,5 % (95 % ДИ 77,8 % – 95,3 %), специфичность – 39,3 % (95 % ДИ 29,1 % – 50,3 %).

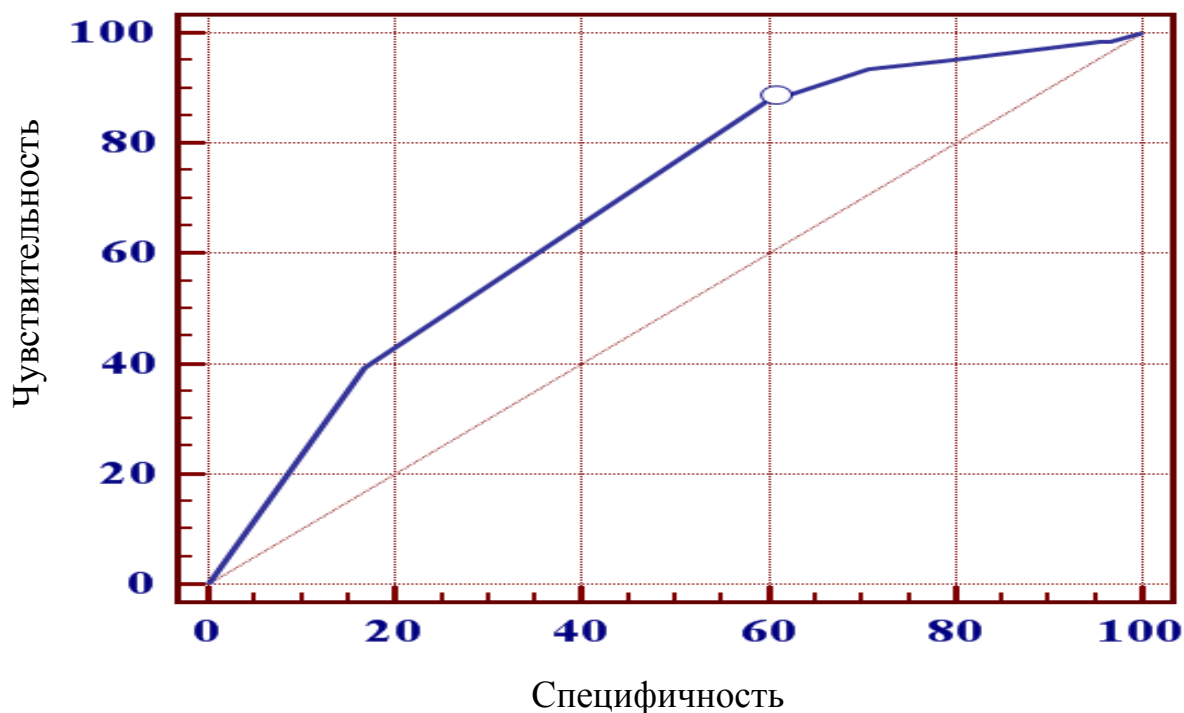


Рисунок 5.4 ROC-кривая модели прогнозирования риска возникновения побочных эффектов от использования антихеликобактерной терапии

Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования риска возникновения побочных эффектов при использовании различных антихеликобактерных схем представлены в таблице 5.5.

Проведен анализа коэффициентов логистической модели регрессии. Установлено, что риск возникновения побочных эффектов от проведения антихеликобактерной терапии статистически значимо ($p=0,002$) снижается при использовании пилотной схемы, ОШ=0,17 (95 % ДИ 0,05-0,52) по сравнению с применением стандартной схемы эрадикационной терапии, использованной среди пациентов I группы сравнения (нифуразел, амоксициллин, омепразол).

Таблица 5.5

**Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования риска
возникновения побочных эффектов антихеликобактерной терапии**

Факторный признак	Значение коэф- фициентов мо- дели прогнози- рования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэф- фициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
Тяжесть деструктивного процесса СО ДПК	$-0,6 \pm 0,4$	0,133	–
Схема терапии V группа / I группа	$-1,8 \pm 0,6$	0,002*	0,17 (0,05 – 0,52)
СИБР тонкой кишки до лечения	$0,7 \pm 0,6$	0,292	–

Примечания: * – отличие от 0 является статистически значимым, $p < 0,05$.

Таким образом, при проведении многофакторного анализа изучения влияния факторных признаков на возникновение побочных эффектов от использования антихеликобактерной терапии нами было установлено, что при стандартизации пациента по другим факторам риска, использование пилотной схемы антихеликобактерной терапии (рифаксимин, кларитромицин, омепразол) позволяет добиться снижения риска развития побочных эффектов от эрадикационной терапии относительно схемы терапии: нифурател, амоксициллин, омепразол, которая применялась у пациентов I группы сравнения.

Исходя из вышеуказанного, следует что, применение классических трехкомпонентных схем эрадикации инфекции НР, рекомендованное консенсусом Маастрихт IV; Национальным рекомендациям МОЗ Украины унифицированным клиническим протоколам медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (2013); Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки (А. А. Баранов, 2015), является достаточно эффективным на сегодня среди пациентов старшего школьного возраста с

эрозивно-язвенным заболеванием ДПК, проживающих в Донбасском регионе, несмотря на постоянный рост антибиотикорезистентности НР по всему миру. Применение комбинации антибиотиков: амоксициллин, кларитромицин в сочетании с омепразолом или КСВ – позволяет достичь эрадикации НР в 80,0 % случаев у детей с эрозивно-язвенным изменением ДПК, что, согласно рекомендациям Маастрихта IV, считается хорошим результатом. Однако ни одна из традиционных трехкомпонентных схем антихеликобактерной терапии не позволяет достичь уровня эрадикации в 90,0 %, который рекомендован Киотским консенсусом (2015).

Кроме того, применение традиционных схем антихеликобактерной терапии среди пациентов крупного промышленного региона, которым является Донбасс, сочетается с достаточно высокой частотой развития побочных эффектов.

В свою очередь, использование новой схемы первой линии терапии инфекции НР: рифаксимин, кларитромицин, омепразол – позволяет достичь эрадикации микроорганизма в 90,0 % случаев среди пациентов старшего школьного возраста с деструктивным процессом СО ДПК, проживающих в Донбасском регионе, при этом статистически значимо ($p < 0,05$) снизив частоту возникновения побочных эффектов от лечения и ускорив регрессию клинических проявлений заболевания.

При использовании методов построения многофакторных моделей логистической регрессии для выявления факторов риска и оценки степени их влияния на показатели эффективности лечения установлено, что при стандартизации пациента по другим факторам риска использование предложенной схемы антихеликобактерной терапии: рифаксимин, кларитромицин, омепразол – позволяет повысить эффективность лечения детей старшего школьного возраста с деструктивным процессом СО ДПК, проживающих на территории Донбасса. Так, при использовании данной схемы отмечается статистически значимое ($p < 0,001$) снижение риска пролонгации сроков купирования клинических синдромов заболевания ОШ=0,02 (95 % ДИ 0,01-0,84); статистически значимое ($p = 0,002$) снижение риска возникновения

побочного эффекта от проводимой терапии ОШ=0,17 (95% ДИ 0,05-0,52) по сравнению с приемом традиционной схемы терапии инфекции НР: омепразол, нифурател, амоксициллин. Кроме того, установлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР ребенка приводит к статистически значимому ($p<0,001$) повышению риска неэффективной эрадикации инфекции НР (ОШ=35 (95% ДИ 35 (5,0-263,0)).

5.2. Оценка влияния использования различных схем антихеликобактерной терапии первой линии на синдром избыточного бактериального роста у детей с хронической гастродуоденальной патологией

При проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой при контрольном обследовании нами было установлено, что у пациентов на фоне антибиотикотерапии и устранения клинической симптоматики отмечено исчезновение избыточной микробной контаминации тонкой кишки фекальной микрофлорой. Однако частота СИБР при контрольном измерении значительно различалась среди пациентов групп сравнения. Уровень значимости различий был статистически значимым ($p<0,05$).

Наиболее часто СИБР тонкой кишки диагностирован повторно среди детей II и IV групп, где использовалась комбинация антибиотиков кларитромицин и амоксициллин – 16 ($53,3\pm 9,1$ %) и 18 ($60,0\pm 8,9$ %) детей, соответственно. Среди пациентов I и III групп чрезмерный рост тонкокишечной флоры на фоне проведения антихеликобактерной терапии диагностирован реже – у 12 ($40,0\pm 8,9$ %) и 13 ($43,3\pm 9,0$ %) детей, соответственно. Возможно, это связано с использованием нифуратела в качестве компонента антихеликобактерной терапии и его антибактериальным спектром действия на кишечную флору.

В V группе при контрольном исследовании лишь у 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) детей диагностирован СИБР, что мы связываем с влиянием антибиотика рифаксимин на патогенную кишечную флору, который участвует в формировании эубиоза тонкой кишки.

Для выявления факторов риска и оценки степени влияния факторов на эффективность нормализации микробиоценоза тонкой кишки у детей с ХГДП использовали метод построения многофакторных моделей логистической регрессии. В качестве выходной переменной прогнозировалось значение переменной Y :

- $Y = 0$ (лечение эффективно) для случая отсутствия СИБР тонкой кишки после лечения,
- $Y = 1$ (лечение неэффективно) – наличие СИБР тонкой кишки при контрольном исследовании.

В результате проведения анализа отобрано 5 факторных признаков: тяжесть деструктивного процесса СО ДПК, пол пациента, персистенция токсигенных штаммов НР, наличие СИБР тонкой кишки до лечения, схема антихеликобактерной терапии.

На выделенном наборе признаков построена логистическая модель регрессии, модель адекватна ($p < 0,001$ по критерию хи-квадрат). Построена ROC-кривая модели (рисунок 5.6).

Как можно видеть из рисунка 5.6, площадь под ROC-кривой равна $0,74 \pm 0,04$, что статистически значимо выше 0,5 ($p < 0,001$) и является свидетельством наличия связи риска наличия СИБР тонкой кишки после лечения с такими факторами, как тяжесть деструктивного процесса СО ДПК, пол пациента, персистенция токсигенных штаммов НР, наличие СИБР тонкой кишки у пациента перед началом терапии, схема антихеликобактерной терапии.

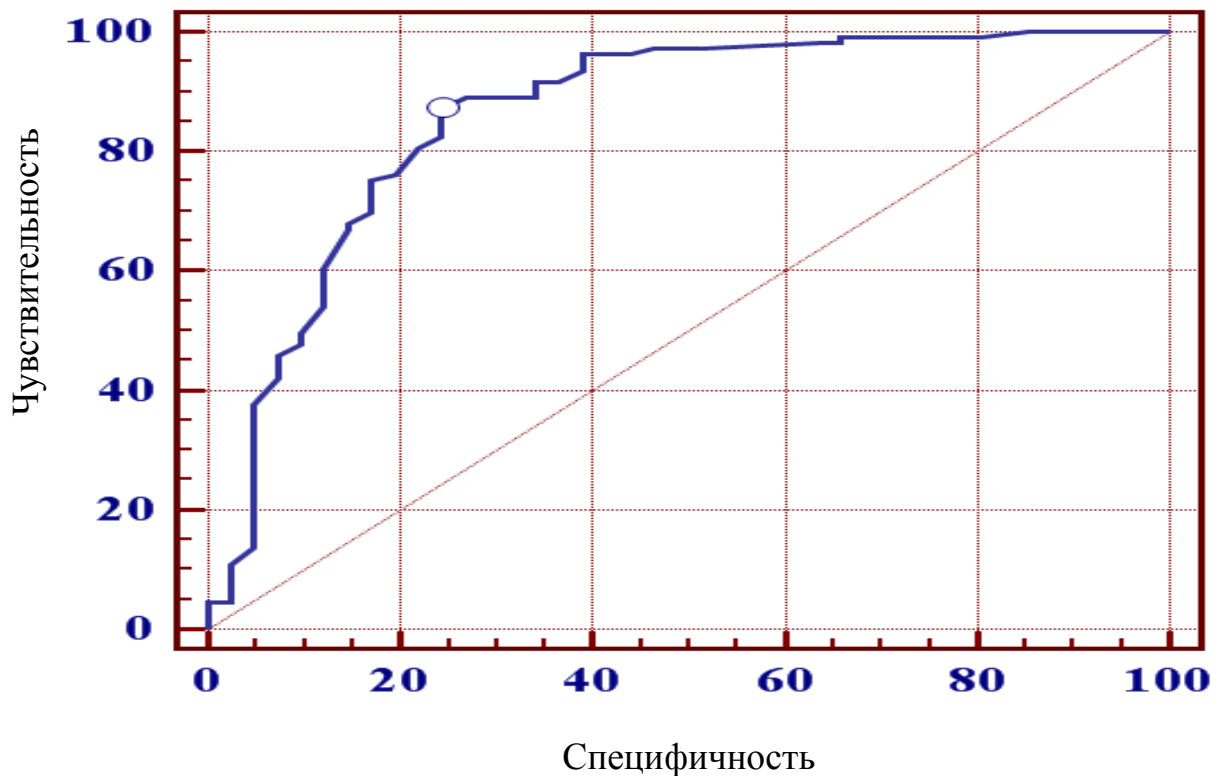


Рисунок 5.5 ROC-кривая модели прогнозирования риска наличия СИБР тонкой кишки у пациента после проведения курса антихеликобактерной терапии

После выбора оптимального порога принятия/отвержения чувствительность теста составила 87,2 % (95 % ДИ 79,4 % – 92,8 %), специфичность – 75,6 % (95 % ДИ 59,7 % – 87,6 %).

Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования риска наличия СИБР после использовании различных антихеликобактерных схем представлены в таблице 5.6.

Проведен анализа коэффициентов логистической модели регрессии. Установлено, что для девочек риск наличия СИБР после проведения терапии инфекции НР статистически значимо ($p=0,024$) снижается, ОШ=0,43 (95 % ДИ 0,20-0,89) по сравнению с детьми мужского пола, что, вероятно, связано с особенностями гормонального фона девочек в пубертатном периоде и влиянии его на состояние микробиоты кишечника. Кроме того, риск наличия СИБР после

проведения антихеликобактерной терапии статистически значимо ($p=0,003$) снижается при использовании пилотной схемы эрадикации НР с использованием рифаксимины, ОШ=0,20 (95 % ДИ 0,07–0,57) по сравнению с приемом стандартной схемы эрадикации НР – нифурател, амоксициллин, омепразол.

Таблица 5.6

**Коэффициенты логистической модели регрессии прогнозирования риска
наличия СИБР после проведения лечения**

Факторный признак	Значение коэффициентов модели прогнозирования, $b \pm m$	Уровень значимости отличия коэффициента от 0, p	Показатель отношения шансов, ОШ (95% ДИ ОШ)
Тяжесть деструктивного процесса СО ДПК	$0,6 \pm 0,4$	0,148	—
Схема терапии I группа / IV группа	$-0,9 \pm 0,5$	0,076	—
Схема терапии III группа / IV группа	$-0,7 \pm 0,5$	0,156	—
Схема терапии V группа / I группа	$-1,6 \pm 0,5$	0,003*	0,20 (0,07-0,57)
Пол	$-0,9 \pm 0,4$	0,024*	0,43 (0,20-0,89)
СИБР до лечения	$0,6 \pm 0,4$	0,114	—
Токсигенный штамм НР	$1,1 \pm 0,7$	0,154	—

Примечания: * – отличие от 0 является статистически значимым, $p < 0,05$.

Таким образом, установлено, что использование предложенной новой схемы терапии инфекции НР (рифаксимин, кларитромицин, омепразол) у пациентов старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК, проживающих на территории Донбасса, приводит не только к эффективной

эрадикации НР, но и оказывает значимое влияние на устранение СИБР тонкой кишки в сравнении с традиционными схемами антихеликобактерной терапии. Так, даже при стандартизации пациента по основным факторным признакам установлено статистически значимое ($p=0,003$) положительное влияние использования пилотной схемы антихеликобактерной терапии на состояние микробиоциноза тонкой кишки в сравнении с использованием традиционной схемой.

5.3. Влияние использования различных схем антихеликобактерной терапии первой линии на качество жизни детей с хронической гастродуоденальной патологией

Перед началом проведения курса антихеликобактерной терапии показатели КЖ между всеми группами сравнения статистически значимо ($p>0,05$) не отличались.

Нами был проведен анализ оценки КЖ у пациентов через 1 месяц после окончания эрадикационной терапии, который выявил улучшение показателей по большинству шкал, но выраженность изменений была различной среди групп сравнения. Уровень значимости различий между группами каждому показателю оценки КЖ составил $p<0,001$ (таблица 5.9).

Средние значения по шкалам оценки КЖ, полученные при контрольном опросе обследованных пациентов в группах сравнения, представлены в таблице 5.7.

Таблица 5.7

**Динамика показателей КЖ среди пациентов с деструктивным процессом СО
ДПК при использовании различных схем эрадикации НР**

Шкала	I группа, абс. (n=30) (M±m)	II группа, абс. (n=30) (M±m)	III группа, абс. (n=30) (M±m)	IV группа, абс. (n=30) (M±m)	V группа, абс. (n=30) (M±m)	Группа контроля, абс. (n=30) (M±m)	Уровень значимос- ти различия, p
Физическое функционирование	80,0±0,1	80,0±0,1	77,7±0,8*	78,7±0,8	81,0±0,6	89,3±1,1*	<0,001
Ролевое физическое функционирование	76,7±1,2*	77,5±1,4*	76,7±1,2*	79,2±1,7	85,0±2,3	92,5±2,1*	<0,001
Интенсивность боли	81,0±1,5*	79,0±0,9*	78,3±1,2*	80,0±1,0*	89,7±0,8	91,7±0,8	<0,001
Общее состояние здоровья	72,7±0,5*	70,7±0,3*	71,8±0,6*	71,0±0,4*	81,2±0,4	81,5±0,4	<0,001
Жизненная активность	59,2±1	59,3±0,3	60,0±0,8	60,3±0,7	61,0±1,0	72,2±0,5*	<0,001
Социальное функционирование	67,4±1,1	66,2±1,0	66,3±1,3	67,1±1,5	71,1±1,6	81,9±1,2*	<0,001
Ролевое эмоциональное функционирование	70,3±1,8	71,4±2,1	72,5±2,3	69,2±1,5	75,8±2,7	92,3±2,6*	<0,001
Психическое здоровье	76,1±0,4*	76,3±0,3	76,5±0,3	75,9±0,4*	78,5±0,6	84,8±0,6*	<0,001

Примечание: * – отличие от V группы сравнения статистически значимо (p<0,05);

Полученные нами результаты проведенного анализа оценки КЖ у детей после применения эрадикационной терапии НР свидетельствуют о значительном улучшении со стороны целого ряда показателей, характеризующих физическое

здоровье пациентов. Данные, которые были получены нами при изучении КЖ в группах сравнения после проведения эрадикации НР, согласовываются с регрессией клинических проявлений ХГДП на фоне успешной эрадикации НР. Среди пациентов отмечено уменьшение выраженности болевых проявлений и их влияния на повседневную жизнь ребенка.

У пациентов V группы, получавших предложенную нами пилотную схему эрадикации НР (рифаксимин, кларитромицин, омепразол), установлены более высокие показатели по всем шкалам оценки КЖ. Так, по шкале интенсивность боли и общее состояние здоровья средние значения среди детей V группы после лечения статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) от группы контроля. По шкале ролевого физического функционирования показатели пациентов V группы были статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей I-III групп, получавших традиционные схемы антихеликобактерной терапии, а по шкале физическое функционирование статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей III группы.

Показатели по шкалам, характеризующим психологические аспекты здоровья, имели также положительную динамику, однако она была менее выраженной среди пациентов всех групп сравнения. При этом, нами было установлено, что по шкале психологического здоровья дети V группы имели статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие значения относительно пациентов I и IV групп сравнения.

Таким образом, проведение антихеликобактерной терапии у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК, проживающих на территории Донбасского региона, оказывает положительную динамику на КЖ пациентов.

Схема эрадикации НР с использованием рифаксимиона, кларитромицина, омепразола приводит к более значительному улучшению состояния пациентов по показателям физического здоровья относительно традиционных схем эрадикации НР. Однако элиминация возбудителя не всегда приводит к полному устранению клинической симптоматики. Наиболее медленно происходит нормализация

показателей КЖ, характеризующих психологические аспекты здоровья детей, что требует от исследователей разработки эффективных методов реабилитации пациентов старшего школьного возраста с деструктивным процессом СО ДПК после проведения эффективной эрадикации инфекции НР.

РАЗДЕЛ 6

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ У ДЕТЕЙ С ЭРОЗИВНО-ЯЗВЕННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ

Следующим этапом исследования было изучение влияния применения различных схем первой линии эрадикационной терапии инфекции НР на сывороточные маркеры СЭИ, показатели системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей с ХГДП. Соответствующие показатели исследовали через 4 недели после завершения антихеликобактерной терапии.

Основную группу составили 30 пациентов, которые для эрадикации НР получали традиционную схему: кларитромицин, амоксициллин, омепразол. В группу сравнения вошли 30 детей, которые в качестве антихеликобактерной схемы получали рифаксимин, кларитромицин, омепразол. Группу контроля составили 20 здоровых детей. В основной группе и группе сравнения лабораторные показатели перед началом терапии статистически значимо не отличались ($p>0,05$) (таблица 6.1).

Нами было установлено, что проведение эрадикационной терапии привело к положительной динамике изучаемых лабораторных показателей. Так, маркеры, отражающие состояние системной эндотоксинемии в обеих группах при контрольном исследовании, статистически значимо ($p<0,05$) отличались от исходных значений. Однако между группами сравнения при контрольном исследовании также были выявлены их различия.

Таблица 6.1

Показатели системной эндотоксинемии у обследованных пациентов на фоне использования различных схем эрадикации НР при контрольном исследовании

Показатель	Период исследования	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$			Уровень значимости различия, p
		Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=20	
ЛПС, ЕУ/мл	до лечения	2,0±0,1*	2,0±0,1*	0,52±0,1 ^{1,2}	<0,001
	после лечения	1,7±0,1 ^{1*}	0,75±0,1 ²	0,52±0,1 ²	<0,001
LBP, нг/мл	до лечения	25,1±1,6*	25,9±1,7*	6,7±0,7 ^{1,2}	<0,001
	после лечения	20,0±1,6 ^{1*}	9,8±0,7 ²	6,7±0,7 ²	<0,001
IgG EndoCab MU/мл	до лечения	84,1±4,9*	78,0±4,3*	107,2±5,3 ^{1,2}	<0,001
	после лечения	91,8±3,6*	102,3±3,4	107,2±5,3 ²	0,03
IgM EndoCab MU/мл	до лечения	82,1±3,3*	82,4±4,0*	110,2±4,3 ^{1,2}	<0,001
	после лечения	92,3±2,9*	103,2±3,1	110,2±4,3 ²	0,006
IgA EndoCab MU/мл	до лечения	83,0±5,6*	74,8±4,8*	104,9±6,7 ^{1,2}	0,002
	после лечения	90,3±3,2	99,7±3,3	104,9±6,7	0,06

Примечание: * - отличие от группы контроля статистически значимо (p<0,05).

¹ – отличие от группы сравнения статистически значимо (p<0,05),

² – отличие от основной группы статистически значимо (p<0,05).

Среди пациентов группы сравнения после проведения курса антихеликобактерной терапии у 22 (73,3±8,1 %) детей установлен уровень

эндотоксинемии, который не превышал физиологически допустимый порог, что было статистически значимо чаще ($p < 0,05$) относительно пациентов основной группы – 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) случаев. Как можно видеть из таблицы 6.1, среднее значение уровня ЛПС среди пациентов группы сравнения после лечения снизилось и составило $0,75 \pm 0,1$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей основной группы – $1,7 \pm 0,1$ EU/мл, а также статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) от детей группы контроля.

Снижение концентрации ЛПС в сыворотке крови обследованных пациентов на фоне лечения сочеталась со снижением концентрации LBP. Так, среднее значение LBP среди пациентов группы сравнения при контрольном обследовании составляло $9,8 \pm 0,7$ нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже соответствующих значений детей основной группы – $20,0 \pm 1,6$ нг/мл и статистически значимо не отличалась ($p > 0,05$) от детей группы контроля. Нормализация уровня LBP до физиологических значений среди пациентов группы сравнения регистрировалась в 2 раза чаще относительно детей основной группы – 14 ($46,7 \pm 9,1$ %) и 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) детей, соответственно.

На фоне снижения уровня системной эндотоксиновой агрессии среди обследованных пациентов отмечена активация антиэндотоксинового звена иммунитета. Нами было выявлено повышение уровней анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG у большинства пациентов. Однако установлено наличие значительных различий в этих показателях среди групп сравнения на фоне использования различных схем эрадикации НР.

Как можно видеть из таблицы 6.1, у пациентов группы сравнения средние уровни анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG при контрольном исследовании статистически значимо ($p > 0,05$) не отличались от соответствующих показателей в группе контроля и составили следующие значения: $99,7 \pm 3,3$ MU/мл, $103,2 \pm 3,1$ MU/мл и $107,2 \pm 5,3$ MU/мл, соответственно. Среди детей основной группы показатели Ig A, M, G к ЛПС также имели тенденцию к увеличению, однако оставались статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно соответствующих показателей среди детей группы контроля и составили

следующие значения: $90,3 \pm 3,2$ MU/мл, $92,3 \pm 2,9$ MU/мл и $91,8 \pm 3,6$ MU/мл, соответственно.

Менее выраженная динамика изученных показателей системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей основной группы, которые получали традиционную схему терапии инфекции НР: кларитромицин, амоксициллин, омепразол, вероятно, связана с угнетением индигенной микрофлоры кишечника при применении антибиотиков и антисекреторных препаратов. Вызванная ими дестабилизация микробиоценоза с усиленным ростом УПФ поддерживает поступление ЛПС в системный кровоток, несмотря на эрадикацию НР и заживление дефектов СО.

В свою очередь, использование рифаксими́на в качестве компонента антихеликобактерной терапии позволяет уменьшить микробиотический дисбаланс в кишечнике, привести к снижению эндотоксиновой агрессии и активации гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета. Вероятно, данный эффект связан со спектром действия рифаксими́на в отношении не только инфекции НР, но и грамположительной и грамотрицательной, аэробной и анаэробной флоры различных отделов пищеварительного тракта.

Снижение уровня системной эндотоксинемии и активация антиэндотоксинового иммунитета у пациентов на фоне эрадикации НР среди пациентов с деструктивным процессом СО ДПК привело к уменьшению концентрации сывороточных маркеров СЭИ – МСМ различных фракций.

Показатели МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ у обследованных пациентов при повторном измерении на фоне использования различных антихеликобактерных схем представлены в таблице 6.2.

Таблица 6.2

Концентрация МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ у обследованных групп пациентов при контрольном исследовании на фоне использования различных схем эрадикации НР

Показатель	Период исследования	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$			Уровень значимости различия, p
		Основная группа, n=30	Группа сравнения, n=30	Группа контроля, n=20	
МСМ ₂₅₄ , усл. ед.	до лечения	342,5±4,5*	347,8±4,2*	237,8±2,6 ^{1,2}	<0,001
	после лечения	331,7±2,4* ¹	265,0±3,2* ²	237,8±2,6 ^{1,2}	<0,001
МСМ ₂₈₀ , усл. ед.	до лечения	250,7±3,8*	247,0±4,1*	171,0±2,5 ^{1,2}	<0,001
	после лечения	232,8±3,4 ¹	179,8±3,0 ²	171,0±2,5 ²	<0,001

Примечание: * - отличие от группы контроля статистически значимо (p<0,05).

¹ – отличие от группы сравнения статистически значимо (p<0,05),

² – отличие от основной группы статистически значимо (p<0,05).

Нами было установлено, что динамика показателей МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ в сыворотке крови на фоне эрадикации НР среди пациентов группы сравнения была более выражена.

После проведения антихеликобактерной терапии нами было установлено, что уровень МСМ₂₅₄ среди пациентов группы сравнения был статистически значимо (p<0,05) ниже (265±3,2 усл. ед.) относительно детей основной группы – 331,7±2,4 усл. ед.

Концентрация МСМ₂₈₀ на фоне эрадикации НР среди пациентов группы сравнения была также статистически значимо (p<0,05) ниже (179,8±3,0 усл. ед.) относительно детей основной группы – 232,8±3,4 усл. ед. и статистически значимо не отличалась (p>0,05) от здоровых детей.

Таким образом, полученные результаты доказывают, что использование антибиотика рифаксимин в комбинации с кларитромицином и омепразолом в возрастных дозировках у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасского региона, страдающих эрозивно-язвенным процессом СО луковицы ДПК на фоне успешной эрадикации НР, устранения микробиотических нарушений тонкой кишки позволяет уменьшить концентрацию сывороточных показателей системной эндотоксиновой агрессии и активировать звенья гуморального антиэндотоксинового иммунитета, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня сывороточных маркеров эндогенной интоксикации у данных пациентов. В свою очередь, применение классической схемы антихеликобактерной терапии приводит также к положительной динамике исследованных показателей, однако выраженность данных изменений статистически значимо ниже относительно использования пилотной схемы.

РАЗДЕЛ 7

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГАЛОТЕРАПИИ В РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

На данном этапе исследования был проведен анализ эффективности использования галотерапии в реабилитации у пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК в период клинической ремиссии заболевания после успешно проведенной эрадикации инфекции НР. Нами было проанализировано влияние применения курса галотерапии в коррекции вегетативного дисбаланса, оценки КЖ, состояния ферментообразующей функции желудка, а также развитии риска клинического рецидива заболевания. Предложенный курс реабилитации был проведен через 1 месяц после завершения антихеликобактерной терапии и успешной эрадикации инфекции НР у пациентов с деструктивным процессом СО ДПК.

7.1. Влияние применения галотерапии на коррекцию вегетативного дисбаланса у детей с деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки

Исходные показатели вегетативного статуса между основной группой и группой сравнения при проведении кардиоинтервалографии не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Использование метода галотерапии в

период клинической ремиссии заболевания показало свою эффективность в нормализации дисбаланса ВНС у обследованных пациентов.

Динамика ИВТ после применения курса галотерапии отражала единую тенденцию сбалансированного взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС, что нашло свое отражение в увеличении удельного веса эйтонии и снижении симпатикотонического и парасимпатикотонического типов ИВТ. Частота встречаемости различных вариантов ИВТ у пациентов групп сравнения при контрольном исследовании представлена в таблице 7.1.

Таблица 7.1

Характеристика ИВТ среди пациентов обследованных групп при контрольном исследовании

Тип исходного вегетативного тонуса	Абс. (% $\pm$ m%)			Уровень значимости различия, p
	Основная группа, (n=40)	Группа сравнения, (n=40)	Группа контроля, (n=30)	
Парасимпатикотония	8 (20,0 $\pm$ 6,3)	17 (42,5 $\pm$ 7,8)	5 (16,7 $\pm$ 6,8)	0,002
Симпатикотония	15 (37,5 $\pm$ 7,7)	20 (50,0 $\pm$ 7,9)	12 (40,0 $\pm$ 8,9)	
Эйтония	17 (42,5 $\pm$ 7,8)	3 (7,5 $\pm$ 4,2)	13 (43,3 $\pm$ 9,0)	

Как можно видеть из данных таблицы 7.1, у 17 (42,5 $\pm$ 7,8 %) детей основной группы после проведения курса галотерапии выявлена эйтония в характеристике ИВТ. Среди пациентов группы сравнения, которым мы не проводили реабилитационных методов, данный тип ИВТ установлен лишь у 3 (7,5 $\pm$ 4,2 %) детей. Среди других пациентов группы сравнения сохранялось гиперергическое влияние симпатической или парасимпатической системы, что свидетельствует о

сохранении дезадаптации даже на фоне успешной эрадикации инфекции НР. Уровень значимости различий между группами сравнения по показателям ИВТ составил $p=0,002$.

Анализ типов ВР среди пациентов с деструктивными процессами СО ДПК после проведения галотерапии установил значительные различия между группами сравнения – уровень значимости различий между пациентами обследованных групп составил $p<0,001$. Характеристика ВР у пациентов групп сравнения при контрольном исследовании представлена в таблице 7.2.

Таблица 7.2

Характеристика ВР среди пациентов обследованных групп при контрольном исследовании

Вид вегетативной реактивности	Абс. (% $\pm$ m%)			Уровень значимости различия, p
	Основная группа, (n=40)	Группа сравнения, (n=40)	Группа контроля, (n=30)	
Нормальная	23 (57,5 $\pm$ 7,8)	7 (17,5 $\pm$ 6,0)	21 (70,0 $\pm$ 8,4)	<0,001
Гиперсимпатикотонический	10 (25,0 $\pm$ 6,8)	24 (60,0 $\pm$ 7,7)	5 (16,7 $\pm$ 6,8)	
Асимпатикотонический	7 (17,5 $\pm$ 6,0)	9 (22,5 $\pm$ 6,6)	4 (13,3 $\pm$ 6,2)	

При контрольном исследовании среди пациентов основной группы, получивших курс галотерапии, превалировал нормальный ответ адаптационных систем на кратковременную нагрузку в виде нормальной ВР – 23 (57,5 $\pm$ 7,8 %) ребенка. В группе сравнения данный вариант ВР регистрировали лишь в 7 (17,5 $\pm$ 6,0 %) случаях. На фоне использования галотерапии снижался удельный вес

гиперсимпатикотонического типа ВР и прогностически наиболее неблагоприятного – асимпатикотонического варианта ВР.

Среди пациентов группы сравнения превалировал гиперсимпатикотонический тип ВР – 24 ($60,0 \pm 7,7$ %) ребенка, который свидетельствует о напряженности адаптационных систем организма. У 9 ($22,5 \pm 6,6$ %) детей данной группы выявлен асимпатикотонический тип ВР, что указывает на устойчивое истощение адаптационных резервов организма пациентов с деструктивным процессом СО ДПК и невозможности их восстановления даже на фоне устранения основного провоцирующего фактора воспаления СО – инфекции НР.

Нами было установлено, что после проведения эффективной эрадикации, а также на фоне устранения клинической симптоматики среди обследованных пациентов обеих групп не было выявлено гипердиастолического варианта ВОД.

Проведение курса галотерапии в период клинической ремиссии заболевания позволило добиться среди пациентов основной группы отсутствия прогностически неблагоприятного варианта ВОД – асимпатикотонического за счет перераспределения в сторону достаточной ВОД, которое свидетельствует об адекватности стресс-реакции и переход ВНС на более экономный уровень функционирования. Количество детей в основной группе с нормальной ВОД составило 20 ($50,0 \pm 7,9$ %) пациентов. По 7 ($17,5 \pm 6,0$ %) детей данной группы при контрольном исследовании имели симпатикоастенический и астеносимпатический варианты ВОД.

Среди пациентов группы сравнения лишь у $\frac{1}{4}$ части пациентов выявлен нормальный тип ВОД – 10 ($25,0 \pm 6,8$ %) детей. При этом у 11 ($27,5 \pm 7,1$ %) пациентов данной группы диагностирован асимпатикотонический тип ВОД и по 8 ($20,0 \pm 6,3$ %) детей данной группы имели симпатикоастенический и астеносимпатический варианты ВОД. Характеристика ВОД среди пациентов обследованных групп при контрольном исследовании представлена в таблице 7.3.

Таблица 7.3

**Характеристика ВОД среди пациентов обследованных групп при
контрольном исследовании**

Тип вегетативной обеспеченности деятельности	Абс. (% $\pm$ m%)			Уровень значимости различия, p
	Основная группа, (n=40)	Группа сравнения, (n=40)	Группа контроля, (n=30)	
Нормальный	20 (50,0 $\pm$ 7,9)	10 (25,0 $\pm$ 6,8)	20 (66,7 $\pm$ 8,6)	<0,001
Гиперсимпатикотонический	6 (15,0 $\pm$ 5,6)	3 (7,5 $\pm$ 4,2)	0 (0)	
Гипердиастолический	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Асимпатикотонический	0 (0)	11 (27,5 $\pm$ 7,1)	0 (0)	
Симпатикоастенический	7 (17,5 $\pm$ 6,0)	8 (20,0 $\pm$ 6,3)	6 (20,0 $\pm$ 7,3)	
Астеносимпатический	7 (17,5 $\pm$ 6,0)	8 (20,0 $\pm$ 6,3)	4 (13,3 $\pm$ 6,2)	

Таким образом, даже после проведения успешной эрадикации НР у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК с течением времени отмечается истощение компенсаторных возможностей ВНС с нарастанием процессов дезадаптации.

В свою очередь, использование десятидневного курса галотерапии у пациентов с деструктивным процессом СО ДПК в период клинической ремиссии заболевания на фоне успешной эрадикации НР позволяет добиться благоприятного течения общего адаптационного синдрома за счет адекватного и своевременного включения в работу стресс-лимитирующих систем, формирования резистентности к повреждающему фактору, обеспечивая тем

самым адаптацию преобладающему количеству детей. Об этом свидетельствуют полученные результаты в виде положительной динамики функциональных показателей ВНС: ИВТ, ВР, ВОД у пациентов, получивших курс галотерапии в периоде реабилитации, в сравнении с пациентами, у которых терапия ХГДП ограничивалась лишь эрадикацией НР.

Безопасность и хорошая переносимость детьми галотерапии открывает новые возможности и направления в использовании данного физиотерапевтического метода в педиатрической практике при лечении пациентов с ХГДП.

7.2. Эффективность использования галотерапии у детей с деструктивным процессом слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в коррекции ферментообразующей функции желудка

При изучении влияния применения галотерапии на показатели ферментообразующей функции желудка нами было установлено, что у детей основной группы при контрольном исследовании выявлено статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие значения в концентрации ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови относительно детей группы сравнения. Исходные показатели данных ферментов между основной группой и группой сравнения статистически значимо не отличались ($p > 0,05$).

После проведения курса галотерапии нормальная концентрация ПГ1 среди пациентов основной группы установлена у 31 ($77,5 \pm 6,6$ %) ребенка, а повышение данного показателя – лишь у 9 ($22,5 \pm 6,6$ %).

Для пациентов группы сравнения характерным было повышение концентрации ПГ1, которое выявлено в 27 ($67,5 \pm 7,4$ %) случаях. Нормальная

концентрация данного фермента установлена лишь у 13 ($32,5 \pm 7,4$ %) пациентов данной группы. Уровень значимости различий по данному показателю в группах сравнения составил $p < 0,001$.

Средние значения концентрации ПГ в сыворотке крови при контрольном исследовании у пациентов обследованных групп представлены в таблице 7.4.

Таблица 7.4

**Показатели концентрации ПГ в сыворотке крови среди пациентов
обследованных групп при контрольном исследовании**

Показатель	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$, мкг/л			Уровень значимости различия, p
	Основная группа, (n=40)	Группа сравнения, (n=40)	Группа контроля, (n=30)	
ПГ1	$83,6 \pm 5,8^2$	$119,6 \pm 6,4^{*1}$	$74,0 \pm 3,0^2$	$< 0,001$
ПГ2	$17,4 \pm 0,8^*$	$20,9 \pm 1,1^*$	$11,4 \pm 0,8^{1,2}$	$< 0,001$

Примечание: * – отличие от группы контроля является статистически значимым ($p < 0,05$);
¹ – отличие от основной группы является статистически значимым ($p < 0,05$);
² – отличие от группы сравнения является статистически значимым ($p < 0,05$).

Как можно видеть из таблицы 7.4, после проведении курса галотерапии у детей основной группы среднее значение ПГ1 составило $83,6 \pm 5,8$ мкг/л, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно пациентов группы сравнения – $119,6 \pm 6,4$ мкг/л и статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) от детей группы контроля.

Среди пациентов основной группы уровень ПГ2 оставался повышенным лишь у 6 ($15,0 \pm 5,6$ %) детей. Нормальная концентрация в сыворотке крови данного фермента установлена у 34 ($85,0 \pm 5,6$ %) пациентов данной группы. В группе сравнения нормальный уровень ПГ2 выявлен у 15 ($37,5 \pm 7,7$ %) детей, а повышенный – у 25 ($62,5 \pm 7,7$ %).

Среднее значение концентрации ПГ2 у пациентов основной группы составило $17,4 \pm 0,8$ мкг/л. Среди детей группы сравнения данный показатель был выше и составил – $20,9 \pm 1,1$ мкг/л. Уровень значимости различий между группами сравнения по показателям ПГ1 и ПГ2 составил $p < 0,001$.

Таким образом, нами было установлено, что использование галотерапии в период реабилитации детей старшего школьного возраста с деструктивным процессом СО ДПК, проживающих на территории Донбасского региона, после успешной эрадикации НР приводит к нормализации ферментообразующей функции желудка. У пациентов, которым не проводились реабилитационные мероприятия и терапия ХГДП ограничивалась лишь эрадикацией инфекции НР, с течением времени отмечено повышение концентрации ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови, что указывает соответственно на увеличение концентрации ПГ в желудочном соке. Данная активация ферментообразующей функции желудка усиливает агрессивные свойства желудочного сока и может способствовать поддержанию воспалительного процесса СО ДПК, тем самым повышая с течением времени риск рецидивирования хронического воспалительного заболевания желудка и ДПК.

7.3. Влияние использования галотерапии у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК на развитие клинического рецидива заболевания

При проведении катамнестического исследования установлено влияние использования курса галотерапии в реабилитационном периоде у детей с эрозивно-язвенной патологией луковицы ДПК на развитие клинического рецидива заболевания.

Так, через 3 месяца после проведения курса, предложенного нами реабилитационного метода, лишь у 2 ($5,0 \pm 3,4$ %) детей основной группы отмечено возобновление болевого либо диспептического синдромов. В группе сравнения жалобы на боль в животе либо диспептические расстройства обнаружены у 8 ($20,0 \pm 6,3$ %) пациентов.

Через 6 месяцев в основной группе клинический рецидив заболевания выявлен у 5 ($12,5 \pm 5,2$ %) детей, у остальных 35 ($87,5 \pm 5,2$ %) пациентов данной группы жалобы при проведении контрольной консультации отсутствовали. В группе сравнения возникновение периодически болевого синдрома в эпигастральной области, сопровождающегося диспептическими проявлениями, установлено у 16 ($40,0 \pm 7,7$ %) детей. Уровень значимости различия между группами сравнения составил $p=0,01$.

В катамнезе обследованных пациентов через 1 год установлено наличие рецидива ХГДП в группе сравнения у 18 ($45,0 \pm 7,9$ %) пациентов. В основной группе появление болевого абдоминального либо диспептического синдромов выявлено лишь у 6 ($15,0 \pm 5,6$ %) детей, у 34 ($85,0 \pm 5,6$ %) пациентов данной группы при проведении опроса и объективного обследования не установлено рецидива ХГДП. Уровень значимости различия между группами сравнения составил $p=0,007$.

Нами было проведено изучение тренда клинического рецидива заболевания в группах сравнения. Результаты анализа представлены на рисунке 7.1.

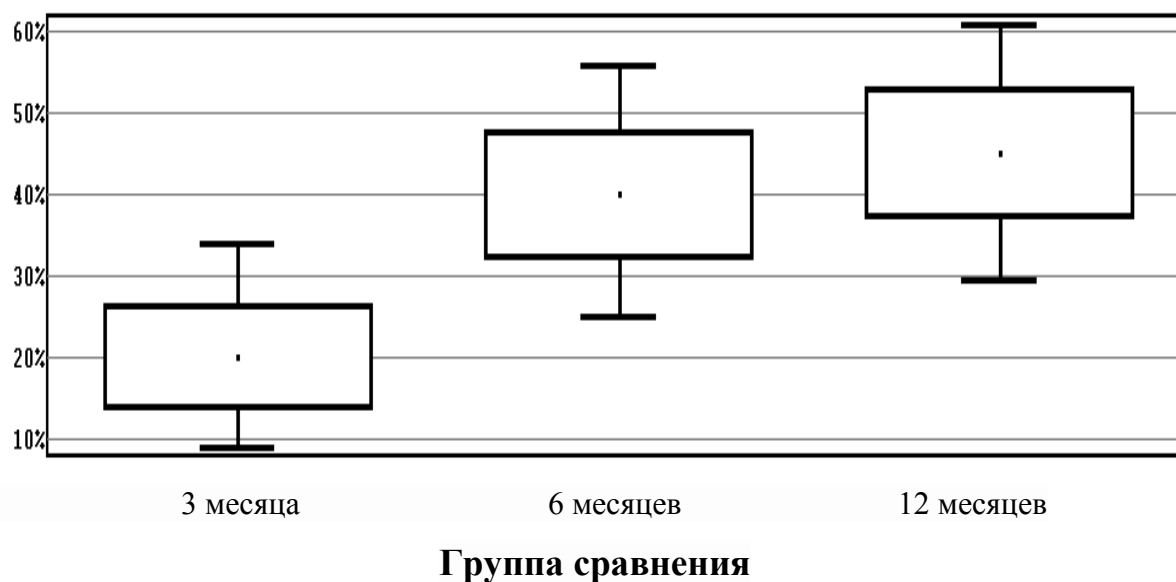
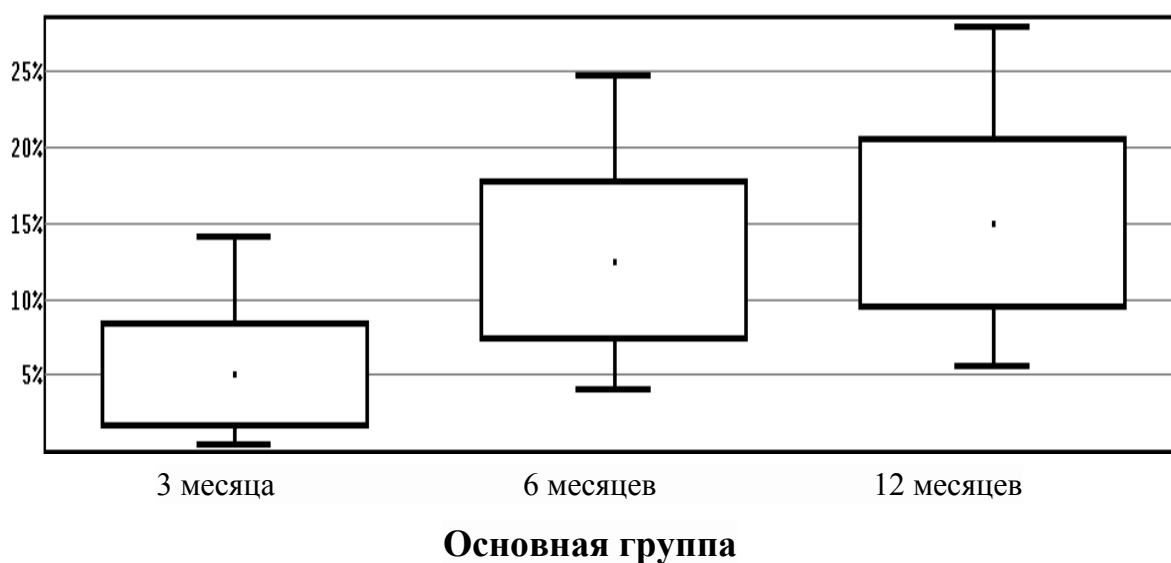


Рисунок 7.1 Тренд клинического рецидива заболевания в группах сравнения

При изучении полученных данных нами было выявлено наличие тенденции увеличения риска развития рецидива ХГДП у детей группы сравнения ($p=0,019$). В основной группе тренда клинического рецидива заболевания с течением времени не выявлено ($p=0,15$).

7.4. Эффективность воздействия галотерапии на качество жизни детей с эрозивно-язвенным процессом двенадцатиперстной кишки

Исходные показатели КЖ перед проведением данного этапа исследования между пациентами основной группы и группы сравнения по всем шкалам не имели статистически значимых различий ($p > 0,05$). Изучение показателей КЖ у пациентов основной группы после проведения курса галотерапии показало значительные различия по всем шкалам относительно показателей пациентов группы сравнения. Средние значения показателей КЖ среди пациентов обследованных групп, полученные нами при контрольном исследовании, представлены в таблице 7.5.

При повторном изучении КЖ среди пациентов основной группы нами было установлено, что использование галотерапии в реабилитационном периоде оказывает влияние на улучшение КЖ не только по шкалам физического здоровья, которое, как было показано на предыдущих этапах исследования, в большей степени связано с проведением эффективной эрадикации НР и устранением воспалительного процесса СО желудка и ДПК, но и на шкалы психологического здоровья. Пациенты основной группы при контрольном обследовании имели статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие значения относительно детей группы сравнения по всем шкалам физического и психологического аспектов здоровья. При этом данные показатели у детей основной группы статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) от соответствующих группы контроля. В свою очередь, средние значения по всем шкалам оценки КЖ у пациентов группы сравнения были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой контроля.

Таблица 7.5

Показатели КЖ у пациентов обследованных групп при контрольном исследовании

Шкала	Среднее значение показателя, $\bar{X} \pm m$			Уровень значимости различия, p
	Основная группа, (n=40)	Группа сравнения, (n=40)	Группа контроля, (n=30)	
Физическое функционирование	87,0±0,7 ²	77,0±0,9* ¹	89,3±1,1 ²	<0,001
Ролевое физическое функционирование	90,6±1,9 ²	78,1±1,3* ¹	92,5±2,1 ²	<0,001
Интенсивность боли	89,5±0,9 ²	69,3±1,6* ¹	91,7±0,8 ²	<0,001
Общее состояние здоровья	79,6±0,7 ²	69,4±0,6* ¹	81,5±0,4 ²	<0,001
Жизненная активность	71,8±1,0 ²	60,1±0,7* ¹	72,2±0,5 ²	<0,001
Социальное функционирование	80,0±1,3 ²	65,4±0,9* ¹	81,9±1,2 ²	<0,001
Ролевое эмоциональное функционирование	89,3±2,5 ²	70,3±1,6* ¹	92,3±2,6 ²	<0,001
Психическое здоровье	82,0±0,7 ²	75,1±0,5* ¹	84,8±0,6 ²	<0,001

Примечание: * – отличие от группы контроля является статистически значимым (p<0,05);
¹ – отличие от основной группы является статистически значимым (p<0,05);
² – отличие от группы сравнения является статистически значимым (p<0,05).

Таким образом, полученные результаты оценки КЖ с использованием опросника SF-36 продемонстрировали, что проведение курса галотерапии в период клинической ремиссии заболевания у детей с деструктивным процессом СО ДПК, проживающих в Донбасском регионе, после успешной эрадикации НР позволяет повысить КЖ как интегрального показателя состояния здоровья по шкалам как физического, так и психологического аспектов здоровья к уровню

здоровых детей. Отсутствие реабилитационных мероприятий с течением времени значительно снижает показатели КЖ у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК даже на фоне эффективной эрадикации инфекции НР.

Исходя из вышеуказанного, можно сделать вывод о том, что использование курса галотерапии в течение 10 дней с ежедневной длительностью сеанса 30 минут через 1 месяц после успешно проведенной эрадикации инфекции НР в период ремиссии заболевания у детей старшего школьного возраста с деструктивным процессом СО ДПК, проживающих в крупном промышленном Донбасском регионе, оказывает благоприятное влияние на состояние ВНС у пациентов с улучшением адаптационных процессов; улучшает самочувствие ребенка, его общее восприятие болезни, которое отражается в положительной динамике показателей КЖ как физического, так и психологического аспектов здоровья. Проведение данного метода реабилитации позволяет нормализовать ферментообразующую функцию желудка у детей с ХГДП в период ремиссии заболевания без использования лекарственных средств. Кроме того, применение галотерапии в период клинической ремиссии заболевания снижает риск возникновения клинического рецидива болезни.

Доказанная эффективность, хорошая переносимость и безопасность данного физиотерапевтического метода позволяет рекомендовать использование галотерапии в педиатрической практике при реабилитации пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК в период клинической ремиссии заболевания после эрадикации инфекции НР.

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важнейшей проблемой здравоохранения на современном этапе является разработка и осуществление комплексной научно-обоснованной программы, направленной на оптимизацию оказания помощи детям с различными хроническими заболеваниями, среди которых патология органов пищеварения занимает особое место в связи с ее широкой распространенностью и быстрым темпом прогрессирования.

В структуре патологии пищеварительной системы ХГДП занимает ведущее место. Особенностью течения хронических заболеваний гастродуоденальной зоны в настоящее время является увеличение числа детей с деструктивными ее формами. Общеизвестно, что основным этиологическим фактором в развитии эрозивно-язвенных заболеваний желудка и ДПК является инфекция НР. Однако несмотря на то, что проблема ХГДП широко освещена в научной медицинской литературе, разработаны и опубликованы международные, национальные и федеральные рекомендации по лечению и профилактике данных заболеваний, патогенетические основы хронической патологии желудка и ДПК на фоне персистенции НР в детском возрасте остаются малоисследованными, а эффективность традиционных медикаментозных схем неуклонно снижается по всему миру. Кроме того, большинство диагностических методов определения инфекции НР в детском возрасте являются малоинформативными и трудновыполнимыми.

Растущая во всем мире антибиотикорезистентность микроорганизма все чаще вызывает неудовлетворительные результаты эрадикационной терапии НР, а отсутствие реабилитационных мероприятий у детей в период клинической ремиссии заболевания приводят к рецидивированию воспалительно-

деструктивной патологии гастродуоденальной зоны и даже инвалидизации пациентов.

Особенно важным является изучение данных вопросов среди детского населения крупного промышленного региона, которым является Донбасс, где тяжелая экологическая ситуация является преморбидным фоном в развитии хронической патологии различных органов и систем.

Цель выполненной работы: на основании выявления ранее недостаточно изученных звеньев патогенеза разработать систему диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий у детей с ХГДП, ассоциированной с НР, и оценить ее эффективность.

Работа выполнена на базах Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка, медицинского центра «Gastroline» г. Донецк.

В соответствии с поставленной целью и задачами исследования была разработана программа исследования, которая включала пять последовательных этапов.

Всего на разных этапах исследования обследовано 280 детей в возрасте от 12 до 17, страдающих ХГДП. В качестве контрольной группы было привлечено 30 здоровых детей. Все дети проживали на территории Донбасского региона и поступили с указанной патологией впервые.

Для формирования выборок были разработаны критерии включения пациентов в анализируемые группы и исключения из них.

Критерии включения в исследование: наличие клинико-морфологических признаков ХГДП; добровольное согласие пациентов либо их родителей на участие в исследовании; возраст от 12 до 17 лет; не использование ранее антихеликобактерной терапии; отсутствие приема в течение последних трех месяцев антибактериальных, иммуномодулирующих и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Все пациенты либо их родители были ознакомлены с целью и дизайном работы, добровольно подписали «Информационное соглашение», в котором

изложены основная цель и задачи исследования, его длительность и права пациента.

Критерии исключения из исследования: ЯБ, осложненная кровотечением во время текущего обострения или в недавнем прошлом (в течение предыдущих 6 месяцев); эрозивно-язвенное поражение желудка или ДПК, не ассоциированное с НР; обострение сопутствующих хронических заболеваний; ранее проводимая антихеликобактерная терапия; повышенная чувствительность к любому из препаратов, используемых в исследовании; прием в течение трех последних месяцев антибактериальных, иммуномодулирующих и нестероидных противовоспалительных препаратов.

Настоящее исследование носило характер когортного, проспективного, контролируемого с элементами ретроспективного анализа. Формирование подгрупп для оценки эффективности схем антихеликобактерной терапии осуществлялось с соблюдением принципов рандомизации и простого слепого метода.

На I этапе 280 пациентов с ХГДП были разделены на 4 клинические группы:

- I группа – 50 детей с ХПГД НР (–),
- II группа – 50 детей с ХПГД НР (+),
- III группа – 60 пациентов с ЯБ ДПК НР (+),
- IV группа – 120 детей с ЭБ НР (+).

В качестве контрольной группы на данном этапе работы было обследовано 30 здоровых детей.

У всех пациентов изучено влияние генетических особенностей НР на развитие и течение ХГДП. Установлены генотипы микроорганизма, которые связаны с развитием деструктивного процесса СО луковицы ДПК в старшем школьном возрасте среди пациентов, проживающих в Донбасском регионе.

В дальнейшем все пациенты с эрозивно-язвенным изменением ДПК были разделены на две подгруппы:

- Itox(+) (105 пациентов) – дети, инфицированные токсигенными штаммами НР;

- Itox(–) (75 детей) – инфицированные менее вирулентными штаммами НР.

На данном этапе исследования у пациентов с деструктивным процессом СО луковицы ДПК рассмотрены особенности морфологических изменений СО при инфицировании цитотоксическими штаммами НР. Изучены пепсигенообразующая функция желудка в зависимости от персистенции различных штаммов НР и тяжести воспалительного процесса СО; исследовано состояние микробиоты толстой кишки, частота развития СИБР тонкой кишки, функциональные показатели ВНС и оценка КЖ в зависимости от степени тяжести ХГДП.

На II этапе исследования нами было проведено изучение лабораторных показателей СЭИ – МСМ различных фракций, системной эндотоксинемии – ЛПС; уровня маркеров антиэндотоксиновой иммунной защиты – LBP, анти-ЛПС-IgG, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgA у 60 пациентов с деструктивным процессом луковицы ДПК: 20 пациентов с ЯБ ДПК и 40 детей с ЭБ. При этом 32 ($53,3 \pm 6,4$ %) ребенка были инфицированы токсигенными штаммами НР и составили Itox(+) группу сравнения, а 28 ($46,7 \pm 6,4$ %) пациентов инфицированы штаммами НР с менее вирулентным генотипом (Itox(–) группа). У всех детей, включенных в данный этап исследования, были диагностированы СИБР тонкой кишки и дисбиоз толстой кишки. В качестве контроля изучены соответствующие показатели у 20 здоровых детей.

На III этапе с целью оценки эффективности использования различных схем первой линии эрадикации НР у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным изменением луковицы ДПК, проживающих в Донбассе, обследовано 150 пациентов, которые методом рандомизации были разделены на 5 клинических групп. В каждую группу вошло 30 детей. Ранее всем пациентам, включенным в данный этап исследования, антихеликобактерная терапия не проводилась.

Нами были использованы 5 схем лечения: 4 традиционные и одна пилотная. 120 пациентам, включенным в исследование, в качестве терапии первой линии эрадикации НР назначались медикаментозные схемы терапии

продолжительностью 7 дней согласно рекомендациям консенсуса Маастрихт IV; Национальным рекомендациям МОЗ Украины унифицированным клиническим протоколам медицинской помощи детям с заболеваниями органов пищеварения (2013); Федеральным клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с язвенной болезнью желудка и/или двенадцатиперстной кишки (А.А. Баранов, 2015):

- I группа получала омепразол, нифурател, амоксициллин;
- II группа – КСВ, амоксициллин, кларитромицин;
- III группа – омепразол, кларитромицин, нифурател;
- IV группа – омепразол, кларитромицин, амоксициллин.

Пациенты V группы составили группу сравнения, где в качестве первой линии терапии инфекции НР мы использовали пилотную схему – в дополнение к омепразолу и кларитромицину применяли антибиотик рифаксимин.

Переносимость препаратов, наличие побочных эффектов лечения, динамику клинических проявлений заболевания изучали непосредственно при проведении эрадикационной терапии при ежедневном опросе детей. Изучали динамику абдоминального болевого, диспептического и астенического синдромов на фоне терапии.

Для оценки эффективности проведенной эрадикации использовали неинвазивный дыхательный уреазный тест.

Кроме того, всем детям была проведена оценка КЖ с использованием универсального опросника «SF-36» и диагностика СИБР через 4 недели после завершения эрадикационной терапии.

Если пациент прерывал курс лечения или не появлялся на контрольное обследование, то он исключался из исследования.

На IV этапе было изучено влияние антихеликобактерной терапии на лабораторные показатели СЭИ (концентрация МСМ различных фракций), системной эндотоксинемии (ЛПС грамотрицательных бактерий), антиэндотоксинового иммунитета (LBP, анти-ЛПС-IgG, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgA) у детей с эрозивно-язвенным изменением ДПК.

Пациенты, которые для эрадикации НР получали классическую семидневную схему с использованием омепразола, кларитромицина, амоксициллина, составили основную группу (n=30). В группу сравнения вошло 30 пациентов, которые в качестве терапии НР инфекции получали рифаксимин, кларитромицин, омепразол также в течение семи дней. Группу контроля составили 20 здоровых детей.

Оценку лабораторных показателей проводили перед началом терапии и через 4 недели после ее завершения.

На V этапе исследования нами была изучена эффективность использования галотерапии в реабилитации детей с эрозивно-язвенным заболеванием ДПК на фоне успешно проведенной эрадикации НР.

Для достижения поставленной задачи было отобрано 2 группы пациентов: основная группа и группа сравнения. В каждой группе было по 40 детей в возрасте от 14 до 17 лет, у которых при поступлении в стационар был диагностирован эрозивно-язвенный процесс ДПК НР (+).

Пациентам основной группы был проведен курс галотерапии через 1 месяц после окончания антихеликобактерной терапии и устранения острого воспалительного процесса СО желудка и ДПК. Курс состоял из 10 ежедневных сеансов длительностью 30 минут во второй половине суток. Концентрация аэрозоля в воздухе галокамеры составила 3-4 мг/м³. Пациентам группы сравнения курс галотерапии не проводили.

Изучено влияние применения галотерапии на нормализацию функциональных показателей ВНС, оценку КЖ, ферментообразующую функцию желудка. Отдаленные результаты эффективности влияния реабилитационного метода на возникновение клинического рецидива заболевания оценивали через 3, 6 и 12 месяцев.

Проведенный нами анализ генетических особенностей НР показал широкую неоднородность генома микроорганизма среди пациентов старшего школьного возраста, страдающих различной ХГДП и проживающих в Донбасском регионе. В

обследованных биопсийных образцах были идентифицированы все исследованные нами гены НР.

Персистенция цитотоксических штаммов НР установлена у всех пациентов с ЯБ ДПК (100 %) и у большинства с ЭБ – 107 (89,2±2,8 %) детей.

Пациенты, страдающие ЯБ ДПК, в большинстве случаев были инфицированы *sagA*-позитивными штаммами НР – 47 (78,3±5,3 %) детей, что было статистически значимо ($p<0,05$) чаще относительно других групп сравнения. Ген бактерии *vacA* обнаружен у 57 (95,0±2,8 %) пациентов с ЯБ ДПК. У большинства пациентов данной группы язвенный процесс был ассоциирован с персистенцией бактерий, обладающих комбинированным генотипом *vacAs1m1/s2m2* – 41 (68,3±6,0 %) ребенок, что было статистически значимо ($p<0,05$) чаще относительно детей других групп сравнения. Инфицирование пациентов с язвенным процессом луковицы ДПК бактерией НР, имеющей комбинацию гена *sagA* и различных аллелей гена *vacA*, определена у 44 (73,3±5,7 %) детей; смешанный генотип *sagA+vacAs1s2/m1m2* установлен у 30 (50,0±6,5 %). Ген НР *iceA* выявлен лишь у 10 (16,7±4,8 %) пациентов с ЯБ ДПК: у 7 (11,7±4,1 %) детей обнаружен его аллельный вариант – *iceA1*, а у 3 (5,0±2,8 %) – *iceA2*. Цитотоксический ген бактерии *babA*, отвечающий за синтез основного бактериального белка-адгезина, установлен лишь у 5 (8,3±3,6 %) пациентов данной группы.

При анализе генотипа НР у пациентов с ЭБ не установлено токсигенных штаммов лишь у 13 (10,8±2,8 %) пациентов. Персистенция *sagA*-позитивных штаммов среди пациентов данной группы установлена в 70 (58,3±4,5 %) случаях, что было статистически значимо чаще ($p<0,05$) относительно детей с ХПГД. При ЭБ для детей характерным было наличие штаммов НР, имеющих вирулентный подтип гена *vacAs1/m1* – 62 (51,7±4,6 %) случая, что было статистически значимо ($p<0,05$) чаще относительно других групп. У 41 (34,2±4,3 %) ребенка с ЭБ установлена персистенция бактерий, имеющих комбинацию генов *vacAs1/m1* и *sagA*. Комбинированный подтип бактериального гена *vacA s1s2/m1m2* выявляли при эрозиях луковицы ДПК статистически значимо ($p<0,05$) реже относительно

детей с ЯБ ДПК – 34 ($28,3 \pm 4,1$ %) пациента. Генотип микроорганизма *sagA*+*vacAs*₁*s2*/*m1m2* среди пациентов с ЭБ установлен у 28 ($23,3 \pm 3,9$ %) детей. В ходе исследования среди пациентов с эрозивным процессом СО ДПК мы также редко определяли такие гены НР, связанные с ее цитотоксическими свойствами, как *babA*, *iceA1* и *iceA2*. Данные гены НР в группе пациентов с ЭБ были идентифицированы у 8 ($6,7 \pm 2,3$ %), 15 ($12,5 \pm 3,0$ %) и 5 ($4,2 \pm 1,8$ %) детей, соответственно.

При анализе структуры генома НР у детей с ХПГД отсутствие вирулентных штаммов установлено у 1/3 пациентов – 16 ($32,0 \pm 6,6$ %) случаев. Ген бактерии *sagA* обнаружен только у 7 ($14,0 \pm 4,9$ %) детей данной группы, а ген *vacA* – у 29 ($58,0 \pm 7,0$ %). Наиболее часто регистрировали комбинацию аллелей *s2m2* бактериального гена *vacA* – 11 ($22,0 \pm 5,9$ %) пациентов, обладающую наименьшей цитотоксичностью среди всех подтипов гена *vacA*. В данной группе пациентов наиболее часто выявляли персистенцию НР, имеющую менее вирулентный аллельный вариант гена *iceA* – подтип *iceA2* (8 ($16,0 \pm 5,2$ %) случаев). Инфицирование штаммами НР, имеющими в своей структуре своего генома ген *iceA1*, идентифицировано у 3 ($6,0 \pm 3,6$ %), а ген *babA* – лишь у 2 ($4,0 \pm 2,8$ %) пациентов.

Для выявления факторов риска развития деструктивного процесса СО ДПК и оценки степени влияния на него персистенции НР с определенным генотипом использованы методы построения многофакторных моделей логистической регрессии.

Из анализа коэффициентов модели следует, что при наличии гена *sagA* в геноме НР риск формирования деструктивного процесса СО ДПК статистически значимо ($p < 0,001$) возрастает, ОШ=8,1 (95 % ДИ 3,3-20,1). Кроме того, риск развития ЭБ и ЯБ ДПК статистически значимо ($p = 0,001$) возрастает при наличии гена *vacAs1m1* в геноме НР, ОШ=11,7 (95 % ДИ 2,6-53,3). Установлено, что при наличии генотипа НР *iceA2* риск формирования деструктивного процесса СО ДПК статистически значимо ($p = 0,021$) снижается, ОШ = 0,21 (95% ДИ 0,05-0,79); риск эрозивно-язвенного процесса ДПК также статистически значимо ($p = 0,032$)

снижается, ОШ = 0,27 (95% ДИ 0,08-0,89) при наличии гена *vacAs2m2* в структуре генома НР.

Таким образом, согласно данным проведенного нами генотипирования НР у детей с ХГДП и результатам математического моделирования, можно сделать вывод, что среди пациентов старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе, развитие воспалительно-деструктивного процесса желудка и ДПК ассоциировано с персистенцией определенных штаммов НР.

У детей развитие эрозивных изменений СО ДПК связано с персистенцией штаммов НР, имеющих комбинированный вирулентный генотип *cagA+vacAs1m1*.

Формирование ЯБ ДПК связано с изменением генотипа НР, что может происходить вследствие персистенции нескольких штаммов НР у одного и того же больного, которые имеют в структуре генотипа как высоко вирулентный аллель гена *vacA* – *s1m1*, так и менее вирулентный – *s2m2*. Именно комбинация генов НР *cagA+vacAs1m1/s2m2* приводит к еще большей активации воспалительного процесса, развитию язвенного дефекта.

Наличие генов *iceA* и *babA* в структуре генома НР не характерно для детей, страдающих ХГДП и проживающих в Донбасском регионе.

Проведенный нами морфологический анализ биоптатов показал, что количественно-качественный состав воспалительно-клеточного инфильтрата во многом был обусловлен персистенцией определенных штаммов НР. Полученные нами результаты позволили установить значительные различия в выраженности воспалительного процесса, дистрофических, атрофических, дисрегенераторных и микроциркуляторных изменений между пациентами с деструктивным процессом СО ДПК *Itox(+)* и *Itox(-)* групп.

Для пациентов с ЯБ ДПК и ЭБ была характерна выраженная активность воспаления СО желудка. При этом среди пациентов *Itox(+)* группы III степень активности воспаления выявлена у 43 (41,0±4,8 %) детей. II степень активности воспаления установлена у 62 (59,0±4,8 %) данной группы. Среди пациентов *Itox(-)* группы III и II степень активности воспаления СО желудка выявлена у 6

($8,0 \pm 3,1$ %) и 69 ($92,0 \pm 3,1$ %) детей, соответственно. Уровень значимости различия между группами по данному показателю составил $p < 0,001$.

Нами было установлено, что у всех пациентов с воспалительно-деструктивным процессом гастродуоденальной зоны обнаружена II или III степень колонизации НР антрального отдела желудка и луковицы ДПК. Так, у детей Itox(+) группы максимальная III степень обсеменения данным микроорганизмом СО антрального отдела желудка установлена у 89 ($84,8 \pm 3,5$ %) пациентов, а в Itox(-) группе – у 21 ($28,0 \pm 5,2$ %) ребенка. При этом для детей Itox(-) группы характерной была II степень микробной контаминации СО желудка – 54 ($72,0 \pm 5,2$ %) пациента. Среди детей Itox(+) группы II степень микробного обсеменения определена у 16 ($15,2 \pm 3,5$ %) пациентов. Уровень значимости различия между группами по изучаемому показателю составил $p < 0,001$.

Высокая степень микробного обсеменения СО антрального отдела желудка у большинства пациентов сочеталась с высокой степенью контаминации луковицы ДПК НР. Так, III и II степень колонизации СО луковицы ДПК установлена у 91 ($86,7 \pm 3,3$ %) и 14 ($13,3 \pm 3,3$ %) детей Itox(+) группы, соответственно. Для пациентов Itox(-) характерна была II степень микробного загрязнения СО ДПК – 50 ($66,7 \pm 5,4$ %) пациентов, III степень установлена у 25 ($33,3 \pm 5,4$ %) детей. Уровень значимости различия между группами составил $p < 0,001$.

При проведении ФЭГДС визуально атрофический процесс диагностирован лишь у 2 ($3,3 \pm 2,3$ %) пациентов с ЯБ ДПК. При морфологическом исследовании гастробиоптата признаки атрофии были установлены у 28 ($15,6 \pm 2,7$ %) детей. Из них 22 ($78,6 \pm 7,8$ %) пациента вошли в Itox(+) группу. Атрофия СО луковицы ДПК выявлена лишь среди пациентов Itox(+) группы – в 10 ($9,5 \pm 2,9$ %) случаях.

Наши исследования позволили установить, что колонизация ДПК наблюдалась у всех детей с деструктивным изменением СО желудка и ДПК, в то время как желудочная метаплазия была установлена лишь у 38 ($21,1 \pm 3,0$ %), из них у 30 ($78,9 \pm 6,6$ %) пациентов выявлен токсигенный генотип НР. Согласно

полученным нами результатов, бактерия НР может заселять луковицу ДПК при ее закислении и способна колонизировать не только желудочный, но и кишечный эпителий. Вероятно, желудочная метаплазия является не причиной колонизации НР, а скорее ее следствием и прогрессирует по мере нарастания длительности заболевания, активности воспаления на фоне персистенции токсигенных штаммов микроорганизма.

У всех пациентов с эрозивно-язвенным дефектом ДПК на фоне обострения воспалительного процесса выявлены отчетливые микроциркуляторные нарушения, которые были более выражены при массивном обсеменении цитотоксическими штаммами НР.

Таким образом, особенностью развития деструктивных процессов СО ДПК, ассоциированных с инфекцией НР, у пациентов старшего школьного возраста является наличие активного воспалительного процесса в антральном отделе желудка и луковице ДПК. Большое количество нейтрофилов, инфильтрирующих собственную пластинку СО желудка и ДПК на фоне персистенции НР еще до развития метаплазии по желудочному типу, можно рассматривать как грозный предвестник формирования эрозивно-язвенного дефекта ДПК. Для наиболее тяжелых деструктивных изменений с высокой степенью активности воспалительного процесса и выраженной микробной контаминацией СО антрального отдела желудка и луковицы ДПК характерна персистенция бактерий НР с вирулентным генотипом *cagA+vacAs1m1(s2m2)*, что свидетельствует о специфичности данного генотипа НР в развитии деструктивного процесса СО желудка и ДПК среди пациентов старшего школьного возраста Донбасского региона.

При изучении пепсиногенообразующей функции желудка у обследованных пациентов, нами были установлены определенные изменения в концентрации ПГ1 и ПГ2 в зависимости от тяжести воспалительного процесса СО желудка и ДПК. Концентрация ПГ в сыворотке крови среди пациентов с деструктивным изменением СО была статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей

группы контроля. Уровень значимости различий между группами сравнения по данным показателям составил $p < 0,001$.

Повышение уровня ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови у пациентов при ЯБ ДПК установлено у 41 ($68,3 \pm 6,0$ %) и 42 ($70,0 \pm 5,9$ %) детей, соответственно, а средние значения показателей в сыворотке крови составили $134,2 \pm 8,7$ мкг/л и $24,5 \pm 1,8$ мкг/л, соответственно, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно I и II групп (дети с ХПГД НР(–) и НР (+)).

Среди пациентов с эрозиями луковицы ДПК повышение концентрации ПГ1 установлено у 68 ($56,7 \pm 4,5$ %), а ПГ2 – у 69 ($57,5 \pm 4,5$ %) детей. Средние значения ПГ1 в сыворотке крови среди пациентов данной группы составило $111,6 \pm 5,4$ мкг/л, а ПГ2 – $20,9 \pm 1,1$ мкг/л, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей с ХПГД НР(–).

Кроме того, нами было установлено, что персистенция токсигенных штаммов НР вызывает более высокую концентрацию ПГ в сыворотке крови. Так, среди пациентов Itox(+) группы среднее значение уровня ПГ1 в сыворотке крови составило $125,1 \pm 6,6$ мкг/л, а в группе Itox(–) – $115,0 \pm 6,4$ мкг/л. Среднее значение концентрации ПГ2 в сыворотке крови среди пациентов Itox(+) группы – $23,9 \pm 1,4$ мкг/л, а в группе Itox(–) – $19,6 \pm 1,2$ мкг/л. Уровень значимости различия между обследованными группами сравнения составил $p = 0,003$.

Таким образом, дети Донбасского региона, страдающие ХГДП, имеют определенные изменения в характере ферментообразующей функции СО желудка, на которое оказывают определенное влияние инфицирование цитотоксическими штаммами НР. Так, при инфицировании токсигенными штаммами НР, имеющими генотип *cagA+vacAs1m1(s2m2)*, установлена более выраженная активация секреции ПГ и усиление агрессивных свойств желудочного сока, что может оказывать значительное влияние на формирование деструктивных изменений СО желудка и ДПК.

Исходя из вышеуказанного, определение уровней ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови с использованием неинвазивных методов диагностики инфекции НР может

эффективно применяться в качестве оценки тяжести течения и прогнозирования динамики воспалительного процесса СО желудка и ДПК в детском возрасте.

Нами было установлено, что ХГДП у большинства детей сочеталась с развитием СИБР тонкой кишки. При этом избыточный рост фекальной флоры в просвете тонкой кишки у пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен статистически значимо чаще ($p < 0,05$) относительно группы здоровых детей. Так, СИБР диагностирован у 57 ($95,0 \pm 2,8$ %) пациентов с ЯБ ДПК, при ЭБ – у 103 ($85,8 \pm 3,2$ %), а при ХПГД НР(+) – у 37 ($74,0 \pm 6,2$ %) детей. Среди пациентов с ХПГД, не ассоциированным с НР, СИБР тонкой кишки выявлен в 23 ($46,0 \pm 7,0$ %) случаях, что статистически значимо ($p > 0,05$) не имело отличий от группы контроля.

Проведенное нами изучение результатов микробиологического исследования кала установило наличие нарушений состава кишечной микробиоты толстой кишки у большинства детей с ХГДП. Так, нормальный состав микрофлоры толстой кишки был выявлен лишь у 2 ($3,3 \pm 2,3$ %) детей с ЯБ ДПК и у 10 ($8,3 \pm 2,5$ %) пациентов с ЭБ. При ХПГД нормальное соотношение толстокишечной флоры установлено у 10 ($20,0 \pm 5,7$ %) детей II группы и у 21 ($42,0 \pm 7,0$ %) пациента I группы. Дисбиоз толстой кишки выявлен статистически значимо ($p < 0,05$) чаще среди пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, относительно детей группы контроля. Уровень значимости различия между группами сравнения составил $p < 0,001$. Микробиологический дисбаланс толстой кишки характеризовался снижением роста облигатной флоры (лакто-, бифидобактерий, кишечной палочки) на фоне роста УПФ (клебсиелла, протей, энтеробактер и другие микроорганизмы).

Таким образом, исходя из полученных данных, можно утверждать, что ХГДП у детей протекает с выраженными изменениями в количественном и качественном составе кишечной микробиоты как тонкой, так и толстой кишки. При этом, более глубокие изменения в спектре кишечной микробиоты характерны

для детей с персистенцией инфекции НР и эрозивно-язвенным процессом желудка и ДПК.

При исследовании показателей состояния ВНС методом кардиоинтервалографии у детей старшего школьного возраста с ХГДП, проживающих на территории Донбасского региона, обнаружено, что характерные для СВД функциональные показатели регистрировались у всех обследованных пациентов.

При исследовании функциональных показателей состояния ВНС у детей с ХГДП в период обострения заболевания было выявлено, что ИВТ имел значительные различия среди групп сравнения. Уровень значимости различия по данному показателю между группами сравнения составил $p < 0,001$. На фоне инфицирования НР, развития эрозивно-язвенного изменения СО у детей наблюдали увеличение удельного веса пациентов с симпатикотоническим вариантом ИВТ: у 76 ($63,3 \pm 4,4$ %) детей с ЭБ и у 44 ($73,3 \pm 5,7$ %) с ЯБ ДПК. В группах пациентов с ХПГД НР(+) и НР(-) превалировал парасимпатикотонический вариант ИВТ – у 30 ($60,0 \pm 6,9$ %) и 34 ($68,0 \pm 6,6$ %) пациентов, соответственно.

Также нами было установлено, что большинство пациентов имели патологическую (гиперсимпатикотоническую, асимпатикотоническую) ВР, что свидетельствует о неадекватности вегетативных реакций организма пациентов на переход из одного состояния в другое, снижении либо истощении его адаптационных возможностей. Так, гиперсимпатикотоническая ВР была установлена у 30 ($50,0 \pm 6,5$ %) детей с ЯБ ДПК и у 65 ($54,2 \pm 4,5$ %) – с ЭБ, а асимпатикотонический тип ВР у 26 ($43,3 \pm 6,4$ %) и 42 ($35,0 \pm 4,4$ %) детей с данной патологией, соответственно. Уровень значимости различия по частоте вариантов ВР между группами составил $p < 0,001$.

Для детей с ЭБ и ЯБ ДПК характерным было наличие асимпатикотонического варианта ВОД, который выявлен у 57 ($47,5 \pm 4,5$ %) и 25 ($41,7 \pm 6,4$ %) пациентов, соответственно. Данный тип ВОД указывает на снижение адаптационных возможностей ребенка, истощение симпатoadреналовой системы

на фоне тяжелого деструктивного процесса СО. Уровень значимости различия между группами сравнения по частоте различных вариантов ВОД в обследованных группах составил $p < 0,001$.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отчетливых нарушениях регуляции ВНС в период обострения ХГДП у детей, проживающих на территории крупного промышленного региона. Данные изменения характеризуются значительной напряженностью компенсаторных возможностей организма. На фоне прогрессирования воспаления СО желудка и ДПК происходит постепенное истощение резервов симпатoadреналовой системы с прогрессированием дезадаптационных процессов. Сохранение вегетативной дисрегуляции приводит к уменьшению резервных возможностей организма ребенка с повышенным риском возникновения срыва адаптации и прогрессированию патологического процесса.

При изучении оценки КЖ у пациентов с ХГДП в период обострения заболевания при помощи опросника SF-36 нами были выявлены значительные их отличия между группами сравнения. КЖ по большинству шкал зависело от тяжести воспаления СО ДПК. Обострение воспалительного процесса в гастродуоденальной зоне значительно снижало показатели повседневной жизнедеятельности пациентов. Анализ полученных результатов установил снижение физического и психологического аспектов здоровья среди всех обследованных пациентов. Уровень значимости различия по всем аспектам КЖ среди групп пациентов составил $p < 0,001$.

Было выявлено, что показатели КЖ по всем шкалам у пациентов с деструктивным процессом СО желудка и ДПК были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей группы контроля. Кроме того, установлены статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие значения по большинству показателей КЖ как физического, так и психологического компонентов здоровья у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК относительно детей с ХПГД. При этом выявлено, что инфицирование НР при ХПГД значительно не влияло на КЖ пациентов ($p > 0,05$).

Наличие и выраженность болевого синдрома у пациентов при обострении ХГДП находило отражение в снижении баллов по шкале интенсивности боли. При этом самые низкие показатели по данной шкале, как и следовало ожидать, регистрировали у детей с ЯБ ДПК – $43,3 \pm 3,5$, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно всех других групп сравнения. Кроме того, у пациентов с деструктивным процессом СО ДПК минимальные значения выявлены по шкале общего состояния здоровья – $31,1 \pm 0,9$ при ЯБ ДПК и $31,3 \pm 0,8$ при ЭБ. На фоне прогрессирования воспалительного процесса установлено снижение уровня повседневной физической активности. Кроме того, ухудшался эмоциональный статус и возможность выполнения своих повседневных социальных обязанностей. Наиболее значимые различия между пациентами с деструктивным изменением СО ДПК и ХПГД установлены именно по шкалам ролевого физического и эмоционального функционирования. Несмотря на локальность воспалительного процесса, отмечено выраженное снижение показателей КЖ по шкалам общего здоровья и жизненной активности у всех детей, страдающих ХГДП. При этом минимальные значения по шкале общее состояние здоровья выявлены у детей с ЭБ и ЯБ ДПК – $31,3 \pm 0,8$ и $31,1 \pm 0,9$, соответственно.

Таким образом, проведенное исследование установило значимое влияние обострения ХГДП на показатели КЖ как физического, так и психологического аспектов здоровья. Выявлено, что у детей с эрозивно-язвенным изменением ДПК отмечаются более низкие показатели КЖ по всем шкалам. Полученные результаты показывают, что на КЖ в большей степени влияют психоэмоциональные факторы, чем клинические проявления патологического процесса. Выявлено, что дети с преувеличенным вниманием относятся к любым изменениям своего самочувствия, что можно рассматривать как проявление ипохондрических настроений. Определение показателей КЖ и их динамика на фоне лечения или прогрессирования воспалительного процесса играют важную роль не только в оценке здоровья пациента, но и в улучшении комплайенса лечения.

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с ЯБ ДПК, ассоциированной с НР.

Больная А., 15 лет поступила в клинику с жалобами на периодическую боль в животе, возникающую чаще после еды, отрыжку кислым, тошноту, снижение аппетита, головную боль.

Из анамнеза заболевания установлено, что периодически в течение года у ребенка отмечались жалобы на боль в животе, чувство тяжести в верхней половине живота, возникающие после еды. Однако обследования не проводилось. Последнее обострение произошло две недели назад, когда появились вышеуказанные жалобы.

Из анамнеза жизни пациента установлена наследственная отягощенность по ЯБ. Выявлено, что у отца в детстве была диагностирована ЯБ ДПК.

При объективном обследовании: вес – 61 кг, рост – 170 см, пульс – 80 ударов в минуту, частота дыхания – 18 в минуту, АД – 100/70 мм рт.ст., телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Язык густо обложен грязно-серым налетом. Из рта неприятный запах. Живот симметричен, не вздут, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации определяется резкая болезненность в пилородуоденальной области. Печень у края реберной дуги. Стул со склонностью к запору, оформленный.

Данные лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Уровень общего белка, фракций билирубина, глюкозы, трансаминаз, амилазы в крови – согласно возрастным нормам. Соскоб на энтеробиоз и кал на яйца гельминтов – отрицательные. Исследование кала на скрытую кровь – отрицательный результат.

При проведении эндоскопического исследования в луковице ДПК на передней стенке обнаружен язвенный дефект до 8 мм в диаметре, покрытый налетом фибрина, вокруг СО гиперемирована. СО желудка и двенадцатиперстной кишки гиперемирована, бугристая, много слизи.

Диагностика инфекции НР основывалась на проведении быстрого уреазного теста с биопсийным материалом и неинвазивным уреазным дыхательным тестом. Оба метода диагностики дали резко положительные результаты.

При проведении ПЦР с биоптатом СО антрального отдела желудка установлено наличие генотипа НР *cagA+vacAs1s2/m1m2*.

При морфологическом исследовании биоптатов СО желудка и ДПК было установлено наличие III степени активности воспаления СО антрального отдела желудка, активный дуоденит, III степень колонизации СО антрального отдела желудка, II степень колонизации СО луковицы ДПК, а также признаки желудочной метаплазии СО луковицы ДПК.

Интрагастральная рН-метрия – резкая гиперацидность.

Дыхательный тест диагностики синдрома избыточного бактериального роста – выраженный избыточный бактериальный рост тонкой кишки.

Уровень сывороточных ПГ: ПГ1 – 145 мкг/л; ПГ2 – 26 мкг/л.

При исходной оценке КЖ получены следующие данные: физическое функционирование – 80; ролевое физическое функционирование – 75; интенсивность боли – 40; общее здоровье – 50; жизненная активность – 65; социальное функционирование – 75; ролевое эмоциональное функционирование – 67; психическое здоровье – 76.

Результаты оценки функциональных показателей ВНС при использовании кардиоинтервалографии с ортостатической пробой: ИВТ – симпатикотония; ВР – гиперсимпатикотонический тип; вариант ВОД – симпатикоастенический.

Пациенту поставлен диагноз: ЯБ ДПК с локализацией в луковице, ассоциированная с НР, впервые выявленная, с повышенной кислотообразующей функцией, фаза обострения. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки.

Данный пример показывает характерные изменения в ферментообразующей функции желудка, морфологической картины СО желудка и луковицы ДПК, функциональных показателях ВНС, показателях КЖ.

На следующем этапе исследования были изучены сывороточные маркеры СЭИ, системной эндотоксинемии, антиэндотоксинового иммунитета у детей с деструктивным процессом СО ДПК.

При исследовании спектра МСМ у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК нами было выявлено увеличение концентрации токсической (МСМ₂₅₄) и ароматической (МСМ₂₈₀) фракций на фоне прогрессирования воспаления СО. Уровень значимости различия между группами сравнения по данным показателям составил $p < 0,001$. У детей с ЯБ ДПК установлены самые высокие значения концентрации МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ ($366,5 \pm 3,8$ усл. ед. и $272,0 \pm 2,5$ усл. ед., соответственно), которые статистически значимо ($p < 0,05$) превышали соответствующие значения детей группы контроля и пациентов с ЭБ ($334,5 \pm 3,8$ усл. ед. и $237,3 \pm 2,3$ усл. ед., соответственно). У пациентов с ЭБ концентрация МСМ обеих фракций также была статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей группы контроля.

Нами было установлено влияние персистенции цитотоксических штаммов НР, имеющих токсигенный генотип *cagA+vacAs1m1(+s2m2)*, при деструктивном процессе ДПК на накопление в сыворотке крови МСМ у ребенка. Средние значения МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ среди пациентов Itox(+) группы составили $362,8 \pm 2,8$ усл. ед. и $262,2 \pm 2,9$ усл. ед., соответственно, что было статистически значимо выше ($p < 0,05$) относительно пациентов Itox(-) группы ($325,0 \pm 2,2$ усл. ед. и $233,6 \pm 3,0$ усл. ед., соответственно) и детей группы контроля. Уровень значимости различия между группами сравнения по показателям концентрации МСМ составил $p < 0,001$.

Нами было выявлено, что уровень эндотоксиновой агрессии и состояние антиэндотоксинового иммунитета зависели от степени тяжести деструктивного процесса СО ДПК.

Так, уровень ЛПС в обеих группах пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК статистически значимо ($p < 0,05$) превышал соответствующий показатель группы здоровых детей. Уровень значимости различия между группами сравнения по показателю ЛПС грамотрицательных бактерий составил

$p < 0,001$. Наиболее высокая концентрация эндотоксина в сыворотке крови отмечена в группе детей с ЯБ ДПК – $2,1 \pm 0,1$ EU/мл. Среди пациентов с ЭБ данный показатель составил $1,9 \pm 0,1$ EU/мл. Эндотоксинемия в пределах физиологической нормы обнаружена лишь у 2 ($10,0 \pm 6,7$ %) детей с ЯБ ДПК и у 5 ($12,5 \pm 5,2$ %) – с ЭБ.

На фоне развития эндотоксиновой агрессии у обследованных нами пациентов установлено повышение концентрации LBP. Так, у детей, страдающих ЯБ ДПК, уровень LBP был статистически значимо ($p < 0,05$) выше – $30,6 \pm 2,4$ нг/мл, относительно пациентов с эрозивным процессом в луковице ДПК ($23,0 \pm 1,1$ нг/мл). При этом в обеих группах пациентов с ХГДП концентрация LBP была статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно контрольной группы ($6,7 \pm 0,7$ нг/мл). Уровень значимости различия между группами сравнения по показателю LBP составил $p < 0,001$.

Проведенный анализ значений антиэндотоксиновых антител у детей с эрозивно-язвенным изменением ДПК показал угнетение гуморального звена иммунного ответа организма пациентов на фоне выраженного воспалительного процесса, микробиологического дисбаланса и активации эндотоксиновой агрессии. Показатели анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG среди обследованных пациентов были значительно снижены относительно здоровых детей ($p < 0,05$).

Различия в значениях анти-ЛПС-IgA среди обследуемых групп пациентов были статистически значимыми ($p = 0,004$). Так, среди детей с ЯБ ДПК уровень анти-LPS-IgA составил $79,0 \pm 7,3$ EU/мл ($p < 0,05$), а при ЭБ – $78,9 \pm 4,2$ EU/мл. При этом указанные показатели в обеих группах пациентов с ХГДП были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей группы контроля – $104,8 \pm 6,7$ EU/мл.

Уровень значимости различий по показателю анти-ЛПС-IgG между группами сравнения составил $p < 0,001$. Концентрация анти-ЛПС-IgG у пациентов с ЯБ ДПК и ЭБ составила – $74,9 \pm 7,0$ EU/мл и $84,2 \pm 3,4$ EU/мл, соответственно, что

было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы контроля – $107,2 \pm 5,3$ EU/мл.

Среди пациентов с деструктивным процессом СО ДПК установлено также снижение концентрации анти-ЛПС-IgM. Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$. Среднее значение данного показателя среди пациентов с ЯБ ДПК составило $77,7 \pm 5,3$ EU/мл, а при ЭБ – $84,6 \pm 2,8$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей контрольной группы.

При изучении влияния инфицирования токсигенными штаммами НР на состояние системной энтоксинемии нами было установлено, что у пациентов, у которых была обнаружена персистенция цитотоксических штаммов НР, выявлен более высокий уровень ЛПС в сыворотке крови. Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$. Так, среднее значение концентрации ЛПС среди пациентов Itox(+) группы составило $2,3 \pm 0,1$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно соответствующих показателей пациентов Itox(–) группы – $1,6 \pm 0,1$ EU/мл и группы контроля.

Нами было выявлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР приводит к значительному повышению концентрации LBP в сыворотке крови. Уровень LBP среди пациентов Itox(+) группы составил $29,8 \pm 1,7$ нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно детей Itox(–) группы – $20,6 \pm 1,1$ нг/мл. При этом установлено, что средние значения уровня LBP в обеих группах детей, инфицированных НР, были статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно группы контроля. Уровень значимости различий между группами по данному показателю составил $p < 0,001$.

Установлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР ассоциировано с более выраженным угнетением антиэндетоксинового иммунитета.

Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA среди пациентов Itox(+) группы составило $69,3 \pm 4,4$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже

относительно группы контроля и $I_{tox}(-)$ группы ($90,0 \pm 5,4$ EU/мл). Уровень значимости различий между группами по показателю анти-ЛПС-IgA составил $p < 0,001$.

Установлено, что персистенция токсигенных штаммов НР также сочеталась с угнетением уровня анти-ЛПС-IgG. Среднее значение концентрации анти-ЛПС-IgG в крови пациентов $I_{tox}(+)$ группы составило $73,1 \pm 4,2$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы контроля. Среди пациентов $I_{tox}(-)$ группы значение данного показателя установлено на уровне $90,1 \pm 4,6$ EU/мл. Уровень значимости различий между группами по показателю анти-ЛПС-IgG составил $p < 0,001$.

Уровни анти-ЛПС-IgM у пациентов $I_{tox}(+)$ и $I_{tox}(-)$ групп также были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно группы контроля. При этом среднее значение данного показателя у пациентов с персистенцией цитотоксических штаммов НР составило $74,6 \pm 3,5$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей $I_{tox}(-)$ группы – $91,0 \pm 3,2$ EU/мл. Уровень значимости различий между группами по данному показателю составил $p < 0,001$.

Нами был проведен статистический двухфакторный анализ с учетом изучения влияния таких факторов, как тяжесть деструктивного процесса СО луковицы ДПК и инфицирование цитотоксическими штаммами НР в отдельности по каждому фактору, а также в их совокупности на состояние системной эндотоксинемии и показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у детей с ХГДП.

При проведении данного анализа было установлено, что инфицирование токсигенными штаммами бактерии НР оказывает статистически значимое влияние ($p < 0,001$) на увеличение концентрации ЛПС в сыворотке крови пациентов.

Так, среднее значение уровня ЛПС в группе детей с ЯБ луковицы ДПК, которые были инфицированы токсигенными штаммами НР, составило $2,23 \pm 0,1$ EU/мл (95 % ДИ $1,95-2,51$ EU/мл), а при инфицировании менее вирулентными

штаммами НР детей с ЯБ ДПК данный показатель составил $1,62 \pm 0,3$ EU/мл (95 % ДИ 1,06-2,18 EU/мл).

Среди пациентов с ЭБ при персистенции токсигенных штаммов бактерии НР среднее значение уровни ЛПС составило $2,42 \pm 0,1$ EU/мл (95 % ДИ 2,14-2,70 EU/мл), а при отсутствии вирулентных форм НР – $1,54 \pm 0,1$ EU/мл (95 % ДИ 1,31-1,78 EU/мл).

При проведении двухфакторного анализа выявлено влияние персистенции токсигенного штамма НР на концентрацию LBP в сыворотке крови пациентов ($p=0,002$).

Среднее значение уровня LBP в группе детей с ЯБ ДПК, инфицированных цитотоксическими штаммами НР, составило $32,5 \pm 2,0$ EU/мл (95 % ДИ 28,6-36,4 EU/мл), а при инфицировании менее токсигенными штаммами данного микроорганизма детей с ЯБ луковицы ДПК – $22,9 \pm 3,9$ EU/мл (95 % ДИ 15,0-30,7 EU/мл).

Среди пациентов с ЭБ при наличии цитотоксических штаммов НР среднее значение уровня LBP составило $27,0 \pm 2,0$ EU/мл (95 % ДИ 23,1-30,9 EU/мл), а при персистенции менее вирулентных штаммов – $20,2 \pm 1,6$ EU/мл (95 % ДИ 17,0-23,4 EU/мл).

Установлено, что концентрация анти-ЛПС-IgA также зависит от инфицирования цитотоксических штаммов НР ($p=0,002$).

Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA у пациентов с ЯБ ДПК, инфицированных токсигенными штаммами НР, составило $71,3 \pm 6,6$ MU/мл (95 % ДИ 58,0-84,6 MU/мл), а при персистенции штаммов НР с низкой вирулентностью – $109,8 \pm 13,2$ MU/мл (95 % ДИ 83,3-136,2 MU/мл).

При ЭБ с наличием токсигенных штаммов НР среднее значение концентрации анти-ЛПС-IgA составило $67,3 \pm 6,6$ EU/мл (95 % ДИ 54,0-80,5 MU/мл), а при персистенции низковирулентных штаммов НР – $86,7 \pm 6,6$ MU/мл (95 % ДИ 54,0-80,5 MU/мл).

При проведении двухфакторного анализа выявлено влияние персистенции НР с цитотоксическим генотипом на уровень анти-ЛПС-IgG в сыворотке крови

пациентов ($p=0,001$). Кроме того, установлено, что сочетание инфицирования токсигенными штаммами НР и наличие язвенного процесса ДПК оказывает влияние на снижение уровня анти-ЛПС-IgG в сыворотке крови пациентов ($p<0,01$).

Среднее значение концентрации показателя анти-ЛПС-IgG в группе детей с ЯБ луковицы ДПК, инфицированных вирулентными штаммами бактерии НР, составило $65,8 \pm 5,7$ МУ/мл (95 % ДИ 54,3-77,3 МУ/мл), а при инфицировании штаммами НР со слабой цитотоксичностью – $111,0 \pm 11,4$ МУ/мл (95 % ДИ 88,0-134,0 МУ/мл).

Среди пациентов с ЭБ при персистенции токсигенных штаммов НР среднее значение уровня анти-ЛПС-IgG составило $80,4 \pm 5,7$ МУ/мл (95 % ДИ 68,9-91,9 МУ/мл), а при инфицировании низковирулентными штаммами НР – $86,7 \pm 4,7$ МУ/мл (95 % ДИ 77,3-96,1 МУ/мл).

Установлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР оказывает влияние ($p=0,001$) на депрессию уровня анти-ЛПС-IgM в сыворотке крови пациентов.

При этом выявлено, что средний уровень анти-ЛПС-IgM у пациентов с ЯБ ДПК, инфицированных вирулентными штаммами НР, составил $71,3 \pm 4,5$ МУ/мл (95 % ДИ 62,2-80,4 МУ/мл), а при инфицировании низковирулентными штаммами НР – $103,3 \pm 9,1$ МУ/мл (95 % ДИ 85,0-121,5 МУ/мл).

У детей с ЭБ при персистенции токсигенных штаммов НР среднее значение уровня анти-ЛПС-IgM составило $77,9 \pm 4,5$ МУ/мл (95 % ДИ 68,8-87,0 МУ/мл), а при инфицировании штаммами НР со слабой цитотоксичностью – $89,0 \pm 3,7$ МУ/мл (95 % ДИ 81,6-96,4 МУ/мл).

Таким образом, полученные данные позволяют говорить о важной роли активации эндотоксиновой агрессии в развитии и прогрессировании ХГДП у детей. Инфицирование бактерией НР, формирование эрозивно-язвенного дефекта луковицы ДПК протекает на фоне значительного кишечного микробного дисбаланса не только гастродуоденальной зоны, но и всего ЖКТ, что приводит к развитию патологической системной эндотоксинеми (эндотоксиновой агрессии)

с формированием СЭИ и накоплением МСМ различных фракций в сыворотке крови пациентов.

Однако, несмотря на активацию эндотоксиновой агрессии у детей с деструктивным процессом СО ДПК на фоне персистенции цитотоксических штаммов НР, выявлено угнетение показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета. Кроме того, установлено, что персистенция токсигенных штаммов НР вызывает более значительную депрессию антиэндотоксиновой иммунной защиты на фоне повышения концентрации эндотоксина. Отсутствие адекватной реакции иммунной системы на активацию эндотоксинемии свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей организма ребенка при воспалительно-деструктивном процессе СО ДПК на фоне персистенции токсигенных форм НР.

На следующем этапе исследования нами была проведена оценка эффективности использования различных схем первой линии терапии инфекции НР у детей старшего школьного возраста с воспалительно-деструктивными процессами СО ДПК, проживающих в Донбассе.

Установлено, что проведение антихеликобактерной терапии ассоциировано с высокой частотой развития побочных эффектов среди пациентов, проживающих в крупном промышленном регионе Донбасса.

Так, среди пациентов II и IV групп – у 15 ($50,0 \pm 9,1$ %) детей выявлены побочные реакции от использования антихеликобактерной терапии, в I группе – у 14 ($46,7 \pm 9,1$ %) пациентов, а в III – у 13 ($43,3 \pm 9,0$ %). Среди пациентов V группы, которые принимали пилотную схему эрадикации НР, побочные реакции от использования терапии выявлены у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) пациентов, что было статистически значимо ($p < 0,05$) реже относительно II и IV групп сравнения.

Наиболее часто возникали такие симптомы, как тошнота после начала использования препаратов, аллергическая сыпь на коже, учащение стула, усиление абдоминального болевого синдрома. Самым частым побочным симптомом среди пациентов, получавших традиционные схемы эрадикации НР, было учащение и разжижение стула: в I группе у 4 ($13,3 \pm 6,2$ %) пациентов, во II

группе – у 8 ($26,7 \pm 8,1$ %), в III группе – у 5 ($16,7 \pm 6,8$ %) и в IV группе – у 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) детей. В V группе разжижение стула выявлено лишь у 1 ($3,3 \pm 3,3$ %) ребенка. У 1 ($3,3 \pm 3,3$ %) пациента отмечен абдоминальный болевой синдром и 2 ($6,7 \pm 4,6$ %) ребенка предъявляли жалобы на наличие аллергической сыпи и тошноты на фоне приема указанной терапии.

Анализ полученных результатов продемонстрировал, что все схемы терапии инфекции НР, несмотря на рост антибиотикорезистентности бактерии, показали достаточно хороший результат в эрадикации микроорганизма.

Среди пациентов I группы – у 21 ($70,0 \pm 8,4$ %) ребенка была достигнута эрадикация НР. Комбинация Кл, нифурател и омепразол позволила достичь элиминации НР у 23 ($76,7 \pm 7,7$ %) детей III группы сравнения. Использование классической схемы комбинации амоксициллин и кларитромицин с омепразолом или КСВ показало эффективность в 24 ($80,0 \pm 7,3$ %) случаях среди детей II и IV групп сравнения, что, согласно рекомендациям Маастрихта IV, считается хорошим результатом. Однако ни одна из традиционных трехкомпонентных схем антихеликобактерной терапии не позволяет достичь уровня эрадикации в 90,0 %, который рекомендован Киотским консенсусом (2015).

Таким образом, традиционные схемы эрадикации инфекции НР, которые включают кларитромицин, амоксициллин, омепразол и кларитромицин, амоксициллин, КСВ являются наиболее эффективными среди рекомендованных национальными и международными протоколами трехкомпонентных схем первой линии терапии инфекции НР у детей старшего школьного возраста с воспалительно-деструктивным процессом СО гастродуоденальной зоны, проживающих в Донбассе.

Среди пациентов V группы, получавших пилотную схему терапии (рифаксимин, кларитромицин, омепразол), эрадикация инфекции НР была достигнута у 27 ($90,0 \pm 5,5$ %) детей, что является лучшим результатом среди всех клинических групп сравнения и соответствует рекомендованному Киотским консенсусом (2015) уровню эрадикации.

На фоне использования антихеликобактерных схем терапии отмечена различная динамика клинических показателей среди групп сравнения.

Устранение абдоминального болевого синдрома у пациентов I группы произошло в среднем на $6,4 \pm 0,2$ сутки, во II группе – на $5,7 \pm 0,1$, в III – на $6,3 \pm 0,2$, в IV – на $5,7 \pm 0,2$ сутки. В V группе купирование абдоминального болевого синдрома наступило статистически значимо ($p < 0,05$) раньше относительно I и III групп – на $5,2 \pm 0,2$ сутки.

Исчезновение диспептического синдрома отмечено в I группе в среднем на $4,5 \pm 0,1$ сутки, во II-IV группах на $4,2 \pm 0,1$, $4,3 \pm 0,1$, $4,7 \pm 0,1$ сутки, соответственно. В V группе исчезновение диспептического синдрома произошло на $3,9 \pm 0,1$ сутки, что было статистически значимо ($p < 0,05$) раньше относительно I и IV клинических групп.

Наиболее медленно среди всех обследованных групп пациентов происходила регрессия астенического синдрома. У большинства детей это случилось к концу первой недели терапии: в I группе – на $7,4 \pm 0,3$ сутки, во II группе – на $6,2 \pm 0,1$, в III – на $6,8 \pm 0,1$, в IV группе – на $6,6 \pm 0,1$ сутки. В V группе сравнения устранение клинических проявлений данного синдрома произошло в среднем на $5,5 \pm 0,1$ сутки лечения, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ранее относительно других групп. Более быстрая регрессия астенического синдрома у пациентов, получавших данную схему терапии, на наш взгляд, связана с нормализующим влиянием антибиотика рифаксимин на состояние кишечной микрофлоры и развитием меньшего количества побочных эффектов от использования терапии.

В дальнейшем для анализа определения эффективности использования схем эрадикации инфекции НР нами были применены методы построения многофакторных моделей логистической регрессии для выявления факторов риска и оценки степени влияния факторных признаков на показатели эффективности лечения. Оценка эффективности антихеликобактерной терапии проводилась по таким показателям, как сроки устранения клинических

проявлений ХГДП, развитие побочных эффектов от проводимого лечения, эффективность эрадикации.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что риск удлинения сроков регрессии клинических проявлений заболевания статистически значимо ($p=0,005$) снижается, ОШ=0,61 (95 % ДИ 0,43-0,86) с каждым годом жизни пациента. Установлено, что риск более длительных сроков регрессии симптомов заболевания статистически значимо ($p<0,001$) снижается при использовании пилотной схемы эрадикации инфекции НР (рифаксимин, кларитромицин, омепразол), ОШ=0,02 (95% ДИ 0,01-0,84) по сравнению с традиционной схемой, использованной у пациентов I группы сравнения (омепразол, нифурател, амоксициллин).

Выявлено, что при персистенции токсигенных штаммов НР у пациента риск неэффективной эрадикации статистически значимо ($p<0,001$) повышается, ОШ=35 (95 % ДИ 5-263).

При проведении анализа коэффициентов логистической модели регрессии установлено, что риск возникновения побочных эффектов от проведения антихеликобактерной терапии статистически значимо ($p=0,002$) снижается при использовании пилотной схемы терапии инфекции НР, ОШ=0,17 (95 % ДИ 0,05-0,52) по сравнению со стандартной схемой антихеликобактерной терапии, использованной у пациентов I группы.

Таким образом, после проведения анализа оценки эффективности использования различных схем антихеликобактерной терапии, можно сделать вывод о том, что применение классических схем эрадикации НР является достаточно эффективным на сегодня среди пациентов старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе, несмотря на постоянный рост антибиотикорезистентности НР к кларитромицину по всему миру. Применение комбинации антибиотиков кларитромицин, амоксициллин в сочетании с омепразолом или КСВ позволяет достичь эрадикации НР в 80,0 % случаев у детей с эрозивно-язвенным изменением ДПК, что, согласно рекомендациям Маастрихта IV, считается хорошим результатом. Однако ни одна из традиционных схем не

позволяет достичь порога эффективной эрадикации в 90 %, который рекомендован Киотским консенсусом (2015). Кроме того, использование классических схем элиминации НР сочетается с достаточно большой частотой развития побочных эффектов.

В свою очередь, использование пилотной схемы первой линии терапии инфекции НР – рифаксимин, кларитромицин, омепразол позволяет достичь эрадикации микроорганизма в 90,0 % случаев среди пациентов с деструктивным процессом СО ДПК, что является лучшим результатом среди всех групп сравнения и соответствует уровню эффективной эрадикации, рекомендованному международными консенсусами, как Маастрихтом IV, так и Киотским, при этом статистически значимо ($p < 0,05$) снизив частоту возникновения побочных эффектов от лечения и ускорив регрессию клинических проявлений заболевания.

При использовании методов построения многофакторных моделей логистической регрессии для выявления факторов риска и оценки степени влияния факторных признаков на показатели эффективности лечения нами было установлено, что при стандартизации пациента по другим факторам риска использование предложенной пилотной схемы антихеликобактерной терапии позволяет повысить эффективность лечения детей с деструктивным процессом СО ДПК. Так, при использовании схемы рифаксимин, кларитромицин, омепразол отмечается статистически значимое снижение ($p < 0,001$) риска удлинения сроков исчезновения клинических синдромов заболевания ОШ=0,02 (95 % ДИ 0,01-0,84); статистически значимое ($p = 0,002$) снижение риска возникновения побочных эффектов от проводимой терапии ОШ=0,17 (95% ДИ 0,05-0,52) в сравнении с использованием традиционной схемы терапии инфекции НР: омепразол, нифурател, амоксициллин.

Кроме того, установлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР ребенка приводит к статистически значимому ($p < 0,001$) повышению риска неэффективной эрадикации инфекции НР (ОШ=35 (95% ДИ 35 (5,0-263,0))).

Таким образом, использование предложенной нами схемы антихеликобактерной терапии доказало свою эффективность, доступность и безопасность для применения в педиатрической практике.

При дальнейшем исследовании было выявлено, что у пациентов на фоне использования антибиотикотерапии и устранения клинической симптоматики отмечается исчезновение СИБР тонкой кишки. Уровень значимости различий между группами сравнения по данному показателю был статистически значимым ($p < 0,05$).

При контрольном исследовании наиболее часто СИБР диагностирован среди детей II и IV групп, где использовалась комбинация антибиотиков кларитромицин и амоксициллин – у 16 ($53,3 \pm 9,1$ %) и 18 ($60,0 \pm 8,9$ %) детей, соответственно. Среди пациентов I и III групп чрезмерный рост флоры в тонкой кишке на фоне проведения антихеликобактерной терапии диагностирован реже – у 12 ($40,0 \pm 8,9$ %) и 13 ($43,3 \pm 9,0$ %) детей, соответственно. Возможно, это связано со спектром действия нифуратела на кишечную флору, использовавшегося в качестве компонента антихеликобактерной терапии в данных группах.

Среди пациентов V группы сравнения при контрольном исследовании лишь у 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) детей диагностирован СИБР тонкой кишки, что подтверждает эффективность использования рифаксимины в коррекции данной патологии.

Для выявления факторов риска и оценки степени влияния на эффективность устранения СИБР тонкой кишки у детей с ХГДП нами был использован метод построения многофакторных моделей логистической регрессии. Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что для девочек риск наличия СИБР после проведения терапии инфекции НР статистически значимо ($p = 0,024$) снижается, ОШ=0,43 (95 % ДИ 0,20-0,89) по сравнению с мальчиками, что, вероятно, связано с особенностями гормонального статуса девочек пубертатного возраста и влиянием его на микробиоту ЖКТ. Установлено, что риск наличия СИБР после проведения антихеликобактерной терапии статистически значимо ($p = 0,003$) снижается при использовании пилотной схемы антихеликобактерной терапии, ОШ=0,20 (95 % ДИ 0,07–0,57) по сравнению с

использованием стандартной схемы эрадикации НР – омепразол, нифурател, амоксициллин.

Таким образом, установлено, что применение предложенной пилотной схемы терапии инфекции НР (рифаксимин, кларитромицин, омепразол) у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК оказывает значимое влияние на устранение СИБР тонкой кишки в сравнении с традиционными схемами эрадикации данного микроорганизма. Так, даже при стандартизации пациента по основным факторным признакам установлено статистически значимое ($p=0,003$) положительное влияние использования пилотной схемы антихеликобактерной терапии на состояние микробиоциноза тонкой кишки в сравнении с традиционной схемой терапии. Положительный эффект в коррекции СИБР тонкой кишки при использовании пилотной схемы терапии у детей мы связываем со спектром действия на кишечную флору антибиотика рифаксимин, который использовался в комбинации с кларитромицином среди пациентов данной группы.

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с ЯБ ДПК, ассоциированной с НР.

Больной П., 16 лет поступил в клинику с жалобами на боль в животе, тошноту, чаще после еды, позывы к рвоте, отрыжку кислым, снижение аппетита, головную боль.

Из анамнеза заболевания установлено, что периодически в осенне-весенний период у ребенка отмечались жалобы на боль в животе и тошноту, возникающие после еды. Однако обследования не проводилось. Последнее обострение произошло месяц назад, когда появились вышеуказанные жалобы. В течение последних трех дней интенсивность болей выросла.

Из анамнеза жизни пациента установлена наследственная отягощенность по ЯБ. Выявлено, что мать пациента страдает ЯБ ДПК.

При объективном обследовании: вес – 68 кг, рост – 178 см, пульс – 84 удара в минуту, частота дыхания – 16 в минуту, АД – 120/70 мм рт.ст., телосложение

нормостеническое. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Язык густо обложен серо-белым налетом. Из рта неприятный кисловатый запах. Живот симметричен, не вздут, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации определяется резкая болезненность и локальное мышечное напряжение в пилородуоденальной области. Печень у края реберной дуги. Стул со склонностью к запору, оформленный.

Данные лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Уровень общего белка, фракций билирубина, глюкозы, трансаминаз, амилазы в крови – согласно возрастным нормам. Соскоб на энтеробиоз и кал на яйца гельминтов – отрицательные. Исследование кала на скрытую кровь – отрицательный результат.

При проведении эндоскопического исследования в луковице ДПК на передней стенке обнаружен язвенный дефект до 7 мм в диаметре, покрытый налетом фибрина, вокруг СО гиперемирована, бугристая. СО желудка и двенадцатиперстной кишки гиперемирована.

При морфологическом исследовании биоптатов СО желудка и ДПК – признаки активного воспаления.

Диагностика инфекции НР основывалась на проведении быстрого уреазного теста с биопсийным материалом и неинвазивным уреазным дыхательным тестом. Оба метода диагностики дали резко положительные результаты.

При проведении ПЦР с биоптатом установлено наличие генотипа НР *cagA+vacAs1s2/m1m2*.

Интрагастральная рН-метрия – резкая гиперацидность.

Дыхательный тест диагностики синдрома избыточного бактериального роста – выраженный избыточный бактериальный рост тонкой кишки.

Пациенту поставлен диагноз: ЯБ ДПК с локализацией в луковице, ассоциированная с НР, впервые выявленная, с повышенной кислотообразующей функцией, фаза обострения. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки.

Пациенту была назначена диета №1. Медикаментозная терапия заключалась в назначении пилотной схемы антихеликобактерной терапии: рифаксимин, кларитромицин, омепразол в возрастных дозировках. Препараты принимались 2 раза в сутки в течение 7 дней.

При изучении динамики клинических синдромов было установлено, что купирование болевого абдоминального и диспептического синдромов у пациента произошло на четвертые сутки, а астенического – на пятые.

Побочных эффектов от применения терапии не было обнаружено.

Контроль эффективности эрадикации НР проведен через 6 недель после окончания эрадикационной терапии при помощи уреазного дыхательного теста – результат отрицательный.

Дыхательный тест диагностики синдрома избыточного бактериального роста – отрицательный.

Пациент выписан из отделения для амбулаторного наблюдения с соответствующими рекомендациями по соблюдению образа жизни и диете.

Данный пример отражает положительный эффект от использования антихеликобактерной схемы терапии: рифаксимин, кларитромицин, омепразол – приводит к эффективной эрадикации с отсутствием побочных эффектов, быстрой регрессией клинических симптомов заболевания и устранению синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки

Для решения следующей задачи нами был проведен анализ влияния использования различных схем антихеликобактерной терапии на оценку КЖ пациентов.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном улучшении со стороны целого ряда показателей, характеризующих физическое здоровье пациентов. Эти данные согласовываются с регрессией клинических проявлений ХГДП на фоне успешной эрадикации НР. Среди большинства пациентов отмечено уменьшение выраженности болевых проявлений и их влияния на повседневную жизнь ребенка.

У пациентов V группы, получавших предложенную нами пилотную схему эрадикации НР, установлены более высокие показатели по всем шкалам оценки КЖ. Так, по шкале интенсивность боли и общее состояние здоровья средние значения среди детей V группы после лечения статистически значимо не отличались ($p>0,05$) от группы контроля. По шкале ролевое физическое функционирование показатели пациентов V группы были статистически значимо ($p<0,05$) выше относительно детей I-III групп.

Шкалы, которые характеризуют психологические аспекты здоровья, имели также положительную динамику значений, однако она была менее выраженной. По шкалам психологического здоровья дети V группы имели статистически значимо ($p<0,05$) более высокие значения относительно пациентов I и IV групп сравнения.

Таким образом, проведение антихеликобактерной терапии у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК оказывает положительную динамику на оценку КЖ пациентов. Схема эрадикации НР с использованием рифаксими́на, кларитромицина и омепразола приводит к более выраженной положительной динамике показателей, характеризующих физическое здоровье, устранению основных клинических проявлений ХГДП в сравнении с традиционно используемыми схемами эрадикации НР.

Однако элиминация возбудителя не всегда приводит к нормализации показателей КЖ, характеризующих психологические аспекты здоровья пациентов. Это требует разработки эффективных методов реабилитации детей с деструктивным процессом СО ДПК после проведения эффективной эрадикации инфекции НР с целью улучшения показателей здоровья у детей в постэрадикационный период.

Следующим этапом нашего исследования было изучение влияния использования схем первой линии эрадикации инфекции НР на сывороточные маркеры СЭИ, системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей с ХГДП.

Анализ лабораторных данных, полученных при контрольном исследовании через 4 недели после завершения антихеликобактерной терапии, показал, что проведение эрадикации привело к положительной динамике исследуемых показателей. Так, маркеры, отражающие состояние эндотоксиновой агрессии, в обеих группах при контрольном исследовании статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от исходных значений.

Среди пациентов группы сравнения, которые получали схему: рифаксимин, кларитромицин, омепразол, в 22 ($73,3 \pm 8,1$ %) случаях установлен уровень эндотоксинемии, который не превышал физиологически допустимый порог, что было статистически значимо ($p < 0,05$) чаще относительно пациентов основной группы, которые получали схему: омепразол, кларитромицин, амоксициллин – 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) случаев. Концентрация ЛПС в сыворотке крови среди пациентов группы сравнения после лечения снизилась и составила $0,75 \pm 0,1$ EU/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно детей основной группы – $1,7 \pm 0,1$ EU/мл, а также статистически значимо ($p > 0,05$) не отличалось от детей группы контроля.

Снижение уровня ЛПС в сыворотке обследованных пациентов на фоне лечения сочеталось со снижением концентрации LBP. Так, среднее значение LBP среди пациентов группы сравнения при контрольном обследовании составляло $9,8 \pm 0,7$ нг/мл, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно основной группы – $20,0 \pm 1,6$ нг/мл и статистически значимо ($p > 0,05$) не отличалось от детей группы контроля. Нормализация уровня LBP до физиологических значений среди пациентов группы сравнения регистрировалась в 2 раза чаще относительно пациентов основной группы – 14 ($46,7 \pm 9,1$ %) и 7 ($23,3 \pm 7,7$ %) детей, соответственно.

На фоне снижения уровня системной эндотоксиновой агрессии среди обследованных пациентов отмечена активация антиэндотоксинового звена иммунитета. Нами было выявлено повышение уровней анти-ЛПС-Ig классов А, М, G у большинства пациентов. Однако установлено наличие значительных различий в этих показателях среди групп сравнения на фоне использования

различных схем эрадикации НР. Так, у пациентов группы сравнения средние уровни анти-ЛПС-IgA, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgG при контрольном исследовании статистически значимо ($p>0,05$) не отличались от соответствующих показателей в группе контроля и составили следующие значения: $99,7\pm3,3$ MU/мл, $103,2\pm3,1$ MU/мл и $107,2\pm5,3$ MU/мл, соответственно. Среди детей основной группы показатели Ig A, M, G к ЛПС также имели тенденцию к увеличению, однако оставались статистически значимо ($p<0,05$) ниже относительно соответствующих показателей среди детей группы контроля и составили следующие значения: $90,3\pm3,2$ MU/мл, $92,3\pm2,9$ MU/мл и $91,8\pm3,6$ MU/мл, соответственно.

Менее выраженная динамика изученных показателей у детей основной группы, которые получали традиционную схему терапии инфекции НР, вероятно, связана с угнетением индигенной микрофлоры кишечника при применении антибактериальных и антисекреторных препаратов. Вызванная ими дестабилизация микробиоценоза приводит к повышению всасывания ЛПС микроорганизмов в кровоток даже несмотря на эрадикацию НР и заживление дефекта СО. В свою очередь, использование рифаксимины в качестве компонента антихеликобактерной терапии позволяет уменьшить микробный дисбаланс в кишечнике и привести к уменьшению системной эндотоксиновой агрессии и активации гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета.

Снижение показателей эндотоксинемии и активация антиэндотоксинового иммунитета у пациентов на фоне эрадикации НР среди пациентов с деструктивным процессом СО ДПК привело к снижению концентрации МСМ.

После проведения эрадикационной терапии НР выявлено, что уровень МСМ₂₅₄ среди пациентов группы сравнения был статистически значимо ($p<0,05$) ниже ($265\pm3,2$ усл. ед.) относительно детей основной группы – $331,7\pm2,4$ усл. ед.

Концентрация МСМ₂₈₀ на фоне эрадикации НР среди пациентов группы сравнения была также статистически значимо ($p<0,05$) ниже ($179,8\pm3,0$ усл. ед.) относительно детей основной группы – $232,8\pm3,4$ усл. ед., и статистически значимо не отличалась ($p>0,05$) от здоровых детей.

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с ЯБ ДПК, ассоциированной с НР.

Больная П., 14 лет поступила в клинику с жалобами на боль в животе, отрыжку кислым, снижение аппетита, вялость и слабость.

Из анамнеза заболевания установлено, что в течение последних двух лет в осенне-весенний период при погрешностях в диете у ребенка отмечались жалобы на боль в животе. Ранее обследования ребенку не проводилось. Последнее обострение произошло две недели назад, когда появились вышеуказанные жалобы.

Из анамнеза жизни у пациента установлена наследственная отягощенность по ЯБ. Выявлено, что отец пациентки страдает ЯБ ДПК.

При объективном обследовании: вес – 52 кг, рост – 158 см, пульс – 82 удара в минуту, частота дыхания – 18 в минуту, АД – 100/60 мм рт.ст., телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Язык густо обложен белым налетом у корня. Изо рта неприятный кисловатый запах. Живот симметричен, не вздут. При пальпации определяется резкая болезненность и локальное мышечное напряжение в пилородуоденальной области. Печень у края реберной дуги. Стул ежедневно оформленный.

Данные лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Уровень общего белка, фракций билирубина, глюкозы, трансаминаз, амилазы в крови – согласно возрастным нормам. Соскоб на энтеробиоз и кал на яйца гельминтов – отрицательные. Исследование кала на скрытую кровь – отрицательный результат.

При проведении эндоскопического исследования в луковице ДПК на передней стенке обнаружены поверхностные эрозии 3-5 мм в диаметре, покрытые налетом фибрина. СО желудка и двенадцатиперстной кишки гиперемирована и отечна. В просвете желудка большое количество слизи.

При морфологическом исследовании биоптатов СО желудка и ДПК обнаружены признаки активного воспаления.

Диагностика инфекции НР основывалась на проведении быстрого уреазного теста с биопсийным материалом и неинвазивным уреазным дыхательным тестом. Оба метода диагностики дали положительные результаты.

При проведении ПЦР с биоптатом установлено наличие генотипа НР *cagA+vacAs1/m1*.

Интрагастральная рН-метрия – резкая гиперацидность.

Дыхательный тест диагностики синдрома избыточного бактериального роста – выраженный избыточный бактериальный рост тонкой кишки.

Данные дополнительного лабораторного обследования: ЛПС – 2,2 ЕУ/мл; LBP – 25,5 нг/мл; анти-ЛПС-IgA – 82,2 МУ/мл; анти-ЛПС-IgM – 88,5 МУ/мл; анти-ЛПС-IgG – 80,9 МУ/мл; МСМ₂₅₄ – 340 усл.ед.; МСМ₂₈₀ – 262 усл.ед.

Диагноз. Хронический гастродуоденит. Эрозивный бульбит, ассоциированный с НР, с повышенной секреторной функцией желудка, в стадии обострения. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки.

Пациенту была назначена диета №1 длительностью до одной недели. Медикаментозная терапия заключалась в назначении пилотной схемы антихеликобактерной терапии с использованием рифаксимины, кларитромицина, омепразола в возрастных дозировках. Препараты принимались 2 раза в сутки в течение 7 дней.

Контроль эффективности эрадикации НР проведен через 4 недели после окончания эрадикационной терапии при помощи уреазного дыхательного теста – результат отрицательный.

Дыхательный тест диагностики синдрома избыточного бактериального роста при контрольном исследовании – избыточный бактериальный рост тонкой кишки не обнаружен.

Данные дополнительного лабораторного обследования при контрольном исследовании через месяц после завершения антихеликобактерной терапии: ЛПС – 0,9 ЕУ/мл; LBP – 9,5 нг/мл; анти-ЛПС-IgA – 102,2 МУ/мл; анти-ЛПС-IgM –

103,2 MU/мл; анти-ЛПС-IgG – 104,9 MU/мл; MСM₂₅₄ – 241 усл.ед.; MСM₂₈₀ – 171 усл.ед.

Данный пример отражает положительный эффект от использования антихеликобактерной схемы терапии – рифаксимин, кларитромицин, омепразол, на уоррекцию синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки с нормализацией сывороточных показателей системной эндотоксинеми, антиэндотоксинового иммунитета, а также маркеров СЭИ.

Таким образом, полученные нами результаты исследования доказывают эффективность применения антибиотика рифаксимин в комплексной терапии инфекции НР у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасса. Использование рифаксимины в комбинации с кларитромицином и омепразолом в возрастных дозировках у детей с эрозивно-язвенным изменением ДПК на фоне успешной эрадикации НР, устранения СИБР тонкой кишки позволяет снизить уровень системной эндотоксиновой агрессии и активировать звенья антиэндотоксинового иммунитета, что, в свою очередь, снижает уровень эндогенной интоксикации у данных пациентов. Использование предложенной нами схемы эрадикации НР показало большую эффективность в коррекции данных маркеров в сравнении с традиционной схемой терапии инфекции НР.

На следующем этапе исследования был проведен анализ эффективности использования галотерапии в реабилитации пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК в период клинической ремиссии заболевания после успешной эрадикации НР. Изучено влияние галотерапии в коррекции дисбаланса ВНС, оценки КЖ, состояния ферментообразующей функции желудка, а также развитии риска клинического рецидива заболевания.

Предложенный курс реабилитации был проведен через 1 месяц после завершения эффективно проведенной эрадикационной терапии у пациентов с деструктивным процессом СО ДПК.

Методом кардиоинтервалографии было установлено, что динамика ИВТ после использования предложенного метода реабилитации отражала тенденцию

сбалансированного взаимодействия симпатического и парасимпатического отделов ВНС, что выражалось в увеличении удельного веса эйтонии, снижении симпатикотонии и парасимпатикотонии. У 17 ($42,5 \pm 7,8$ %) детей основной группы после проведения курса галотерапии выявлена эйтония в ИВТ. Среди пациентов группы сравнения, которым не проводили реабилитационных методов, данный тип ИВТ установлен лишь у 3 ($7,5 \pm 4,2$ %) детей. Среди других пациентов группы сравнения сохранялось гиперергическое влияние симпатической или парасимпатической системы, что свидетельствует о сохранении дезадаптации даже на фоне эрадикации НР. Уровень значимости различий между группами по показателю ИВТ составил $p=0,002$.

Среди пациентов основной группы на фоне использования галотерапии превалировала нормальная ВР – 23 ($57,5 \pm 7,8$ %) ребенка. В группе сравнения данный вариант ВР регистрировали лишь в 7 ($17,5 \pm 6,0$ %) случаях. На фоне использования галотерапии снижался удельный вес гиперсимпатикотонического типа ВР и асимпатикотонического варианта ВР. Среди пациентов группы сравнения превалировал гиперсимпатикотонический тип ВР – 24 ($60,0 \pm 7,7$ %) ребенка, который свидетельствует о напряженности адаптационных систем организма. У 9 ($22,5 \pm 6,6$ %) детей данной группы выявлен асимпатикотонический тип ВР, отражающий устойчивое истощение адаптационных резервов пациентов даже на фоне устранения основного провоцирующего фактора воспаления СО – инфекции НР. Уровень значимости различия между группами сравнения составил $p<0,001$.

Установлено, что на фоне регрессии воспалительного процесса СО ДПК и эрадикации НР у пациентов обеих групп не регистрировали гипердиастолический вариант ВОД. Использование курса галотерапии в период клинической ремиссии заболевания позволило добиться среди пациентов основной группы отсутствия прогностически неблагоприятного варианта ВОД – асимпатикотонического за счет перераспределения в сторону достаточной ВОД. Количество детей в основной группе с нормальной ВОД составило 20 ($50,0 \pm 7,9$ %) пациентов. Среди пациентов группы сравнения лишь у $\frac{1}{4}$ части пациентов выявлен нормальный тип

ВОД – 10 ($25,0 \pm 6,8$ %) детей. При этом у 11 ($27,5 \pm 7,1$ %) пациентов данной группы диагностирован неблагоприятный асимпатикотонический тип ВОД. Уровень значимости различия между группами сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$.

Таким образом, даже после проведения успешной эрадикации НР у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК с течением времени отмечается истощение компенсаторных возможностей ВНС с нарастанием процессов дезадаптации. Использование десятидневного курса галотерапии у данных пациентов в период клинической ремиссии заболевания на фоне успешно проведенной эрадикации инфекции НР позволяет добиться благоприятного течения общего адаптационного синдрома за счет адекватного и своевременного включения в работу стресс-лимитирующих систем, формирования резистентности к повреждающему фактору, обеспечивая тем самым адаптацию преобладающему количеству детей.

При изучении влияния галотерапии на показатели ферментообразующей функции желудка нами было установлено, что у детей основной группы после проведения курса галотерапии выявлено статистически значимо ($p < 0,05$) более низкие значения в концентрации ПГ в сыворотке крови относительно детей группы сравнения.

После получения курса галотерапии нормальная концентрация ПГ1 среди пациентов основной группы установлена у 31 ($77,5 \pm 6,6$ %) детей, а повышение данного показателя – лишь у 9 ($22,5 \pm 6,6$ %). Для пациентов группы сравнения характерным было повышение концентрации ПГ1, которое выявлено в 27 ($67,5 \pm 7,4$ %) случаях. Нормальное значение данного фермента установлено лишь у 13 ($32,5 \pm 7,4$ %) пациентов данной группы. Уровень значимости различия в группах сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$. После проведении курса галотерапии у детей основной группы среднее значение ПГ1 составило $83,6 \pm 5,8$ мкг/л, что было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже относительно пациентов группы сравнения – $119,6 \pm 6,4$ мкг/л и статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) от детей группы контроля.

Среди пациентов основной группы уровень ПГ2 оставался повышенным лишь у 6 ($15,0 \pm 5,6$ %) детей. Нормальная концентрация данного фермента установлена у 34 ($85,0 \pm 5,6$ %) пациентов. В группе сравнения нормальный уровень ПГ2 выявлен у 15 ($37,5 \pm 7,7$ %) детей, а повышенный – у 25 ($62,5 \pm 7,7$ %). Уровень значимости различия между группами сравнения по данному показателю составил $p < 0,001$. Среднее значение концентрации ПГ2 у пациентов основной группы составило $17,4 \pm 0,8$ мкг/л. Среди детей группы сравнения данный показатель был выше и составил $20,9 \pm 1,1$ мкг/л.

Исходя из вышеуказанного, можно сделать вывод о том, что использование галотерапии в реабилитации детей с деструктивным процессом СО ДПК после эрадикации НР приводит к нормализации ферментообразующей функции желудка. У пациентов, которым терапия ХГДП ограничивалась лишь эрадикацией инфекции НР, с течением времени отмечено повышение концентрации ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови, что является маркером повышения агрессивных свойств желудочного сока, что, в свою очередь, может способствовать поддержанию воспалительного процесса СО ДПК и развитию рецидива заболевания.

Изучение показателей КЖ у пациентов основной группы после проведения курса галотерапии показало значительные различия по всем шкалам относительно пациентов группы сравнения. Уровень значимости различия между пациентами обследованных групп по всем шкалам составил $p < 0,001$.

Так, при повторном изучении показателей КЖ среди пациентов основной группы нами было установлено, что они имели статистически значимо ($p < 0,05$) более высокие значения относительно детей группы сравнения по всем шкалам физического и психологического аспектов здоровья. При этом данные показатели у детей основной группы статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) от соответствующих значений группы контроля. В свою очередь, средние значения по всем шкалам оценки КЖ у пациентов группы сравнения были статистически значимо ($p < 0,05$) ниже в сравнении с группой контроля.

Таким образом, полученные результаты оценки КЖ с использованием опросника SF-36 продемонстрировали, что проведение курса галотерапии в

период клинической ремиссии заболевания у детей с деструктивным процессом СО ДПК после успешной эрадикации НР позволяет повысить КЖ пациента как интегрального показателя состояния здоровья не только по шкалам физического здоровья, что было отмечено при эффективной эрадикации НР, но и психологического здоровья к уровню здоровых детей. В случаях, если лечение пациента с ХГДП ограничивается лишь эффективно проведенной эрадикацией без использования предложенной нами реабилитационной методики, то это не позволяет вернуть оценку КЖ пациентов до уровня здоровых детей.

При проведении катamnестического исследования установлено влияние использования галотерапии на развитие клинического рецидива заболевания. Так, через 3 месяца после проведения курса галотерапии лишь у 2 ($5,0 \pm 3,4$ %) детей основной группы отмечено возобновление болевого и диспептического синдромов. В группе сравнения данные жалобы обнаружены у 8 ($20,0 \pm 6,3$ %) пациентов.

Через 6 месяцев в основной группе клинический рецидив заболевания выявлен у 5 ($12,5 \pm 5,2$ %) детей. В группе сравнения возникновение периодически болевого синдрома в эпигастральной области, сопровождающегося диспептическими проявлениями, установлено у 16 ($40,0 \pm 7,7$ %) детей. Уровень значимости различия между группами сравнения составил $p=0,01$.

В катamnезе обследованных пациентов через 1 год установлено наличие рецидива ХГДП в группе сравнения у 18 ($45,0 \pm 7,9$ %) пациентов. В основной группе появление болевого абдоминального и диспептического синдромов выявлено лишь у 6 ($15,0 \pm 5,6$ %) детей. Уровень значимости различия между группами сравнения составил $p=0,007$.

При изучении тренда клинического рецидива заболевания в группах сравнения выявлено наличие тенденции увеличения риска развития рецидива ХГДП у детей группы сравнения ($p=0,019$). В основной группе тренда клинического рецидива заболевания с течением времени не выявлено ($p=0,15$).

Клинический пример.

Приводим клинический случай из практики пациента с ЯБ ДПК, ассоциированной с НР.

Больной К., 17 лет поступил в клинику с жалобами на периодическую боль в животе, тошноту, возникающую после приема пищи, снижение аппетита, головную боль, слабость, быструю утомляемость.

Из анамнеза заболевания установлено, что у ребенка в течение года периодически отмечаются боль в животе и тошнота, возникающие после еды. Обследование не проводилось. Последнее обострение произошло две недели назад, когда появились вышеуказанные жалобы.

Из анамнеза жизни пациента установлена наследственная отягощенность по ЯБ. Выявлено, что у отца в подростковом возрасте была диагностирована ЯБ ДПК.

При объективном обследовании: вес – 65 кг, рост – 173 см, пульс – 80 ударов в минуту, частота дыхания – 16 в минуту, АД – 110/70 мм рт.ст., телосложение нормостеническое. Кожные покровы бледно-розовые, чистые. Язык густо обложен серо-белым налетом у корня. Изо рта кисловатый запах. Живот симметричен, не вздут, равномерно участвует в акте дыхания. При пальпации определяется резкая болезненность в эпигастральной области. Печень у края реберной дуги. Стул оформленный, ежедневный.

Данные лабораторного и инструментального исследования: общий анализ крови, общий анализ мочи – без патологии. Уровень общего белка, фракций билирубина, глюкозы, трансаминаз, амилазы в крови – согласно возрастным нормам. Соскоб на энтеробиоз и кал на яйца гельминтов – отрицательные. Исследование кала на скрытую кровь – отрицательный результат.

При проведении эндоскопического исследования в луковице ДПК на задней стенке обнаружен язвенный дефект до 8 мм в диаметре, покрытый фибрином, СО желудка и двенадцатиперстной кишки гиперемирована; в просвете большое количество слизи.

При морфологическом исследовании биоптата СО – признаки активного воспаления.

Диагностика инфекции НР основывалась на проведении быстрого уреазного теста с биопсийным материалом и неинвазивным уреазным дыхательным тестом. Оба метода диагностики дали резко положительные результаты.

При проведении ПЦР с биоптатом СО желудка установлено наличие генотипа НР *cagA+vacAs1s2/m1m2*.

Интрагастральная рН-метрия – умеренная гиперацидность.

Дыхательный тест диагностики синдрома избыточного бактериального роста – выраженный избыточный бактериальный рост тонкой кишки.

Уровень сывороточных ПГ: ПГ1 – 142 мкг/л; ПГ2 – 24 мкг/л.

При исходной оценке КЖ получены следующие данные: физическое функционирование – 70; ролевое физическое функционирование – 50; интенсивность боли – 40; общее здоровье – 40; жизненная активность – 60; социальное функционирование – 63; ролевое эмоциональное функционирование – 67; психическое здоровье – 72.

Результаты оценки функциональных показателей ВНС при использовании кардиоинтервалографии с ортостатической пробой: ИВТ – симпатикотония; ВР – гиперсимпатикотонический тип; вариант ВОД – симпатикоастенический.

Пациенту поставлен диагноз: ЯБ ДПК с локализацией в луковице, ассоциированная с НР, впервые выявленная, с повышенной кислотообразующей функцией, в фазе обострения. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки.

Назначена терапия: диета №1; антихеликобактерная терапия: амоксициллин, кларитромицин, омепразол в возрастных дозировках. Препараты принимались 2 раза в сутки, курсом 7 дней.

Контроль эффективности эрадикации НР проведен через 4 недели после окончания эрадикационной терапии при помощи уреазного дыхательного теста – результат отрицательный.

Дыхательный тест диагностики синдрома избыточного бактериального роста – отрицательный.

При повторной оценке КЖ получены следующие данные: физическое функционирование – 80; ролевое физическое функционирование – 75; интенсивность боли – 80; общее здоровье – 70; жизненная активность – 60; социальное функционирование – 75; ролевое эмоциональное функционирование – 67; психическое здоровье – 76.

Через месяц после окончания антихеликобактерной терапии ребенку был проведен десятидневный курс галотерапии с ежедневными сеансами по 30 минут во второй половине дня.

При контрольной оценке КЖ после курса галотерапии получены следующие данные: физическое функционирование – 90; ролевое физическое функционирование – 100; интенсивность боли – 90; общее здоровье – 80; жизненная активность – 80; социальное функционирование – 88; ролевое эмоциональное функционирование – 100; психическое здоровье – 92.

Уровень сывороточных ПГ при контрольном исследовании: ПГ1 – 112 мкг/л; ПГ2 – 14 мкг/л.

Результаты оценки функциональных показателей ВНС при контрольном исследовании: ИВТ – эйтония; ВР – симпатикотонический тип; тип ВОД – нормальный.

При проведении катамнестического исследования установлено отсутствие клинического рецидива заболевания в течение года после полученного курса терапии и реабилитационной программы.

Данный пример отражает положительный эффект от использования галотерапии в период клинической ремиссии заболевания после эффективной эрадикации инфекции НР: повышение показателей КЖ, характеризующих как физические, так и психологические аспекты здоровья; нормализацию концентрации ПГ; нормализацию функциональных показателей ВНС.

Таким образом, использование метода галотерапии курсом в течение 10 дней с ежедневной длительностью сеанса 30 минут через 1 месяц после эффективной эрадикации инфекции НР у детей с деструктивным процессом СО ДПК оказывает благоприятное влияние на состояние ВНС с улучшением адаптационных процессов; улучшает самочувствие пациента, его настроение, а также общее восприятие болезни, которое отражается в положительной динамике показателей КЖ как физического, так и психологического аспектов здоровья. Проведение данного метода реабилитации позволяет нормализовать ферментообразующую функцию желудка у детей с ХГДП в период ремиссии заболевания без использования лекарственных средств. Кроме того, применение галотерапии в период клинической ремиссии заболевания снижает риск возникновения клинического рецидива заболевания.

Доказанная эффективность, хорошая переносимость и безопасность предложенного физиотерапевтического метода в качестве реабилитационной методики позволяет рекомендовать использование галотерапии в педиатрической практике в реабилитации пациентов старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено теоретическое обоснование и достигнуто новое решение актуальной научной проблемы современной медицины – на основании изучения влияния персистенции цитотоксических штаммов НР, дисбиотических нарушений различных отделов пищеварительного тракта, нарушений секреторной функции желудка, вегетативного дисбаланса, развития эндотоксиновой агрессии и СЭИ у детей с ХГДП расширены представления о патогенезе эрозивно-язвенных заболеваний в детском возрасте, разработан дифференцированный высокоэффективный подход к лечению и реабилитации детей Донбасского региона, страдающих ХГДП, ассоциированной с НР.

1. Среди детей старшего школьного возраста Донбасского региона развитие эрозивных изменений СО ДПК связано с персистенцией штаммов НР, которые имеют генотип *cagA+vacAs1m1* – 51,7 % пациентов с ЭБ. Комбинация генов НР *cagA+vacAs1s2/m1m2* ассоциирована с развитием ЯБ ДПК – 50,0 % пациентов. Методом построения логистической модели регрессии выявлены значимые генетические факторы риска развития деструктивного процесса ДПК: ген *cagA*, ОШ=8,1 (95 % ДИ 3,3-20,1; $p<0,001$) и ген *vacAs1m1*, ОШ=11,7 (95 % ДИ 2,6-53,3; $p=0,001$) в структуре генома НР.

2. Для детей с деструктивными заболеваниями желудка и ДПК, инфицированных токсигенными штаммами НР, характерна II или III степень активности воспаления СО желудка, максимальная степень обсеменения НР антрального отдела желудка и луковицы ДПК – 84,8 % и 86,7 %, соответственно, а также выраженные микроциркуляторные нарушения. При высокой степени контаминации цитотоксическими штаммами НР и высокой активности воспаления формирование эрозивно-язвенного процесса луковицы

ДПК у детей возможно до развития желудочной метаплазии, которая была обнаружена лишь в 21,1 % случаев.

3. Развитие эрозивно-язвенного процесса ДПК протекает на фоне повышенной секреции ПГ. Персистенция токсигенных штаммов НР ассоциирована с более высокой концентрацией ПГ в сыворотке крови (ПГ1 – $125,1 \pm 6,6$ мкг/л, ПГ2 – $23,9 \pm 1,4$ мкг/л) относительно пациентов, инфицированных менее вирулентными штаммами НР (ПГ1 – $115,0 \pm 6,4$ мкг/л, ПГ2 – $19,6 \pm 1,2$ мкг/л).

4. ХГДП, ассоциированная с НР у детей старшего школьного возраста, проживающих на территории Донбасса, в сравнении со здоровыми детьми протекает статистически значимо чаще ($p < 0,05$) на фоне дисбиотических нарушений кишечника: СИБР тонкой кишки (ЯБ ДПК – 95,0 %, ЭБ – 85,8 %, ХПГД – 74,0 %) и дисбиоза толстой кишки (ЯБ ДПК – 96,7 %, ЭБ – 92,7 %, ХПГД – 80,0 %).

5. У детей Донбасского региона эрозивно-язвенные заболевания ДПК, ассоциированные с НР, протекают с активацией эндотоксиновой агрессии и формированием СЭИ на фоне депрессии показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета. При этом у пациентов с ЯБ ДПК показатели СЭИ и эндотоксиновой агрессии: $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ ($366,5 \pm 3,8$ усл. ед. и $272,0 \pm 2,5$ усл. ед., соответственно), ЛПС ($2,1 \pm 0,1$ ЕУ/мл) и LBP ($30,6 \pm 2,4$ нг/мл) имеют более высокие значения ($p < 0,05$) относительно детей с ЭБ. Дети, инфицированные токсигенными штаммами НР, имеют повышенные ($p < 0,05$) показатели $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ ($362,8 \pm 2,8$ усл. ед. и $262,2 \pm 2,9$ усл. ед., соответственно), ЛПС ($2,3 \pm 0,1$ ЕУ/мл) и LBP ($29,8 \pm 1,7$ нг/мл) относительно пациентов с персистенцией менее токсигенных штаммов НР и здоровых детей. Инфицирование цитотоксическими штаммами НР и наличие ЯБ ДПК вызывает

более выраженное угнетение показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета (анти-ЛПС-IgA, G, M).

6. Применение классических антихеликобактерных схем с кларитромицином является достаточно эффективным среди пациентов Донбасского региона с эрозивно-язвенными заболеваниями ДПК старшего школьного возраста. Использование комбинации антибиотиков амоксициллин, кларитромицин в сочетании с омепразолом или КСВ позволяет достичь эрадикации НР в 80,0 % случаев. При этом инфицирование цитотоксическими штаммами бактерии приводит к повышению риска неэффективной эрадикации НР (ОШ=35 (95% ДИ 35 (5-263; $p<0,001$)).

7. Использование схемы первой линии терапии инфекции НР: рифаксимин, кларитромицин, омепразол – позволяет достичь эрадикации микроорганизма в 90,0 % случаев среди пациентов старшего школьного возраста Донбасского региона с деструктивным процессом ДПК. Применяемая схема позволяет снизить частоту возникновения побочных эффектов от лечения ОШ=0,17 (95 % ДИ 0,05-0,52; $p=0,002$), ускорить регрессию клинических симптомов ОШ = 0,02 (95 % ДИ 0,01-0,84; $p<0,001$) и уменьшить частоту СИБР тонкой кишки ОШ=0,2 (95 % ДИ 0,07-0,57; $p=0,003$) относительно использования традиционных схем.

8. Применение антихеликобактерной терапии с использованием комбинации: рифаксимин, кларитромицин и омепразол у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК приводит к статистически значимому ($p<0,05$) снижению сывороточных маркеров СЭИ – $МСМ_{254}$ и $МСМ_{280}$ ($265\pm3,2$ усл. ед. и $179,8\pm3,0$ усл. ед., соответственно) и уровня системной эндотоксинеми до физиологической нормы (ЛПС – $0,75\pm0,1$ EU/мл), а также к активации гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета относительно пациентов, получающих традиционную схему

антихеликобактерной терапии ($MCM_{254} - 331,7 \pm 2,4$ усл. ед., $MCM_{280} - 232,8 \pm 3,4$ усл. ед., ЛПС – $1,7 \pm 0,1$ EU/мл).

9. У детей с ХГДП, проживающих на территории промышленного Донбасского региона, в период обострения заболевания обнаружены нарушения вегетативной регуляции. Прогрессированию тяжести воспалительного процесса СО желудка и ДПК сопутствует постепенное истощение резервов симпатoadреналовой системы с развитием дезадаптационных процессов.

10. Обострение ХГДП приводит к значительному снижению КЖ как показателей физического, так и психологического здоровья. У детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК отмечаются более низкие ($p < 0,05$) показатели КЖ по всем шкалам относительно пациентов с ХПГД. Эрадикация НР приводит к улучшению КЖ детей, что особенно отражается в показателях физического здоровья. Более выраженная положительная динамика показателей КЖ отмечена у детей с эрозивно-язвенным заболеванием ДПК при использовании схемы: рифаксимин, кларитромицин, омепразол в сравнении с традиционными схемами терапии инфекции НР.

11. Использование галотерапии в реабилитационном периоде у детей с деструктивным процессом ДПК после успешной эрадикации НР приводит к нормализации ферментообразующей функции желудка ($ПГ1 - 83,6 \pm 5,8$ мкг/л, $ПГ2 - 17,4 \pm 0,8$ мкг/л ($p < 0,05$)); позволяет добиться благоприятного течения общего адаптационного синдрома за счет адекватного и своевременного включения в работу стресс-лимитирующих систем, что отражается в статистически значимой ($p < 0,05$) положительной динамике ИВТ, ВР, ВОД; повышает КЖ пациентов по шкалам как физического, так и психологического аспектов здоровья до уровня здоровых детей ($p > 0,05$) в сравнении с пациентами, у которых терапия ХГДП ограничивалась лишь эрадикацией НР.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Детям с эрозивно-язвенным поражением желудка и ДПК, ассоциированным с инфекцией НР, при проведении эндоскопического исследования необходимо взятие биопсийного материала для морфологического изучения СО с последующим генотипированием НР с целью выявления токсигенных штаммов бактерии и прогнозирования дальнейшего течения воспалительного процесса СО.

2. Определение уровней ПГ сыворотки крови параллельно с использованием неинвазивных методов диагностики НР может применяться в качестве метода установления и прогнозирования тяжести течения воспалительного процесса СО желудка у детей старшего школьного возраста.

3. Пациентам с эрозивно-язвенным заболеванием ДПК с целью улучшения эффективности терапии инфекции НР рекомендовано проводить диагностику СИБР тонкой кишки путем использования дыхательного теста с нагрузкой лактулозой, а также изучение характера системной эндотоксинеми (уровня ЛПС) и состояния антиэндотоксинового иммунитета (LBP, анти-ЛПС-IgA, G, M).

4. Пациентам старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК, проживающим в Донбасском регионе, для проведения терапии первой линии эрадикации инфекции НР рекомендовано использование комбинации: рифаксимин, кларитромицин и омепразол в возрастных дозировках в течение семидневного курса.

5. Детям с деструктивным процессом ДПК после эффективной эрадикации инфекции НР в период ремиссии заболевания в качестве реабилитационного метода показано проведение десятидневного курса галотерапии по 30 минут ежедневно.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

LBP – липополисахарид-связывающий белок

НР – *Helicobacter pylori*

НР (+) – *Helicobacter pylori* позитивный

НР (–) – *Helicobacter pylori* негативный

анти-ЛПС-IgA – иммуноглобулины класса А к липополисахариду
грамотрицательных бактерий

анти-ЛПС-IgM – иммуноглобулины класса М к липополисахариду
грамотрицательных бактерий

анти-ЛПС-IgG – иммуноглобулины класса G к липополисахариду
грамотрицательных бактерий

ВНС – вегетативная нервная система

ВОД – вегетативное обеспечение деятельности

ВР – вегетативная реактивность

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФА – иммуноферментный анализ

ИВТ – исходный вегетативный тонус

ЛПС – липополисахариды

ИН – индекс напряжения

ИПП – ингибитор протонной помпы

КЖ – качество жизни

КСВ – коллоидный субцитрат висмута

МСМ – молекулы средней массы

ОШ – отношение шансов

ПГ – пепсиноген

ПЦР – полимеразная цепная реакция

СВД – синдром вегетативной дисфункции

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СО – слизистая оболочка

СЭИ – синдром эндогенной интоксикации

УПФ – условно-патогенная флора

ХГ – хронический гастрит

ХГДП – хроническая гастродуоденальная патология

ХПГД – хронический поверхностный гастродуоденит

ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия

ЭБ – эрозивный бульбит

ЯБ – язвенная болезнь

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Файзуллина, Р. А. Helicobacter pylori-инфекция и новые возможности ее эрадикации / Р. А. Файзуллина // Практическая медицина. – 2010. – № 1 (40). – С. 18–23.
2. Шадрин, О. Г. Педиатрическая гастроэнтерология и нутрициология: проблемы и перспективы / О. Г. Шадрин, О. Ю. Белоусова // Здоровье ребенка. – 2015. – Вып. 62. Детская гастроэнтерология. – С. 9–12.
3. Файзуллина, Р. А. Факторы патогенности и вирулентности Helicobacter pylori и их роль в развитии хеликобактер-ассоциированной гастродуоденальной патологии / Р. А. Файзуллина // Практическая медицина. – 2011. – № 1 (49). – С. 74–78.
4. Урсова, Н. И. Хеликобактерная инфекция у детей: проблема, анализ обобщенных данных / Н. И. Урсова // Лечащий врач. – 2009. – № 6. – С. 43–46.
5. Белоусов, Ю. В. Гастроентерологія дитячого віку : підручник / Ю. В. Белоусов. – Київ : СПД Коляда О. П., 2007. – 440 с.
6. Захворювання органів травлення у дітей (стандарти діагностики та лікування) : навчальний посібник / Ю. В. Белоусов [та ін]. – 3-тє вид., перероб. і доп. – Харків : Факт, 2010. – 143 с.
7. Решенные и нерешенные вопросы язвенной болезни у детей / Л. Н. Цветкова [и др.] // Лечение и профилактика. – 2013. – № 1 (9). – С. 61–66.
8. Сучасні вимоги до проведення ерадикації Helicobacter pylori у хворих з ерозивно-виразковими пошкодженнями шлунка та дванадцятипалої кишки / І. Г. Палій [та ін.] // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 111– 119.
9. Педиатрия : национальное руководство : в 2-х т. / под ред. Баранова А. А. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 1024 с.

10. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. А. Баранова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768 с.
11. Шабалов, Н. П. Детские болезни : учебник для вузов : в 2-х т. / Н. П. Шабалов. – 7-е изд. – СПб. : Питер, 2012. – Т. 1. – 928 с.
12. Щербаков, П. Л. Современные проблемы подростковой гастроэнтерологии / П. Л. Щербаков // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2010. – Т. 89, № 2. – С. 6–11.
13. Україна. Міністерство охорони здоров'я. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення : наказ № 59 від 29.01.2013 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : http://www.moz.gov.ua/docfiles/dod59_2_2013.pdf.
14. Барышникова, Н. В. Актуальные проблемы диагностики хеликобактериоза / Н. В. Барышникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 50–56.
15. Helicobacter pylori infection and the respiratory system: a systematic review of the literature / M. V. Malfertheiner [et al.] // Digestion. – 2011. – Vol. 84, № 3. – P. 212–220.
16. Helicobacter pylori: gastric cancer and extragastric intestinal malignancies / M. Selgrad [et al.] // Helicobacter. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 30–35.
17. Абдуллина, Е. В. Особенности течения хронической Helicobacter pylori-ассоциированной гастродуоденальной патологии у детей в зависимости от генетических особенностей микроорганизма / Е. В. Абдуллина // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58). – С. 41–44.
18. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development / J. Watari [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 5461–5473.
19. Диагностическая значимость методов обнаружения Helicobacter pylori у детей с хронической патологией гастродуоденальной области / Р.

- А. Файзуллина [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2012. – Т. 4, № 1. – С. 28–31.
20. Шадрин, О. Г. *Helicobacter pylori* у детей: современные подходы к диагностике и пути оптимизации терапии / О. Г. Шадрин, Н. Е. Зайцева, Т. А. Гарынычева // Современная педиатрия. – 2014. – Т. 5, № 61. – С. 119–127.
 21. Exposure to *Helicobacter pylori*-positive siblings and persistence of *Helicobacter pylori* infection in early childhood / D. T. Cervantes [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2010. – Vol. 50, № 5. – P. 481–485.
 22. Sumanen, M. P. Peptic ulcer and childhood adversities experienced by working-aged people / M. P. Sumanen, L. H. Sillanmaki, K. J. Mattila // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15, № 27. – P. 3405–3410.
 23. Sonnenberg, A. Review article: historic changes of *Helicobacter pylori*-associated diseases / A. Sonnenberg // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 38, № 4. – P. 329–342.
 24. Hagymási, K. *Helicobacter pylori* infection: new pathogenetic and clinical aspects / K. Hagymási, Z. Tulassay // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, № 21. – P. 6386–6399.
 25. *Helicobacter Pylori* in developing countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline // R. H. Hunt [et al.] // J. Gastrointestin. Liver Dis. – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 299–304.
 26. Лобанков, В. М. Популяционная тяжесть язвенной болезни / В. М. Лобанков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 11. – С. 78–83.
 27. Нижевич, А. А. Значение анти-CAGA серологического иммунного ответа у детей с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А. А. Нижевич, Е. С. Кучина, Э. Н. Ахмадеева // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 212–215.

28. Ford, A. C. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and Public Health Implications / A. C. Ford, A. T. Axon // *Helicobacter*. – 2010. – Vol. 15, suppl. 1. – P. 1–6.
29. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A. Tonkic [et al.] // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 1–8.
30. Functional association between the *Helicobacter pylori* virulence factors VacA and CagA / R. H. Argent [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57, pt. 2. – P. 145–150.
31. *Helicobacter pylori* infection in children: population-based age-specific prevalence and risk factors in a developing country / W. Jafri [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2010. – Vol. 99, № 2. – P. 279–282.
32. Mentis, A. Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection / A. Mentis, P. Lehours, F. Megraud // *Helicobacter*. – 2015. – Vol. 20, № 1. – P. 1–7.
33. Eusebi, L. H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection / L. H. Eusebi, R. M. Zagari, F. Bazzoli // *Helicobacter*. – 2014. – Vol. 19, № 1. – P. 1–5.
34. Salih, B. A. *Helicobacter pylori* infection in developing countries: the burden for how long? / B. A. Salih // *Saudi J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 201–207.
35. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and identification of risk factors in rural and urban Beijing, China / H. Cheng [et al.] // *Halicobacter*. – 2009. – Vol. 14. – P. 128–133.
36. Распространенность инфекции *Helicobacter pylori* среди населения Москвы / С. В. Герман, И. Е. Зыкова, Н. В. Ермаков, А. В. Модестова // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2010. – № 2. – С. 25–30.
37. Успенский, Ю. П. *Helicobacter pylori*-ассоциированные заболевания: патогенез, особенности диагностики и дифференциального лечения :

- учеб.-метод. пособие. / Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова. – СПб., 2010. – 64 с.
38. Успенский, Ю. П. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике / Ю. П. Успенский, А. Н. Суворов, Н. В. Барышникова. – СПб. : ИнформМед, 2011. – 572 с.
 39. Скрыпник, И. Н. Современная антихеликобактерная терапия: успехи и пути преодоления неудач / И. Н. Скрыпник // Здоров'я України. – 2014. – № 3 (33). – С. 21.
 40. Лазебник, Л. Б. Диагностика и лечение инфекции *Helicobacter pylori* в России: результаты проспективной наблюдательной программы «КАЙДЗЕН» / Л. Б. Лазебник, Д. С. Бордин // Эффективная фармакотерапия. – 2016. – № 15. – С. 12–23.
 41. *Helicobacter pylori* status in family members as risk factors for infection in children / M. Kivi, A. L. Johansson, M. Reilly, Y. Tindberg // Epidemiol. Infect. – 2005. – Vol. 133. – P.645–652.
 42. Kivi, M. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: A family affair? / M. Kivi, Y. Tindberg // Scand. J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 38. – P. 407–417.
 43. Щербаков, П. Л. Особенности хеликобактериоза у детей России / П. Л. Щербаков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2008. – № 8. – С. 46–52.
 44. Roma, E. *Helicobacter pylori* infection in pediatrics / E. Roma, E. Miele // *Helicobacter*. – 2015. – Vol. 20, suppl 1. – P. 47–53.
 45. Бекетова, Г. В. Хронічний гастродуоденіт у дітей та підлітків: епідеміологія, етіологія, патогенез, діагностика / Г. В. Бекетова // Дитячий лікар. – 2012. – № 6. – С. 20–24.
 46. Мосійчук, Л. М. Оптимізація діагностики хронічного атрофічного гастриту сучасними неінвазивними методами / Л. М. Мосійчук, М. Ю. Зак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 52–56.

47. Макаренко, Е. В. Влияние генотипов *Helicobacter pylori* на морфологические показатели слизистой оболочки желудка у больных дуоденальной язвой и хроническим гастритом / Е. В. Макаренко, А. В. Воропаева, М. Е. Матвеев // Вестник ВГМУ. – 2009. – Т. 8, № 2. – С. 88–96.
48. Backert, S. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / S. Backert, M. Clyne // *Helicobacter*. – 2011. – Vol. 16, suppl. 1. – P. 19–25.
49. Da Costa, D. M. What exists beyond *cagA* and *vacA*? *Helicobacter pylori* genes in gastric diseases / D. M. Da Costa, S. Pereira Edos, S. H. Rabenhorst // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 37. – P. 10563–10572.
50. Polk, D. B. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond / D. B. Polk, R. M. Jr. Peek // *Nat. Rev. Cancer*. – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 403–414.
51. *H. pylori* infection and gastric cancer: state of the art (review) / V. Conteduca [et al.] // *Int. J. Oncol.* 2013. – Vol. 42, № 1. – P. 5–18.
52. de Martel, C. Gastric cancer: epidemiology and risk factors / C. de Martel, D. Forman, M. Plummer // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2013. – Vol. 42, № 2. – P. 219–240.
53. Современные аспекты диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* / И. В. Маев [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 8. – С. 10–19.
54. Mégraud, F. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma / F. Mégraud, E. Bessède, C. Varon // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2015. – Vol. 21, № 11. – P. 984–990.
55. Cheng, X. J. Etiology and prevention of gastric cancer / X. J. Cheng, J. C. Lin, S. P. Tu // *Gastrointest Tumors*. – 2016. – Vol. 3, № 1. – P. 25–36.
56. Genetic basis of gastric cancer / Y. W. Gao, C. H. Zhang, X. M. Zuo, X. Z. Hui // *Chin. Med. Sci. J.* – 2016. – Vol. 31, № 3. – P. 192–195.
57. Correa, P. A human model of gastric cancerogenesis / P. Correa // *Cancer Res.* – 1988. – Vol. 48. – P. 3554–3560.
58. Correa, P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art / P. Correa // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1996. – Vol. 5. – P. 477–481.

59. Correa, P. Human gastric cancerogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention / P. Correa // *Cancer Res.* – 1990. – Vol. 50. – P. 4737–4740.
60. Евсютина, Ю. В. Эрадикация *H. pylori*: современный взгляд на старую проблему / Ю. В. Евсютина // *Российский медицинский журнал.* – 2016. – № 11. – С. 673–678.
61. Loor, A. *Helicobacter pylori* infection, gastric cancer and gastropanel / A. Loor, D. L. Dumitraşcu // *Rom. J. Intern. Med.* – 2016. – Vol. 54, № 3. – P. 151–156.
62. Зак, М. Ю. Вплив токсигенних штамів *H. pylori* на морфологічні зміни в слизовій оболонці шлунка у пацієнтів з хронічним атрофічним гастритом / М. Ю. Зак // *Сучасна гастроентерологія.* – 2010. – № 5 (55). – С. 37–42.
63. Sokic-Milutinovic, A. Role of *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions / A. Sokic-Milutinovic, T. Alempijevic, T. Milosavljevic // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 41. – P. 11654–11672.
64. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / T. P. Cid [et al.] // *Helicobacter.* – 2013. – Vol. 18, suppl. 1. – P. 12–17.
65. Multiplex-PCR-based screening and computational modeling of virulence factors and t-cell mediated immunity in *Helicobacter pylori* infections for accurate clinical diagnosis / S. Oktem-Okullu [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 8. – e0136212.
66. Molecular mechanisms of *Helicobacter pylori* pathogenesis / M. De Falco [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2015. – Vol. 230, № 8. – P. 1702–1707.
67. Зверков, И.В. Состояние иммунитета и обсемененности бактерий *Helicobacter pylori* при инфекции желудка у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / И. В. Зверков, Л. В. Масловский, О.Н.

- Минушки // Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология. – 2016. – № 2 (275). – С. 42–45.
68. Yamaoka, Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors / Y. Yamaoka // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 7, № 11. – P. 629–641.
69. Yamaoka, Y. *Helicobacter pylori* outer membrane proteins and gastroduodenal disease / Yamaoka, Y. [et al.] // *Gut.* – 2006. – Vol. 55. – P. 775–781.
70. Association among *H. pylori* virulence markers *dupA*, *cagA* and *vacA* in Brazilian patients / W. N. Pereira [et al.] // *J. Venom. Anim. Toxins. Incl. Trop. Dis.* – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 1.
71. Значение генов *Helicobacter pylori* в развитии гастропатии, индуцированной приемом нестероидных противовоспалительных средств / Е. А. Дикарева [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии.* – 2015. – № 2 (44). – С. 37–41.
72. Miftahussurur, M. *Helicobacter pylori* virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease / M. Miftahussurur, Y. Yamaoka // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 9, № 12. – P. 1535–1547.
73. Frequency of virulence factors in *Helicobacter pylori*-infected patients with gastritis / L. Salimzadeh [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2015. – Vol. 80. – P. 67–72.
74. de Bernard, M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / M. de Bernard, C. Josenhans // *Helicobacter.* – 2014. – Vol. 19, suppl. 1. – P. 11–18.
75. Dunne, C. Factors that mediate colonization of the human stomach by *Helicobacter pylori* / C. Dunne, B. Dolan, M. Clyne // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 19. – P. 5610–5624.
76. Smolka, A. J. How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion / A. J. Smolka, S. Backert // *J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47, № 6. – P. 609–618.

77. Ihan, A. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori* infection / A. Ihan, I. V. Pinchuk, E. J. Beswick // *Helicobacter*. – 2012. – Vol. 17, suppl. 1. – P. 16–21.
78. Biagi, F. Structure of the UreD-UreF-UreG-UreE complex in *Helicobacter pylori*: a model study / F. Biagi, F. Musiani, S. Ciurli // *J. Biol. Inorg. Chem.* – 2013. – Vol. 18, № 5. – P. 571–577.
79. Assembly of preactivation complex for urease maturation in *Helicobacter pylori*: crystal structure of UreF-UreH protein complex / Y. H. Fong [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 16, № 286 (50). – P. 43241–43249.
80. Musiani, F. Model structures of *Helicobacter pylori* UreD(H) domains: a putative molecular recognition platform / F. Musiani, M. Bellucci, S. Ciurli // *J. Chem. Inf. Model.* – 2011. – Vol. 51, № 7. – P. 1513–1520.
81. Atherton, J. C. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications / J. C. Atherton // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119, № 9. – P. 2475–2487.
82. Backert, S. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by *Helicobacter pylori* / S. Backert, M. Clyne, N. Tegtmeyer // *Cell Commun. Signal.* – 2011. – Vol. 9. – P. 28.
83. Amieva M. R. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection / M. R. Amieva, E. M. El-Omar // *Gastroenterology*. – 2008. – Vol. 134, № 1. – P. 306–323.
84. High correlation of babA2-positive strains of *Helicobacter pylori* with the presence of gastric cancer / A. Talebi [et al.] // *Intern. Emerg. Med.* – 2013. – Vol. 8, № 6. – P. 497–501.
85. Kusters, J.G. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / J. G. Kusters, A. H. van Vliet, E. J. Kuipers // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 449–490.
86. Vacuolating cytotoxin genotypes are strong markers of gastric cancer and duodenal ulcer-associated *Helicobacter pylori* strains: a matched case-control

- study / A. A. Memon [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2014. – Vol. 52, № 8. – P. 2984–2989.
87. Sepulveda, A. R. Helicobacter, inflammation, and gastric cancer / A. R. Sepulveda // Curr. Pathobiol. Rep. – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 9–18.
 88. Shiota, S. The significance of virulence factors in Helicobacter pylori / S. Shiota, R. Suzuki, Y. Yamaoka // J. Dig. Dis. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 341–349.
 89. Bridge, D. R. Polymorphism in the Helicobacter pylori CagA and VacA toxins and disease / D. R. Bridge, D. S. Merrell // Gut Microbes. – 2013. – Vol. 4, № 2. – P. 101–117.
 90. Prevalence of Helicobacter pylori vacA, cagA and iceA genotypes and correlation with clinical outcome / G. C. Wei [et al.] // Exp. Ther. Med. – 2012. – Vol. 4, № 6. – P. 1039–1044.
 91. Helicobacter pylori versus the host: remodeling of the bacterial outer membrane is required for survival in the gastric mucosa / T. W. Cullen [et al.] // PLoS Pathog. – 2011. – Vol. 7, № 12. – e1002454.
 92. Role of gastric epithelial cell-derived transforming growth factor beta in reduced CD4⁺ T cell proliferation and development of regulatory T cell during Helicobacter pylori infection / E. J. Beswick [et al.] // Infect. Immune. – 2011. – Vol. 79, №7. – P. 2737–2745.
 93. Gonzalez-Rivera C., Algood H.M., Radin J.N. et al. The intermediate region of Helicobacter pylori VacA is a determinant of toxin potency in a Jurkat T cell assay / C. Gonzalez-Rivera [et al.] // Infect. Immune. – 2012. – Vol. 80, № 8. – P. 2578–2588.
 94. Helicobacter pylori virulence factors affecting gastric proton pump expression and acid secretion / C. E. Hammond [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2015. – Vol. 309, № 3. – P. G193–G201.
 95. Haem oxygenase-1 inhibits phosphorylation of the Helicobacter pylori oncoprotein CagA in gastric epithelial cells / A. P. Gobert [et al.] // Cell Microbiol. – 2013. – Vol. 15, № 1. – P. 145–156.

96. Дворкин, М. И. Сравнительная динамика цитотоксинассоциированного гена *cagA* при хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом В / М. И. Дворкин // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2014. – № 3–4. – С. 18–20.
97. Backert, S. The role of CagA in the gastric biology of *Helicobacter pylori* / S. Backert, M. J. Blaser // *Cancer Res.* – 2016. – Vol. 76, № 14. – P. 4028–4031.
98. Wilson, K. T. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies / K. T. Wilson, J. E. Crabtree // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 133, №1. – P. 288–308.
99. Portal-Celhay, C. Immune response to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes / C. Portal-Celhay, G. I. Perez-Perez // *Clin. Sci. (Lond.).* – 2006. – Vol. 110, № 3. – P. 305–314.
100. Role of partitioning-defective 1/microtubule affinity-regulating kinases in the morphogenetic activity of *Helicobacter pylori* CagA / H. Lu [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, № 34. – P. 23024–23036.
101. Ishikawa, S. Stability of *Helicobacter pylori* CagA oncoprotein in human gastric epithelial cells / S. Ishikawa, T. Ohta, M. Hatakeyama // *FEBS Lett.* – 2009. – Vol. 583, № 14. – P. 2414–2418.
102. Курилович, С. А. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний / С. А. Курилович, О. В. Решетников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 3 (115). – С. 4–10.
103. Абатуров, О. Є. Ендоскопічні особливості змін слизової оболонки шлунка при хронічних CAGA-позитивних НР-асоційованих гастритах у дітей / О. Є. Абатуров, Н. Ю. Завгородня // Здоровье ребенка. – 2015. – Вып. 62. Детская гастроэнтерология. – С. 17–21.

104. Peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-infected children: clinical findings and mucosal immune response / C. Hernández [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2014. – Vol. 59, № 6. – P. 773–778.
105. *Helicobacter pylori*: correlation of the virulence marker iceA allele with clinical outcome in a high prevalence area / J. Yakoob [et al.] // Br. J. Biomed. Sci. – 2015. – Vol. 72, № 2. – P. 67–73.
106. Correlation of *Helicobacter pylori* genotypes with gastric histopathology in the central region of a South-European country / N. Almeida [et al.] // Dig. Dis. Sci. – 2015. – Vol. 60, № 1. – P. 74 – 85.
107. Коваленко, Н. М. Терапевтическая эффективность реабилитационной программы при вегетосоматической патологии у детей на санаторном этапе / Н. М. Коваленко, Л. М. Бабина, С. В. Матвеев // Курортная медицина. – 2013. – № 4. – С. 81–87.
108. Дисфункция вегетативной нервной системы и её роль в патогенезе язвенной болезни желудка / В. А. Зурнаджянц [и др.] // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2010. – № 2. – С. 55–61.
109. Антонян, В. В. Особенности вегетативной нервной системы у больных язвенной болезнью желудка и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / В. В. Антонян // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 48–55.
110. Опарин, А. А. Особенности эндотелиальной дисфункции и вегетососудистой дистонии при дуоденальной язве у студентов / А. А. Опарин, Ю. И. Двояшкина, Л. А. Хоменко // Світ медицини та біології. – 2013. – № 3–2 (40). – С. 044–046.
111. Дудникова, Э. В. Влияние вегетативной нервной системы на формирование эндотелиальной дисфункции у *Helicobacter pylori*-инфицированных детей с хронической воспалительной патологией верхних отделов пищеварительного тракта в период становления пубертата / Э. В. Дудникова, И. В. Панова // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 1. – С. 37.

112. Альтман, Н. С. Оптимизация восстановительной терапии у детей с эрозивно-язвенным поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Н. С. Альтман // Физиотерапия, бальнеология и реабилитации. – 2014. – № 5. – С. 15–21.
113. Антонян, В. В. Особенности вегетативного статуса у больных с гастродуоденальными эрозиями / В. В. Антонян, А. А. Панов, С. В. Антонян // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – Т. 6, № 1. – С. 135–139.
114. Gold, B. D. New diagnostic strategies for detection of *Helicobacter pylori* infection in pediatric patients / B. D. Gold, M. A. Golger, S. J. Czinn // Gastroenterol. Hepatol. (NY). – 2014. – Vol. 12, suppl. 7. – P. 1–19.
115. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspeptic symptoms, acid reflux and quality of life in patients with functional dyspepsia / M. Bektas [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20, № 4. – P. 419–423.
116. Гурова, М. М. Качество жизни у детей с хроническим гастродуоденитом / М. М. Гурова, И. Г. Хмелевская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. – № 11. – С. 16–22.
117. Комаров, Ф. И. Руководство по гастроэнтерологии / Ф. И. Комаров. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 864 с.
118. Дудникова, Э. В. Активность симпатико-адреналовой системы у детей с хроническим гастродуоденитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Э. В. Дудникова, Е. В. Нестерова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2 (125). – С. 35–39.
119. Москалев, А. В. Взаимосвязь цитокиновых дисфункций и вегетативного обеспечения в иммунопатогенезе язвы двенадцатиперстной кишки у лиц с наследственными нарушениями соединительной ткани / А. В. Москалев, А. С. Рудой, В. Я. Апчел // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2010. – Т. 1, № 29. – С. 103–112.

120. Москалев, А. В. Нейрорегуляция иммунного ответа при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки ассоциированной с мезенхимальной дисплазией / А. В. Москалев, А. С. Рудой, Е. А. Дергачева // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2007. – Т. 4, № 20. – С. 74–82.
121. Рудой, А. С. Участие цитокинов и роль вегетативного гомеостаза в патомеханизмах развития эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны ассоциированных с недифференцированной мезенхимальной дисплазией / А. С. Рудой, А. В. Москалев, В. Ю. Голофеевский // Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – № 1. – С. 39–45.
122. Денисов, А. С. Вариабельность ритма сердца при различных положениях тела у детей школьного возраста, отличающихся уровнем здоровья и физической активности / А. С. Денисов, Н. В. Вдовина, В. И. Борисов // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского. – 2013. – № 5–1. – С. 153–159.
123. Гурова, М. М. Особенности вегетативной регуляции у детей подросткового возраста с хроническими гастродуоденитами в зависимости от стадии течения заболевания / М. М. Гурова, Ю. П. Успенский // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 8. – С. 56–61.
124. Николаева, О. В. Состояние вегетативного гомеостаза при различной степени тяжести и распространенности патологического процесса в гастродуоденальной зоне / О. В. Николаева, М. Н. Ермолаев // Здоровье ребенка. – 2010. – № 1 (22). – С. 57–61.
125. Николаева, О. В. Состояние вегетативного гомеостаза у детей при нарушении моторной функции органов гастродуоденальной зоны / О. В. Николаева, М. Н. Ермолаев // Здоровье ребенка. – 2009. – № 5 (20). – С. 69–73.

126. Кокуркин, Г. В. Диагностика психовегетативных нарушений у подростков с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта / Г. В. Кокуркин, В. П. Акимова // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 473–478.
127. Потовская, Е. С. Применение анализа variability сердечного ритма для оценки функционального состояния организма студенток / Е. С. Потовская, А. В. Кабачкова, В. Г. Шилько // Вестник Томского государственного университета. – 2011. – № 346. – С. 140–143.
128. Характеристика вегетативной адаптации подростков по данным кардиоинтервалографии / Е. А. Калюжный [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2011. – Т. 21, № 1. – С. 32–35.
129. Физиологические методы контроля в спорте / Л. В. Капилевич [и др.]. – Томск : изд-во Томского политехнического университета, 2009. – 171 с.
130. Конарева, И. Н. Показатели кардиоинтервалографии у лиц с разным уровнем агрессивности / И. Н. Конарева // Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Серия «Биология, химия». – 2011. – Т. 24, № 1(63). – С. 67–78.
131. Методические аспекты анализа временных и спектральных показателей variability сердечного ритма (обзор литературы) / Г. Н. Ходырев [и др.] // Вятский медицинский вестник. – 2011. – Т. 3–4. – С. 60–70.
132. Пиковская, Н. Б. Типологическая характеристика вегетативной регуляции на основании анализа реактивности сердечно-сосудистой системы / Н. Б. Пиковская // Медицина и образование в Сибири. – 2011. – № 3. – С. 11–16.
133. Лежечко, Г. О. Вегетативна дисфункція у дітей. Патогенез, діагностика і терапевтична тактика / Г. О. Лежечко, О. Є. Пашкова // Дитячий лікар. – 2011. – № 4. – С. 20–32.

134. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis / K. Sugano [et al.] // Gut. – 2015. – Vol. 64, № 9. – P. 1353–1367.
135. Эволюция представлений о дефиниции, классификации, диагностике и лечении гастрита, ассоциированного с инфекцией *Helicobacter pylori* (по материалам Киотского консенсуса (2015) / И. В. Маев [и др.] // Фарматека. – 2016. – № 6 (319). – С. 24–33.
136. Гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*: положения Киотского консенсуса и канцеропревенция / И. Л. Кляритская [и др.] // Крымский терапевтический журнал. – 2015. – № 3. – С. 12–17.
137. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. – 2012. – Vol. 61, № 5. – P. 646–664.
138. Bornschein, J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer / J. Bornschein, P. Malfertheiner // Dig. Dis. – 2014. – Vol. 32, № 3. – P. 249–264.
139. Фадеенко, Г. Д. Место висмута субцитрата в комплексной терапии пациентов с язвенной болезнью, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / Г. Д. Фадеенко, Е. В. Колесникова // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 1 (81) – С. 37–43.
140. Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (V Московские соглашения) / Л. Б. Лазебник [и др.] // Терапия. – 2015. – № 2. – С. 9–19.
141. Европейский регистр *Helicobacter pylori* (протокол Hp-EuReg): первые результаты российских центров / Д. С. Бордин [и др.] // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, № 2. – С. 33–38.
142. Pan-European Registry on *H. pylori* Management: interim analysis / A.G. McNicholl [et al.] // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146, № 5. – S. 395.
143. Клиническое значение инфекции *Helicobacter pylori* / И.В. Маев [и др.] // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 8. – С. 4–12.

144. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / И. В. Маев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – Т. 4. – С. 17–26.
145. Исаков, В. А. Диагностика и лечение инфекции, вызванной *Helicobacter pylori*: IV Маастрихтское соглашение. Новые рекомендации по диагностике и лечению инфекции *H. Pylori*, Маастрихт IV (Флоренция) / В. А. Исаков // Best Clinical Practice. Русское издание. – 2012. – Вып. 2. – С. 4–23.
146. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community) based study of gastric cancer prevention / Y. C. Lee [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 5. – P. 676–682.
147. A possible link between gastric mucosal atrophy and gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication / T. Tahara [et al.] // PLoS One. – 2016. Vol. 11, № 10. – e0163700.
148. Ohba, R. Pathogenesis and risk factors for gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication / R. Ohba, K. Iijima // World J. Gastrointest. Oncol. – 2016. Vol. 8, № 9. – P. 663–672.
149. Динамика показателей клеточного обновления эпителиоцитов слизистой оболочки желудка под влиянием различных схем противорецидивного лечения язвенной болезни / А. М. Осадчук [и др.] // Клиническая медицина. – 2010. – № 2. – С. 50–53.
150. Rana, S. V. Hydrogen breath tests in gastrointestinal disease / S. V. Rana, A. Milk // Indian. J. Clin. Biochem. – 2014. – Vol. 29, № 4. – P. 398–405.
151. Options for the optimized therapy of *Helicobacter pylori* infection / C. Lubbert, R. Vogelmann, B. Salzberger, W. V.Kern // Z. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 54, № 10. – P. 1170–1171.
152. Georgopoulos, S.D. *Helicobacter pylori* eradication therapies in the era of increasing antibiotic resistance: a paradigm shift to improved efficacy / S. D.

- Georgopoulos, V. Papastergiou, S. Karatapanis // *Gastroenterol. Res. Pract.* – 2012. – e757926.
153. Rimbara, E. Optimal therapy for *Helicobacter pylori* infections / E. Rimbara, L. A. Fischbach, D. Y. Graham // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 8, № 2. – P. 79-88.
 154. Drug resistance in *Helicobacter pylori* / J. S. Vianna [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* – 2016 – Vol. 53, № 4. – P. 215–223.
 155. Андреев, Д. Н. Факторы микро- и макроорганизма, влияющие на эффективность антихеликобактерной терапии / Д. Н. Андреев, Ю. А. Кучерявый // *Consilium Medicum.* – 2013. – Т. 15, № 8. – С. 5–9.
 156. Рафальский, В. В. Рекомендации Маастрихт IV: выбор схемы эрадикации в эру роста антибиотикорезистентности *H. pylori* / В. В. Рафальский // *Вестник практического врача.* – 2012. – Спецвыпуск 1. – С. 27–33.
 157. Eradication of *Helicobacter pylori* infection: which regimen first? / A. Federico [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 3. – P. 665–672.
 158. Фадеенко, Г. Д. Эрадикационная терапия в условиях растущей антибиотикорезистентности / Г. Д. Фадеенко, К. А. Сытник // *Сучасна гастроентерологія.* – 2015. – № 5 (85). – С. 86–89.
 159. Щербаков, П. Л. Болезни органов пищеварения у детей при хеликобактериозе / П. Л. Щербаков, А. А. Корсунский, В. А. Исаков. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 224 с.
 160. Осипенко, М. Ф. Эффективность эрадикационной терапии и комплаентность пациента / М. Ф. Осипенко, М. А. Ливзан, Е. А. Бикбулатова // *Consilium Medicum.* – 2013. – Т. 15, № 8. – С. 14–16.
 161. Trends in *Helicobacter pylori* eradication rates by first-line triple therapy and related factors in eradication therapy / S. E. Kim [et al.] // *Korean J. Intern. Med.* – 2015. – Vol. 30, № 6. – P. 801–807.

162. Mégraud, F. Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance / F. Mégraud // *Gut Microbes*. – 2013. – Vol. 4, № 6. – P. 541–548.
163. Probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy: a systematic review and meta-analysis / M. M. Zhang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, № 14. – P. 4345–4357.
164. A new look at anti-*Helicobacter pylori* therapy / S. K. Chuah [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 17, № 35. – P. 3971–3975.
165. Эрдес, С. И. Современное состояние антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* у детей и взрослых и ее клиническое значение / С. И. Эрдес, Н. М. Леоневская, Л. В. Кудрявцева // *Доктор. Ру*. – 2011. – № 2 (61). – С. 42–54.
166. Worldwide *H. pylori* antibiotic resistance: a systematic review / V. De Francesco [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 19, № 4. – P. 409–414.
167. Virulence factors and antibiotic resistance in children with *Helicobacter pylori* gastritis / H. Karabiber [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. – Vol. 58, № 5. – P. 608–612.
168. Selgrad, M. Treatment of *Helicobacter pylori* / M. Selgrad, P. Malfertheiner // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 27, № 6. – P. 565–570.
169. Аспекты диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных заболеваний: практический опыт восточного и западного регионов Украины / А. Э. Дорофеев [и др.] // *Сучасна гастроентерологія*. – 2012. – № 6 (68). – С. 22–26.
170. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption / F. Megraud [et al.] // *Gut*. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 34–42.

171. Kim, S. Y. Antibiotic treatment for *Helicobacter pylori*: Is the end coming? / S. Y. Kim, D. J. Choi, J. W. Chung // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 183–198.
172. Кларитромицин как основной элемент эрадикационной терапии заболеваний, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией / И. В. Маев [и др.] // *Гастроэнтерология.* – 2011. – № 1. – С. 88–93.
173. Самсонов, А. А. Как лечить инфекцию *Helicobacter pylori* сегодня, актуальна ли классическая тройная терапия с кларитромицином? / А. А. Самсонов // *Consilium Medicum.* – 2013. – Т. 15, № 8. – С. 9–13.
174. Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review / J. P. Gisbert [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44, № 5. – P. 313–325.
175. Bang, C. S. Attempts to enhance the eradication rate of *Helicobacter pylori* infection / C. S. Bang, G. H. Baik // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, № 18. – P. 5252–5262.
176. Kim, J. S. Sequential or concomitant therapy for eradication of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review and meta-analysis / J. S. Kim, S. M. Park, B. W. Kim // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 30, № 9. – P. 1338–1345.
177. Sequential, concomitant and hybrid first-line therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a prospective randomized study / V. De Francesco [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2014. – Vol. 63, pt. 5. – P. 748–752.
178. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H pylori* infection / D. C. Wu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8, № 1. – P. 36–41.
179. 14-day triple, 5-day concomitant, and 10-day sequential therapies for *Helicobacter pylori* infection in seven Latin American sites: a randomised trial / E. R. Greenberg [et al.] // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378, № 9790. – P. 507–514.

180. Clinical outcomes of two-week sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized pilot study / J. H. Lim [et al.] // *Helicobacter*. – 2013. – Vol. 18, № 3. – P. 180–186.
181. Chang, S. S. *Helicobacter pylori*: Effect of coexisting diseases and update on treatment regimens / S. S. Chang, H. Y. Hu // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 6, № 4. – P. 127–136.
182. Дорофеев, А. Э. Коллоидный субцитрат висмута в лечении хеликобактерной инфекции / А.Э. Дорофеев, Н.Н. Руденко, А.В. Сибилев // *Гастроэнтерология*. – 2016. – № 1 (59). – С. 25–29.
183. Циммерман, Я. С. Проблема растущей резистентности микроорганизмов к антибактериальной терапии и перспектива эрадикации *Helicobacter pylori* / Я. С. Циммерман // *Вестник клуба панкреатологов*. – 2015. – № 2. – С. 29–36.
184. Kalach, N. Advances in the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children / N. Kalach, P. Bontems, S. Cadranel // *Ann. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 28, № 1. – P. 10–18.
185. Корниенко, Е. А. Проблема диагностики и лечения инфекции *Helicobacter pylori* у детей в свете рекомендаций международного консенсуса Маастрихт–IV / Е. А. Корниенко, Н. И. Паролова // *Вестник практического врача*. – 2012. – Спецвыпуск 1. – С. 34–39.
186. Щербаков, А. П. Ведение хеликобактерной инфекции у детей (научно обоснованные рекомендации ESPGHAN и NASPGHAN 2010) / А. П. Щербаков, П. Л. Щербаков // *Лечащий врач*. – 2011. – № 6. – С. 46–58.
187. Терещенко, С. Ю. Хроническая инфекция *Helicobacter pylori* у детей. Современное состояние проблемы / С. Ю. Терещенко // *Consilium medicum. Педиатрия*. – 2013. – № 1. – С. 60–65.
188. Atkinson, N. S. *Helicobacter Pylori* infection: diagnostic strategies in primary diagnosis and after therapy / N. S. Atkinson, B. Braden // *Dig. Dis. Sci.* – 2015. – Vol. 61, № 1. – P. 19–24.

189. Дехнич Н. Н. *Saccharomyces boulardii* в терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний / Н. Н. Дехнич, А. А. Бобылев // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. – 2015. – № 1. – С. 39–42.
190. Gisbert, J. Review article: rifabutin in the treatment of refractory *H. pylori* infection / J. Gisbert, X. Calvet // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 35, № 2. – P. 209–221.
191. Fourth-line rescue therapy with rifabutin in patients with three *Helicobacter pylori* eradication failures / J. P. Gisbert [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 941–947.
192. Practical treatment of *Helicobacter pylori*: a balanced view in changing times / S. M. Smith [et. al] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 26, № 8. – P. 819–825.
193. Eradication of *Helicobacter pylori* infection / T. S. Wu [et. al] // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30, № 4. – P. 167–172.
194. Olokoba, A. B. *Helicobacter pylori* eradication therapy: A review of current trends / A. B. Olokoba, O. A. Obateru, M. O. Bojuwoye // *Niger. Med. J.* – 2013. – Vol. 54, № 1. – P. 1–4.
195. Успенский, Ю. П. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: проблемы и перспективы / Ю. П. Успенский, Н. В. Барышникова, Ю. А. Фоминых // *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. – 2015. – № 1. – С. 8–17.
196. Adachi, J. A. Rifaximin: a novel nonabsorbed rifamycin for gastrointestinal disorders / J. A. Adachi, H. L. Dupont // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42, № 4. – P. 541–547.
197. Белоусова, Е. А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке в свете общей концепции о дисбактериозе кишечника: взгляд на проблему / Е. А. Белоусова // *Фарматека*. – 2009. – № 2. – С. 10–11.
198. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome / E. Scarpellini [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol Sci.* – 2013. – Vol. 17, № 10. – P. 1314–1320.

199. Rifaximin plus Levofloxacin-based rescue regimen for the eradication of *Helicobacter pylori* / S. P. Yun [et al.] // *Gut Liver*. – 2012. – Vol. 6, № 4. – P. 452–456.
200. Evaluation of *Helicobacter pylori* susceptibility to rifaximin / M. Quesad [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 27, № 7. – P. 393–396.
201. Rifaximin-based regimens for eradication of *Helicobacter pylori*: a pilot study / A. Gasbarrini [et al.] // *Dig. Dis.* – 2006. – Vol. 24, №1-2. – P. 195–200.
202. Ильченко, А. А. Диагностика и лечение синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке / А. А. Ильченко, Т. А. Мечетина // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2010. – № 3. – С. 99–106.
203. Rifaximin versus other antibiotics in the primary treatment and retreatment of bacterial overgrowth in IBS / J. Yang [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2008. – Vol. 53, № 1. – P. 169–174.
204. Small intestine bacterial overgrowth and irritable bowel syndrome-related symptoms: experience with Rifaximin / S. Peralta [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 21. – P. 2628–2631.
205. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole / E. C. Lauritano [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2009. – Vol. 13, № 2. – P. 111–116.
206. Ефективність рифаксиміна при синдромі избыточного бактериального роста / С. М. Ткач [и др.] // *Сучасна гастроентерологія*. – 2015. – № 1 (81) – С. 23–29.
207. Pimentel, M. Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhea / M. Pimentel // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2016. – Vol. 43, suppl. 1. – P. 37–49.
208. Meyrat, P. Rifaximin treatment for the irritable bowel syndrome with a positive lactulose hydrogen breath test improves symptoms for at least 3

- months / P. Meyrat, E. Safroneeva, A. M. Schoepfer // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 36, № 11-12. – P. 1084–1093.
209. Физиотерапия : учеб. пособие / Г. Ш. Гафиятуллина [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 272 с.
 210. Бессонов, А. Г. Совершенствование методов терапии Нр-позитивных эрозий желудка и двенадцатиперстной кишки с использованием бальнеологических факторов / А. Г. Бессонов, А. Е. Шкляев, А. М. Корепанов // *Практическая медицина.* – 2012. – Т. 3, № 58. – С. 59–61.
 211. Особенности вегетативных нарушений у детей, проживающих в условиях загрязненного атмосферного воздуха бензолом и толуолом / О. А. Маклакова [и др.] // *Фундаментальные исследования.* – 2013. – № 11-1. – С. 74–78.
 212. Шапкина, О. А. Значение медицинской реабилитации детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения для повышения функциональных резервов организма / О. А. Шапкина, Е. И. Шабунина // *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского.* – 2015. – Т. 94, № 6. – С. 45–49.
 213. Червинская, А. В. Актуальные аспекты применения галотерапии в реабилитационной медицине / А. В. Червинская // *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* – 2013. – № 3 (13). – С. 47–49.
 214. Червинская, А. В. Механизмы действия и возможности лечебного применения управляемой галотерапии / А. В. Червинская // *Клиническая больница.* – 2012. – Т. 2, № 2-3. – С. 189–200.
 215. Сравнительная гигиеническая характеристика современных методов солелечения / Е. А. Рязнова [и др.] // *Пермский медицинский журнал.* – 2014. – Т. 31, № 3. – С. 65–69.
 216. Черешнев, В. А. Физиолого-гигиенические исследования в спелеотерапии / В. А. Черешнев, В. Г. Баранников, Л. В. Кириченко //

- Вестник уральской медицинской академической науки. – 2010. – Т. 31, № 3. – С. 90–93.
217. Хан, М. А. Применение галотерапии для оздоровления детей в общеобразовательных учреждениях / М. А. Хан, А. В. Червинская, Н. А. Микитченко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2012. – № 2. – С. 31–35.
218. Галотерапия: современные технологии медицинской реабилитации часто болеющих детей / М. А. Хан [и др.] // Доктор.Ру. – 2013. – № 3 (81). – С. 34–37.
219. Инновационные технологии в физическом воспитании часто болеющих детей / С. Б. Нарзулаев [и др.] // Сибирский педагогический журнал. – 2010. – № 11. – С. 230–236.
220. Nurov, I. Immunologic features of speleotherapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease / I. Nurov // Med. Health Sci. J. – 2010. – Vol. 2, № 2. – P. 44–47.
221. Investigation of physico-chemical properties of dry salt aerosol in artificial caves / I. Ponikowska [et al.] // Balneol. Pol. – 2009. – № 2 (116). – P. 92–99.
222. Доскин, В. А. Катамнестический анализ эффективности галотерапии в оздоровлении и реабилитации часто болеющих детей / В. А. Доскин, З. С. Макарова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 80–84.
223. Современные оздоровительные технологии в реабилитации часто болеющих детей / Е. Л. Вахова [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2014. – № 4 (62). – С. 47–56.
224. Влияние спелеоклиматотерапии на психоэмоциональное состояние студентов в процессе обучения / Н. П. Горбатенко [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. XIX, № 2. – С. 127–129.

225. Влияние спелеоклиматотерапии на показатели качества жизни студентов / Е. В. Дорохов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 70–74.
226. Жоголева, О. А. Влияние тревожности и депрессии на иммунный статус студентов в состоянии хронического информационного стресса и корригирующая роль спелеоклиматотерапии / О. А. Жоголева, Е. В. Дорохов, А. В. Карпова // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 187–189.
227. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report / M. Simrén [et al.] // Gut. – 2013. – Vol. 62, № 1. – P. 159–176.
228. Дисбиоз кишечника – инфекция *Helicobacter pylori* – синдром раздраженного кишечника – метаболический синдром: что их объединяет? / Н. В. Барышникова [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 3 (58) – С. 11–16.
229. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome / J. Bures [et. al.] // World J. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 16, № 24. – P. 2978–2990.
230. Бондаренко, В. М. Оценка микробиоты и пробиотических штаммов с позиций новых научных технологий / В. М. Бондаренко, О. В. Рыбальченко // Фарматека. – № 2016. – № 11 (324). – С. 21–34.
231. Себельникова, Е. А. Клинические аспекты дисбактериоза кишечника / Е. А. Себельникова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 3. – С. 111–116.
232. Дисбиоз кишечника : руководство по диагностике и лечению / под ред. Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. – СПб. : Спецлит, 2007. – 238 с.
233. Овсянников, Д. Ю. Дисбактериоз кишечника у детей: этиология, клиническое значение, диагностические критерии, современные методы коррекции / Д. Ю. Овсянников // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – № 28. – С. 10–19.

234. Маев, И. В. Терапевтическая тактика при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке / И. В. Маев, А. А. Самсонов // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 9, № 7. – С. 44–50.
235. Пахомовская, Н. Л. Дисбактериоз кишечника у детей при антибиотикотерапии / Н. Л. Пахомовская, А. С. Потапов, Г. В. Волынец // *Медицинский совет*. – 2015. – № 6. – С. 38–42.
236. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процессов пищеварения и всасывания: патогенетическая нутриционная терапия / М. Д. Ардатская // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2009. – № 6. – С. 84–96.
237. Ардатская, М. Д. Дисбактериоз кишечника: понятие, диагностика, принципы лечебной коррекции / М. Д. Ардатская // *Consilium medicum*. – 2008. – Т. 10, № 8. – С. 86–92.
238. Передерий, В. Г. Синдром избыточного бактериального роста: от микробиологии до лечения / В. Г. Передерий, В. А. Козлов, А. К. Сизенко // *Сучасна гастроентерологія*. – 2011. – № 1 (57). – С. 124–130.
239. ОСТ 91500.11.0004-2003 Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника : приказ МЗ РФ № 231 от 9 июня 2003 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника». – М., 2003. – 173 с.
240. Бондаренко, В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 300 с.
241. Завгородняя, Е. Ф. Дисбактериоз кишечника (обзор) / Е. Ф. Завгородняя // *Дальневосточный журнал инфекционно патологии*. – 2010. – № 16. – С. 131–141.
242. Завгородняя, Е. Ф. Дисбактериоз кишечника: терминологии, современный подход к микробиологической диагностике и лечению / Е. Ф.

- Завгородняя // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2015. – № 26. – С. 68–72.
243. Касаткина, Н. М. Микрофлора кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта / Н. М. Касаткина, Н. А. Ильина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2009. – № 7. – С. 17–19.
244. Суринов, В. А. Технология диагностики и лечения «дисбиоза толстой кишки» и «синдрома избыточного бактериального роста» тонкой кишки у детей / В. А. Суринов, Г. В. Лундина // Здоровье семьи-21 век. – 2012. – Т. 3, № 3. – С. 20.
245. Хавкин, А. И. Нарушения микроэкологии кишечника и энтеросорбция / А. И. Хавкин // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 2, Т. 8. – С. 94–98.
246. Парфенов, А. И. Дисбактериоз кишечника / А. И. Парфенов // Энтерология : руководство для врачей. – 2-е изд., перераб. и доп. – М. : Медицинское информационное агентство, 2009. – С. 25–265.
247. Diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in the clinical practice / M. D. Gabrielli [et al.] // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. – 2013. – Vol. 17, suppl. 2. – P. 30–35.
248. Нарушение микробиоциноза кишечника при хронических воспалительных заболеваниях кишечника и абсорбционная функция тонкой кишки / В. А. Бурковская [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2009. – Т. 24. – № 4-2. – С. 40–45.
249. Германенко, И. Г. Дисбактериоз кишечника у детей // Международные обзоры : клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 2 (8). – С. 67–72.
250. Crane, R. J. Environmental enteric dysfunction: an overview / R. J. Crane, K. D. Jones, J. A. Berkley // Food Nutr. Bull. – 2015. – Vol. 36, suppl. 1. – S. 76–87.

251. Sgouras, D. N. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection / D. N. Sgouras, T. T. Trang, Y. Yamaoka // *Helicobacter*. – 2015. – Vol. 20, suppl. 1. – P. 8–16.
252. Изучение микроэкологии толстой и верхних отделов тонкой кишки при хеликобактер-ассоциированной патологии / К. М. Перфилова [и др.] // *Медицинский алфавит. Практическая гастроэнтерология*. – 2015. – Т. 2, № 15. – С. 14–18.
253. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children / K. Siniewicz-Luzenczyk [et al.] // *Prz. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 28–32.
254. Дудникова, Э. В. Эндогенная интоксикация у детей с хроническим гастродуоденитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / Э. В. Дудникова, А. В. Харламова // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2011. – № 2 (125). – С. 42–45.
255. Efficacy of probiotic supplementation therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a meta-Analysis of randomized controlled trials / M. Lu [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 10. – e0163743.
256. Крамарь, О. Г. Микроэкологическая характеристика кишечного биоценоза жителей крупного промышленного города / О. Г. Крамарь, С. А. Калашникова // *Экология и природопользование*. – 2013. – № 1 (5). – С. 41–44.
257. Микроэкология кишечника и коррекция дисбактериоза у жителей крупного промышленного города / О. Г. Крамарь [и др.] // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2012. – № 1. – С. 49–51.
258. Гриц, Е. С. Синдром эндогенной интоксикации при беременности (патогенетические механизмы и лабораторная диагностика) / Е. С. Гриц, В. Н. Сидоренко, А. Г. Давыдова // *Репродуктивное здоровье Беларуси*. – 2009. – № 4. – С. 37–51.

259. Логинов, В. Н. Спектр молекул средней массы как показатель эндогенной интоксикации у больных с шизофренией в процессе фармакотерапии / В. Н. Логинов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 3 (54). – С. 98–100.
260. Патогенез синдрома эндогенной интоксикации при острой кишечной непроходимости / В. А. Гольбрайх [и др.] // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 8–12.
261. Breath tests in the diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome in comparison with quantitative upper gut aspirate culture / U. C. Ghoshal [et al.] // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 2014. – Vol. 26 (7). – P. 753–760.
262. Передерій, В. Г. Порівняльний аналіз різних тестів для діагностики синдрому надлишкового бактеріального росту у тонкій кишці / В. Г. Передерій, Л. О. Матяш // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 5 (85). – С. 83–88.
263. Small intestinal bacterial overgrowth and *Helicobacter pylori*: can they be cause of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease? / E. Savarino [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2011. – Vol. 106, № 6. – P. 1171–1172.
264. Плотникова, Е. Ю. Диагностика и лечение избыточной бактериальной контаминации тонкой кишки в клинической практике, собственный опыт / Е. Ю. Плотникова, М. В. Краснова, Е. Н. Баранова // Вестник клуба панкреатологов. – 2015. – № 2. – С. 42–47.
265. Current views on the etiopathogenesis, clinical manifestation, diagnostics, treatment and correlation with other nosological entities of SIBO / A. Miazga [et al.] // Adv. Med. Sci. – 2015. – Vol. 60, № 1. – P. 118–124.
266. Environmental enteric dysfunction: an overview / R. J. Crane, K. D. Jones, J. A. Berkley // Food Nutr. Bull. – 2015. – Vol. 36, suppl. 1. – S. 76–87.

267. Small intestinal transit time is delayed in small intestinal bacterial overgrowth / B. C. Roland [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 49, № 7. – P. 571–576.
268. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children / K. Siniewicz-Luzeńczyk [et al.] // *Prz. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 10, № 1. – P. 28–32.
269. Марьянович, А. Т. Кишечный барьер, микробиота, микробиом / А. Т. Марьянович // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* – 2016. – Вып. 126, № 2. – С. 64–69.
270. Magalhaes J. G. The intestinal epithelial barrier: how to distinguish between the microbial flora and pathogens / J. G. Magalhaes, I. Tattoli, S. E. Girardin // *Semin. Immunol.* – 2007. – Vol. 19, № 2. – P. 106–115.
271. Удачина, Э. И. Исследование микробиоценоза кишечника у детей с патологией верхних отделов желудочно-кишечного тракта / Э. И. Удачина // *Практическая медицина.* – 2008. – № 6 (30). – С. 108.
272. Немцов, В. И. Нарушение состава кишечной микрофлоры и метаболический синдром / В. И. Немцов // *Клинико-лабораторный консилиум.* – 2010. – № 1. – С. 4–12.
273. Камалова, А. А. Обоснование и результаты применения пробиотиков при гастродуоденальной патологии / А. А. Камалова // *Практическая медицина.* – 2011. – № 1 (49). – С. 86–89.
274. DuPont, A. W. The intestinal microbiota and chronic disorders of the gut / A. W. DuPont, H. L. DuPont // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 16, № 8 (9). – P. 523–531.
275. Collins, B. S. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain / B. S. Collins, H. C. Lin // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52, № 4. – P. 382–386.

276. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome: a case-control study / E. Scarpellini [et. al.] // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 155, № 3. – P. 416-422.
277. Review article: small intestinal bacterial overgrowth – prevalence, clinical features, current and developing diagnostic tests, and treatment / E. Grace, C. Shaw, K. Whelan, H.J. Andreyev // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2013. – Vol. 38, № 7. – P. 674–688.
278. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture / A. Gasbarrini [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 33, № 12. – P. 1378–1379.
279. Clinical predictors of small intestinal bacterial overgrowth by duodenal aspirate culture / R. S. Choung [et al.] // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 33, № 9. – P. 1059–1067.
280. Бактериологическая диагностика синдрома избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите / Т. Л. Денисенко [и др.] // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 239–241.
281. Белоусова, Е. А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите / Е. А. Белоусова // Русский медицинский журнал. – 2009. – № 5. – С. 317–321.
282. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference / A. Gasbarrini [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29, suppl. 1. – P. 1-49.
283. Степанов, И. Я. Дыхательный водородный тест в диагностике патологии желудочно-кишечного тракта / И. Я. Степанов, И. Я. Будзяк, И. С. Коненко // Гастроэнтерология. – 2015. – № 1 (55). – С. 81–85.
284. Парфенов, А. И. Регуляция соотношения между нормальной и патологической микрофлорой кишечника / А. И. Парфенов, В. М. Бондаренко // Гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 67–70.
285. Braden, B. Methods and functions: Breath tests / B. Braden // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23, №3. – P. 337–352.

286. Передерий, В. Г. Запахи разных болезней: диагностика с помощью дыхательных тестов и анализа летучих органических кислот / В. Г. Передерий, А. В. Казнодий // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 3 (83). – С.7–14.
287. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста и нарушение процесса пищеварения и всасывания / М. Д. Ардатская // Поликлиника. – 2009. – № 2. – С. 38–40.
288. Rezaie, A. How to test and treat small intestinal bacterial overgrowth: an evidence-based approach / A. Rezaie, M. Pimentel, S.S. Rao / Curr. Gastroenterol. Rep. – 2016. – Vol. 18, № 2. – P. 8.
289. Марушко, Ю. В. Оцінка дихального тесту з навантаженням лактулозою в дітей з патологією верхніх відділів травного каналу та корекція виявлених порушень лактіалє / Ю. В. Марушко, М. Г. Горянська // Здоров'я дитини. – 2015. – № 5 (65). – С. 34–38.
290. Yu, D. Combined oro-caecal scintigraphy and lactulose hydrogen breath testing demonstrate that breath testing detects oro-caecal transit, not small intestinal bacterial overgrowth in patients with IBS / D. Yu, F. Cheeseman, S. Vanner // Gut. – 2011. – Vol. 60, № 3. – P. 334–340.
291. Ileocecal valve dysfunction in small intestinal bacterial overgrowth: a pilot study / L. S. Miller [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 46. – P. 6801–6808.
292. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / М. Д. Ардатская [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5. – С. 13–50.
293. Дисбиоз кишечника. Значение нормальной микробиоты кишечника в организме человека / Л.А. Тетерева [и др.] // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1–2. – С. 15–18.

294. Pimentel, M. Breath testing for small intestinal bacterial overgrowth: should we bother? / M. Pimentel // *Am. J. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 307–308.
295. Comparison of lactulose and glucose breath test for diagnosis of small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome / S. V. Rana [et al.] // *Digestion.* – 2012. – Vol. 85, № 3. – P. 243–247.
296. Erosive esophagitis may be related to small intestinal bacterial overgrowth / K. M. Kim [et. al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 47, № 5. – P. 493–498.
297. Small intestinal bacterial overgrowth: duodenal aspiration vs glucose breath test / A. Erdogan [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Vol. 27, № 4. – P. 481–489.
298. Possible underestimation of SIBO in IBS patients: is lack of Glucose Breath Test standardization responsible? / Erdogan A. [et al.] // *Neurogastroenterol. Motil.* – 2015. – Vol. 27, № 8. – P. 1192–1193.
299. Ардатская, М. Д. Синдром избыточного бактериального роста : учеб. пособие / М. Д. Ардатская. – М. : Форте принт, 2011. – 56 с.
300. Lactulose hydrogen breath test and functional symptoms in pediatric patients / A. M. Madrid [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2012. – Vol. 57, № 5. – P. 1330–1335.
301. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: effects of obstructive sleep apnea and obesity / L. Kheirandish-Gozal [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2014. – Vol. 99, № 2. – P. 656–663.
302. Бондаренко, В. М. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека / В. М. Бондаренко, В. Г. Лиходед // *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* – 2013. – № 3. – С. 3.
303. Самуилова, Д. Ш. Липополисахарид-связывающий белок: основные функции и клиническое значение / Д. Ш. Самуилова, У. Л. Боровкова // *Клиническая физиология кровообращения.* – 2013. – № 4. – С. 5–9.

304. Impact of bacterial endotoxin on the structure of DMPC membranes / M. Nagel [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 10, pt. A. – P. 2271–2276.
305. Bacterial endotoxin activity in human serum is associated with dyslipidemia, insulin resistance, obesity, and chronic inflammation / M. I. Lassenius [et al.] // *Diabetes Care.* – 2011. – Vol. 34, № 8. – P. 1809–1815.
306. Нормативные показатели системной эндотоксинемии как базисный элемент определения роли липолисахаридов кишечной микрофлоры в общей патологии / И. М. Салахов [и др.] // *Патогенез.* – 2015. – Т. 13, № 1. – С. 18–27.
307. Аниховская, И. А. Эндотоксиновая теория атеросклероза / И. А. Аниховская, А. А. Кубатиев, М. Ю. Яковлев // *Физиология человека.* – 2015. – Т. 41, № 1. – С. 106–116.
308. Яковлев, М. Ю. Глава 8. Кишечный эндотоксин и воспаление / М. Ю. Яковлев // *Дерматовенерология : национальное руководство* / под ред. Ю. К. Скрипника [и др.]. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 99–111.
309. Направление поиска средств снижения концентрации эндотоксина в общей гемодинамике / И. А. Аниховская [и др.] // *Патогенез.* – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 26–31.
310. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний / И. А. Аниховская [и др.] // *Физиология человека.* – 2015. – Т. 41, № 3. – С. 118–126.
311. Алиментарный фактор как вероятный индуктор воспаления или липидный компонент механизма транспорта кишечного эндотоксина / П. Л. О कोरोков [и др.] // *Физиология человека.* – 2012. – Т. 38, № 6. – С. 105–112.
312. Роль эндотоксиновой агрессии в патогенезе острого инфаркта миокарда / И. А. Аниховская [и др.] // *Физиология человека.* – 2014. – Т. 40, № 3. – С. 129–133.

313. Beutler, B. A. TLRs and innate immunity / B. A. Beutler // *Blood*. – 2009. – Vol. 113, № 7. – P. 1399–1407.
314. Opal, S. M. Endotoxins and other sepsis triggers / S. M. Opal // *Contrib. Nephrol.* – 2010. – Vol. 167. – P. 14–24.
315. Павелкина, В. Ф. Совершенствование патогенетической терапии при заболеваниях бактериальной этиологии / В. Ф. Павелкина, А. А. Еровиченков, С. Г. Пак // *Журнал инфектологии*. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 67–75.
316. Содержание липополисахарид-связывающего белка и циркулирующих иммунных комплексов у больных хроническим панкреатитом в зависимости от типа антительного ответа на эндотоксин кишечной палочки / В. А. Белоглазов [и др.] // *Вестник неотложной и восстановительной медицины*. – 2008. – Т. 9, № 2. – С. 192–195.
317. Lipopolysaccharide-binding protein as marker of fetal inflammatory response syndrome after preterm premature rupture of membranes / M. Pavcnik-Arnol [et al.] // *Neonatology*. – 2014. – Vol. 105, № 2. – P. 121–127.
318. Lipopolysaccharide-binding protein, a surrogate marker of microbial translocation, is associated with physical function in healthy older adults / J. R. Jr. Stehle [et al.] // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2012. – Vol. 67, № 11. – P. 1212–1218.
319. High-mobility group box-1 protein, lipopolysaccharide-binding protein, interleukin-6 and C-reactive protein in children with community acquired infections and bacteraemia: a prospective study / J. Pavare [et al.] // *BMC Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 10. – P. 28.
320. The crystal structure of lipopolysaccharide binding protein reveals the location of a frequent mutation that impairs innate immunity / J. K. Eckert [et al.] // *Immunity*. – 2013. – Vol. 39, № 4. – P. 647–660.
321. Lipopolysaccharide-binding protein: a potential marker of febrile urinary tract infection in childhood / E. A. Tsalkidou [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2013. – Vol. 28, № 7. – P. 1091–1097.

322. Specific high affinity interactions of monomeric endotoxin protein complexes with Toll-like receptor 4 ectodomain / P. Prohinar [et al.] // J. Biol. Chem. – 2007. – Vol. 282, № 2. – P. 1010–1017.
323. Diagnostic accuracy of lipopolysaccharide-binding protein as biomarker for sepsis in adult patients: a systematic review and meta-analysis / K.F. Chen [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 4. – e0153188.
324. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels as a biomarker of obesity-related insulin resistance in adolescents / K. E. Kim [et al.] // Korean. J. Pediatr. – 2016. – Vol. 59, № 5. – P. 231–238.
325. Schumann, R. R. Old and new on lipopolysaccharide-binding protein: a soluble pattern-recognition molecule / R. R. Schumann // Biochem. Soc. Trans. – 2011. – Vol. 39, № 4. – P. 989–993.
326. Takeuchi, O. Pattern recognition receptors and inflammation / O. Takeuchi, S. Akira // Cell. – 2010. – Vol. 140, № 6. – P. 805–820.
327. Левитан, Б. В. Антитела к микробным липополисахаридам и синдром эндотоксемии при хронических гепатитах и циррозе печени / Б. В. Левитан, А. Р. Умерова, Г. Б. Левитан // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – № 1. – С. 10–14.
328. Фомичева, К. С. Синдром эндогенной интоксикации и эффективность лечения больных системной красной волчанкой / К. С. Фомичева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15, № 2. – С. 231–234.
329. Ендоскопія травного тракту. Мінімальна стандартна термінологія [Електронний ресурс] / Т. М. Дзвонківський [та ін] ; за ред. В. І. Нікішаєва. – Режим доступу : <http://endoscopy.com.ua/assets/files/MstUkr.pdf>.
330. Аруин, Л. И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. Л. Капуллер, В.А. Исаков. – М., 1998. – 496 с.

331. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat / Ю. Е. Лях [и др.]. – Донецк : Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
332. Петри, А. Наглядная статистика в медицине / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. В. П. Леонова. – М. : ГЭОТАР-Медиа 2003. – 144 с.
333. Лях, Ю. Е. Математическое моделирование при решении задач классификации в биомедицине / Ю. Е. Лях, В. Г. Гурьянов // Український журнал телемедицини та медичної телематики. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 69–76.