

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

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Донецк – 2016

Работа выполнена в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, г. Донецк

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Прохоров Евгений Викторович

Официальные оппоненты: **Безкаравайный Борис Алексеевич**
доктор медицинских наук, профессор,
ГУ «Луганский государственный медицинский университет» ЛНР, заведующий кафедрой педиатрии с детскими инфекциями и детской хирургией

Гурова Маргарита Михайловна
доктор медицинских наук, профессор,
ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

Лагунова Наталья Владимировна
доктор медицинских наук, профессор,
Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских инфекционных болезней

Ведущая организация: **Государственное учреждение «Луганский государственный медицинский университет» Луганской Народной Республики**

Защита состоится «29» марта 2017 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.009.01 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: 283114 г. Донецк, ул. Панфилова, 3, Донецкий республиканский центр охраны материнства и детства.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке организации по адресу: г. Донецк, пр. Ильича, 16; dnmu.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2016 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.009.01

Фирсова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 желудка и ДПК отводится изменениям микроэкологии ЖКТ (А.А. Казиминова, 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 слизистой оболочки (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; микрoэкологическое 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 микрoэкологии 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 микробиологических 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 микробиологическим 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 – кларитромицин (Кл), рифаксимин (Риф), 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.

Степень достоверности и апробация результатов.

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 Объединенной российской гастроэнтерологической неделе (Москва, 2016).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 58 печатных работ, из которых 25 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 Североамериканском журналах, 21 из которых – самостоятельно; издана монография, получено 3 патента на полезную модель.

Внедрение в практику результатов исследования. Материалы диссертационной работы внедрены в практику Городской детской клинической больницы № 1 г. Донецка, Городской детской клинической больницы № 2 г. Донецка, Центре 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.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на русском языке на 202 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 304 наименований (157 отечественных и 145 зарубежных). Работа иллюстрирована 27 таблицами и 13 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. В соответствии с поставленной целью и задачами была разработана программа исследования, которая включала пять этапов. Всего обследовано 280 детей в возрасте от 12 до 17 с ХГДП. В качестве контрольной группы было привлечено 30 здоровых детей. Все дети проживали на территории Донбасского региона.

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: ЯБ, осложненная кровотечением во время текущего обострения или в течение предыдущих 6 месяцев; эрозивно-язвенное поражение желудка или ДПК, не ассоциированное с НР (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 лечения 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 хроническим поверхностным гастродуоденитом (ХПГД) НР (-), II группа – 50 с ХПГД, ассоциированным с НР (НР (+)), III группа – 60 с ЯБ ДПК НР (+), IV группа – 120 с эрозивным бульбитом (ЭБ) НР (+). В качестве контрольной группы обследовано 30 здоровых детей.

У всех пациентов изучено влияние генетических особенностей НР на развитие и течение ХГДП. Установлены генотипы НР, которые связаны с развитием деструктивного процесса СО ДПК среди пациентов старшего школьного возраста, 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 и IItox(-) (75 детей) – инфицированные менее вирулентными штаммами НР.

У пациентов с деструктивным процессом СО ДПК рассмотрены особенности морфологических изменений СО желудка и ДПК при инфицировании цитотоксическими 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 синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) тонкой кишки, проведена оценка показателей ВНС и КЖ в зависимости от степени тяжести ХГДП.

На II этапе проведено изучение концентрации показателей СЭИ – МСМ различных фракций, системной эндотоксинемии – ЛПС грамотрицательных бактерий; уровня маркеров антиэндотоксиновой иммунной защиты – липополисахарид-связывающий белок (LBP), анти-ЛПС-IgG, анти-ЛПС-IgM, анти-ЛПС-IgA у 60 пациентов с деструктивными процессами луковицы ДПК: 20 пациентов с ЯБ ДПК и 40 детей с ЭБ. При этом 32 (53,3±6,4 %) ребенка были инфицированы токсигенными штаммами НР и составили Itox(+) группу сравнения, а 28 (46,7±6,4 %) пациентов инфицированы штаммами НР с менее вирулентным генотипом (IItox(-) 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 с эрозивно-язвенным процессом ДПК обследовано 150 пациентов. Все дети путем метода рандомизации были разделены на 5 клинических групп. В каждую группу вошло 30 детей. Были использованы 5 схем лечения: 4 традиционные и одна пилотная. 120 пациентам 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 – коллоидный субцитрат висмута, амоксициллин, Кл; III группа – омепразол, Кл, нифурател; IV группа – омепразол, Кл, амоксициллин. Пациенты V группы составили группу сравнения, где использовали пилотную схему – в дополнение к омепразолу и Кл применяли антибиотик Риф.

Переносимость препаратов, наличие побочных эффектов от лечения, динамику клинических проявлений заболевания изучали при ежедневном опросе детей. Оценивали регрессию абдоминального болевого, диспептического и

интоксикационного синдромов на фоне терапии. Для оценки эффективности проведенной эрадикации использовали неинвазивный дыхательный уреазный тест. Кроме того, всем детям была проведена оценка показателей КЖ 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 изучено влияние антихеликобактерной терапии на лабораторные показатели СЭИ (концентрация МСМ различных фракций), системной эндотоксинемии, а также на маркеры антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК. Пациенты, которые для эрадикации НР получали классическую семидневную схему с использованием омепразола, Кл, амоксициллина, составили основную группу (n=30). В группу сравнения вошло 30 пациентов, которые в качестве терапии НР инфекции получали Риф, Кл, омепразол также в течение семи дней. Группу контроля составили 20 здоровых детей. Оценка серологических 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 на фоне успешно проведенной эрадикации НР. Для достижения поставленной задачи отобрано 2 группы пациентов: основная группа и группа сравнения. В каждой группе было 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 галотерапия не проводилась. Изучено влияние галотерапии на показатели ВНС, оценку КЖ, ферментообразующую функцию желудка. Отдаленные результаты влияния реабилитационного метода на возникновение клинического рецидива заболевания оценивали через 3, 6 и 12 месяцев.

Всем детям, включенным в исследование, с целью подтверждения клинического диагноза было проведено эндоскопическое исследование желудка и ДПК перед началом лечения на аппарате «Fujinon» – FG-12P в соответствии с описанными методиками (С.Я. Долецкий, 1984). Диагноз подтверждали морфологическим исследованием. Проводили прицельную биопсию из антрального отдела желудка и луковицы ДПК, при наличии язвенного дефекта – из зоны вокруг дефекта с последующим гистологическим исследованием тканевых образцов. 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 Модифицированной Сиднейской системы (1994).

Диагностику инфекции НР проводили следующими методами: уреазным дыхательным тестом, 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 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 *capA*, *vacA*, *babA*, *iceA* генов проводили с помощью полимеразной цепной реакции с использованием наборов реагентов «Хеликопол» (НПФ «Литех», Россия): "Хеликопол СА", "Хеликопол VA", "Хеликопол ВА", "Хеликопол IA" (НПФ "Литех", Россия). Амплификацию подготовленных образцов выполняли в амплификаторе «ТЕРЦИК МС-2» (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Оценку состояния микрофлоры 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).

Для определения уровня МСМ использовали скрининговый метод по Н.Г. Габриелян и др. (1985). Определяли токсическую фракцию (МСМ₂₅₄) и ароматическую фракцию (МСМ₂₈₀). Измерения проводили на спектрофотометре «Genesis» 10 UV («Thermo Scientific Spectronic», США).

Концентрацию ЛПС в сыворотке крови устанавливали с помощью адаптированного к клиники 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 ELISA («HyCult biotechnology», Голландия).

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 иммуноферментного анализа.

Оценку ферментообразующей функции желудка проводили серологическим методом, путем оценки уровней ПГ1, ПГ2 в сыворотке крови обследуемых методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов

реагентов «Пепсиноген 1-ИФА-БЕСТ» и «Пепсиноген 2-ИФА-БЕСТ» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Оценку показателей ВНС (исходный вегетативный тонус (ИВТ), вегетативная реактивность (ВР), вегетативная обеспеченность деятельности (ВОД)) проводили по результатам кардиоинтервалографии в сочетании с клиноортостатической пробой.

Для оценки КЖ пациентов использовали опросник «SF-36 Health Status Survey», считающийся «золотым стандартом» общих методик оценки КЖ, который дает представление, как о физическом, так и психологическом компонентах здоровья. Методика валидизирована при исследовании представителей различных популяций.

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 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, 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.

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).

Результаты исследований. Анализ генетических особенностей НР показал широкую неоднородность генома микроорганизма среди пациентов с ХГДП, проживающих в Донбасском регионе. 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 чаще ($p<0,05$) относительно других групп сравнения. Ген бактерии *vacA* обнаружен у 57 (95,0±2,8 %) пациентов с ЯБ ДПК. У большинство пациентов данной группы язвенный процесс был ассоциирован с персистенцией бактерий, обладающих комбинированным генотипом *vacAs1m1/s2m2* – 41 (68,3±6,0 %) ребенок, что было чаще ($p<0,05$) относительно детей других групп сравнения. Инфицирование пациентов с язвенным процессом ДПК бактерией НР, имеющей комбинацию гена *sagA* и различных аллелей гена *vacA* в своем геноме, определено у 44 (73,3±5,7 %) детей; смешанный генотип *sagA+vacAs1s2/m1m2* установлен у 30 (50,0±6,5 %). Ген НР *iceA* 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*. Цитотоксический ген бактерии *babA* 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 выявлено 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 чаще ($p<0,05$) 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 реже ($p<0,05$) относительно детей с ЯБ ДПК – 34 (28,3±4,1 %) пациента. Генотип микроорганизма *sagA+vacAs1s2/m1m2* среди пациентов с ЭБ установлен у 28 (23,3±3,9 %) детей. В ходе исследования среди пациентов с эрозивным процессом ДПК мы также редко определяли такие гены НР, связанные с 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 *sagA* обнаружен только у 7 (14,0±4,9 %) детей данной группы, а ген *vacA* – у 29 (58,0±7,0 %). Наиболее часто регистрировали комбинацию аллелей *s2m2* бактериального гена *vacA* – 11 (22,0±5,9 %) пациентов, обладающей 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±5,2 %) случаев). Инфицирование штаммами НР, имеющих в своем геноме ген *iceA1*, идентифицировано у 3 (6,0±3,6 %), а ген *babA* – лишь у 2 (4,0±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. В результате проведения анализа отобрано 4 факторных признака: гены НР *cagA*, *iceA2*, *vacAs1m1*, *vacAs2m2* (табл. 1).

Таблица 1

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

Факторный признак (ген НР)	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±0,5	<0,001*	8,1 (3,3-20,1)
<i>iceA2</i>	-1,6±0,7	0,021*	0,21 (0,05-0,79)
<i>vacAs1m1</i>	2,5±0,8	0,001*	11,7 (2,6-53,3)
<i>vacAs2m2</i>	-1,3±0,6	0,032*	0,27 (0,08-0,89)

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

Из анализа коэффициентов модели следует, что при наличии гена *cagA* 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*, ОШ=11,7 (95 % ДИ 2,6-53,3). Установлено, что при наличии генотипа НР *iceA2* риск формирования эрозивно-язвенного процесса ДПК статистически значимо ($p = 0,021$) снижается, ОШ = 0,21 (95% ДИ 0,05-0,79); риск воспалительно-деструктивного изменения 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.

Морфологический анализ биоптатов СО желудка и ДПК показал, что количественно-качественный состав воспалительно-клеточного инфильтрата 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 Itox(+) группы, имеющих цитотоксический генотип НР – *cagA+vacAs1/m1(+s2/m2)* и Itox(-) групп. При этом среди пациентов Itox(+) группы III степень активности воспаления СО желудка выявлена у 43 (41,0±4,8 %) детей, а II степень активности воспаления установлена у 62 (59,0±4,8 %). Среди

пациентов $I_{tox}(-)$ 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 ($p < 0,001$).

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 $I_{tox}(+)$ группы максимальная III степень обсеменения НР СО антрального отдела желудка установлена у 89 ($84,8 \pm 3,5$ %) пациентов, а в $I_{tox}(-)$ группе – у 21 ($28,0 \pm 5,2$ %) ребенка. При этом для детей $I_{tox}(-)$ группы характерной была II степень микробной контаминации СО желудка – 54 ($72,0 \pm 5,2$ %) пациента. Среди детей $I_{tox}(+)$ группы II степень микробного обсеменения определена у 16 ($15,2 \pm 3,5$ %) пациентов ($p < 0,001$).

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

При эндоскопическом исследовании 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 были инфицированы токсигенными штаммами НР. Атрофический процесс СО луковицы ДПК выявлен лишь среди пациентов $I_{tox}(+)$ группы – 10 ($9,5 \pm 2,9$ %) случаев.

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 выявлена персистенция токсигенных штаммов НР.

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

Установлены изменения концентрации ПГ в зависимости от тяжести воспалительного процесса СО желудка и ДПК. Уровни ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови среди пациентов с деструктивным изменением СО были выше ($p < 0,05$) относительно детей группы контроля. Уровень значимости различий между группами – $p < 0,001$. Повышение значений ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови у детей с ЯБ ДПК установлено у 41 ($68,3 \pm 6,0$ %) и 42 ($70,0 \pm 5,9$ %) детей, соответственно, а средние значения показателей составили $134,2 \pm 8,7$ мкг/л и $24,5 \pm 1,8$ мкг/л, соответственно, что было выше ($p < 0,05$) относительно пациентов с ХПГД. Среди детей с ЭБ повышение концентрации ПГ1 установлено у 68 ($56,7 \pm 4,5$ %) детей, а ПГ2 – у 69 ($57,5 \pm 4,5$ %). Средние значения ПГ1 среди пациентов данной группы составило $111,6 \pm 5,4$ мкг/л, а ПГ2 – $20,9 \pm 1,1$ мкг/л, что было выше ($p < 0,05$) относительно детей с ХПГД НР (-).

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 IItox(-) – $115,0 \pm 6,4$ мкг/л. Среднее значение ПГ2 в сыворотке крови пациентов Itox(+) группы – $23,9 \pm 1,4$ мкг/л, а в группе IItox(-) – $19,6 \pm 1,2$ мкг/л (уровень значимости различия $p=0,003$).

Выявлено, что ХГДП у большинства детей сочеталась с развитием СИБР тонкой кишки. При этом избыточный рост фекальной флоры в тонкой кишке у пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой выявлен 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 НР (-) СИБР выявлен в 23 ($46,0 \pm 7,0$ %) случаях, что статистически значимо ($p>0,05$) не отличалось от группы контроля.

Установлено нарушение состава кишечной микробиоты толстой кишки у большинства детей с ХГДП при микробиологическом исследовании кала. Нормальный состав толстокишечной микрофлоры 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 ХПГД НР (+) и у 21 ($42,0 \pm 7,0$ %) пациента с ХПГД НР (-). Дисбиоз толстой кишки выявлен чаще ($p<0,05$) среди пациентов с ХГДП, ассоциированной с НР, относительно детей группы контроля. Уровень значимости различия между группами сравнения – $p<0,001$.

При исследовании состояния ВНС у детей с ХГДП в период обострения заболевания выявлено, что ИВТ имел значительные различия среди групп сравнения (уровень значимости различия – $p<0,001$). Установлено, что у детей на фоне инфицирования НР, развития эрозивно-язвенного процесса, наблюдалось 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.

Большинство пациентов с ХГДП имели патологическую (гиперсимпатикотоническую, асимпатикотоническую) ВР, что свидетельствует о неадекватности вегетативных реакций организма ребенка на переход из одного состояния в другое, снижении либо истощении его адаптационных возможностей. Так, у пациентов с ЯБ ДПК гиперсимпатикотоническая ВР установлена у 30 ($50,0 \pm 6,5$ %) детей, а асимпатикотонический тип ВР – у 26 ($43,3 \pm 6,4$ %). В группе пациентов с ЭБ – у 65 ($54,2 \pm 4,5$ %) и 42 ($35,0 \pm 4,4$ %) детей, соответственно ($p<0,001$).

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

системы на фоне тяжелого деструктивного процесса СО. Уровень значимости различия между группами составил $p < 0,001$.

При изучении КЖ у пациентов с ХГДП в период обострения заболевания при помощи опросника SF-36 выявлены значительные отличия показателей между группами сравнения ($p < 0,001$). Установлено снижение физического и психологического аспектов здоровья среди всех пациентов. КЖ по большинству шкалам зависело от тяжести воспалительного процесса СО ДПК. Обострение патологического процесса в гастродуоденальной зоне значительно снижало показатели повседневной жизнедеятельности пациентов. Выявлено, что средние значения по всем шкалам оценки КЖ у пациентов с деструктивным процессом СО желудка и ДПК были ниже ($p < 0,05$) относительно детей группы контроля. Кроме того, установлены более низкие ($p < 0,05$) значения по большинству показателей КЖ как физического, так и психологического компонентов здоровья у детей с эрозивно-язвенным процессом ДПК относительно детей с ХПГД. Выраженность болевого синдрома у пациентов при обострении ХГДП находило отражение в снижении показателей 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 ниже ($p < 0,05$) относительно всех других групп сравнения. Минимальные показатели у пациентов с ЭБ и ЯБ ДПК зафиксированы по шкале общее состояние здоровья – $31,1 \pm 0,9$ при ЯБ ДПК и $31,3 \pm 0,8$ при ЭБ. При этом выявлено, что инфицирование НР при ХПГД значительно не влияло на КЖ пациентов ($p > 0,05$). Наличие болевого синдрома у детей при обострении ХГДП находило отражение в снижении показателей по шкале интенсивности боли. При этом минимальные показатели по данной шкале регистрировали у детей с ЯБ ДПК – $43,3 \pm 3,5$, что было ниже ($p < 0,05$) относительно всех других групп сравнения. На фоне прогрессирования воспалительного процесса установлено снижение показателей повседневной физической активности. Самые значимые различия между пациентами с деструктивным изменением СО ДПК и ХПГД установлены именно по шкалам ролевого физического и эмоционального функционирования.

На следующем этапе исследования были изучены показатели СЭИ, системной эндотоксинемии, состояние антиэндотоксинового иммунитета у детей с деструктивными процессами ДПК. При исследовании спектра МСМ у пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК выявлено увеличение концентрации токсической (МСМ₂₅₄) и ароматической (МСМ₂₈₀) фракций на фоне прогрессирования воспалительных изменений СО. Уровень значимости различия между группами сравнения составил $p < 0,001$. У детей с ЯБ ДПК выявлены самый высокий уровень 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 показатели детей группы контроля и пациентов с ЭБ ($334,5 \pm 3,8$ усл. ед. и $237,3 \pm 2,3$ усл. ед., соответственно). У детей с эрозиями ДПК показатели МСМ также были выше ($p < 0,05$) относительно группы контроля.

Установлено влияние персистенции вирулентных штаммов НР, имеющих генотип *cagA+vacAs1m1(+s2m2)*, у детей с деструктивным процессом СО ДПК на

накопление в сыворотке крови МСМ. Средние значения МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ среди пациентов Itox(+) группы составило 362,8±2,8 усл. ед. и 262,2±2,9 усл. ед., соответственно, что было выше ($p<0,05$) относительно пациентов Itox(-) группы (325,0±2,2 усл. ед. и 233,6±3,0 усл. ед., соответственно) и группы контроля. Значимость различий между группами сравнения составило $p<0,001$.

Уровень эндотоксиновой агрессии и состояние антиэндотоксинового иммунитета зависели от степени тяжести деструктивного процесса СО ДПК. Так, концентрация ЛПС в обеих группах пациентов с эрозивно-язвенным процессом ДПК превышала ($p<0,05$) соответствующий показатель группы здоровых детей. Наиболее высокая концентрация ЛПС в сыворотке крови отмечена в группе детей с ЯБ ДПК – 2,1±0,1 EU/мл. При ЭБ данный показатель составил 1,9±0,1 EU/мл. Эндотоксинемия в пределах физиологической нормы обнаружена лишь у 2 (10,0±6,7 %) детей с ЯБ ДПК и у 5 (12,5±5,2 %) – с ЭБ. Уровень значимости различия между группами составил $p<0,001$.

На фоне активации эндотоксиновой агрессии у обследованных пациентов установлено повышение LBP. Так, у детей с ЯБ ДПК уровень LBP был статистически значимо ($p<0,05$) выше – 30,6±2,4 нг/мл, относительно пациентов с ЭБ (23,0±1,1 нг/мл). Среднее значение LBP в группе контроля составило 6,7±0,7 нг/мл, что было ниже ($p<0,05$) относительно пациентов с ЯБ ДПК и ЭБ. Уровень значимости различия между группами – $p<0,001$.

Установлено 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 и анти-ЛПС-IgG среди обследованных пациентов были значительно снижены относительно здоровых детей ($p<0,05$). Различия средних значений 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±7,3 EU/мл, а при ЭБ – 78,9±4,2 EU/мл ($p<0,05$). Данные значения были ниже ($p<0,05$) относительно детей группы контроля – 104,8±6,7 EU/мл. Уровень значимости различий между группами по показателю анти-ЛПС-IgG – $p<0,001$. Концентрация анти-ЛПС-IgG у пациентов с ЯБ ДПК и ЭБ составила – 74,9±7,0 EU/мл и 84,2±3,4 EU/мл, соответственно, что было ниже ($p<0,05$) относительно группы контроля – 107,2±5,3 EU/мл. Среди пациентов с деструктивным процессом СО ДПК установлено также снижение концентрации анти-ЛПС-IgM (значимость различий между группами – $p<0,001$). Среднее значение данного показателя среди пациентов с ЯБ ДПК составило 77,7±5,3 EU/мл, а при ЭБ – 84,6±2,8 EU/мл, что было ниже ($p<0,05$) относительно контрольной группы.

У пациентов, инфицированных цитотоксическими штаммами НР, выявлен более высокий уровень ЛПС в сыворотке крови ($p<0,001$). Среднее значение концентрации ЛПС среди пациентов Itox(+) группы – 2,3±0,1 EU/мл, что было выше ($p<0,05$) относительно пациентов Itox(-) группы – 1,6±0,1 EU/мл и группы контроля.

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 выше ($p < 0,05$) относительно детей IItox(-) 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 различия между группами – $p < 0,001$.

Персистенция цитотоксических штаммов НР ассоциирована с более выраженным угнетением антиэндотоксинового иммунитета. Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA среди пациентов Itox(+) группы составило $69,3 \pm 4,4$ EU/мл, что было ниже ($p < 0,05$) относительно группы контроля и IItox(-) группы ($90,0 \pm 5,4$ EU/мл). Персистенция токсигенных штаммов НР также сочеталась с угнетением уровня анти-ЛПС-IgG. Среднее значение концентрации анти-ЛПС-IgG в крови пациентов Itox(+) группы составило $73,1 \pm 4,2$ EU/мл, что было ниже ($p < 0,05$) относительно группы контроля. Среди пациентов IItox(-) группы значение данного показателя составило $90,1 \pm 4,6$ EU/мл. Уровни анти-ЛПС-IgM у пациентов Itox(+) и IItox(-) групп также были ниже ($p < 0,05$) 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 IItox(-) группы – $91,0 \pm 3,2$ EU/мл.

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 состояние системной эндотоксинемии и показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета у детей с ХГДП.

При проведении анализа установлено, что инфицирование токсигенными штаммами НР оказывает влияние ($p < 0,001$) на повышение концентрации ЛПС в сыворотке крови пациентов. Среднее значение ЛПС в группе детей с ЯБ 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 наличии токсигенных 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 цитотоксических форм НР – $1,54 \pm 0,1$ EU/мл (95 % ДИ $1,31-1,78$ EU/мл).

При проведении двухфакторного анализа выявлено влияние токсигенности генотипа НР на уровень LBP в сыворотке крови пациентов ($p = 0,002$). Среднее значение уровня LBP 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 вирулентными 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 LBP составило $27,0 \pm 2,0$

EU/мл (95 % ДИ 23,1-30,9 EU/мл), а при персистенции штаммов с низкой вирулентностью – $20,2 \pm 1,6$ EU/мл (95 % ДИ 17,0-23,4 EU/мл).

Установлено, что концентрация анти-ЛПС-IgA зависит от инфицирования цитотоксическими штаммами НР ($p=0,002$). Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA у пациентов с ЯБ ДПК, инфицированных токсигенными штаммами НР, составило $71,3 \pm 6,6$ МУ/мл (95 % ДИ 58,0-84,6 МУ/мл), а при персистенции штаммов НР с низкой вирулентностью – $109,8 \pm 13,2$ МУ/мл (95 % ДИ 83,3-136,2 МУ/мл). При ЭБ с инфицированием вирулентными штаммами НР среднее значение уровня анти-ЛПС-IgA составило $67,3 \pm 6,6$ EU/мл (95 % ДИ 54,0-80,5 МУ/мл), а при персистенции штаммов НР с низкой цитотоксичностью – $86,7 \pm 6,6$ МУ/мл (95 % ДИ 54,0-80,5 МУ/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 СО ДПК оказывает влияние на снижение уровня анти-ЛПС-IgG в сыворотке крови пациентов ($p<0,01$). Среднее значение уровня анти-ЛПС-IgG в группе детей с ЯБ ДПК, инфицированных вирулентными штаммами НР, составило $65,8 \pm 5,7$ МУ/мл (95 % ДИ 54,3-77,3 МУ/мл), а при инфицировании штаммами НР с низкой цитотоксичностью – $111,0 \pm 11,4$ МУ/мл (95 % ДИ 88,0-134,0 МУ/мл). У пациентов с ЭБ при наличии 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 персистенции низковирулентных штаммов 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. Так, 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 штаммами НР с низкой цитотоксичностью – $103,3 \pm 9,1$ 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 персистенции низковирулентных штаммов НР – $89,0 \pm 3,7$ МУ/мл (95 % ДИ 81,6-96,4 МУ/мл).

На следующем этапе исследования проведена оценка эффективности различных схем первой линии терапии инфекции НР у детей старшего школьного возраста, проживающих в Донбассе, страдающих воспалительно-деструктивным процессом луковицы ДПК.

Выявлено, что использование традиционных схем антихеликобактерной терапии среди пациентов Донбасса ассоциировано с высокой частотой развития побочных эффектов. Так, среди пациентов II и IV групп – у 15 ($50,0 \pm 9,1$ %) детей установлены 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 реже ($p<0,05$) 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±6,2 %) пациентов, во II группе – у 8 (26,7±8,1 %), в III группе – у 5 (16,7±6,8 %) и в IV группе – у 7 (23,3±7,7 %) детей. Среди пациентов V группы данный симптом выявлен лишь у 1 (3,3±3,3 %) ребенка.

Проведенный анализ 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±8,4 %) ребенка была достигнута эрадикация НР. Комбинация Кл, нифурател и омепразол позволила достичь элиминации НР у 23 (76,7±7,7 %) детей III группы сравнения. Использование классической схемы комбинации амоксициллин и Кл с омепразолом или коллоидным субцитратом висмута показало эффективность в 24 (80,0±7,3 %) случаях среди детей II и IV групп сравнения. Среди пациентов V группы, получавших пилотную схему терапии, эрадикация НР была достигнута у 27 (90,0±5,5%) детей, что является лучшим результатом среди всех клинических групп.

При использовании антихеликобактерных схем терапии отмечена различная динамика клинических симптомов в группах сравнения. Устранение абдоминального болевого синдрома среди пациентов I группы произошло в среднем на 6,4±0,2 сутки, во II группе – на 5,7±0,1, в III – на 6,3±0,2, в IV – на 5,7±0,2 сутки. В V группе купирование абдоминального болевого синдрома произошло раньше ($p<0,05$) относительно I и III групп – на 5,2±0,2 сутки. Исчезновение диспептического синдрома отмечено в I группе в среднем на 4,5±0,1 сутки, во II-IV группах на 4,2±0,1, 4,3±0,1, 4,7±0,1 сутки, соответственно. В V группе устранение диспептического синдрома произошло на 3,9±0,1 сутки, что было статистически значимо ($p<0,05$) раньше относительно I и IV групп. Наиболее медленно среди всех обследованных групп пациентов происходила регрессия астенического синдрома. У большинства детей это случилось к концу первой недели терапии. В V группе устранение клинических проявлений астенического синдрома произошло в среднем на 5,5±0,1 сутки лечения, что было статистически значимо ($p<0,05$) раньше относительно других групп.

Для анализа эффективности использования схем эрадикации инфекции НР были использованы методы построения многофакторных моделей логистической регрессии для выявления факторов риска и оценки степени влияния факторных признаков на показатели эффективности лечения. В качестве показателей оценки эффективности антихеликобактерной терапии учитывали сроки устранения клинических проявлений ХГДП, развитие побочных эффектов, эффективность эрадикации.

Из анализа коэффициентов логистической модели регрессии следует, что с возрастом ребенка 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 удлинение сроков регрессии симптомов заболевания статистически значимо ($p < 0,001$) снижается при использовании пилотной схемы эрадикации инфекции НР, ОШ=0,02 (95% ДИ 0,01-0,84) по сравнению с использованием традиционной схемы, которая применялась среди пациентов I группы сравнения (омепразол, нифурател, амоксициллин).

Анализ коэффициентов логистической модели регрессии установил, 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 с использованием стандартной схемы эрадикационной терапии у пациентов I группы.

Выявлено, что у пациентов на фоне использования антибиотикотерапии и устранения клинической симптоматики отмечено исчезновение СИБР тонкой кишки. Уровень значимости различий между группами сравнения был статистически значимым ($p < 0,05$). После полученной терапии наиболее часто СИБР диагностирован среди детей II и IV групп, где использовалась комбинация антибиотиков Кл и амоксициллин – у 16 (53,3±9,1 %) и 18 (60,0±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±8,9 %) и 13 (43,3±9,0 %) детей, соответственно. У пациентов V группы при контрольном исследовании лишь у 7 (23,3±7,7 %) детей выявлен СИБР тонкой кишки.

Для выявления факторов риска и оценки степени влияния на эффективность устранения СИБР тонкой кишки у детей с ХГДП 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 детьми мужского пола. Установлено, что риск наличия СИБР после проведения антихеликобактерной терапии статистически значимо ($p = 0,003$) снижается при использовании пилотной схемы эрадикации НР, ОШ=0,20 (95 % ДИ 0,07–0,57) по сравнению со стандартной схемой – омепразол, нифурател, амоксициллин.

Проведен анализ влияния использования различных схем антихеликобактерной терапии на оценку КЖ пациентов. Полученные результаты свидетельствуют о значительном улучшении со стороны показателей, характеризующих физическое здоровье. Полученные данные согласовываются с регрессией клинических проявлений ХГДП. Среди пациентов отмечено уменьшение выраженности болевых проявлений и их влияния на повседневную жизнь ребенка. У пациентов V группы 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 выше ($p < 0,05$) относительно детей I-III групп. Значения по шкалам, которые характеризуют психологические аспекты здоровья, имели также положительную динамику, однако она была менее выраженной. По шкалам психологического здоровья дети V группы имели более высокие значения ($p < 0,05$) относительно пациентов I и IV групп сравнения.

Следующим этапом исследования было изучение влияния использования традиционной и пилотной схем антихеликобактерной терапии на показатели СЭИ, системной эндотоксинемии и антиэндотоксинового иммунитета у детей с ХГДП. Показатели эндотоксиновой агрессии, в обеих группах при контрольном исследовании статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от исходных значений (табл. 2).

Таблица 2

Динамика интегральных показателей системной эндотоксинемии у обследованных пациентов 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	
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, которые получали схему Риф, Кл, омепразол, после проведения курса антихеликобактерной терапии у 22 (73,3±8,1 %) детей установлен уровень системной эндотоксинемии, который не превышал физиологически допустимый порог, что было чаще ($p<0,05$) относительно пациентов основной группы, которые получали схему Кл, амоксициллин, омепразол – 7 (23,3±7,7 %) случаев. Среднее значение уровня ЛПС среди пациентов группы сравнения после лечения снизилось и было ниже ($p<0,05$) относительно детей основной группы, а также не отличалось ($p>0,05$) от детей группы контроля.

Снижение концентрации ЛПС в сыворотке обследованных пациентов на фоне лечения сочеталась со снижением уровня LBP. Так, среднее значение концентрации LBP среди пациентов группы сравнения при контрольном обследовании было ниже ($p<0,05$) относительно основной группы и значимо ($p>0,05$) не отличалось от детей группы контроля. Нормализацию уровня LBP до физиологических значений среди пациентов группы сравнения регистрировали в 2 раза чаще относительно детей основной группы – 14 (46,7±9,1 %) и 7 (23,3±7,7 %) детей, соответственно.

На фоне снижения уровня эндотоксиновой агрессии среди обследованных пациентов установлена активация гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета. После проведения курса терапии выявлено повышение уровней анти-ЛПС-Ig классов А, М, G у большинства пациентов. У пациентов группы сравнения средние значения данных показателей при контрольном исследовании не отличались ($p>0,05$) от соответствующих показателей группы контроля. Среди детей основной группы уровень данных показателей также имел тенденцию к увеличению, однако оставался ниже ($p<0,05$) относительно детей контроля.

Снижение уровня системной эндотоксинемии и активация антиэндотоксинового иммунитета у пациентов на фоне эрадикации НР привело к снижению концентрации МСМ. После проведения эрадикационной терапии НР выявлено, что уровень МСМ₂₅₄ среди пациентов группы сравнения был ниже (265±3,2 усл. ед.) относительно детей основной группы – 331,7±2,4 усл. ед. ($p<0,05$). 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 не отличалась ($p>0,05$) от здоровых детей.

На следующем этапе исследования был проведен анализ эффективности использования галотерапии в реабилитации пациентов с эрозивно-язвенным процессом луковицы ДПК в период клинической ремиссии заболевания после успешной эрадикации НР.

При изучении влияния галотерапии на показатели ферментообразующей функции желудка установлено, что у детей основной группы после проведения курса галотерапии выявлено более низкие ($p<0,05$) значения в концентрации ПГ1 и ПГ2 в сыворотке крови относительно детей группы сравнения. При контрольном исследовании нормальная концентрация ПГ1 среди пациентов основной группы установлена у 31 (77,5±6,6 %) детей, а повышение данного

показателя – лишь у 9 (22,5±6,6 %). Для пациентов группы сравнения характерным было повышение концентрации ПГ1 – 27 (67,5±7,4 %) детей. Нормальное значение данного фермента установлено лишь у 13 (32,5±7,4 %) пациентов данной группы ($p < 0,001$). После проведении курса галотерапии у детей основной группы среднее значение ПГ1 составило 83,6±5,8 мкг/л, что было ниже ($p < 0,05$) относительно пациентов группы сравнения – 119,6±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±5,6 %) детей. Нормальная концентрация данного фермента установлена у 34 (85,0±5,6 %) пациентов. В группе сравнения нормальный уровень ПГ2 выявлен у 15 (37,5±7,7 %) детей, а повышенный – у 25 (62,5±7,7 %) ($p < 0,001$). Среднее значение концентрации ПГ2 у пациентов основной группы составило 17,4±0,8 мкг/л. Среди детей группы сравнения данный показатель был выше и составил – 20,9±1,1 мкг/л.

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±7,8 %) детей основной группы после проведения курса галотерапии выявлена эйтония в ИВТ. Среди пациентов группы сравнения данный тип ИВТ установлен лишь у 3 (7,5±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 – $p = 0,002$.

Среди пациентов основной группы на фоне использования галотерапии превалировал нормальный тип ВР – 23 (57,5±7,8 %) ребенка, который в группе сравнения регистрировали лишь в 7 (17,5±6,0 %) случаях. Среди пациентов группы сравнения превалировал гиперсимпатикотонический тип ВР – 24 (60,0±7,7 %) ребенка, а у 9 (22,5±6,6 %) детей выявлен асимпатикотоническая ВР, отражающая устойчивое истощение адаптационных резервов пациентов даже на фоне устранения основного провоцирующего фактора воспаления СО – инфекции НР. Уровень значимости различия между группами сравнения – $p < 0,001$.

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±7,9 %) пациентов. Среди пациентов группы сравнения лишь у ¼ части пациентов выявлен нормальный тип ВОД – 10 (25,0±6,8 %) детей. При этом у 11 (27,5±7,1 %) пациентов данной группы диагностирован неблагоприятный асимпатикотонический тип ВОД. Значимость различия между группами сравнения – $p < 0,001$.

Изучение КЖ у пациентов основной группы после проведения курса галотерапии показало значительные различия по всем шкалам относительно пациентов группы сравнения ($p < 0,001$). Использование галотерапии оказывает

положительное влияние на 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. При изучении показателей КЖ среди пациентов основной группы установлено, что они имели более высокие ($p < 0,05$) значения относительно детей группы сравнения по всем шкалам физического и психологического здоровья. При этом данные показатели у детей основной группы статистически значимо не отличались ($p > 0,05$) от соответствующих группы контроля. Отсутствие реабилитационных мероприятий с течением времени значительно снижает показатели КЖ у детей с эрозивно-язвенными процессами СО ДПК даже на фоне эффективной эрадикации инфекции НР.

При проведении катамнестического 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 ($p = 0,01$). 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 и диспептического синдромов выявлено лишь у 6 ($15,0 \pm 5,6$ %) детей ($p = 0,007$).

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 ($p = 0,15$).

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. Метод построения логистической модели регрессии позволил выявить 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; $p=0,001$).

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, и 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 ($p=0,003$) 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 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 на фоне депрессии показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета и формированием СЭИ. При этом у пациентов с ЯБ ДПК повышение показателей СЭИ и эндотоксиновой агрессии: МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ ($366,5\pm 3,8$ 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) возникает чаще ($p<0,05$) относительно детей с ЭБ. При этом среди детей, инфицированных токсигенными штаммами НР, повышение соответствующих показателей: МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ ($362,8\pm 2,8$ 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) выявляется чаще ($p<0,05$) относительно пациентов с персистенцией менее токсигенных штаммов НР и здоровых детей. Инфицирование цитотоксическими штаммами НР и наличие ЯБ ДПК вызывает более значительное угнетение показателей гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета (анти-ЛПС-IgA, G, M).

6. Применение классических антихеликобактерных схем с Кл является достаточно эффективным среди пациентов Донбасского региона с эрозивно-

язвенными заболеваниями ДПК старшего школьного возраста: использование комбинации антибиотиков амоксициллин, Кл 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 – Риф, Кл, 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; $p=0,002$) и ускорить регрессию клинических симптомов ОШ = 0,02 (95 % ДИ 0,01-0,84; $p<0,001$), 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 Риф, Кл и омепразол у детей старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК приводит к снижению ($p<0,05$) сывороточных маркеров СЭИ – МСМ₂₅₄ и МСМ₂₈₀ ($265\pm 3,2$ усл. ед. и $179,8\pm 3,0$ усл. ед., соответственно) и уровня системной эндотоксинемии до физиологической нормы (ЛПС – $0,75\pm 0,1$ EU/мл), а также к активации гуморального звена антиэндотоксинового иммунитета относительно пациентов, получающих традиционную схему антихеликобактерной терапии (МСМ₂₅₄ – $331,7\pm 2,4$ усл. ед., МСМ₂₈₀ – $232,8\pm 3,4$ 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 Риф, Кл, 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 НР, при проведении ФЭГДС необходимо взятие биопсийного материала для морфологического исследования 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 использоваться в качестве метода диагностики активности 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 эндотоксинемии (уровня ЛПС) и состояния антиэндотоксинового иммунитета (LBP, анти-ЛПС-IgA, G, M).
4. Пациентам старшего школьного возраста с эрозивно-язвенным процессом ДПК, проживающих в Донбасском регионе, для проведения терапии первой линии эрадикации инфекции НР рекомендовано использование комбинации Риф, Кл 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Налетов, А.В. Инфекция *Helicobacter pylori* у детей: особенности патогенеза, диагностики и лечения на современном этапе / А. В. Налетов. – Донецк. : Изд-во «Ноулидж», 2015. – 193 с.
2. Налетов, А. В. Особенности клинических проявлений эрозивного гастродуоденита в детском возрасте / А. В. Налетов // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2012. – Т. 4, Вип. 16. – С. 230 – 233.
3. Нальотов, А. В. Пепсиногеноутворююча функція шлунка у дітей з гастродуоденальною патологією / А. В. Нальотов // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 1 (11). – С. 33–34.
4. Налетов, А. В. Нарушение состава микрофлоры кишечника у детей с гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов, О. А. Курышева // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2013. –Т. 1, Вип. 17. – С. 210–212.

5. Нальотов, А. В. Особенности перебігу гастродуоденальної патології в дитячому віці в залежності від генотипу *Helicobacter pylori* / А. В. Нальотов // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 133–134.
6. Налетов, А. В. Влияние генотипа *Helicobacter pylori* на особенности течения гастродуоденальной патологии у детей / А. В. Налетов, К. А. Цыганок // Питання експериментальної та клінічної медицини. – 2013. – Т. 2, Вип. 17. – С. 202–206.
7. Налетов, А. В. Состояние вегетативного статуса у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов // Український медичний альманах. – 2013. – Т. 16, № 4 (додаток). – С. 77–79.
8. Нальотов, А. В. Вегетативна дисфункція та спосіб її корекції у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією / А. В. Нальотов // Здоровье ребенка. – 2014. – № 3 (54). – С. 56–60.
9. Нальотов, А. В. Аналіз ефективності використання різних трикомпонентних схем ерадикації *Helicobacter pylori* у дітей з деструктивними змінами слизової оболонки дванадцятипалої кишки / А. В. Нальотов // Клінічна фармація. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 52–55.
10. Налетов, А. В. Оценка состояния системной эндотоксинемии и напряженности антиэндотоксинового иммунитета у детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки / А. В. Налетов // Вестник Клуба панкреатологов. – 2014. – № 2. – С. 47–50.
11. Налетов, А. В. Оценка показателей качества жизни у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов // Архів клінічної та експериментальної медицини. – 2014. – № 2. – С. 180–183.
12. Налетов, А. В. Эндотоксиновая агрессия и состояние иммунного ответа у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А. В. Налетов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 3. – С. 60–65.
13. Налетов, А. В. Влияние токсигенных штаммов *Helicobacter pylori* на клинико-морфологические проявления хронической гастродуоденальной патологии у детей / А. В. Налетов // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 3 (41). – С. 103–107.
14. Нальотов, А. В. Вплив токсигенних штамів *Helicobacter pylori* на тяжкість перебігу хронічної гастродуоденальної патології у дітей / А. В. Нальотов // Здоровье ребенка. – 2014. – № 8 (59). – С. 24–28.
15. Нальотов, А. В. Вплив генотипу *Helicobacter pylori* на ендоскопічні та морфологічні прояви хронічної гастродуоденальної патології у дітей / А. В. Нальотов // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 395–398.
16. Nalyotov A. V. The assesment of the stomach secretory function in children with chronic gastroduodenal pathology / A. V. Nalyotov // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 29–32.
17. Налетов, А. В. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* на современном этапе и ее практическое значение / А. В. Налетов // Медицинский вестник Юга России. – 2015. – № 1 (15). – С. 26–31.

18. Нальотов, А. В. Сучасний стан антибіотикорезистентності *Helicobacter pylori* та його клінічне значення / А. В. Нальотов // Гастроентерологія. – 2015. – № 1 (55). – С. 68–72.
19. Налетов, А. В. Дисбиотические изменения кишечника и эффективность их коррекции у пациентов с хронической гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2015. – № 1. – С. 48–53.
20. Налетов, А. В. Характер дисбиотических изменений кишечника и уровень системной эндотоксинемии при хронической гастродуоденальной патологии у детей / А. В. Налетов // Вестник Клуба панкреатологов. – 2015. – № 2 – С. 48–53.
21. Налетов, А. В. Оценка эффективности использования различных антихеликобактерных схем терапии у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2015. – Вып. 29, № 4 (201). – С. 39 – 44.
22. Налетов, А. В. Влияние вирулентных штаммов *Helicobacter pylori* на тяжесть течения хронической гастродуоденальной патологии в детском возрасте / А. В. Налетов // Сибирское медицинское здоровье. – 2015. – № 3. – С. 57–61.
23. Гуз, Н. П. Взгляд гастроэнтеролога на непрофильного больного через призму неинвазивных методов обследования / Н. П. Гуз, А. В. Налетов // Медицинский алфавит. Практическая гастроентерология. – 2015. – Т. 2, № 15 (256). – С. 20–24.
24. Налетов, А. В. Биохимические маркеры синдрома эндогенной интоксикации при эрозивно-язвенных заболеваниях двенадцатиперстной кишки у детей / А. В. Налетов // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – № 3. – С. 56–59.
25. Налетов, А. В. Секреторная функция желудка у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки при инфицировании вирулентными штаммами *Helicobacter pylori* / А. В. Налетов // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина. Фармация. – 2015. – Вып. 32, № 22 (219). – С. 56–59.
26. Налетов А.В. Динамика показателей эндогенной интоксикации при использовании различных вариантов антихеликобактерной терапии у детей с эрозивно-язвенной патологией двенадцатиперстной кишки / А.В. Налетов, Н.П. Гуз, Д.И. Масюта // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1–2. – С. 24–27.
27. Prokhorov, E. V. The System Endotoxemia and Antiendotoxin Immune Response in Children with Peptic Ulcer Disease, Associated with *Helicobacter Pylori* Virulent Strains / E. V. Prokhorov, A. V. Nalyotov, D. I. Masyuta // Biological Markers and Guided Therapy. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 25–31.
28. Nalyotov A. V. Small intestinal bacterial overgrowth in children with functional dyspepsia and duodenal ulcer disease, associated with *helicobacter pylori* infection [Electronic resource] / A. V. Nalyotov, E. V. Prokhorov, D. I. Masyuta // J. Gastroenterol. Compl. – 2016. – Vol. 1, № 1. – P. 105. – Access mode:

- <http://www.annepublishers.co/articles/JGIC/1105-Small-Intestinal-Bacterial-Overgrowth-in-Children-with-Functional-Dyspepsia-and-Duodenal-Ulcer-Disease.pdf>.
29. Пат. 86327U Україна, МПК (2006.01) А61К 35/66. Спосіб лікування дітей, хворих на хронічну гастродуоденальну патологію / А. В. Налетов ; заявник та патентовласник Донецький мед. ун-т. – № u201308255 ; заявл. 01.07.2013 ; опубл. 25.12.2013, Бюл. № 24/2013.
30. Пат. 88458U Україна, МПК (2014.01) А61К 31/00, А61К 33/00. Спосіб лікування дітей з синдромом вегетативної дисфункції / А. В. Налетов ; заявник та патентовласник Донецький мед. ун-т. – № u201313679 ; заявл. 25.11.2013 ; опубл. 11.03.2014, Бюл. № 5/2014.
31. Пат. 107108U Україна, МПК (2015.01) А61К 35/66, А61Р 31/04. Спосіб лікування дітей, хворих на хронічну гастродуоденальну патологію, асоційовану з *Helicobacter pylori* / Є. В. Прохоров, А. В. Налетов, Н. П. Гуз ; заявник та патентовласник Є. В. Прохоров, А. В. Налетов, Н. П. Гуз. – № u201510658 ; заявл. 02.11.2015 ; опубл. 25.05.2016, Бюл. № 10/2016.
32. Налетов, А. В. Эффективность различных вариантов трехкомпонентных схем эрадикации *Helicobacter pylori* у детей с эрозивно-язвенными изменениями слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки / А. В. Налетов // Фармацевтический вестник Узбекистана. – 2014. – № 1. – С. 52–55.
33. Налетов А.В. Анализ распространенности различных штаммов *Helicobacter pylori* при хронической гастродуоденальной патологии у детей, проживающих на территории Донбасского региона / А.В. Налетов // Вестник здравоохранения. – 2016. – № 1 (2). – С. 406–411.
34. Налетов, А. В. Состояние антиоксидантной системы при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Складні питання в практиці внутрішніх хвороб : матеріали наук.-практ. конф., 22-23 листопада 2012, Донецьк. – Донецьк, 2012. – С. 29 – 30.
35. Эффективность применения макмирора в терапии детей с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* / А. В. Чурилина, А. В. Налетов, О. А. Курышева [и др.] // Актуальні питання антибіотикотерапії : матеріали наук.-практ. конф., 14-15 березня 2013, Донецьк. – Донецьк, 2013. – С. 49 – 50.
36. Налетов, А. В. Синдром избыточного бактериального роста у детей с гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов // Сучасні методи діагностики та лікування в педіатрії : матеріали II міжрегіональної наук.-практ. конф., 4 квітня 2013, Донецьк. – Донецьк, 2013. – С. 36 – 37.
37. Коррекция синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки при хронической гастродуоденальной патологии у детей / А. В. Налетов, Н. П. Гуз, Н. Н. Анисимова, К. А. Цыганок // Актуальні питання захворювань шлунково-кишкового тракту : матеріали наук.-практ. конф., 4-5 квітня 2013, Донецьк. – Донецьк, 2013. – С. 62 – 65.
38. Налетов, А. В. Частота выявления антихеликобактерных антиСagA IgA при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в детском возрасте / А. В. Налетов // Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье :

материалы XVI Всерос. мед.-биол. конф. молодых исследователей с международным участием, 20 апреля 2013, Санкт-Петербург. – СПб, 2013. – С. 286 – 287.

39. Налетов, А. В. Язвенная болезнь желудка у детей / А. В. Налетов, Т. Н. Печура, К. Г. Лешкович // Проблемні питання педіатрії та вищої медичної освіти : зб. наук. праць, присвячених пам'яті проф. Ю. М. Вітебського. – Донецьк, 2013. – VII вип. – С. 311–313.

40. Налетов, А. В. Частота инфицированности *CagA* позитивными штаммами *Helicobacter pylori* детей при гастродуоденальной патологии / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – Т. XXIII, № 5 (прил. № 2). – С. 89. – [Материалы Девятнадцатой Российской Гастроэнтерологической недели 30 сентября – 2 октября 2013 г., Москва].

41. Налетов, А. В. Комбинация генотипов *Helicobacter pylori* у детей при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2013. – № 3/4. – М9–М10. – [Материалы 10-й Юбилейной Северо-Западной научной гастроэнтерологической сессии Научного общества гастроэнтерологов России, 10-11 декабря 2013].

42. Nalyotov, A. V. Intestinal microbiota in children with erosive and ulcerative changes of duodenal mucosa / A. V. Nalyotov // VI Latvian Gastroenterology Congress with International participation : abstracts. – Riga, 2013. – P. 11.

43. Налетов, А. В. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – Вып. 102, № 2. – С. 48 – 49. – [Профилактика, диагностика и лечение заболеваний органов пищеварения в XXI века : тезисы 14-го съезда научного общества гастроэнтерологов России].

44. Налетов, А. В. Особенности диагностики синдрома избыточного бактериального роста тонкой кишки / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Актуальні питання гастроентерології : матеріали наук.-практ. конф., 17.04.2014 р., Донецьк. – Донецьк, 2014. – С. 42 – 46.

45. Налетов, А. В. Распространенность *CagA* и *VacA* генотипов *Helicobacter pylori* у детей с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. XXIV, № 5 (прил. № 44). – С. 96. – [Материалы Юбилейной Двадцатой Объединенной Российской Гастроэнтерологической недели 6-8 октября 2014 г., Москва].

46. Налетов, А. В. Микробиологический дисбаланс кишечника при хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* у детей Донбасского региона / А. В. Налетов, Н. П. Гуз // Дифференциальная диагностика, лечение и профилактика актуальных инфекционных и паразитарных болезней : сб. материалов межрегиональной науч.-практ. конф. с междунар. участием, 14 мая 2015, Ростов-на-Дону. – Ростов н/Д., 2015. – С. 76–78.

47. Налетов, А. В. Эффективность использования галотерапии в снижении риска рецидивирования эрозивно-язвенных заболеваний двенадцатиперстной кишки у детей / А. В. Налетов // Проблемные вопросы педагогики и медицины : сб. науч. тр. памяти профессора Е. М. Витебского, посвящ. 85-тилетию Almatar (IX вып.). – Донецк, 2015. – С. 273–275.
48. Гуз, Н. П. Эндотоксиновая агрессия у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*, на фоне синдрома избыточного бактериального роста / Н. П. Гуз, А. В. Налетов // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2015. – № 1-2. – М 10. – [Санкт-Петербург – Гастро-2015 : материалы XV Юбилейного съезда Научного общества гастроэнтерологов России и 17-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума].
49. Guz, N. P. The endotoxin aggression in children with erosive and ulcerative diseases of the duodenum, associated with *H. pylori* and small intestinal bacterial overgrowth syndrome / N. P. Guz, A. V. Nalyotov // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – Вып. 117, № 5. – С. 125. [Санкт-Петербург – Гастро-2015 : материалы XV Юбилейного съезда Научного общества гастроэнтерологов России и 17-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума].
50. Гуз, Н. П. Эндотоксиновая агрессия у детей с эрозивно-язвенными заболеваниями двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с *H. pylori*, на фоне синдрома избыточного бактериального роста / Н. П. Гуз, А. В. Налетов // Дыхательные технологии в медицинской диагностике : материалы X Междунар. конкурса им. проф. Е. С. Рысса. – СПб. : изд-во Политехн. ун-та, 2015. – С. 5–6.
51. Налетов, А. В. Микробиологический дисбаланс кишечника и уровень системной эндотоксиновой агрессии у детей при хронической гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А. В. Налетов // Инновационные перспективы Донбасса инфраструктурное и социально-экономическое развитие : материалы междунар. науч.-практ. конф. в рамках Международного научного форума. – Донецк, 2015. – С. 84–88.
52. Гуз, Н. П. Взгляд гастроэнтеролога на непрофильного больного через призму неинвазивных методов обследования / Н. П. Гуз, А. В. Налетов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. – Т. XXV, № 5 (прил. № 46). – С. 37. [Материалы 21 Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели, 12-14 октября 2015 г., Москва].
53. Налетов, А. В. Состояние кишечной микрофлоры у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *Helicobacter pylori* / А. В. Налетов // Актуальные проблемы диагностики инфекционных заболеваний (микробиология, биотехнология, эпидемиология, паразитология) : сб. работ Межрегиональной науч.-практ. конф. / под общ. ред. Г. Г. Харсеевой ; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. – Ростов н/Д : изд-во РостГМУ. – 2015. – С. 107–110.
54. Nalyotov, A. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome in children with duodenal ulcer disease and functional dyspepsia associated with *Helicobacter pylori* / A.

Nalyotov, D. Masyuta // VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation : abstracts. – Riga, 2015. – P. 75.

55. Налетов, А. В. Качество жизни детей Донбасского региона, страдающих хронической гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов, Н. П. Кучеренко, И. Е. Фролова // Актуальные вопросы терапии : сб. материалов ежегодной науч.-практ. конф., 25 марта 2016, Донецк. – Донецк, 2016. – С. 109–115.

56. Налетов, А. В. Эффективность использования галотерапии в коррекции ферментообразующей функции желудка у детей с хронической гастродуоденальной патологией / А. В. Налетов, Н. И. Мацынина // Проблемные вопросы педагогики и медицины : сб. науч. тр. памяти профессора Е. М. Витебского (юбилейный X вып.). – Донецк : Норд-Пресс, 2016. – С. 267–270.

57. Налетов А.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста при негастроэнтерологической патологии среди пациентов Донбасского региона / А.В. Налетов, Н.П. Гуз // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2016. – № 1–2. – М. 22. [Санкт-Петербург – Гастро – 2016 : материалы 18-го Международного медицинского Славяно-Балтийского научного форума, 16-18 мая 2016 года, г. Санкт-Петербург].

58. Налетов А.В. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста среди детей старшего школьного возраста с хронической гастродуоденальной патологией, проживающих на территории Донбасского региона / А.В. Налетов, Н.П. Гуз // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. XXVI, № 5 (прил. № 48). – С. 24. [Материалы 22 Объединенной Российской Гастроэнтерологической Недели, 3-5 октября 2016 г., Москва].

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ЛВР – липополисахарид-связывающий белок

НР – *Helicobacter pylori*

НР (+) – *Helicobacter pylori* позитивный

НР (–) – *Helicobacter pylori* негативный

ВНС – вегетативная нервная система

ВОД – вегетативное обеспечение деятельности

ВР – вегетативная реактивность

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИВТ – исходный вегетативный тонус

ЛПС – липополисахариды

КЖ – качество жизни

Кл – кларитромицин

КСВ – коллоидный субцитрат висмута

МСМ – молекулы средней массы

ОШ – отношение шансов

ПГ – пепсиноген

Риф - рифаксимин

СИБР – синдром избыточного бактериального роста

СО – слизистая оболочка

СЭИ – синдром эндогенной интоксикации

УПФ – условно-патогенная флора

ХГДП – хроническая гастродуоденальная патология

ХПГД – хронический поверхностный гастродуоденит

ЭБ – эрозивный бульбит

ЯБ – язвенная болезнь