

На правах рукописи

Нижевич Александр Альбертович

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ HELICOBACTER PYLORI-АССОЦИИРОВАННЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

14.01.08 – педиатрия

14.01.28 – гастроэнтерология

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва - 2010

Работа выполнена на кафедре госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии ГОУ ВПО "Башкирский государственный медицинский университет Росздрава"

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Ахмадеева Эльза Набиахметовна

Щербаков Петр Леонидович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор
доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

Бельмер Сергей Викторович

Урсова Наталья Игоревна

Ведущая организация:

ФГУ Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Росмедтехнологий

Защита состоится « ____ » _____ 2010 г. в _____ час. на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФППО ГОУ ВПО ММА имени И.М. Сеченова по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава (117998, Москва, Нахимовский проспект, д. 49)

Автореферат разослан " ____ " _____ 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Эрдес Светлана Ильинична

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Заболевания органов пищеварения представляют собой в настоящее время одну из ведущих проблем клинической педиатрии. Это обусловлено их широкой распространенностью, которая возросла в последние годы с 8000 до 12000 на 100000 детей [Баранов А.А., Щербаков П.Л., 2002]. В Республике Башкортостан данные показатели составили соответственно 191,9 и 428,0 промилле, что существенно превышает таковые в других регионах России [Ахметова Р.А., 1994; Волков А.И., 1997].

Актуальность данной проблемы связана со склонностью гастродуоденальной патологии к хроническому рецидивирующему течению, способствующему впоследствии инвалидизации как детского, так и взрослого населения [Волков А.И., 1997; Баранов А.А., 2002].

Наиболее распространенной формой заболеваний органов пищеварения являются хронические гастродуоденальные заболевания, составляющие 50% от числа детей с гастроэнтерологической патологией и в 7% случаев трансформирующиеся в язвенную болезнь [А.А. Баранов, 2002; Л.Н. Цветкова и соавт., 2009]. Ведущим этиопатогенетическим фактором формирования гастродуоденальной патологии является инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) [А.А. Баранов, 2002; П.Л. Щербаков, 2003].

В настоящее время установлено, что ведущая роль в формировании тяжести инфекционного процесса, ассоциированного с *H.pylori*, и его клинический исход (язвенная болезнь, рак желудка) тесно связаны, с одной стороны, с генетической предрасположенностью макроорганизма, а с другой – с факторами патогенности самих бактерий [Campbell S. et al., 1997; Goh K.L., 1997; Azuma T. et al., 1995; Quintero E. et al., 2005; Oderda G. et al., 1993; Blaser M.J. et al., 1995; А.А. Корсунский, 2000]. Исследователями обсуждается роль HLA-фенотипа, фенотипа групп крови и других генетических маркеров в патогенезе *H. pylori*-ассоциированного инфекционного процесса [Циммерман Я.С., 1993; Azuma T. et al., 1995; Yoshitake S. et al., 1999].

Отечественные и зарубежные исследования указывают на низкую эффективность предлагаемых стандартных схем лечения *H.pylori* инфекции у детей [Л.Н. Цветкова и соавт., 2008; R. Khurana et al., 2005]. Эта тенденция связана с тем, что современные рекомендации стандартизированы без учета антибиотикорезистентности штаммов *H. pylori* к антибактериальным препаратам [Р.А.

Абдулхаков, 2006]. В связи с этим последнее Европейское соглашение (Маастрихт III) придает огромное значение модифицированию схем антихеликобактерного лечения в зависимости от антибиотикочувствительности штаммов *H. pylori* [P. Malfertheiner et al., 2007]. Многие вопросы, связанные с современными подходами к эрадикации *H. pylori*, остаются открытыми [Р.А. Абдулхаков, 2006]. Так, не определена связь между штаммами с различной вирулентностью и нозологическими формами *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний, отсутствуют данные о резистентности *H. pylori* к антибиотикам в различных регионах РФ, не изучена связь факторов вирулентности *H. pylori* (*BabA* – адгезин связывающего антигена группы крови, *CapA* – цитотоксин-ассоциированного гена, *IceA* – гена индуцируемого контактом с эпителием, *VacA* – вакуолизирующего цитотоксина А) с эффективностью эрадикационной терапии, мало известно о безопасности применяемых схем лечения у детей. Решение этих вопросов позволило бы прогнозировать результаты лечения *H. pylori* инфекции и сформулировала бы основу для усовершенствования рекомендаций по лечению *H. pylori* - ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей.

Все вышесказанное диктует необходимость проведения исследования особенностей клинического течения и лечения *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний в зависимости от факторов патогенности *H. pylori* и генетических факторов.

Цель исследования: совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях у детей с учетом генетических особенностей *H. pylori* и оценка их эффективности.

Задачи исследования:

1. Установить особенности течения *H. pylori* – ассоциированной гастродуоденальной патологии в зависимости от генетических факторов.
2. Определить значение генетических факторов в развитии язвенной болезни при *H. pylori* инфекции у детей.
3. Провести сравнительную оценку диагностической ценности современных методов выявления *H. pylori* инфекции при гастродуоденальной патологии у детей.

4. Установить особенности гуморального анти- *H. pylori* иммунного ответа при различных формах гастродуоденальной патологии у детей.

5. Разработать новые малоинвазивные методы диагностики *H. pylori* инфекции у детей.

6. Оценить эффективность и безопасность различных схем терапии *H. pylori* инфекции, ассоциированной с гастродуоденальной патологией, у детей, их зависимость от генетических особенностей микроорганизма.

7. Разработать алгоритм диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей.

Научная новизна

Определены особенности течения гастродуоденальных заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, у детей, характеризующихся гиперсекрецией кислоты желудочного содержимого, преобладанием высокой и умеренной степени обсемененности *H. pylori*, тяжестью и высокой активностью воспалительного процесса при язвенной болезни. Установлено, что распространенность CagA-положительных штаммов *H. pylori* составляет 74,3% при язвенной болезни и 32,8% при хроническом гастрите/гастродуодените. Показано влияние VacAm2 аллельного варианта гена вакуолизирующего цитотоксина *H. pylori* в качестве фактора риска развития язвенной болезни у детей. Установлена зависимость течения гастродуоденальной патологии от наличия Cag A- антигена и иммунного ответа к данному антигену.

Показаны высокая чувствительность и специфичность определения индекса инверсии мочевины и уреазной активности желудочного содержимого для обнаружения *H. pylori*.

Показано значение HLA антигенов (A09, A10, A19, A28, B05, B14, DRB1*03 и DQB1*05) в качестве факторов риска инфицирования *H. pylori*. Установлена позитивная ассоциация язвенной болезни у детей с HLA антигенами A09, A19, B14, а также B15, B17 и DRB1*17.

Определена распространенность мутаций rdxA и 23S рРНК генов, кодирующих устойчивость *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину, которая составила 46,7% и 18,47% соответственно у детей с *H. pylori* инфекцией.

Установлена ассоциация факторов вирулентности *H. pylori* (CagA, BabA2, IceA2 гены) с высокой эффективностью эрадикационной терапии и отсутствием

мутаций *gdxA* и *23Sp* РНК генов, кодирующих устойчивость *H. pylori* к антибактериальным препаратам. Показано, что уровень висмута в крови пациентов при использовании коллоидного субцитрата висмута не превышает предельно допустимой концентрации, что свидетельствует о его безопасности.

Теоретическая и практическая значимость.

Генетические маркеры предрасположенности к формированию язвенной болезни позволяют формировать группы риска среди детей, инфицированных *H. pylori*.

Для обнаружения *H. pylori* у детей разработан малоинвазивный метод диагностики (индекс инверсии мочевины), характеризующийся высокой чувствительностью и специфичностью. Предложены диагностические критерии инфицирования *H. pylori* детей с гастродуоденальными заболеваниями по уреазной активности желудочного содержимого. Разработан лечебно-диагностический алгоритм при *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях у детей с учетом генетических особенностей *H. pylori* на этапах первичной медико-санитарной и специализированной помощи.

Учитывая полученные данные о высокой распространенности среди детей с *H. pylori* - ассоциированной гастродуоденальной патологией, мутаций генов, ответственных за антибиотико-резистентность *H. pylori*, нами разработаны оригинальные и эффективные схемы лечения *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей с использованием доксициклина и рифаксимины.

Положения, выносимые на защиту:

1. Течение *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии зависит от генотипа штамма *H. pylori*, HLA-фенотипа и фенотипа групп крови пациентов.

2. Выраженность гуморального анти- *H. pylori* иммунного ответа ассоциирована с наличием и размерами язвенного дефекта слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки.

3. Эффективность эрадикационной терапии *H. pylori* инфекции связана с присутствием мутаций генов, определяющих антибиотикорезистентность, с наличием ряда факторов вирулентности, а также с комплаентностью пациентов.

4. Наиболее эффективным и безопасным методом лечения *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей является квадротерапевтическая схема, включающая коллоидный субцитрат висмута, рифаксимин, амоксициллин и рабепразол.

5. Разработан лечебно-диагностический алгоритм с использованием оригинальных схем терапии I линии.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность Республиканской детской клинической больницы г. Уфы, ГКБ №15 и ГКБ №17, детских поликлиник № 1, 2, 4, 5 г. Уфы. Материалы диссертации используются в лекционных курсах для студентов кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии, кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии и слушателей ИПО Башкирского государственного медицинского университета.

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на III International Congress of Pathophysiology (Lahti, Finland, 1998); 9th European Congress of Clinical Microbiology and infectious diseases (Berlin, Germany, 1999); II, III, IV, V, VI Международных симпозиумах "Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*" (Москва, 1999; 2000; Санкт-Петербург, 2001; Новосибирск, 2002; Екатеринбург, 2003); VIII сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori* (Уфа, 1999); VII конференции "Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей" (Москва, 2000); Всероссийской конференции "Этно-экологические особенности ассоциации инфекционных факторов и патологии органов пищеварения у взрослого и детского населения (Красноярск, 2001); XIVth International Workshop on gastrointestinal pathology and *Helicobacter pylori* (Strasbourg, France, 2001); VII, X Конгрессах педиатров России (Москва, 2002; 2005); X, XI, XII, XIII, XIV, XV, XVI Конгрессах детских гастроэнтерологов России и стран СНГ (Москва, 2003; 2004; 2005; 2006; 2007; 2008; 2009); XVI, XVIII, XIX, XXI, XXII International Workshop on gastrointestinal pathology and *Helicobacter* (Stockholm, Sweden, 2003; Copenhagen, Denmark, 2005; Wroclaw, Poland, 2006; Riga, 2008; Porto, Portugal, 2009); научно-практической конференции педиатров России "Фармакотерапия в педиатрии"

(Москва, 2004); Республиканской конференции с международным участием "Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с инфекцией *Helicobacter pylori*" (Омск, 2004); научно-практической конференции по гастроэнтерологии, посвященной 190-летию КГМУ "Детская гастроэнтерология – 2004" (Казань, 2004); II, III Региональной научно-практической конференции Приволжского федерального округа "Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе" (Казань, 2005; 2006); 7, 10 Международном Славяно-Балтийском научном форуме "Санкт-Петербург – Гастро 2005", "Санкт-Петербург – Гастро 2008" (Санкт-Петербург, 2005; 2008); 13th, 14th United European Gastroenterology Week (Copenhagen, Denmark, 2005; Berlin, Germany, 2006); Всероссийской научно-практической конференции "Современные аспекты оказания стационарной медицинской помощи детям, новые технологии специализированной медицинской помощи. Роль стационарных детских учреждений в выполнении федеральных программ" (Уфа, 2007); 14th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and related organisms (Rotterdam, The Netherlands, 2007); 7 Российском конгрессе "Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (Москва, 2008); Всероссийской конференции с международным участием "Главный комплекс гистосовместимости – к 50-летию открытия" (Санкт-Петербург, 2009).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 79 работ, из них 26 в международной печати, методические рекомендации, пособие для врачей.

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 263 страницах и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, который содержит 531 наименование (168 отечественных и 365 иностранных). Диссертация иллюстрирована 56 таблицами и 10 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных и методы исследования

Нами проведены клинические наблюдения и специальные исследования у 334 детей в возрасте от 5 до 17 лет, подвергнутых эндоскопическому обследованию в гастроэнтерологическом и поликлиническом отделениях Республикан-

ской детской клинической больницы (г. Уфа, главный врач – кандидат медицинских наук Р.З. Ахметшин). Все больные были обследованы за период с 1998 по 2008 годы.

Диагноз *H. pylori* инфекции был верифицирован у 309 детей в соответствии с критериями, рекомендованными ESPGHAN [B. Drumm et al., 2000] и NASPGHAN [B. Gold et al., 2000]. Согласно этим рекомендациям эндоскопия со взятием биоптата слизистой оболочки является предпочтительным методом диагностики. Гистологический метод с окраской по Giemsa был использован нами в качестве "золотого стандарта" [Л.В. Кудрявцева и соавт., 2005]. Контрольную группу составили дети с неспецифическим (идиопатическим) хроническим гастритом (ХГ), не ассоциированным с *H. pylori* [B.V. Dahms et al., 1993], выявленным у 25 обследованных детей.

В работе использованы современная классификация ХГ, принятая в 1996 г. и получившая название "Классификация и градация гастрита. Модифицированная Сиднейская система" [Л.И. Аруин и соавт., 1998], и модифицированная классификация язвенной болезни у детей, разработанная А.В. Мазуриным и соавт. [А.И. Волков и соавт., 2002].

Всем детям проведено инструментальное комплексное обследование, включающее фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС), проведенную эндоскопами "Olympus XP20", "Olympus XP E", "Olympus PQ 20" (Япония) с забором базальных порций желудочного содержимого (для биохимического исследования) и биопсийного материала из слизистой оболочки желудка (СОЖ), взятого прицельно (4 фрагмента) из антропилорического отдела и тела желудка из мест с максимально выраженной гиперемией и отеком. Один биопсийный фрагмент был использован для быстрого биохимического уреазного теста, 1- для выделения культуры *H. pylori*, 2 оставшихся - для гистологического исследования с окраской гематоксилином и эозином (для оценки тяжести ХГ) и по Giemsa (для выявления инфекции *H. pylori*).

Кислотообразующая функция желудка была оценена у 98 детей с помощью топографической трансэндоскопической рН-метрии с использованием фиброгастроскопов "Olympus XP20", "Olympus XP E", "Olympus PQ 20" (с диаметром канала от 1.8 до 2.0 мм), ацидогастрометра "АГМ – 01" и эндоскопического рН-метрического зонда "ГА1-Д1" (НПО "Исток", Фрязино).

Характеристика состояния СОЖ проводилась путем микроскопического исследования депарафинированных срезов, полученных из биопсийного материала. Фиксация и приготовление парафинированного материала проводились по стандартной методике [А.С. Логинов и соавт., 1993; Л.И. Аруин и соавт., 1993]. Для фиксации использовался 10% раствор формалина, забуференный по Лилли. Окраска препаратов проводилась по стандартному методу с использованием гематоксилина и эозина. Степень выраженности инфильтрации лимфоцитами и плазмócитами определяли согласно критериям “Модифицированной Сиднейской системы”, выделяя легкое хроническое воспаление (mild) – 1-я степень тяжести, умеренно выраженное (moderate) – 2-я степень тяжести и выраженное (marked) – 3-я степень тяжести. Параллельно осуществлялось выявление признаков активного гастрита, ассоциированного с нейтрофильной инфильтрацией СОЖ, и атрофических изменений СОЖ, оцениваемых теми же полуколичественными визуально-аналоговыми критериями. Оценку проводили при увеличении $\times 150$ и $\times 400$ с масляной иммерсией [В.В. Dahms et al., 1993].

Оценка срезов с целью выявления *H. pylori* проводилась после окраски по Романовскому-Гимзе по стандартной методике [А.С. Логинов и соавт., 1993; О.К. Хмельницкий, В.Л. Белянин, 1996].

У 135 пациентов до начала эрадикационной терапии проведен посев биопсийных образцов с использованием неселективной (агар "Columbia" с 5% эритроцитов барана) и селективной питательных сред (агар "Columbia" с 5% эритроцитов барана, содержащий полимиксин В - 2500 МЕ/л, ванкомицин - 10 мг/л, триметоприм - 5 мг/л, амфотерицин В - 10 мг/л).

Всем пациентам (за исключением 4 с выделением *mixt*-культур) было проведено генотипирование с определением *CagA*, *BabA2*, аллельных вариантов *IceA* гена и *VacA* гена, проведен анализ генов *rdxA* и 23S рРНК на наличие мутаций, определяющих антибиотикоустойчивость. Для генотипирования использованы наборы реагентов "Хеликопол СА", "Хеликопол VA", "Хеликопол ВА", "Хеликопол IA" НПФ "Литех" (г. Москва). У 2 пациентов не определялись продукты амплификации *IceA* гена, в связи с чем они были исключены из изучаемой выборки как и пациенты с выделением *mixt*-культур *H. pylori*.

Для амплификации гена *rdxA* были использованы праймеры, описанные Debets-Ossenkopp et al. [1999]. Амплификацию проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на амплификаторе "Терцик"

производства компании "ДНК-технология" (г. Москва). Амплификация гена субъединицы рибосомальной РНК (23SpРНК) *H. pylori* осуществлена методом гнездовой полимеразной цепной реакции (гнездовой ПЦР).

Кроме этого были изучены следующие лабораторные показатели: содержание аммиака и мочевины в сыворотке крови и желудочном содержимом. Суммарные анти- *CagA H. pylori* иммуноглобулины в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием диагностических тест-систем "ХеликоБест – антитела" (ЗАО "Вектор–бест", г. Новосибирск). Иммуногенетическое исследование лейкоцитов периферической крови (HLA-типирование) проводили при помощи стандартного двухступенчатого микролимфоцитотоксического теста по Terasaki с использованием титрующих сывороточных панелей для 38 HLA антигенов I класса. Генотипирование специфичности HLA DRB1 и HLA DQ B1, антигенов II класса, осуществляли методом SSP-РСК. Исследование проводилось в лаборатории отделения трансплантологии Республиканской детской клинической больницы г. Уфы (З.М. Еlicheva, И.З. Усманова).

Наряду с этим у 25 пациентов, получавших коллоидный субцитрат висмута (КСВ), производился дополнительный забор крови (1 мл) для определения в крови уровня висмута методом атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС) до начала лечения и на следующий день после последнего приема таблетки КСВ.

У 225 больных проводилось определение группы крови по системе АВО, а 231 больному – Rh-принадлежность по общепринятой методике.

Стандартное лечение *H. pylori* инфекции проведено 172 больным в исследуемой группе. Режим лечения соответствовал "Рекомендациям по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у детей при хронических воспалительных заболеваниях верхних отделов пищеварительного тракта", принятым на IX съезде педиатров России "Детское здравоохранение России: стратегия развития" 19-22 февраля 2001 г. в г. Москве.

Трехкомпонентную терапию, включающую КСВ ("Де-Нол"), нифуратель ("Макмирор"), амоксициллин, получили 63 ребенка; трехкомпонентную терапию, включающую КСВ, фуразолидон, амоксициллин, получили 35 детей; трехкомпонентную терапию, включающую омепразол, фуразолидон, амоксициллин, получил 31 ребенок; трехкомпонентную терапию, включающую омепразол, метронидазол, амоксициллин, получили 43 ребенка. Наряду с этим были

применены 3 оригинальные пилотные схемы (с разрешения этического комитета Республиканской детской клинической больницы г. Уфы). Трехкомпонентную терапию, включающую КСВ, рифаксимин ("α-нормикс") и фуразолидон, получили 36 детей; четырехкомпонентную терапию, включающую омепразол, КСВ, фуразолидон и доксициклин ("Юнидокс-солютаб"), получили 46 детей; четырехкомпонентную схему, включающую рабепразол ("Париег"), КСВ, рифаксимин и амоксициллин, получил 41 ребенок. Эффективность эрадикации *H. pylori* оценивалась с помощью неинвазивного дыхательного "Хелик-теста" (АМА, Санкт-Петербург).

Всего антибактериальное лечение получили 305 детей. Родители 4 пациентов с хроническим гастродуоденитом (ХГД) отказались от проведения антибактериальной терапии и получали курс лечения с применением антацидных и прокинетических препаратов. Пять пациентов прервали антибактериальное лечение в связи с плохой его переносимостью и развитием побочных эффектов (аллергические реакции, слабость, головная боль, снижение аппетита, тошнота и рвота).

Двадцати пяти больным, получавшим курс лечения с использованием базисного препарата КСВ "Де-Нол" ("Astellas Pharma", Нидерланды), было проведено измерение уровня висмута в сыворотке крови методом атомно-эмиссионной спектрометрии (АЭС).

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы "Statistica 6.0". Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова-Смирнова. Если показатель имел нормальное распределение, то применялись методы параметрической статистики (средняя арифметическая и ее стандартная ошибка - критерий Стьюдента, коэффициент линейной корреляции Пирсона). Для показателей, не имеющих нормального распределения, вычислялась медиана. При изучении фактора риска рассматривалось отношение шансов и его 95% доверительный интервал. Показатель считался фактором риска, если отношение шансов и его 95% доверительный интервал превышали 1,0. Достоверность различий количественных показателей оценивалась по критерию Манна-Уитни, а относительных показателей по χ^2 -критерию Пирсона. Корреляционный анализ включал определение коэффициента ранговой корреляции Спирмена. При изучении диагностической ценности различных методов

исследования вычислялись чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата [Р. Флетчер, 1998].

Результаты исследования и обсуждение

В соответствии с эндоскопической картиной больные дети с *H. pylori* инфекцией были разделены на 2 группы. Группа детей с ХГД/ХГ, ассоциированными с *H. pylori*, была представлена 141 ребенком (I группа). В группу детей с *H. pylori*-ассоциированной язвенной болезнью (ЯБ) вошло 168 человек (II группа). Соотношение мальчики/девочки в I группе было 66/75 (47%/53%), во II группе – 111/57 (66%/34%). Средний возраст детей в I группе составил $12,38 \pm 3,23$ года, во II группе – $12,15 \pm 3,23$ года. Различие между группами по возрасту было статистически недостоверно (t-тест, $p=0,528$). Сельские жители составили в I группе 53% (75 детей), во II группе – 69.6% (117 детей). Наследственный фактор (наличие ЯБ у ближайших родственников) зафиксирован у 78 детей в I (55%) и у 105 - во II группе (62,5%).

Для детей II группы, страдающих ЯБ, были характерны боли режущего характера, возникающие в эпигастральной области чаще ночью или натощак, а также были постпрандиального характера ("мойнигамовский" ритм боли). Боли у больных ЯБ чаще сопровождалась изжогой и горечью во рту. В I группе детей, напротив, чаще регистрировались боли неопределенного характера, локализованные в области пупка, и, как ни странно, в этой группе чаще отмечалась жалоба на кислый привкус во рту (обычно сочетающаяся с изжогой, которая чаще встречалась в I группе детей). Различия по этим параметрам с I группой детей, страдающих ХГД/ХГ без язвы, были статистически достоверны (χ^2 – тест). Для оценки тяжести симптомокомплекса была использована шкала, предложенная S. Gormally et al. [1995], по которой один симптом оценивался одним баллом по 5-балльной шкале (боль, тошнота, рвота, изжога, раннее насыщение). Выраженность симптомов у пациентов с ЯБ ($2,81 \pm 0,37$) достоверно не отличалась от пациентов с *H. pylori*-ассоциированными ХГД/ХГ без язвы ($2,31 \pm 0,13$, $p > 0,05$).

В группе детей без ЯБ чаще отмечалась эндоскопическая картина гастродуоденита преимущественно с эрозивными изменениями по "неполному" типу. Среди детей с ЯБ чаще отмечалась локализация язвенного дефекта в двенадцати-

типерстной кишке (соотношение язвенная болезнь желудка (ЯБЖ) : язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (ЯБДК) равно 1:5.22). Чаще регистрировались одиночные язвенные дефекты размером более 5 мм, расположенные в луковице двенадцатиперстной кишки. Дуоденогастральный рефлюкс у больных исследуемой группы не был интенсивным.

Шкала тяжести морфологических проявлений ХГ коррелировала со шкалой выраженности симптомов у пациентов с *H. pylori* инфекцией ($r=0,24$, $p<0,05$). Однако у пациентов с ЯБ мы не выявили корреляции между шкалой выраженности симптомокомплекса и шкалой морфологической тяжести ХГ ($r=0,193$, $p>0,05$) в отличие от пациентов с ХГД/ХГ без язвы, у которых такая связь была отмечена ($r=0,268$, $p<0,05$). Продолжительность жалоб не коррелировала у пациентов с *H. pylori* инфекцией ни со шкалой выраженности симптомокомплекса ($r=0,189$, $p>0,05$), ни с морфологической шкалой тяжести ХГ ($r=-0,017$, $p>0,05$). Мы не отметили связи между продолжительностью жалоб и выраженностью симптомокомплекса как у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными ХГД/ХГ без язвы ($r=0,188$, $p>0,05$), так и у пациентов с ЯБ ($r=0,173$, $p>0,05$). Не было отмечено корреляционного параллелизма между шкалой морфологической тяжести ХГ и продолжительностью жалоб как у пациентов с *H. pylori*-ассоциированными ХГД/ХГ без язвы ($r=-0,0031$, $p>0,05$), так и у пациентов с ЯБ ($r=0,08$, $p>0,05$).

При исследовании t-теста для межгруппового сравнения распределения фенотипов группы крови у детей с *H. pylori* инфекцией, клиническими вариантами *H. pylori* инфекции (ХГД/ХГ, ЯБ) с группой контроля удалось установить, что достоверных различий между пациентами с *H. pylori*-позитивным статусом и группой контроля ни по одной из групп крови обнаружено не было ($p>0,05$). В то же время среди детей с *H. pylori*-позитивными ХГД/ХГ группа крови В (III) встречалась реже, чем в контроле ($p<0,05$), а в группе больных с *H. pylori*-ассоциированной ЯБ 0 (I) группа крови встречалась чаще, чем в контрольной группе ($p<0,05$) (табл. 1). Сравнительный анализ показал наличие связи между ЯБ и 0 (I) группой крови ($p=0,013$) у больных. Все остальные группы крови не показали связи с эндоскопическим диагнозом ($p>0,05$). В остальном никаких межгрупповых различий в распространенности АВ0 фенотипа группы крови обнаружено не было ($p>0,05$).

Таблица 1

Распределение фенотипов групп крови системы АВ0 у детей
с *H. pylori* инфекцией

Группы крови	H. pylori инфекция						Практически здоровые дети (n=1057)	
	Хронический гастродуоденит (n=93)		Язвенная болезнь (n=132)		Всего (n=225)		абс. число	%
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%		
0 (I)	33	35,5	60	45,5	93	41,3	341	22,26
A (II)	36	38,7	33	25	69	30,6	303	28,67
B (III)	18	19,3	27	20,4	45	20	317	29,9
AB (IV)	6	6,5	12	9,09	18	8	96	9,08

Изучение роли резус-фактора среди пациентов с *H. pylori* инфекцией и ее различными клиническими формами не выявило каких-либо межгрупповых различий ($p > 0,05$), также не было выявлено связи при межгрупповом сравнении и в тесте отношения шансов. Это доказывает, что резус-фактор не является фактором риска развития ЯБ у детей с *H. pylori* инфекцией.

Нами проведено исследование HLA антигенов I класса (локусов A и B) у 120 детей с *H. pylori* инфекцией, из них 56 детей с ЯБ (включая ЯБЖ) и 64 ребенка с ХГД/ХГ без язвы. Наряду с исследованием HLA антигенов I класса нами было проведено исследование HLA антигенов II класса (локусы HLA DRB1 и HLA DQB1) у 162 детей с *H. pylori* инфекцией, из них 76 детей с ЯБ (включая ЯБЖ) и 86 детей с ХГД/ХГ без язвы. Группой контроля служили 96 детей без *H. pylori* инфекции, что доказывалось негативными результатами дыхательного "Хелик-теста" и/или гистологическим исследованием.

Ассоциации HLA антигенов с *H. pylori* инфекцией были оценены нами с помощью теста отношения шансов для выявления факторов риска инфицирования *H. pylori* и формирования клинических исходов инфекции. Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

Ассоциированность HLA антигенов I и II классов с инфицированием *H. pylori*

Антиген	Отношение шансов	95% доверительный интервал
A09	10,122	2,345-43,678
A10	20,233	1,184-345,789
A19	50,415	3,049-833,447
A28	22,103	1,299-375,982
B05	8,967	1,146-70,134
B14	8,113	1,028-63,995
DQB1*03	3,515	1,308-9,445
DQB1*05	1,632	1,025-2,599

Таким образом, наиболее значимыми факторами риска инфицирования *H. pylori* в изучаемой нами группе детей являются HLA антигены A09, A10, A19, A28. Это свидетельствует о том, что данные гены являются генами-кандидатами, предрасполагающими к инфицированию *H. pylori*.

Данные о связи HLA антигенов с предрасположенностью к развитию ЯБ в группе детей, инфицированных *H. pylori*, представлены в табл. 3.

Таблица 3

Ассоциированность HLA антигенов с предрасположенностью к развитию ЯБ среди детей, инфицированных *H. pylori*

Антиген	Отношение шансов	95% доверительный интервал
B35	0,284	0,118-0,669
DRB1*08	0,220	0,033-1,099
DRB1*09	7,246	0,853-164,300
DRB1*15	0,486	0,242-0,968
DQB1*02	2,139	1,155-3,971

Очевидно, что специфичность HLA гена DQB1*02 является фактором риска развития ЯБ у детей с *H. pylori* инфекцией, а антиген B35 является протективным.

Данные о связи HLA антигенов с предрасположенностью к развитию ЯБЖ/ЯБДК представлены в табл. 4.

Ассоциированность HLA антигенов I и II классов с предрасположенностью к формированию язвенной болезни.

Антиген	Отношение шансов	95% доверительный интервал
A09	10,813	2,155-73,223
A10	15,812	0,882-283,353
A19	28,96	1,672-501,407
A28	13,46	0,742-244,480
B14	10,531	1,234-239,230
B15	10,531	1,234-239,230
B17	13,46	0,742-244,480
DRB1*17	3,858	1,556-9,849

Основываясь на представленных в табл. 4 данных, можно сделать вывод о том, что в качестве факторов риска формирования ЯБ у детей с *H. pylori* инфекцией в сравнении с группой неинфицированных детей выступают антигены I класса A09, A19, B14, B15 и специфичность HLA DRB1*17.

Учитывая простоту, доступность и потенциальную важность быстрых иммунохроматографических серологических тестов для практического здравоохранения, нами было предпринято исследование диагностической ценности распространенного и популярного теста "Assure® *H. pylori* rapid test" (производство "Genelabs Diagnostics S.A., Женева, Швейцария) у 25 пациентов из числа исследуемых детей. В качестве "золотого стандарта" была использована гистобактериоскопия СОЖ с окраской по Giemsa. У пациентов осуществлялся забор 2,5 µl цельной крови из пальца, кровь вносилась в специальное "окно" в планшете и через 15 минут читался результат. По данным бактериоскопии в исследуемой группе было 18 *H. pylori*-положительных пациентов и 7 *H. pylori*-негативных пациентов. Образец крови дал положительный результат у 13 пациентов с доказанной *H. pylori* инфекцией (5 ложнонегативных результатов) и негативный результат у 6 *H. pylori*-негативных пациентов (1 ложноположительный результат). Чувствительность теста составила 72,2%, а специфичность – 85,8%. Прогностическая ценность положительного результата составила 92,85%, прогностическая ценность отрицательного результата – 54,5%, а диагностическая эффективность – 76%. Таким образом, "Assure® *H. pylori* rapid test" показал более низкую информативность в сравнении даже с уреазным тестом, чувствительность и специфичность которого согласно ранее проведенным нами исследованиям составили 86,9 и 100% соответственно [А.А. Nijevitch et al., 1999].

Учитывая недостаточную диагностическую ценность данного теста, нами проведено определение уреазной активности желудочного содержимого (УЖС) у детей с *H. pylori* инфекцией, основанное на расчете активности уреазы по уровню аммиака и мочевины в желудочном содержимом (ЖС) и характеризующееся 91% чувствительностью и 100% специфичностью у взрослых пациентов [А.О. Mokuolu et al., 1997]. Данный метод в педиатрической практике ранее не использовался.

Нами было обследовано 67 детей (19 мальчиков и 48 девочек; средний возраст $11,5 \pm 2,88$ года, границы – 8-15 лет). Из числа исследуемых *H. pylori* инфекция была подтверждена у 55 пациентов, у остальных был обнаружен неспецифический (идиопатический) ХГ, не связанный с *H. pylori* инфекцией [В. Dahms et al., 1993]. Среднее значение УЖС у детей с *H. pylori* инфекцией составило $4,18 \pm 1,98$ (границы – 0,28-8,6), а в *H. pylori* - негативной группе – $0,107 \pm 0,069$ (границы 0,017-0,28) ($p < 0,001$). Между максимальным показателем УЖС у *H. pylori*-негативных пациентов и минимальным показателем у *H. pylori*-позитивных пациентов нами отмечен перекрест значений у одного пациента. Это позволяет оценить чувствительность теста 96,4%, а специфичность – 92,3% при использовании произвольного значения cut-off 0.3 (среднее значение УЖС у *H. pylori*-негативных пациентов ± 2 стандартных отклонения). Прогностическая ценность положительного результата составила 98,2%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 85,7%. Диагностическая эффективность метода составила 95,7%.

Учитывая, что определение субстрата и продукта гидролиза мочевины в ЖС как метода детекции *H. pylori* ограничено мы разработали индекс инверсии мочевины (ИИМ): $\frac{\text{МочевинаСкр}}{\text{АммиакЖС}}$ (патент РФ №2189592). Нами было обследовано 78 пациентов (23 мальчика и 55 девочек в возрасте от 5 до 17 лет). Среднее значение ИИМ в группе детей с *H. pylori* инфекцией составило $5,12 \pm 0,389$ (разброс значений 0,23 – 10,64), а у *H. pylori*-негативных детей – $85,602 \pm 17,454$ (разброс значений 28,94 – 334,16) ($p < 0,0001$). Между максимальными показателями ИИМ у детей с *H. pylori* инфекцией и минимальными показателями ИИМ у детей *H. pylori*-негативных детей перекрест значений отсутствует. Это позволяет оценить специфичность ИИМ в данной небольшой группе пациентов в 100%. Чувствительность теста была равна 95,0%. Прогностическая ценность положительного результата была равна 100%, а прогностическая ценность от-

рицательного результата – 87,5%. Диагностическая эффективность метода составила 96,2%.

Нами предпринято исследование с целью оценить возможность применения тест-системы "ХеликоБест – антитела" (ЗАО "Вектор-бест", Новосибирск) в диагностике *H. pylori* инфекции у детей с гастроудоденальными заболеваниями. В нем участвовали 136 детей с *H. pylori* инфекцией в возрасте от 5 до 17 лет, из них 62 пациента с ЯБ (52 ребенка с ЯБДК, 10 детей с ЯБЖ) и 74 ребенка с ХГД/ХГ. Дети с ЯБЖ и ЯБДК были объединены в одну группу.

Положительные результаты теста (от сомнительных до резко положительных) были получены у 70 (51,4%) детей, из них у 28 (37,8%) детей с ХГД/ХГ, от общего числа детей с ХГД/ХГ и у 42 (67,7%) детей от общего числа больных ЯБ с ЯБ (ЯБДК/ЯБЖ). Таким образом, присутствие антител к СаgА-антигену было чаще ассоциировано с ЯБ, нежели с ХГД/ХГ ($p < 0,0001$, тест Фишера). У 6 пациентов результаты теста были расценены как сомнительные (0,197 – 0,219), у 2 – как слабopоложительные (0,321 – 0,434), у оставшихся – как резкоположительные (0,997 – 3,97). Таким образом, чувствительность теста составила 98%, специфичность – 96,4%. Прогностическая ценность положительного результата составила 96,1%, прогностическая ценность отрицательного результата – 98,1%, диагностическая эффективность – 97,1%.

Титр антител к СаgА-антигену у пациентов с *H. pylori* инфекцией коррелировал с возрастом пациента ($r=0,374$, $p < 0,05$), шкалой морфологически определяемой тяжести гастрита ($r=0,629$, $p < 0,001$), степенью обсемененности СОЖ бактериальными телами *H. pylori*, определяемой морфологически ($r=0,539$, $p < 0,001$). Не отмечено корреляции титра антител со шкалой выраженности симптомов ($r=0,07$, $p > 0,05$) и продолжительностью жалоб у пациентов с *H. pylori* инфекцией ($r=-0,06$, $p > 0,05$). У пациентов с ЯБ величина титра антител не коррелировала со шкалой выраженности симптомокомплекса ($r=0,017$, $p > 0,05$) и продолжительностью жалоб ($r=-0,121$, $p > 0,05$), но коррелировала со шкалой морфологической тяжести ХГ ($r=0,698$, $p < 0,001$). У пациентов с *H. pylori*-ассоциированными ХГД/ХГ титр антител к СаgА также не коррелировал со шкалой выраженности симптомокомплекса ($r=0,08$, $p > 0,05$) и продолжительностью жалоб ($r=0,009$, $p > 0,05$), но так же, как и у пациентов с ЯБ, коррелировал со шкалой морфологических проявлений тяжести ХГ ($r=0,573$, $p < 0,01$).

Исследование факторов патогенности проведено у 112 пациентов, из них 73 ребенка с ХГД/ХГ и 39 детей с ЯБ. CagA-антиген был идентифицирован у 53 (47,3%) пациентов в изучаемой популяции, из них у 24 детей с ХГД/ХГ и у 29 детей с ЯБ (табл. 5).

Таблица 5

Результаты генотипирования по генам CagA, IceA1 и IceA2, BabA2 и субтипам VacA-гена у пациентов с гастроуденальными заболеваниями

Генотип	Пациенты с ХГД/ХГ (n=73)	Пациенты с ЯБ (n=39)	х2-тест	Р	Отношение шансов	95% доверительный интервал	
Cag A	24 (32,9%)	29 (74,4%)	15,922	<0,001	0,169	0,07	0,403
VacA S1	33 (45,2%)	29 (74,4%)	7,602	0,002	0,285	0,111	0,72
VacA S2	40 (54,8%)	10 (25,6%)					
VacA m1	26 (35,6%)	6 (15,4%)	4,155	0,02	3,043	1,038	9,322
VacA m2	47 (64,4%)	33 (84,6%)					
Ice A1	58 (79,5%)	24 (61,5%)	3,296	0,034	2,417	0,941	6,238
Ice A2	15 (20,5%)	15 (38,5%)					
Bab A2	26 (35,6%)	29 (74,4%)	13,756	<0,001	0,191	0,073	0,489

Очевидно, что у пациентов с ЯБ чаще определяются генотипы CagA, VacA S1, VacA m2 и BabA2. Однако в качестве фактора риска развития ЯБ может рассматриваться только VacA m2-субтип, а VacA m1-субтип может рассматриваться в качестве гена – "протектора" развития ЯБ в изучаемой нами группе детей.

Присутствие CagA-гена в генотипе *H. pylori* не сопровождается увеличением плотности колонизации СОЖ хеликобактериями как при ЯБ, так и при ХГД/ХГ у детей в изучаемой группе. В то же время как при ЯБ, так и при ХГД/ХГ при инфицировании CagA-позитивным штаммом отмечаются более выраженные признаки хронического воспалительного ответа в СОЖ ($p < 0,001$) и усиление активности воспалительного процесса ($p = 0,005$). При сопоставлении

присутствия *CagA*-гена с другими морфологическими признаками воспалительного процесса в СОЖ в группах детей с ЯБ и ХГД/ХГ было установлено, что у пациентов с ЯБ имеются существенные различия в морфологической картине СОЖ (активность воспалительного процесса) в зависимости от выделения *CagA*-позитивного или *CagA*-негативного штамма ($p < 0,001$). В то же время у детей с ХГД/ХГ при обнаружении *CagA*-гена в СОЖ определяются более выраженные атрофические изменения ($p = 0,046$) и более частое присутствие эрозий СОЖ ($p = 0,02$).

Аллельные субтипы сигнального региона *VacA*-гена не связаны с плотностью колонизации СОЖ *H. pylori*, однако субтип *VacA S1* тесно коррелирует с тяжестью воспалительных изменений СОЖ в группе детей с ЯБ ($p = 0,009$). У больных как с ЯБ, так и с ХГД/ХГ отмечена тесная статистическая связь между присутствием аллеля *VacA S1* и активностью воспалительного процесса в СОЖ (соответственно $p = 0,005$ и $p = 0,001$). При сопоставлении присутствия субтипов *VacA S1* и *S2* в геноме *H. pylori* с присутствием других признаков воспалительного процесса в СОЖ (атрофия, кишечная метаплазия, присутствие лимфоидных фолликулов и эрозий) связи между генотипом и морфологической картиной СОЖ не найдено.

Связи между плотностью колонизации *H. pylori*, тяжестью воспалительного процесса в СОЖ и присутствием субтипов срединного региона *VacA*-гена выявить не удалось. В то же время в группе детей с ХГД/ХГ присутствие генотипа *VacA m1* было тесно ассоциировано с активностью воспалительного процесса в СОЖ ($p = 0,0017$). В группе детей с ЯБ такой связи не наблюдалось. Нами также не было отмечено связи между обнаружением в СОЖ признаков атрофии, кишечной метаплазии и лимфоидных фолликулов и присутствием субтипов срединного региона.

IceA1/IceA2 генотипы не связаны с тяжестью воспалительного процесса в СОЖ и его "активностью". Наряду с этим в группе изучаемых нами больных с *H. pylori*-ассоциированными ХГД/ХГ была обнаружена тесная связь между плотностью колонизации СОЖ хеликобактериями и генотипом *IceA1* ($p = 0,019$). Этого феномена в группе больных с ЯБ зарегистрировано не было. Также не было отмечено связи между присутствием в СОЖ атрофии, кишечной метаплазии, эрозии и лимфоидных фолликулов и присутствием *IceA1*- и *IceA2*-генов.

Нами не выявлено связи между наличием BabA2-гена и плотностью колонизации СОЖ *H. pylori*. В то же время у больных обеих групп (ЯБ и ХГД/ХГ) отмечена тесная взаимосвязь между присутствием BabA2-гена и тяжестью воспалительной мононуклеарной инфильтрации СОЖ (соответственно $p=0,045$ и $p=0,005$). В группе больных с ХГД/ХГ отмечена связь между детекцией BabA2 и активностью воспалительного процесса в СОЖ ($p<0,001$). Такой связи в группе детей с ЯБ не зарегистрировано. Также мы не смогли найти связи между присутствием в СОЖ эрозий, лимфоидных фолликулов, кишечной метаплазии и атрофии и присутствием BabA2-гена.

Наряду с генами, кодирующими продукцию факторов вирулентности, нами было проведено генотипирование 23S рРНК-гена, ответственного за устойчивость *H. pylori* к антибиотикам макролидного ряда (в первую очередь к кларитромицину), и генотипирование *rdxA*-гена, ответственного за устойчивость *H. pylori* к препаратам нитроимидазольного ряда (в первую очередь к метронидазолу и тинидазолу). Нами было исследовано 92 штамма на присутствие делетированного *rdxA*-гена и A2142G и A2143G мутаций 23S рРНК-гена. Присутствие так называемого "wild" типа *H. pylori* (без мутации 23S рРНК-гена) было обнаружено у 75 (81,5%) детей. Присутствие мутации A2143G было выявлено у 11 (11,9%) детей, а наличие мутации A2142G – у 6 (6,5%) детей. Таким образом, наличие мутаций генов 23SpРНК обнаружено у 17 (18,5%) детей. Наличие делетированного *rdxA*-гена обнаружено у 43 (46,7%) детей. Комбинация двух мутаций в генах (делеция *rdxA*-гена, мутация A2143G (6 штаммов) и/или мутация A2142G (3 штамма)), ассоциированных с полирезистентностью *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину, была отмечена у 9 (9,8%) штаммов.

Одной из задач данного исследования была оценка эффективности различных схем эрадикационной терапии, которая была проведена у 305 пациентов из числа обследуемых детей (98,7%). В исследовании были использованы 7 схем лечения, в том числе 2 стандартные схемы тройной терапии на основе КСВ, 2 стандартные схемы тройной терапии на основе ингибитора протонной помпы (ИПП) (омепразол) и 3 оригинальные пилотные схемы. Одна из них представляла собой тройную терапию на основе КСВ, а две схемы были квадротерапевтическими и наряду с КСВ включали ИПП (омепразол или рабепразол). В связи с высокой распространенностью у детей штаммов *H. pylori*, пер-

вично резистентных к метронидазолу и кларитромицину, в пилотных схемах тройной и квадротерапии вместе с КСВ были использованы фуразолидон и антибиотики рифаксимин и доксициклин, не включенные в протокол "Рекомендаций по диагностике и лечению инфекции *H. pylori* у детей при хронических заболеваниях ВОПТ" [П.Л. Щербаков и соавт., 2001]. С учетом возрастных ограничений в эти группы были включены пациенты в возрасте 12 лет и старше. Интерес к этим препаратам сегодня высок в Европейских странах, и они широко применяются для лечения взрослых пациентов с *H. pylori* инфекцией [G. Gammarota et al., 2004; R. Cianci et al., 2006].

Комплаенс оценивался как превосходный, если пациент выполнял более 90% рекомендаций по предписанному протоколу лечения, хороший, если более 80%, и плохой, если пациент выполнял менее 80% предписанных врачом рекомендаций [R. Malekzadeh et al., 2000]. Дизайн схем представлен в табл. 6.

Таблица 6

Эрадикационные схемы лечения, использованные в исследовании

Состав схемы	Число пациентов (n=305)	Продолжительность лечения, дни
1	2	3
Традиционные схемы, основанные на КСВ: КСВ (8мг/кг/день)+ нифуратель (15мг/кг 2 раза в день)+амоксициллин (50 мг/кг/день)	73	10
КСВ (8мг/кг/день)+фуразолидон(20 мг/кг/день)+амоксициллин (50 мг/кг/день)	35	10
Традиционные схемы, основанные на ИПП: омепразол (1 мг/кг/день)+ фуразолидон(20 мг/кг/день)+амоксициллин (50 мг/кг/день)	31	10
омепразол (1 мг/кг/день)+ метронидазол (40 мг/кг/день)+амоксициллин (50 мг/кг/день)	43	10

Продолжение табл. 6

1	2	3
Оригинальные пилотные схемы: коллоидный субцитрат висмута (8 мг/кг/день) + рифаксимин (800 мг/день) + фуразолидон (20 мг/кг/день)	36	10
рабепразол (1мг/кг/день) + коллоидный субцитрат висмута (8 мг/кг/день)+ рифаксимин 800 мг/день + амоксициллин (50 мг/кг/день)	41	КСВ и рабепразол назначались на 14 дней, остальные препараты – на 10 дней
омепразол (1 мг/кг/день) + коллоидный субцитрат висмута (8 мг/кг/день)+ доксициклин (200 мг/день)+ фуразолидон (20 мг/кг/день)	46	КСВ и омепразол назначались на 14 дней, остальные – на 10 дней

Традиционную эрадикационную тройную терапию на основе КСВ получили 108 детей (67 девочек и 41 мальчик), средний возраст $13,2 \pm 0,9$ года), образовавшие 2 группы: 1-я – 73 ребенка, получавшие КСВ/ нифуратель/ амоксициллин (ВНА) и 2-я – 35 детей, получавшие КСВ/ фуразолидон/ амоксициллин (ВФА). Обе группы не различались между собой по полу и возрасту.

Обе группы состояли из больных с ХГД/ХГ. Эрадикация *H. pylori* была достигнута в группе ВНА у 63 из 73 (86,3%) детей. Нарушителей протокола в данной группе детей не было зарегистрировано, комплаенс более 90% отмечен у всех пациентов данной группы. У всех детей (100%) отмечалось почернение стула, потемнение языка – у 41 (56,1%) ребенка и потемнение мочи – у 71 (97,2%) пациента, связанные с экскрецией висмута и нитрофурановых соединений через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и уринарный тракт. У 4 (5,4%) детей отмечались слабая тошнота, анорексия, утомляемость – у 1 (1,4%), слабо-выраженная аллергическая сыпь в области туловища и ягодиц – у 2 (2,7%) детей. Ни один пациент курса лечения не прервал. На контрольное обследование пришли все пациенты. Показатели all-patients-treated анализа (АРТ-тест) составили 86.3% (95% доверительный интервал (ДИ): 78.2 – 94.3). Аналогичными были показатели intention-to-treat анализа (ИТТ-тест) и per protocol анализа (РР-теста) (86.3%). В группе ВФА эрадикация была достигнута у 28 из 35 (80%) детей. Нарушителей протокола было 2 (у обоих комплаенс был расценен как плохой – выполнение менее 80% рекомендаций врача). У остальных детей (94.2%) комплаенс был расценен как хороший (>80%) и превосходный

(>90%). Побочные явления в данной группе регистрировались чаще. Наряду с почернением стула (100% детей), потемнением мочи (100% пациентов) и потемнением языка у 18 (51,4%) детей в ВФА-группе отмечались слабость и анорексия – у 8 (22,8%) детей, металлический привкус во рту – у 3 (8,6%), головная боль – у 4 (11,4%), тошнота – у 10 (28,5%), рвота – у 1 (2,85%) пациента и аллергическая сыпь – у 3 (8,57%) детей. Тошнота и рвота у 1 пациента были настолько сильными, что он прервал лечение и был исключен из дальнейшего исследования. Еще один пациент, принимавший лечение, не явился на контрольный осмотр и поэтому результаты эрадикации *H. pylori* у него не известны. Оба этих пациента продемонстрировали низкий комплаенс (>80%), вызванный плохой переносимостью лечения.

Таким образом, АРТ-тест продемонстрировал результат– 84,8% (95% ДИ: 72,3 – 97,2), РР-тест – 84,8% (95% ДИ: 72,3 – 97,2), ИТТ-тест – 80,0% (95% ДИ: 66,5 – 93,5). Следует отметить, что обе традиционные схемы тройной терапии на основе КСВ являются высокоэффективными в лечении *H. pylori* инфекции у детей (ИТТ ВНА 86,3% против ИТТ ВФА 80,0%), однако комбинация ВНА существенно отличается от ВФА более низкой частотой развития побочных эффектов. Низкая частота побочных эффектов обеспечивает высокий комплаенс схемы ВНА и высокие показатели эрадикации *H. pylori*, что позволяет рассматривать ее как терапию выбора при *H. pylori* инфекции в детском возрасте.

Таким образом, традиционные схемы, основанные на комбинации КСВ, нитрофурановых препаратов и амоксициллина, характеризуются достаточно высокой эффективностью. В то же время у большинства детей, получавших данные режимы лечения, отмечалась высокая частота побочных реакций, особенно при применении фуразолидона.

Схемы, основанные на базисном препарате ИПП, стали особенно популярны после появления рекомендаций Маастрихт II, утвердивших данный вид лечения как основной вариант инициальной тройной эрадикационной терапии. Рост устойчивости *H. pylori* к метронидазолу и кларитромицину в мире привел к тому, что эффективность схем тройной терапии *H. pylori* у детей, основанных на ИПП, в отдельных регионах РФ снизилась до 14% [Е.А. Корниенко, Н.И. Паролова, 2006]. Традиционную эрадикационную терапию на основе ИПП (омепразола) получили 74 ребенка (41 девочка и 33 мальчика, средний возраст $11,02 \pm 0,4$ года), образовавшиеся 2 группы: 1-я – 43 ребенка, получавшие омеп-

разол/метронидазол/амоксициллин (ОМА) и 2-я – 31 ребенок, получавший омепразол/фуразолидон/амоксициллин (ОФА). Обе группы не различались между собой по полу и возрасту. Они были образованы пациентами с ХГД/ХГ (29 детей) и ЯБДК (45 детей).

Эрадикация *H. pylori* достигнута в группе ОМА у 31 (72,9%) пациента. Нарушителей протокола в группе было 3 пациента (комплаенс у всех оценен как плохой <80%). Побочные реакции в виде нарушения вкусовой чувствительности и присутствия металлического привкуса во рту отмечены у 5 (11,6%) детей, диарея – у 4 (9,3%), снижение аппетита – у 4 (9,3%), головная боль – у 3 (6,9%), тошнота – у 3 (6,9%) детей, рвота – у 1 (2,3%), аллергическая сыпь – у 1 (2,3%) ребенка. Трое детей прервали лечение на 4-6-й день в связи с выраженной головной болью и тошнотой, а также рвотой (у 1 ребенка).

При контрольной ФЭГДС у 2 детей с несостоявшейся эрадикацией отмечены прогрессирование ХГ (эндоскопические признаки развившегося воспаления тела желудка), а у 1 ребенка – множественные неполные и геморрагические эрозии привратника и язвенный кратер в луковице двенадцатиперстной кишки диаметром 5 мм. Всем этим детям была проведена повторная квадротерапия с рабепразолом, КСВ, рифаксимином, амоксициллином. Инфекция была излечена у одного пациента, а оставшиеся двое не явились на контрольный осмотр в клинику, поэтому мы не имели возможности получить информацию о качестве эрадикации. Суммируя результаты проведенной терапии, можно отметить следующее: АРТ-тест показал результат 75,6% (95% ДИ: 62,2 – 89,0), РР-тест - 77,5% (95% ДИ: 64,3 – 90,7) и ИТТ-тест - 72,9% (95% ДИ: 58,4 – 85,7). В группе ОФА эрадикация достигнута у 17 (54,8%) детей. Нарушителей протокола в подгруппе было 3 (у всех комплаенс оценен как плохой >80%). Отмечены побочные явления: потемнение мочи у 30 (96,7%) детей, тошнота – у 4 (12,9%) детей, снижение аппетита – у 4 (12,9%) детей, диарея – у 3 (9,6%) детей, горечь и металлический привкус во рту - у 2 (6,4%) детей, головная боль - у 1 (3,2%) ребенка, аллергическая сыпь – у 1 (3,2%) ребенка. Лечение прервал 1 ребенок в связи с выраженной тошнотой и головной болью и был исключен из исследования. На контрольный осмотр не явились 3 пациента, включая 1 ребенка, прервавшего лечение, и 2-х нарушителей протокола.

АРТ-тест показал результат эрадикации 60,7% (95% ДИ: 42,3 – 79,1), РР-тест - 62,9% (95% ДИ: 44,5 – 81,3) и ИТТ-тест - 54,8% (95% ДИ: 36,9 -72,6).

Подводя итоги лечения указанными традиционными схемами тройной терапии, основанными на ИПП, следует отметить неудовлетворительные результаты лечения и достаточно большое число побочных реакций, побуждающих часть пациентов вынужденно прервать лечение и продемонстрировать низкий показатель комплаенса.

Учитывая полученные нами данные о высоком уровне резистентности и недостаточной эффективности ряда традиционных схем, нами были разработаны и предложены оригинальные пилотные схемы эрадикационной терапии, примененные у 123 детей (24 девочки и 99 мальчиков, средний возраст $14,3 \pm 0,9$ года). Из них ЯБЖ/ЯБДК были представлены у всех 123 детей (100%). Пилотные исследования разделили пациентов на 3 группы:

1-я группа – 36 детей (из них 19 детей с ЯБЖ), получившие лечение в режиме тройной терапии на основе КСВ/фуразолидон/рифаксимин (ВФР);

2-я группа – 46 детей (из них 5 пациентов с ЯБЖ, в том числе 2 детей с сочетанной локализацией язвы), получившие квадротерапевтическую схему с включением омепразола /КСВ/фуразолидона/ доксициклина (ОВДФ);

3-я группа – 41 ребенок (из них – 3 пациента с ЯБЖ), которым мы рекомендовали квадротерапевтическую схему, состоящую из рабепразола/ КСВ/ амоксициллина/ рифаксимины (РВРА). Пациенты всех трех групп не различались между собой по возрасту и полу.

Больные, получавшие тройную терапию на основе КСВ в комбинации с фуразолидоном и рифаксимином (ВФР), продемонстрировали величину эрадикации, эквивалентную 80,5%. Нарушителей протокола в данной группе не было (комплаенс у всех детей был расценен как превосходный >90% и хороший >80%). Побочные явления проявлялись появлением черного стула у всех детей (100%), потемнением мочи – у 33 (91,6%) детей, потемнением языка – у 8 (22,2%) детей, слабостью и снижением аппетита – у 2 (5,5%) детей. Все пациенты этой группы явились на контрольный осмотр через 4-6 недель. Результаты АРТ-теста составили 80,5% (95% ДИ: 67,3 – 93,7); РР-теста – 80,5% (95% ДИ: 67,3 – 93,7) и аналогичные результаты ИТТ-теста. Язвенные дефекты по данным контрольной ФЭГДС зажили у всех пациентов (у 3 отмечалась стадия красного рубца, у остальных – без рубца) независимо от наступления эрадикации.

У пациентов, получавших квадротерапевтическую схему, основанную на комбинации омепразола, КСВ, фуразолидона и доксициклина (ОВДФ), эради-

кация была достигнута в 86.9% случаев (40 детей). Нарушений протокола отмечено не было (комплаенс у всех детей, за исключением 1 пациента, был расценен как превосходный >90% и хороший >80%). Побочные реакции в виде головной боли и тошноты заставили вышеуказанного пациента прервать лечение и заменить фуразолидон на нифуратель, после чего курс лечения был завершён при отсутствии побочных явлений. Однако указанный пациент в течение 6 недель после завершения лечения на контрольный осмотр не явился. Практически у всех детей отмечалось почернение стула (100%), у 5 (10,8%) – потемнение языка, потемнение мочи – у всех 46 детей (100%). У 7 (15,2%) детей отмечалась слабость и отсутствие аппетита, 4 (8,6%) ребенка отмечали умеренную тошноту, 3 (6,5%) – диарею, 1 (2,1%) ребенок – слабовыраженную аллергическую сыпь, не потребовавшую отмены курса лечения и купированную применением антигистаминных препаратов. Результаты АРТ- теста составили 88,8% (95% ДИ: 79,4 – 98,2), РР-теста – 88,8% (95% ДИ: 79,4 – 98,2), а ИТТ-теста – 86,9% (95% ДИ: 76,9 – 96,8). Язвенные дефекты согласно данным контрольной ФЭГДС зажили у всех (100%) пациентов независимо от достижения эрадикации. Лишь у одного пациента отмечалось образование нежного плоского рубца (стадия "красного рубца" при ФЭГДС).

У пациентов, получавших квадротерапевтическую схему, состоящую из рабепразола, КСВ, амоксициллина и рифаксимины (РВРА), эрадикация достигнута в 87,8% случаев (36 детей). Нарушителей протокола среди пациентов не было (комплаенс расценен как превосходный >90% у всех пациентов данной группы). Побочные реакции отмечены у всех детей: почернение стула (100%), потемнение языка – у 9 (21,9%) детей, умеренный метеоризм – у 2 (4,8%) детей, 1 пациент в течение 6 недель после завершения курса терапии не явился на контрольное обследование на обнаружение *H. pylori*, в связи с чем оценить эффективность эрадикации у него было невозможно. Показатель АРТ- теста составил в данной группе 90,0% (95% ДИ: 80,6 – 99,4), РР-теста – 90,0% (95% ДИ: 80,6 – 99,4) и ИТТ-теста 87,8% (95% ДИ: 77,6 – 98,0). Язвенные дефекты зажили у всех пациентов ко дню контрольного осмотра на ФЭГДС. Дефект зажил с образованием нежного плоского рубца у 8 (19,5%) детей с состоявшейся эрадикацией и у 28 (68,2%) детей без рубца при наличии состоявшейся эрадикации. В то же время у 3 (7,3%) детей с несостоявшейся эрадикацией заживле-

ние произошло с негрубым рубцом (эндоскопический феномен "красного рубца") и у 2 (4,8%) детей без эрадикации *H. pylori* язвы зажили без рубца.

Подводя итог вышеизложенной информации, следует отметить, что в группе пилотных схем наиболее эффективной оказалась схема, сочетающая рабепразол/КСВ/амоксициллин и рифаксимин (ИТТ – 87,8%). Близкий результат показала комбинация омепразола, КСВ, фуразолидона и доксицилина (ИТТ – 86,9%). Наряду с высокой эффективностью обеих схем квадротерапии следует подчеркнуть, что РВРА-комбинация обладает превосходной переносимостью, практически не вызывая побочных эффектов, и обеспечивает высокий комплаенс в сравнении с ОВДФ-комбинацией. Хорошая переносимость отмечена при применении тройной терапии, содержащей рифаксимин (ВФР), однако данная схема лечения демонстрировала более низкие показатели эрадикации (ИТТ – 80,5%).

Забор крови для получения сыворотки крови и определения концентрации висмута в ней осуществлялся натощак до начала приема ребенком препарата КСВ. Контрольный забор сыворотки крови проводился на следующий день после приема последней таблетки КСВ. Забор крови был проведен у 25 детей (из них 10 детей с ЯБ и 15 детей с ХГД из числа пациентов в изучаемой группе). Индивидуальные колебания уровня висмута до начала лечения составляли от 24 до 65 мкг/л (в группе детей с ХГ – от 24 до 65 мкг/л, в группе детей с ЯБ – от 26 до 47 мкг/л). После завершения курса лечения индивидуальные колебания концентрации висмута в сыворотке крови составили от 27 до 94 мкг/л (в группе детей с ХГ – от 29 до 94 мкг/л, в группе детей с ЯБ – от 28 до 89 мкг/л). Данные представлены на рис. 1.

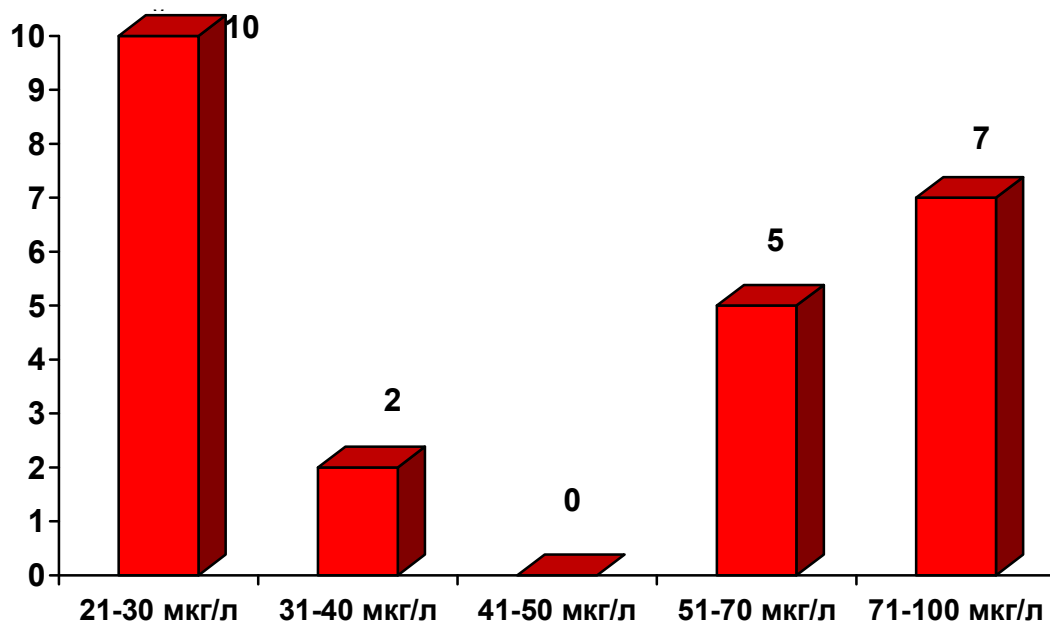


Рис. 1. Индивидуальные концентрации висмута после лечения.

Таким образом, ни в одном случае прием коллоидного субцитрата висмута у детей не превышал пограничный уровень ПДК – 100 мкг/л, за пределами которого концентрация висмута может быть расценена как небезразличная для здоровья пациента [L.A. Tillman et al., 1996].

Оценка результатов с помощью теста отношения шансов позволила выделить в качестве предикторов успешной эрадикации *H. pylori* CagA-ген, BabA2-ген и IceA1-ген. В случае присутствия в геноме *H. pylori* генов CagA и BabA2 в изучаемой нами группе детей (n=41), получавших тройную терапию (ВНА), эрадикация наступила в 100% случаев (табл 7.).

Таблица 7

Эффективность эрадикационной терапии у детей с гастродуоденальной патологией в зависимости от генотипирования штаммов *H. pylori*

Факторы вирулентности	Число детей	Состоявшаяся эрадикация	Несостоявшаяся эрадикация	χ^2	p	Отношение шансов	95% доверительный интервал
1	2	3	4	5	6	7	8
CagA+	19	19	0	7.075	0.0039	22.862	1.218-428.945
CagA-	22	14	8				
VacA S1	18	17	1	2.55	0.055	7.438	0.824-67.36
VacA S2	23	16	7				
VacA m1	20	15	5	0.22	0.319	0.5	0.102-2.44
VacA m2	21	18	3				

Продолжение табл. 7

1	2	3	4	5	6	7	8
Ice A1	27	22	5	0.037	0.423	1.2	1.241-
IceA2	14	11	3				5.966
BabA2+	18	18	0	6.24	0.0062	20.29	1.082-
BabA2-	23	15	8				380.27

Подводя итог полученным в ходе нашего исследования данным и их обсуждению, мы предлагаем следующий алгоритм диагностических манипуляций и лечебных мероприятий у детей с хроническими гастродуоденальными заболеваниями, ассоциированными с *H. pylori* (рис. 2). Применение указанного алгоритма необременительно для лечащего врача, вместе с тем предложенные методы диагностики *H. pylori* инфекции экономичны, специфичны и малоинвазивны, а терапевтические схемы эффективны и безопасны.

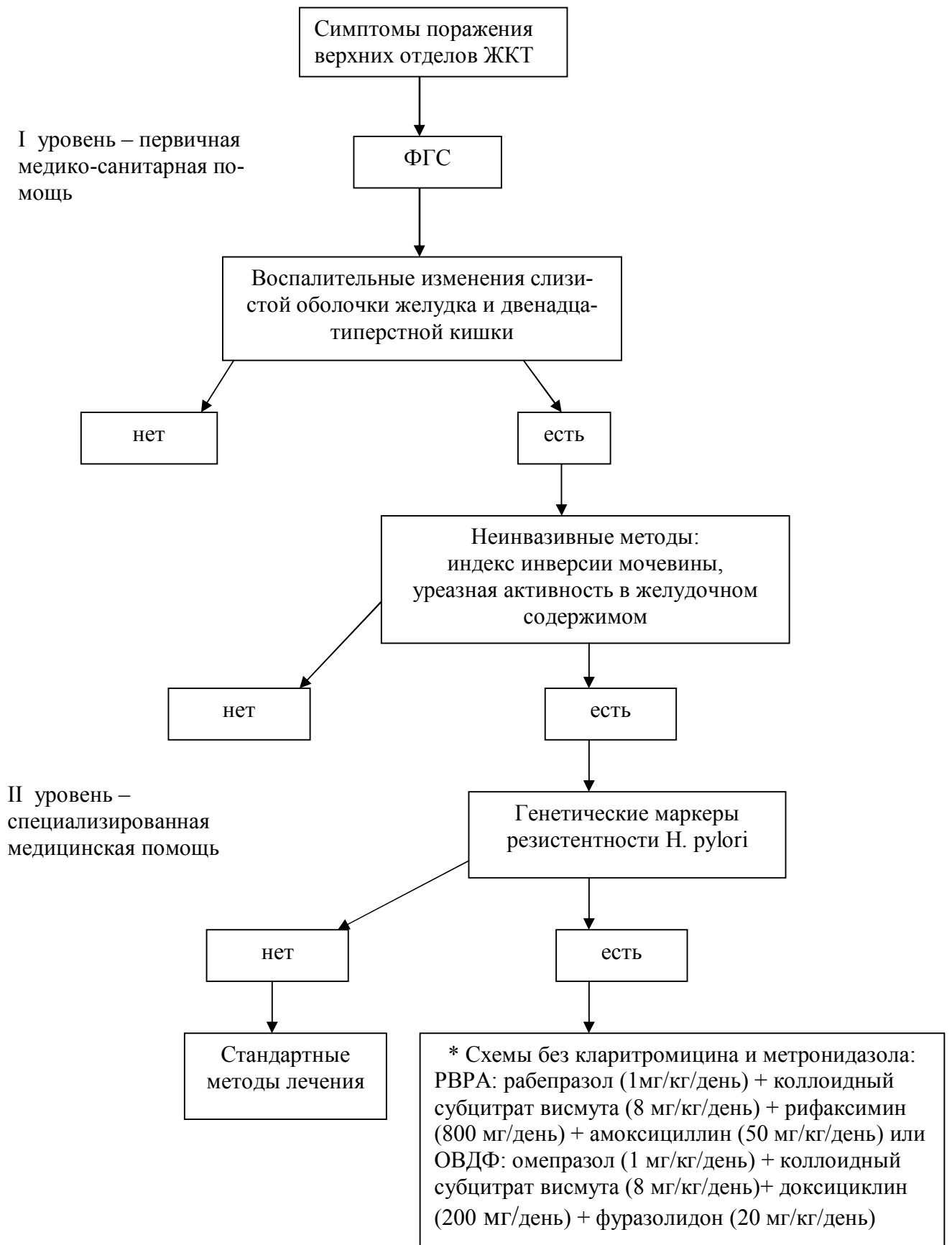


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения *H. pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей.

* - При наличии противопоказаний к применению рифаксимиона, доксициклина, ингибиторов протонной помпы возможно использование схем ВНА и ВФА (табл. 6).

Выводы

1. Факторами риска восприимчивости ребенка к *H. pylori* инфекции являются HLA-антигены A09, A10, A19, A28, B05, B14, DQB1*03, DQB1*05.
2. Генетическими факторами риска развития язвенной болезни у детей с *H. pylori* инфекцией являются HLA-антигены A09, A19, B14, B15, B17 и HLA DRB1*17 и O (I) фенотип группы крови.
3. Тяжесть воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка ассоциирована с интенсивностью гуморального иммунного ответа организма к CagA-антигену *H. pylori* и наличием CagA-, VacA S1- и BabA2- генов.
4. Разработанный нами малоинвазивный метод определения инверсии мочевины характеризуется высокой чувствительностью (95,0%) и специфичностью (100%). Разработанные нами диагностические критерии инфицирования *H. pylori* по уреазной активности желудочного содержимого, адаптированные к детскому возрасту, характеризуются высокой чувствительностью (96,4%) и специфичностью (92,3%). Иммунохроматографический "Assure ® *H. pylori* rapid test" характеризуется недостаточно высокой чувствительностью (72,2%) при удовлетворительной специфичности (85,8%).
5. Пилотная десятидневная квадротерапевтическая схема на основе рабепразола и коллоидного субцитрата висмута с включением рифаксимины и амоксициллина характеризуется высоким уровнем эрадикации *H. pylori* и низкой частотой побочных реакций.
6. Предикторами успешной эрадикации *H. pylori* являются CagA-, BabA2- и IceA1- гены.
7. Мутация *rdxA*-гена, ответственная за резистентность *H. pylori* к метронидазолу, обнаружена у 46,7% штаммов *H. pylori*. Мутации гена 23S рРНК, связанные с резистентностью *H. pylori* к кларитромицину, обнаружены у 18,47% штаммов *H. pylori*.
8. Препараты коллоидного субцитрата висмута не вызывают накопления в крови токсических концентраций висмута (<100µg/L), в связи с чем могут быть рекомендованы в клинической практике в качестве базисных безопасных средств для лечения *H. pylori* инфекции у детей.

Практические рекомендации

1. Для прогнозирования развития язвенной болезни у детей, инфицированных *H. pylori*, рекомендуется определять HLA-антиген и фенотип группы крови.
2. Для верификации *H. pylori* инфекции у детей с гастродуоденальной патологией рекомендуется использовать малоинвазивные тесты обнаружения уреазной активности *H. pylori* (индекс инверсии мочевины, определение уреазной активности желудочного содержимого).
3. Для оценки патогенности *H. pylori* целесообразно определять анти-SagA-антитела, наличие мутаций *rdxA*- и *23SpPHK*- генов *H. pylori*.
4. Для лечения *H. pylori* инфекции у детей в качестве терапии I линии, а также при наличии мутаций *rdxA*- и *23SpPHK*- генов *H. pylori* целесообразно использовать разработанную нами оригинальную квадротерапевтическую схему на основе коллоидного субцитрата висмута, рабепразола в комбинации с амоксициллином и рифаксиминном.
5. На этапах первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи рекомендуется использовать разработанный нами лечебно-диагностический алгоритм.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Мавзютов А.Р., Аюпов Н.М. Гастродуоденальная патология у детей, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, и АВ0 (Rh)-фенотип // Здравоохранение Башкортостана. - 1993. - № 2. - С. 65-67.
2. Нижевич А.А., Ахметова Р.А., Сатаев В.У., Хамидуллина Ф.М., Мамлеев И.А. *Helicobacter pylori* и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей и подростков // Актуальные вопросы клинической педиатрии, акушерства гинекологии: материалы конференции. - Киров, 1993. - С. 121-122.
3. Малиевский О.А., Нижевич А.А. Особенности лечения детей с железодефицитной анемией, протекающей на фоне пилорического геликобактериоза // Традиционные и нетрадиционные методы оздоровления детей: тезисы докладов 3 Международной конференции. - Дубна, 1994. - С. 188.

4. Нижегород А.А. Сероэпидемиология внутрисемейной заболеваемости пилорическим хеликобактериозом // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы 2-й конференции. - М., 1994. - С. 13-14.
5. Нижегород А.А., Малиевский О.А., Сатаев В.У., Малиевский В.А. Частота хеликобактерной инфекции у детей с железодефицитной анемией // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы 2-й конференции. - М., 1994. - С. 14.
6. Нижегород А.А., Сатаев В.У., Мавзютов А.Р. Диагностика хеликобактерной инфекции в детском возрасте // Актуальные вопросы педиатрии: материалы конференции. – Уфа, 1994. - С. 62.
7. Нижегород А.А., Мавзютов А.Р., Габидуллин З.Г. Иммунология гастродуоденальной патологии, ассоциированной с *Helicobacter pylori* // Здравоохранение Башкортостана. - 1994. - № 1. - С. 76-80.
8. Нижегород А.А., Малиевский О.А., Сатаев В.У., Огородникова И.Н., Ардуванова Г.М., Алпарова Р.Т., Булгакова Г.Р. Патоморфологическая характеристика патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей, больных сахарным диабетом // Эндокринные заболевания у детей и актуальные вопросы клинической педиатрии. - М., 1996. - С. 11.
9. Malievsky O.A., Nijevitch A.A. Iron deficiency anemia and *Helicobacter pylori* infection in childhood // Gaslini. – 1996. – Vol. 28. – P. 168-169.
10. Malievsky O.A., Nijevitch A.A. *Helicobacter pylori* infection in children with insulin-dependent diabetes mellitus // Hormone Research. – 1997. – Vol. 48, suppl. 2. – P. 212.
11. Нижегород А.А., Хамидуллина Ф.М., Ахметова Р.А. Актуальные проблемы детской гастроэнтерологии на современном этапе // Новые технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы научно-практической конференции. - Уфа, 1997. - С. 83.
12. Нижегород А.А., Давлетов Э.Г., Тыртышная Л.В., Хамидуллина Ф.М., Еlicheва З.М., Усманова И.З. *Helicobacter pylori* - ассоциированная уреазная активность при гастродуоденальных заболеваниях у детей // Новые технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы научно-практической конференции. - Уфа, 1997. - С. 86-87.
13. Нижегород А.А., Тыртышная Л.В., Сатаев В.У., Огородникова И.Н., Замалова В.А., Хамидуллина Ф.М. Амбулаторно-поликлиническая помощь детям с *Helicobacter pylori* - ассоциированной гастродуоденальной патологией // Новые технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы научно-практической конференции. - Уфа, 1997. - С. 87.

14. Нижегород А.А. Эндоскопические и морфологические аспекты эрозивного хеликобактерного гастрита у детей // Новые технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы научно-практической конференции. - Уфа, 1997. - С. 194-195.

15. Nijevitch A.A. Helicobacter pylori – dependent intragastric urea biodegradation in children: Diagnostic and pathogenetic importance // Acta Paediatr. Jpn. - 1998. – Vol. 40, № 2. - P. 122-130.

16. Нижегород А.А., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш., Мамлеев И.А. Является ли уреазы Helicobacter pylori причинным фактором язвообразования у детей? // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 8, № 5 (приложение). – С. 224.

17. Нижегород А.А., Муталов А.Г., Хасанов Р.Ш., Сатаев В.У., Еlicheва З.М., Мавзютов А.Р., Миронов П.И. Сравнительная эффективность различных тестов на определение уреазной активности при пилорическом хеликобактериозе у детей // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. –Уфа, 1999. - С. 40-41.

18. Нижегород А.А., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш., Еlicheва З.М., Усманова И.З., Тыртышная Л.В., Мавзютов А.Р. Плазмogaстральные градиенты мочевины и аммиака при пилорическом хеликобактериозе у детей // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. – Уфа, 1999. - С. 49-51.

19. Алянгин В.Г., Нижегород А.А., Сатаев В.У. Пилородуоденальный геликобактериоз при желчнокаменной болезни у детей как один из этиопатогенных факторов // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. – Уфа, 1999. – С. 6.

20. Нижегород А.А., Огородникова И.Н., Сатаев В.У., Малиевский О.А., Ардуванова Г.М., Алпарова Р.Т., Нурмухаметова Д.С. Роль Helicobacter pylori в развитии гастродуоденальной патологии у детей, больных сахарным диабетом // Материалы VIII тематической сессии Российской группы по изучению Helicobacter pylori. – Уфа, 1999. – С. 39.

21. Nijevitch A.A., Enikeyev D. Pathogenetic importance of Helicobacter pylori – induced intragastric ammonia generation // Pathophysiology. - 1998. - Vol. 5, suppl. 1. – P. 273.

22. Nijevitch A.A., Khasanov R. Sh., Sataev V.U., Mironov P.I., Kazykhanov N. Peptic ulcer in childhood: what is the pathogenetic role for Helicobacter pylori urease? // Clin. Microbiol. Infect. - 1999. – Vol. 5, suppl. 3. - P. 339.

23. Nijevitch A.A., Khasanov R. Sh., Sataev V.U., Alyangin V.G., Mamleev I.A. "De-Nol test" for rapid diagnosis of *Helicobacter pylori* in childhood // *Acta Paediatr.* – 1999. - Vol. 88, № 2. - P. 234-235

24. Nijevitch A.A., Khamidullina S.V., Khamidullina F.M. Childhood duodenal ulcer associated with *Helicobacter pylori* and AB0 blood groups // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1999. - Vol. 94, № 5. – P. 1424-1425.

25. Nijevitch A.A., Yelitcheva Z.M., Ousmanova I.Z., Khusnutdinov S.M., Khamidullina S.V. Plasmogastric passage of urea and ammonia in children with *Helicobacter pylori* infection // *Pediatrics International.* – 1999. - Vol. 41, № 4. - P. 447-448.

26. Муталов А.Г., Нижевич А.А. Клинико-иммунологические сопоставления при пилорическом хеликобактериозе у детей // *Диагностика и лечение заболеваний ассоциированных с Helicobacter pylori: II Международный симпозиум.* – М., 1999. – С. 23-26.

27. Nijevitch A., Akhunov E., Khasanov R., Yelitcheva Z., Ousmanova I. Childhood duodenal ulcer: is there any pathogenetic association with *Helicobacter pylori* urease? // *J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 254-255.

28. Nijevitch A.A., Farztdinov K.M., Sataev V.U., Khasanov R.Sh., Katayev V.A., Khusnutdinov Sh.M., Akhunov E.D., Kazykhanov N.S. *Helicobacter pylori* infection in childhood: Results of management with ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and tinidazole // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 15, № 11. - P. 1243-1250.

29. Нижевич А.А., Хасанов Р.Ш., Сатаев В.У. Хеликобактерная инфекция у детей: существует ли специфическая симптоматика? // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: сборник материалов 7-й конференции.* – М., 2000. – С. 84-85.

30. Аренко В.Я., Нижевич А.А., Сатаев В.У., Малиевский В.А. Язвенные поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с ювенильным ревматоидным артритом // *Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: сборник материалов 7-й конференции.* – М., 2000. – С. 113-114.

31. Нижевич А.А., Хасанов Р.Ш., Фарзтдинов К.М. Ранитидин висмут цитрат в педиатрии: результаты лечения пилорического хеликобактериоза // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* – 2000. – Т. 10, № 2. – С. 59-61.

32. Сатаев В.У., Нижевич А.А., Мамлеев И.А. Эндоскопическая аппликация аутофибронектина в комплексной консервативной терапии язвенной болез-

ни двенадцатиперстной кишки у детей // *Детская хирургия*. – 2000 . - № 1. – С. 20-24.

33. Nijevitch A.A., Akhunov E.D. Host-bacterial interaction: what role does *Helicobacter pylori* urease play? // *Dig. Dis. Sci.* – 2001. – Vol. 46, N 1. – P. 75-77.

34. Нижевич А.А., Еникеев Д.А., Хасанов Р.Ш. Хеликобактерные гастриты у детей (под общ. ред. П.Л. Щербакова). - Уфа, 2001. – 280 с.

35. Nijevitch A.A., Sataev V.U., Vakhitov V.U., Loguinovskaya V.V., Kotsenko T.M. Childhood peptic ulcer in the Ural area of Russia: clinical status and *Helicobacter pylori*-associated immune response // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2001. – Vol. 33, № 5. – P. 558-565.

36. Нижевич А.А. Этнические особенности течения пилорического хеликобактериоза среди детского населения республики Башкортостан // *Этно-экологические особенности ассоциации инфекционных факторов и патологии органов пищеварения у взрослого и детского населения: материалы Всероссийской конференции*. – Красноярск, 2001. - С. 58-62.

37. Nijevitch A.A., Khasanov R.Sh., Sataev V.U. Ranitidine bismuth citrate plus amoxicillin and furazolidone in the eradication of *H.pylori* in children // *Gut*. - 2001. – Vol. 49, suppl. 11. - P. 77-78.

38. Nijevitch A.A., Loguinovskaya V.V., Yelitcheva Z.M., Ousmanova I.Z. Is gastric juice ammonia concentration a correct predictor of bacterial burden and gastritis severity in *H. pylori* infected children? // *Gut*. - 2001. – Vol. 49, suppl. 11. - P. 101.

39. Nijevitch A.A., Farztdinov K.M., Sataev V.U., Dashkova S., Khasanov R.Sh. Optimal strategy of treatment of *Helicobacter pylori* infection: renaissance of antisecretory drugs? // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96, № 3. - P. 921-922.

40. Nijevitch A.A., Sataev V.U. The reliability of urease tests for *Helicobacter pylori* in childhood // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 32, № 3. – P. 277-279.

41. Nijevitch A.A., Shcherbakov P.L. Quantitative assessment of gastric juice activity in children infected with *Helicobacter pylori* // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97, № 7. - P. 1845-1846.

42. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш., Огородникова И.Н. Синдром рецидивирующей абдоминальной боли у детей с хеликобактерной инфекцией в Республике Башкортостан // *Педиатрия*. – 2002. - № 2 (приложение). – С. 82-85.

43. Nijevitch A.A., Loguinovskaya V.V. Significance of blood urea: gastric ammonia gradient for *H. pylori* detection un childhood // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47, № 1. - P. 65-66.

44. Nijevitch A.A., Sataev V.U., Al-Khashash R. Is fibronectin a factor for optimal quality of healing of peptic ulcer, associated with *Helicobacter pylori*? // *Helicobacter*. – 2003. – Vol. 8, № 4. – P. 434.

45. Shcherbakov P., Vartapetova E., Nijevitch A., Salmova V., Teljashev E., Chamidullin F. Safety of bismuth therapy in *H. pylori* positive children // *Helicobacter*. – 2003. – Vol. 8, № 4. – P. 455.

46. Nijevitch A.A., Khasanov R.Sh., Vakhitov V.A., Ogorodnikova I.N., Loguinovskaya V.V. Topography of chronic gastritis in dyspeptic children from the biracial population in Russia // *Helicobacter*. – 2003. – Vol. 8, № 4. – P. 459.

47. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш., Логиновская В.В., Вахитов В.А., Тыртышная Л.В., Огородникова И.Н. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки у детей, ассоциированная с *Helicobacter pylori*: клинические особенности течения, иммунного ответа // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2003. – Т. 13, № 3 (приложение № 19). - С. 49-52.

48. Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Вартпетова Е.Е., Салмова В.С., Теляшев Э.Г., Хамидуллин Ф.М., Татаринев П.А., Белоусов В.Б. Сравнительная оценка эффективности и безопасности препаратов висмута у детей // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2003. – Т. 13, № 3 (приложение № 19). - С. 56-59.

49. Nijevitch A.A., Loguinovskaya V.V., Tyrtysnaya L.V., Sataev V.U., Ogorodnikova I.N., Nuriakhmetova A.N. *Helicobacter pylori* infection and reflux esophagitis in children with chronic asthma // *J. Clin. Gastroenterol.* - 2004. – Vol. 38, N 1. – P. 14-18.

50. Nijevitch A.A., Shcherbakov P.L. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal symptoms in school children in Russia // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 19. – P. 490-496.

51. Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Студеникин М.Я. Иммунологический ответ у детей хроническим хеликобактерным гастритом и язвенной болезнью ДПК, ассоциированной с *Helicobacter pylori* инфекцией // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2004. - № 1 (внеочередной выпуск). - С. 133-140.

52. Нижевич А.А., Тыртышная Л.В., Сатаев В.У., Огородникова И.Н., Хамидулина Ф.М. Современные подходы к организации амбулаторно-поликлинической помощи детям с хронической гастродуоденальной патологией // *Управление качеством медицинской помощи в многопрофильном стационаре*

наре: тезисы Всероссийского совещания главных врачей республиканских, краевых, областных, городских детских больниц. – Ульяновск, 2004. – С. 31-32.

53. Современные методы лечения и реабилитации детей с хронической гастродуоденальной патологией. Критерии выздоровления: пособие для врачей / ГУ Научный центр здоровья детей РАМН. – М., 2004. – 48 с.

54. Нижевич А.А., Логиновская В.В., Тыртышная Л.В., Сатаев В.У., Нуриахметова А.Н., Огородникова И.Н., Зубаирова Ф.И. *Helicobacter pylori* у детей с бронхиальной астмой // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 56-57.

55. Нижевич А.А., Логиновская В.В., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш. Атопический дерматит и *Helicobacter pylori* инфекция: клиническое наблюдение // Нижегородский медицинский журнал. – 2004. - Приложение. – С. 49-50.

56. Nijevitch A.A., Sataev V.U., Khasanov R.Sh., Shcherbakov P.L., Tuynunov M.M., AlKhashash R. *Helicobacter pylori* eradication in childhood after failure of initial treatment advantage of quadruple therapy with nifuratel to furazolidone // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. - Vol. 22, № 9. - P. 881-887.

57. Нижевич А.А., Логиновская В.В., Огородникова И.Н., Хасанов Р.Ш. *Helicobacter pylori* у детей с диспепсией в Республике Башкортостан // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 2001. – Т. 11, № 2 (приложение № 13). - С. 71-72.

58. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Мамлеев И.А., Хасанов Р.Ш. Эндоскопические технологии в лечении язвенной болезни 12-перстной кишки у детей // Детская больница. – 2005. – Т. 21, № 3. – С. 39-45.

59. Нижевич А.А., Огородникова И.Н., Арзамасцев А.Г., Сатаев В.У., Климанов В.В. *Helicobacter pylori*-ассоциированный гастрит в материале гастробиопсий в группе детей с диспепсией // Архив патологии. – 2005. – Т. 67, № 1. - С. 28-30.

60. Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Нижевич А.А., Салмова В.С., Теляшев Э.Г., Хамидуллин Ф.М., Татаринцев П.А., Белоусов В.Б. Эффективность и безопасность применения висмута трикалия дицитрата (Де-Нол) у детей // Клиническая фармакология и терапия. – 2005. – Т. 14, № 1. - С. 41-44.

61. Nijevitch A.A., Khasanov R.Sh., Tuynunov M.M. Comparison of two nitrofurantoin-based second-line quadruple therapies in childhood: benefit of *Helicobacter pylori* eradication after failure of initial treatment // *Helicobacter*. – 2005. – Vol. 10, № 5. – P. 518.

62. Нижевич А.А., Хасанов Р.Ш., Насретдинова Е.К., Сатаев В.У. Фармакоэкономика лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей //

Оптимизация деятельности детских стационаров в условиях реформирования здравоохранения: тезисы докладов Всероссийского совещания главных врачей республиканских, краевых, областных, городских детских больниц. – Ростов н/Д, 2005. – С. 34.

63. Сатаев В.У., Нижевич А.А., Мамлеев И.А., Хасанов Р.Ш. Эндоскопические технологии в лечении язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей // Детская больница. – 2005. – Т. 21, № 3. – С. 39-45.

64. Нижевич А.А., Малиевский О.А., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш., Красавцева Т.Н., Огородникова И.Н. Хеликобактериоз и формирование дефицита железа у детей: современные подходы к лечению // Казанский медицинский журнал. – 2005. - Т. 86: приложение: Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе: материалы II Региональной научно-практической конференции. – С. 41-42.

65. Методы нормализации пищеварения у детей с дисбактериозом: пособие для врачей / ГУ Научный центр здоровья детей РАМН. – М., 2005. – 55 с.

66. Nijevitch A.A., Sataev V.U., Tuynunov M.M., Kateyeva L.K., Nasretdinova E.K. Helicobacter pylori and ABO blood groups in Russia: looking for any association with childhood duodenal ulcer // Helicobacter. – 2006. - Vol. 11. - P. 379.

67. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Туйгунов М.М., Насретдинова Е.К., Еличева З.М., Усманова И.З., Огородникова И.Н. Клиническое значение САG А-позитивного фенотипа *H. pylori* у детей с гастродуоденальной патологией // Казанский медицинский журнал. – 2006. - Т. 87: приложение: Педиатрия и детская хирургия в Приволжском Федеральном округе: материалы III Региональной научно-практической конференции. – С. 115-116.

68. Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N., Sataev V.U., Arsamastsev A.G. First-line *H. pylori* antral gastritis treatment in childhood: new strategy based on nifuratel // Gut. – 2006. - Vol. 55, suppl. - P. A90.

69. Нижевич А.А., Насретдинова Е.К. Якупова Г.Х. Диспепсия в детском возрасте: этиология, патогенез, лечение: методические рекомендации. – Уфа, 2007. – 14 с.

70. Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N., Sataev V.U., Arsamastsev A.G. Nifuratel-containing initial anti-Helicobacter pylori triple therapy in children // Helicobacter. – 2007. - Vol. 12, № 2. – P. 132-135.

71. Щербаков П.Л., Нижевич А.А., Кашников А.А., Татаринцев П.А., Белоусов В.Б., Дюков И.В. Препараты висмута в детской гастроэнтерологии // Лечащий врач (The Practitioner). – 2007. - № 6. - С. 55-57.

72. Tuýgunov M.M., Nijevitch A.A. Is gastric juice urease activity a relevant marker in diagnosing *Helicobacter pylori*-infected children? // *Zoonoses and public health*. - Vol. 54, suppl. 1: 14th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms Rotterdam (The Netherlands, 2-5 Sep. 2007). – P. 107-108.

73. Nijevitch A.A., Tuýgunov M.M. Distinctive features of *Helicobacter pylori* – associated immune response in childhood peptic ulcer patients in Russia // *Zoonoses and public health*. - Vol. 54, suppl. 1: 14th International Workshop on *Campylobacter*, *Helicobacter* and Related Organisms Rotterdam (The Netherlands, 2-5 Sep. 2007). – P. 147.

74. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Туйгунов М.М., Насретдинова Е.К., Еличева З.М., Усманова И.З., Огородникова И.Н., Зямилева А.С. Клинико-морфологические особенности течения пилорического хеликобактериоза у детей Республики Башкортостан // *Вопросы детской диетологии*. - 2007. - Т. 5, № 1. - С. 57-60.

75. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Гроздова Т.Ю., Еличева З.М., Усманова И.З., Тыртышная Л.В., Огородникова И.Н., Зямилева А.С. Современные направления в диагностике *H.pylori*-инфекции у детей // *Современные аспекты оказания стационарной медицинской помощи детям, новые технологии специализированной медицинской помощи. Роль стационарных детских учреждений в выполнении федеральных программ: материалы Всероссийской научно-практической конференции*. – Уфа, 2007. - С. 180-181.

76. Нижевич А.А., Логиновская В.В., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш., Насретдинова Е.К. *H. pylori* и проявления атопии в детском возрасте // *Современные аспекты оказания стационарной медицинской помощи детям, новые технологии специализированной медицинской помощи. Роль стационарных детских учреждений в выполнении федеральных программ: материалы Всероссийской научно-практической конференции*. – Уфа, 2007. - С. 181.

77. Нижевич А.А., Насретдинова Е.К., Сатаев В.У., Арзамасцев А.Г., Якупова Г.М., Огородникова И.Н. Морфологические варианты *H.pylori*-ассоциированного гастрита в группе детей с диспепсией // *Современные аспекты оказания стационарной медицинской помощи детям, новые технологии специализированной медицинской помощи. Роль стационарных детских учреждений в выполнении федеральных программ: материалы Всероссийской научно-практической конференции*. – Уфа, 2007. - С. 183-184.

78. Нижевич А.А., Ахмадеева Э.Н., Насретдинова Е.К., Сатаев В.У., Туйгунов М.М. Эрадикация *H. pylori* у детей с использованием рифаксими́на (Аль-

фа-Нормикс) // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы Седьмого российского конгресса. – М., 2008 – С. 59.

79. Нижегород А.А., Туйгунов М.М., Насретдинова Е.К., Циглинцева Н.П., Сатаев В.У., Ахмадеева Э.Н. Cag A - статус штаммов *H. pylori*: влияние на эффективность эрадикационной терапии у детей в Республике Башкортостан // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: материалы Седьмого российского конгресса. – М., 2008. – С. 59-60.

80. Нижегород А.А., Ахмадеева Э.Н., Сатаев В.У., Еlicheва З.М., Насретдинова Е.К., Усманова И.З., Огородникова И.Н. Особенности распределения HLA- антигенов 1 класса у детей с *Helicobacter pylori* инфекцией в Республике Башкортостан // Материалы юбилейного 15 Международного конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2008. - С. 196-206.

81. Нижегород А.А., Ахмадеева Э.Н., Циглинцева Н.П., Сатаев В.У., Еlicheва З.М., Насретдинова Е.К., Усманова И.З., Огородникова И.Н., Алсынбаев Т.А. Распределение HLA- антигенов 1 класса у детей с *Helicobacter pylori*- инфекцией // Вопросы детской диетологии. - 2008. – Т. 6, № 6. - С. 11-14.

82. Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N., Tsiglintseva N.P., Sataev V.U., Elitcheva Z.M., Ousmanova I.Z., Tuygunov M.M., Bilalov F.S. Immunogenetic analysis of HLA-DRB1/DQB1 allele polymorphism in children with *H. pylori* infection in Russia // *Helicobacter*. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 445.

83. Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N., Nasretdinova E.K., Sataev V.U. Doxycycline-based first-line quadruple therapy: benefit of *H. pylori* eradication in children // *Helicobacter*. – 2008. – Vol. 13, № 5. – P. 447.

84. Nijevitch A.A., Akhmadeeva E.N. A triple positive *H. pylori* strains (CagA, VacA, S1 and BabA2) are associated with childhood duodenal ulcer in Russia // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 414.

85. Nijevitch A.A. Rifaximin in initial treatment of *H. pylori*: a pilot pediatric study // *Helicobacter*. – 2009. – Vol. 14, № 4. – P. 348.

86. Нижегород А.А., Щербаков П.Л., Ахмадеева Э.Н. Рифаксимин в комплексном лечении *Helicobacter pylori* инфекции в детском возрасте (пилотное исследование) // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. - № 3. – С. 98-100.

87. Нижегород А.А., Усманова И.З. Еlicheва З.М. Ахмадеева Э.Н., Сатаев В.У. Факторы риска инфицирования *Helicobacter pylori*-инфекцией у детей в Республике Башкортостан: роль HLA-антигенов // Вестник гематологии. – 2009. – Т. 5, № 4. - С. 41-42.

88. Усманова И.З., Еlicheва З.М., Нижевич А.А., Ахмадеева Э.Н., Сатаев В.У. Распределение HLA-антигенов I-II классов при *Helicobacter pylori*-ассоциированной язвенной болезни у детей в Республике Башкортостан // Вестник гематологии. – 2009. – Т. 5, № 4. - С. 59-60.

89. Нижевич А.А., Туйгунов М.М., Циглинцева Н.П., Сатаев В.У., Ахмадеева Э.Н., Насретдинова Е.К. Клиническое значение гетерогенности генотипов *Helicobacter pylori* среди детей с гастродуоденальными заболеваниями в Республике Башкортостан // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XVI конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. – М., 2009. - С. 227-231.

90. Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Ахмадеева Э.Н., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш. Комплексная терапия инфекции *Helicobacter pylori* в детском возрасте с использованием рифаксимиона // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – Т. 8, № 6. – С. 106-108.

91. Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Ахмадеева Э.Н., Сатаев В.У., Еlicheва З.М., Усманова И.З., Циглинцева Н.П. Иммуногенетический анализ полиморфизма HLA антигенов II класса при язвенной болезни, ассоциированной с *Helicobacter pylori*, у детей // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2010. - № 1. – С. 58-63.

92. Нижевич А.А., Щербаков П.Л., Насретдинова Е.К., Сатаев В.У., Огородникова И.Н., Ахмадеева Э.Н. Эффективность основанной на доксициклине схемы лечения *Helicobacter pylori*- ассоциированных гастродуоденальных заболеваний у детей// Вопросы детской диетологии - 2010. – Т. 8, №2. – С. 5-8.

93. Нижевич А.А., Сатаев В.У., Хасанов Р.Ш., Катаев В.А., Логиновская В.В., Ахметшин Р.З. RU 2189592 С1. Способ диагностики пилорического хеликобактериоза. - № 2001106833/14; заявл.12.03.01; опубл.20.09.02; Приоритет 12.03.01.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- АЭС – атомно-эмиссионная спектрометрия
- ВОПТ – верхние отделы пищеварительного тракта
- ДИ – доверительный интервал
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ЖС – желудочное содержимое
- ИИМ – индекс инверсии мочевины
- ИПП – ингибитор протонной помпы
- КСВ – коллоидный субцитрат висмута
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- СОЖ – слизистая оболочка желудка
- УЖС – уреазная активность желудочного содержимого
- ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
- ХГ – хронический гастрит
- ХГД – хронический гастродуоденит
- ЯБ – язвенная болезнь
- ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
- ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
- АРТ – all-patients-treated анализ
- BabA – адгезин связывающий антиген группы крови
- CagA – цитотоксин-ассоциированный ген
- HLA – антигены главного комплекса
- Ice – ген индуцируемый контактом с эпителием
- ITT – intention-to-treat анализ
- PP – per protocol анализ
- VacA – вакуолизирующий цитотоксин А

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии

www.gastroscan.ru/literature/