

На правах рукописи

ПАРОЛОВА Наталья Ивановна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭРАДИКАЦИОННОЙ
ТЕРАПИИ ИНФЕКЦИИ HELICOBACTER PYLORI У ДЕТЕЙ**

14.00.09 – Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2008

Работа выполнена на кафедре гастроэнтерологии ФПК и ПП ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Корниенко Елена Александровна

Официальные оппоненты:

– доктор медицинских наук, профессор Александрова Валентина Александровна зав. кафедрой педиатрии № 2 Государственного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

– доктор медицинских наук Гончар Наталья Васильевна профессор кафедры детских болезней Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Министерства Обороны Российской Федерации».

Ведущая организация:

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Защита состоится «_____» _____ в _____ часов на заседании диссертационного ученого совета Д 208.087.03 при ГОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» Росздрава (194100, Санкт-Петербург, ул.Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия» федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию (194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д.16).

Автореферат разослан «_____» _____ 2008 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Чухловина М.Л.

Актуальность работы:

С момента открытия *Helicobacter pylori* (HP), занимающего ведущее место среди этиологических факторов развития гастродуоденальной патологии (Аруин Л.А., 1998; Баранская, 2000; Ивашкин В.Т., Баранов А.А, Акилов, 2002), прошло немногим более 20 лет. За этот период было разработано множество методов диагностики, позволяющих выявить и идентифицировать патогенный микроорганизм. Тем не менее, ни один из существующих методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori* не универсален, в связи с чем большое внимание в последние годы уделяется разработке высокочувствительных и специфических методов, не требующих дорогостоящей аппаратуры и простых в исполнении (Исаков В.А., Цодиков Г.В., 2000; Щербаков П.Л., 2004; de Mattos Luiz Carlos, Cintra Juliana Rodrigues, 2002). Особое внимание уделяется неинвазивным методам, удобным для применения в педиатрической практике.

Развитие и совершенствование методов диагностики позволило получить ценную информацию об эпидемиологии и патогенезе HP инфекции, что, в свою очередь, помогло разработать наиболее эффективные схемы эрадикации *Helicobacter pylori* и мероприятия, направленные на профилактику хеликобактериоза. Установлено, что своевременная антихеликобактерная терапия, проведенная в детском возрасте, может уменьшить риск развития рака желудка в дальнейшем (Игуменова Е.Л., 2004; Falls G., Steininger H., Kranzein J., 1997). В настоящее время антибиотики являются ведущим компонентом терапии, назначаемой с целью эрадикации патогенных микроорганизмов. Эффективность лечения напрямую зависит от чувствительности микроорганизма к антибиотикам. В России исследование, проведенное в 2000 году, выявило резистентность к кларитромицину у 13% взрослых Москвы (Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., 2002).

Резистентность к метронидазолу в России значительно выше, чем в европейских странах, и в 2001 году она составила 55,5%, но в последние годы отмечается тенденция к снижению – 42% в 2005 году.

Неудовлетворительные результаты классических эрадикационных схем заставляют проводить повторные курсы лечения, в связи с чем существует необходимость поиска эффективных схем эрадикации первой линии, оптимально работающих в условиях высокой антибиотикорезистентности.

Цель работы: совершенствование диагностики и эффективности терапии инфекции *H. pylori* у детей в условиях антибиотикорезистентности.

Задачи исследования:

1. Определить резистентность штаммов *H. pylori* к кларитромицину у обследованных детей с HP-ассоциированной гастродуоденальной патологией.
2. Оценить влияние резистентности к кларитромицину на результативность рекомендуемых схем эрадикации *H. pylori*.
3. Разработать схемы эрадикации *H. pylori*, эффективные в условиях высокой антибиотикорезистентности.
4. Установить целесообразность включения в схемы эрадикационной терапии у детей трикалия дицитрата висмута (Де-Нола).
5. Оценить антисекреторное действие эзомепразола в дозировках 40 мг/сутки и 80 мг/сутки. Определить эффективность эрадикационных схем с использованием эзомепразола.
6. Провести сравнительную оценку неинвазивных методов диагностики инфекции *H. pylori*: дыхательного «Хелик»-теста в двух модификациях («Хелик»-трубки и «Хелик»-аппарат), ¹³C УВТ-теста и ПЦР в кале.
7. Разработать рекомендации по диагностике инфекции *H. pylori* с учетом конкретной задачи: первичная диагностика, оценка антибиотикорезистентности и оценка эффективности терапии.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведено исследование резистентности к кларитромицину по определению мутации 23s РНК *H. pylori* у детей Санкт-Петербурга, страдающих хроническими гастродуоденальными заболеваниями, и показана высокая частота антибиотикорезистентности.
2. Впервые проведено исследование резистентности к кларитромицину по определению мутации 23s РНК *H. pylori* у детей Санкт-Петербурга, страдающих хроническими гастродуоденальными заболеваниями, и показана высокая частота антибиотикорезистентности.
3. Впервые проведено сравнительное исследование информативности нескольких неинвазивных методов диагностики *H. pylori*: дыхательного «Хелик»-теста в двух модификациях («Хелик»-трубки и «Хелик»-аппарат), дыхательного ^{13}C UBT-теста, ПЦР в кале, серологического экспресс-теста в капле крови.
4. Впервые у детей применена схема последовательной терапии с амоксициллином и джозамицином.
5. Установлено, что штаммы *H. pylori*, резистентные к кларитромицину, не обладают перекрестной резистентностью к джозамицину.
6. Проведена сравнительная оценка антисекреторного действия омепразола и эзомепразола. Оценена эффективность эзомепразола в дозировках 40 мг/сутки и 80 мг/сутки.

Практическая значимость

1. Разработана методика диагностики инфекции *H. pylori* с помощью «Хелик»-аппарата, выработаны диагностические критерии метода, проведена оценка его чувствительности и специфичности.
2. Разработан практический алгоритм выбора оптимальных методов диагностики *H. pylori* в зависимости от конкретной задачи: первичная диагностика, оценка антибиотикорезистентности штамма и оценка эффективности терапии.
3. Разработаны оптимальные схемы эрадикационной терапии *H. pylori* в условиях высокой антибиотикорезистентности: тройная схема с амоксициллином, Де-Нолом и ингибитором протонной помпы и схема последовательной терапии со сменой амоксициллина на джозамицин.
4. Уточнена оптимальная продолжительность схем эрадикационной терапии у детей, которая составляет 10 дней.
5. Установлено, что омепразол и эзомепразол в равных дозах одинаково эффективны в эрадикационных схемах.

Апробация и внедрение результатов в практику. По материалам диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 2 публикации в журналах, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены на Всемирном Конгрессе детских гастроэнтерологов в Бразилии в 2008 г., Российском Конгрессе детских гастроэнтерологов в Москве в 2007 г., Славяно-Балтийском Научном Форуме Гастро-2006, Гастро-2008, научно-практических конференциях молодых ученых ДИБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в 2006, 2007, 2008 годах, на заседании Ассоциации детских гастроэнтерологов «Диреал» г. Санкт-Петербурга в 2008 году, на Всероссийском конкурсе молодых ученых 2007, где доклад был удостоен первой премии.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 55 отечественных и 106 зарубежных

источников. Работа изложена на 182 страницах машинописного текста, иллюстрирована 23 таблицами и 89 рисунками.

Личный вклад автора. Автор лично участвовал в составлении плана, разработке компьютерной базы данных, сборе и обработке медицинской информации, статистической обработке и анализе полученных результатов, проводил анкетный опрос детей. Самостоятельно выполнял диагностические методы – ФЭГДС, уреазный тест, 24-часовая рН-метрия, дыхательные «Хелик»-тест и «Хелик»-аппарат, ^{13}C УВТ-тест.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Построение схемы эрадикационной терапии должно проводиться с учетом антибиотикорезистентности *H. pylori*. В условиях высокой антибиотикорезистентности к кларитромицину целесообразно назначение амоксициллина. Возможна замена кларитромицина на джозамицин.
2. Тройная схема с включением Де-Нола, амоксициллина и ИПП (омепразола или эзомепразола в эквивалентной дозе) может быть приравнена к тройной схеме с двумя антибиотиками и предпочтительна в качестве терапии 1-й линии.
3. Увеличение продолжительности схемы эрадикации с 7 до 10 дней не сопровождается повышением частоты побочных реакций, но приводит к значительному повышению эффективности терапии.
4. Выбор методов диагностики определяется конкретной задачей, для оценки эффективности эрадикационной терапии у детей предпочтительны уреазные дыхательные методы диагностики, наиболее чувствительным из которых является «Хелик»-тест в обеих модификациях («Хелик»-трубки и «Хелик»-аппарат). ПЦР-метод диагностики *H. pylori* в кале имеет недостаточную чувствительность.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе отделения № 13 ДИБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (зав. отделением – С.А. Фадина) и эндоскопического отделения ДИБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (зав. отделением – О.Н. Нажиганов).

Под нашим наблюдением находилось 153 ребенка в возрасте от 10 до 17 лет с хроническими НР-ассоциированными заболеваниями гастродуоденальной зоны: 139 детей (90,8%) с хроническим гастродуоденитом (ХГД), 5 человек с язвенной болезнью желудка (3,3%) и 9 человек (5,9%) с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (ЯБДК). В исследование были включены дети, которым ранее не проводилось лечение НР-инфекции. Пациенты, получавшие антибактериальную терапию по поводу других заболеваний в течение трех месяцев, предшествующих госпитализации, в исследование не включались.

Разделение на группы проводилось в соответствии с выбранной схемой терапии. Группы не различались по характеру патологии, возрасту и полу (табл. 1). При назначении терапии мы руководствовались Международными рекомендациями по лечению детей с НР-ассоциированной гастродуоденальной патологией («Маастрихт-3», 2005), согласно которым возможно увеличение продолжительности эрадикационной схемы, тогда как применение 7-дневных схем показано лишь при доказанной их эффективности в конкретном регионе. Мы сравнили схемы продолжительностью 7 и 10 дней.

Таблица 1

Возраст и пол обследуемых пациентов

Группа	Средний возраст, годы	Девочки		Мальчики	
		абс.	%	абс.	%
1 группа (n=11)	15,0±2,4	3	36,0	7	64,0
2 группа (n=25)	15,2±1,8	18	72,0	7	28,0
3 группа (n=20)	14,9±2,0	12	60,0	8	40,0

4 группа (n=20)	14,6±2,1	9	45,0	11	55,0
5 группа (n=20)	14,9±1,9	8	40,0	12	60,0
6 группа (n=33)	14,6±2,1	16	48,0	17	52,0
ГС (n=25)	14,4±2,7	12	48,0	13	52,0

Примечание: половой состав групп примерно одинаков ($\chi^2=8,26$; $p>0,10$). Различий в возрасте нет ($H=6,32$; $p>0,10$).

В соответствии с выбранной схемой терапии, дети были разделены на 7 групп.

1 группа (11 человек): получали *омепразол + амоксициллин + Де-Нол* в течение 7 дней (ОАД7).

2 группа (25 человек): получали вышеуказанную комбинацию препаратов, но продолжительность схемы была увеличена до 10 дней (ОАД 10).

3 группа (20 человек): получали *омепразол + амоксициллин + Де-Нол* в течение первых 5 дней, а затем *омепразол + джозамицин + Де-Нол* в течение последующих 5 дней (последовательная).

4 группа (20 человек): *эзомеразол + амоксициллин + Де-Нол* в течение 10 дней (ЭАД10).

5 группа (20 человек): *эзомеразол + кларитромицин + метронидазол + Де-Нол* в течение 10 дней (ЭКМД10).

6 группа (33 человека): *лансопразол + кларитромицин + нифуроксазид* в течение 7 дней (ЛКН7).

В группу сравнения (ГС) (**7 группа**) вошли дети (**25 человек**), получавшие терапию по схеме, рекомендованной Маастрихт-3: *эзомеразол + кларитромицин + метронидазол* в течение 10 дней (ЭКМ10 или ГС).

С учетом механизма фармакологического действия ИПП, *омепразол*, *лансопразол* и *эзомеразол* дети получали за 40 мин. до еды, *висмута трикалия дигидрат (Де-Нол)* – за 30 минут до еды. Антибиотики (*кларитромицин*, *амоксициллин*, *джозамицин*, *метронидазол*) назначали после еды для пролонгирования их местного действия и уменьшения вероятности побочных эффектов.

Клинико-anamnestическое обследование проводилось по разработанной нами анкете, в которой принимались во внимание жалобы, анамнез заболевания, данные объективного осмотра.

Всем детям проводились следующие исследования: клинические анализы крови и мочи, копрограмма, посев кала на кишечную группу, анализ кала на яйца глистов, соскоб на энтеробиоз, биохимический анализ крови с оценкой активности АЛТ, АСТ, амилазы, щелочной фосфатазы, уровня общего белка в сыворотке крови, билирубина, глюкозы, холестерина, креатинина, мочевины, УЗИ органов брюшной полости: печени, желчного пузыря с оценкой показателя двигательной функции, поджелудочной железы, селезенки, почек. По показаниям проводились: рентгенография грудной клетки, черепа, позвоночника, ЭКГ, кардио-интервалография, ирригография, колоноскопия, компьютерная томография органов брюшной полости.

При подозрении на наличие сопутствующей патологии органов и систем дети консультировались специалистами: ЛОР-врачом, окулистом, невропатологом, эндокринологом, кардиологом, нефрологом, гинекологом.

Всем детям была выполнена фиброэзофагогастродуоденоскопия по общепринятой методике со взятием биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка (2 биоптата), тела желудка (2 биоптата), по показаниям – биопсия слизистой пищевода и ДПК. Морфологическое исследование биоптатов проводилось на базе

патоморфологического отделения ДИБ № 5 (зав. отделением – канд. мед. наук П.В. Антонов).

При оценке морфологических изменений использовалась визуально-аналоговая шкала (Аруин Л.И., 1996), в соответствии с которой определялась степень (легкая, умеренная, выраженная) мононуклеарной и нейтрофильной инфильтрации, атрофии желез, кишечной метаплазии, а также проводилась количественная оценка обсемененности слизистой оболочки бактериями НР: 1-я степень – до 20 микробных тел в поле зрения; 2-я степень – 21–50 микробных тел в поле зрения; 3-я степень – более 50 микробных тел в поле зрения. На основании этого у всех обследованных до и после проведения эрадикационной терапии производилась балльная оценка воспалительных изменений с подсчетом воспалительного индекса, дистрофического индекса и индекса лимфоидных фолликулов.

Для диагностики НР-инфекции использовался быстрый уреазный тест «Хелипил»-тест (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург), углеродный ^{13}C дыхательный тест (Urea Breath Test) («Heli-View» компании MediChem Ltd., Южная Корея), «Хелик»-тест с использованием индикаторных «Хелик»-трубок (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург), «Н. pylori экспресс-тест для выявления антител к Н. pylori в цельной крови/сыворотке/плазме» (ACON Н. pylori Rapid Test Strip). Материалом для ПЦР-диагностики НР служили копрофильтрат и биоптаты антрального отдела желудка, взятые во время проведения ФЭГДС. Для выделения ДНК НР из исследуемого материала использовались наборы «ДНК-технология», «Проба ГС» (ЗАО НПФ, Россия). Исследование проводилось в Лаборатории молекулярной генетики ГБ № 31 (зав. лабораторией – канд. мед. наук А.А. Лыщев) и в Научно-исследовательской лаборатории «Диагностика» Института экспериментальной медицины РАМН (зав. лабораторией – докт. мед. наук А.Н. Суворов).

Впервые нами 260 раз был применен метод неинвазивной диагностики Н. pylori – «Хелик»-аппарат (компьютеризированный индикатор содержания аммиака в воздухе, извлекаемом из ротовой полости) (ООО «АМА», Россия, Санкт-Петербург). Результаты обследования на «Хелик»-аппарате сравнивались с данными других методов с целью разработки критериев диагностики работы на «Хелик»-аппарате.

Оценка секреторной функции желудка на фоне антихеликобактерной терапии проводилась на 5-й день эрадикационной терапии у 40 детей с помощью прибора [«Ацидогастромонитор суточный носимый АГМ-24 МП» \(«Гастроскан-24»\)](#) производства ГНМП «Исток-система» (Россия).

Методы статистического анализа результатов исследования.

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программ «Статистика 6.0» с использованием параметрических и непараметрических критериев. Для каждой группы вычисляли ряд статистических параметров: частоту встречаемости признака и среднее значение, средняя ошибка среднего. Для определения достоверности различий в альтернативных выборках в случае нормального распределения использовали t-критерий Стьюдента, в случае ненормального распределения – ранговый критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. При сравнении частот в двух и нескольких группах использовали χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ).

Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты применения «Хелик»-аппарата. Принцип действия «Хелик»-аппарата основан на биохимическом методе определения инфекции НР по уреазной активности бактерии. В ходе диагностики аппарат регистрирует пять показателей концентрации аммиака в виде числовых значений, указанных в условных единицах:

- 1.AvgBas – средний базальный уровень.
- 2.AvgBas20 – средний базальный уровень за последние 20 секунд базального времени.
- 3.AvgWork – средний нагрузочный уровень.

4. MaxBas – максимальное базальное значение.

5. MaxWork – максимальное нагрузочное значение.

Одной из задач нашего исследования являлась оценка средних показателей прироста концентрации аммиака в зависимости от НР-статуса ребенка. К группе НР«+» относились дети, у которых были получены положительные результаты по данным двух и более методов диагностики Н. pylori. В случаях, если все применяемые тесты показали отрицательный результат, дети относились к группе НР«-». Данные «Хелик»-аппарата не учитывались в исходной диагностике НР-статуса.

Все полученные результаты обследования на «Хелик»-аппарате были обобщены на графике, на котором представлены ежесекундные показатели прироста концентрации аммиака у каждого отдельного пациента. Важно отметить, что на этом графике у НР«+» и у НР«-» не соприкасаются не только средние значения прироста, но также и их доверительные интервалы ($p=99,0\%$) (рис. 1).

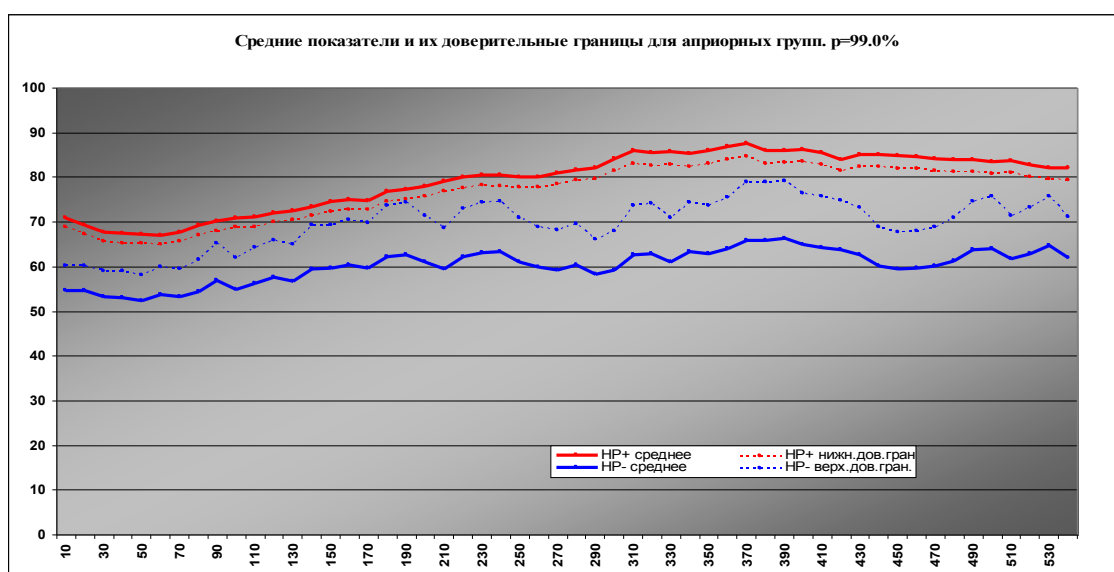


Рис. 1. Средние показатели и их доверительные границы концентрации аммиака для НР«+» и НР«-».

На основании полученных результатов для оценки НР-статуса был разработан двухступенчатый критерий (рис. 2). Если средний базальный уровень аммиака был больше, чем значение p , то пациент относился к группе НР «+», иначе, если средний базальный уровень был меньше, чем p , но значение прироста больше, чем значение параметра q , то пациент также относился к группе НР«+». Во всех других случаях пациент считался НР«-». Были определены параметры p и q . Их значения составили: $p=44$, $q=5$.

Зависимость среднебазального уровня и превышения средненагрузочного уровня над среднебазальным. Для НР+ и НР-

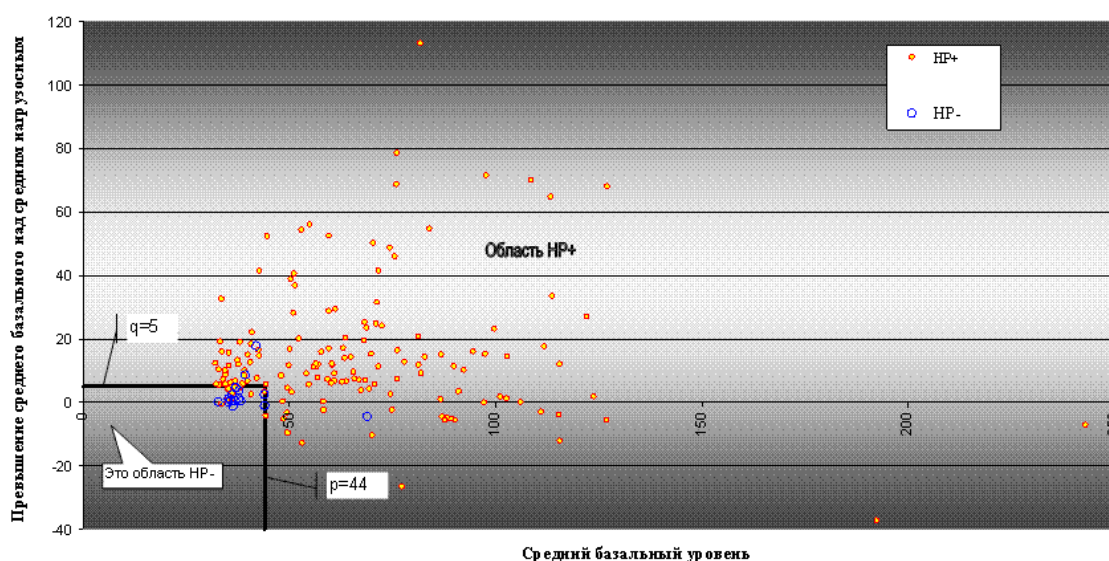


Рис. 2. График для определения НР-статуса пациента с учетом среднебазального уровня и средненагрузочной концентрации аммиака.

Руководствуясь вышеназванными значениями r и q при определении НР-статуса пациента, нами были рассчитаны чувствительность и специфичность метода: чувствительность составила 93%, а специфичность – 82%.

Сравнительная оценка методов диагностики. Проведенное исследование еще раз подтвердило факт отсутствия универсального метода «золотого стандарта». Достоверно высокую чувствительность и специфичность продемонстрировали гистологический метод (чувствительность – 99,5%, специфичность – 100%), быстрый уреазный тест («Хелпилл»-тест) (чувствительность – 87,3%, специфичность – 93,6%) и дыхательный «Хелик»-тест (чувствительность – 91,5%, специфичность – 91,1%) (табл. 2).

Таблица 2

Оценка чувствительности и специфичности методов диагностики НР

Метод	n	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	χ^2	p
Гистологический метод	292	99,5	100	282,01	<0,001
Уреазный тест	292	87,3	93,6	163,53	<0,001
«Хелик»-тест	292	91,5	91,1	180,94	<0,001
«Хелик»-аппарат	260	93,0	89,7	158,07	<0,001
^{13}C UBT-тест	94	67,7	89,7	24,14	<0,001
ПЦР в кале	176	53,1	95,6	31,53	<0,001
ПЦР в биоптате	185	77,7	89,1	24,14	<0,001

Высокая чувствительность и специфичность гистологического метода и уреазного теста позволяют рекомендовать их в качестве базовых методов первичной диагностики у всех больных с гастродуоденальной патологией. ПЦР в биоптате является ценным методом в оценке таких показателей, как токсигенность штамма НР и резистентность его

к антибиотикам. Поэтому проведение ПЦР целесообразно при неэффективности первого курса терапии для уточнения характера индивидуальной антибиотикорезистентности.

Для оценки результативности эрадикационной терапии через 6–8 недель после окончания последней рекомендуют использовать неинвазивные методы, поскольку повторная ФЭГДС является нежелательным стрессом для ребенка и имеет потенциальную опасность повторного заражения НР. Метод ПЦР в кале, который рекомендовался в качестве удобного способа контроля эффективности терапии, продемонстрировал, по нашим данным, неоднозначные результаты: при высокой специфичности (95%) имел довольно низкие показатели чувствительности (53%). Мы получили очень низкие показатели чувствительности серологического экспресс-метода диагностики НР по обнаружению IgG к НР в капле крови – всего 34%. Это в целом согласуется с литературными данными. В соответствии с нашими результатами и международными рекомендациями по диагностике НР-инфекции у детей, несмотря на удобство метода, его не следует рекомендовать в детской практике даже для скрининга. В связи с этим наиболее оптимальными методами контроля эрадикации НР являются дыхательные методы. Однако, вопреки ожиданиям, мы не получили высоких показателей чувствительности ¹³C UBT-теста. Причиной этого, по нашему мнению, могла быть необходимость транспортировки дыхательных проб на большие расстояния.

Проведенное исследование на «Хелик»-аппарате подтвердило его высокую чувствительность и специфичность. Разработанные нами критерии оценки результатов позволяют рекомендовать его к использованию в медицинских центрах, как для контроля эффективности терапии, так и в дополнение к инвазивным методам в ходе первичной диагностики. Он позволяет провести полное обследование в течение 10 минут, получить ответ сразу по окончании исследования и сохранить информацию в компьютерной базе данных, что позволяет оценить данные в динамике. Данный метод весьма удобен для обследования большого количества пациентов.

Сравнительная оценка эффективности эрадикационных схем. Переносимость препаратов оценивалась непосредственно во время проведения эрадикационной терапии при ежедневном опросе детей, согласно разработанному нами универсальному опроснику, в котором были перечислены возможные побочные эффекты принимаемых препаратов.

Окончательный опрос проводился при контрольном посещении через 6 недель после завершения эрадикационной терапии. Оценивалась длительность сохранения самостоятельных болей, диспепсических расстройств и болезненности при пальпации.

При оценке результатов было отмечено, что купирование самостоятельного болевого синдрома у большинства больных произошло на 3–4-й день эрадикационной терапии, тогда как болезненность при пальпации сохранялась до 4–5-го дня лечения, причем в целом по группам не отмечалось достоверных различий.

Наиболее часто побочные эффекты отмечались в ГС – у 10 детей (40%). Усиление болевого синдрома было отмечено в 1-й, 2-й, 3-й и 6-й группах: у 1 ребенка (9%), у 2 детей (8,3%) и у 4 детей (20%) и у 3 детей (9%) соответственно, а также в группе контроля, причем в последней оно отмечалось в 20% случаев (у 5 детей). Аллергическая сыпь встречалась в 3-й и 4-й группах – у 1 ребенка (5%) в каждой из групп – и была связана с приемом амоксициллина. Учащение стула отмечали дети во всех группах, однако реже всего данный побочный эффект встречался в 6-й группе – всего у одного ребенка (3%) и в 4-й группе – 2 у детей (6%). Во 2-й, 3-й группах и в группе сравнения учащение стула встречалось примерно с одинаковой частотой – в 36,3%, 35% и в 36% случаев соответственно. Однократная рвота отмечалась у одного ребенка в контрольной группе на 3-й день проведения лечения (4%). Важно подчеркнуть, что в группах с применением кларитромицина (5-я, 6-я и ГС) наблюдался специфический признак – наличие горечи во рту в течение всего дня или периодически – в 40%, 51% и в 35% случаев соответственно.

Таким образом, наибольшее число побочных реакций наблюдалось при использовании схемы, рекомендованной «Консенсусом Маастрихт-3», несколько меньше – схемы с нитрофуросазидом. Наименьшее количество побочных реакций отмечено при использовании схем с одним антибиотиком (амоксициллином) и в последовательной терапии. Частота встречаемости побочных реакций и их выраженность практически не зависели от продолжительности терапии (7 или 10 дней) и определялись набором антибиотиков, входящих в схему лечения.

Успешная эрадикация была достигнута в 1-й группе – у 3 человек из 11 (30%) (1 человек не пришел на контроль), во 2-й группе – у 18 человек из 24 (75%) (1 человек не пришел на контроль), в 3-й и 4-й группах – у 16 человек из 20 (80%), в 5-й группе – у 13 из 20 (65%), в 6-й группе – у 8 человек из 20 (44,5%). Самые низкие результаты были достигнуты в ГС, где эрадикация была достигнута только у 3 человек из 21 (4 человека не пришли на контроль) (14,3%) (табл. 3).

Таблица 3

Частота эрадикации в исследуемых группах

Группа	Препараты	К-во больных	Эрадикация		χ^2	p	p для ТМФ
			абс.	отн., %			
1	ОАД7	9	3	33,3	0,86	>0,10	=0,31
2	ОАД10	24	18	75,0	17,36	<0,001	=0,001
3	ОАД5ОДД5	20	16	80,0	18,37	<0,001	=0,001
4	ЭАД10	20	16	80,0	18,37	<0,001	=0,001
5	ЭКМД10	20	13	65,0	11,41	<0,001	=0,001
6	ЛКН7	20	8	40,0	3,22	=0,068	=0,041
7	ГС	21	3	14,3	–	–	–

В таблице 3 представлены результаты сравнения каждой из первых шести групп с ГС, частота эрадикации в которой составила всего 14,3%. Во 2-й группе процент эрадикации был ниже, чем в 1-й ($\chi^2=3,28$; $p=0,070$; ТМФ: $p=0,044$) и 6-й группах ($\chi^2=4,18$; $p=0,041$; ТМФ: $p=0,031$); в 6-й группе – ниже, чем в 3-й ($\chi^2=5,10$; $p=0,024$; ТМФ: $p=0,022$) и 4-й ($\chi^2=5,10$; $p=0,024$; ТМФ: $p=0,022$). В 3-й и 4-й группах частота эрадикации (80,0%) была достоверно выше, чем в 1-й группе (33,3%; $\chi^2=4,10$; $p=0,043$; ТМФ: $p=0,032$).

Проведение метода ПЦР в биоптате позволило нам выявить высокий уровень резистентности НР к кларитромицину – 39,2%, что практически в 2 раза превышает средние данные по России (Лапина Т.Л., Мягкова Л.П., Склянская О.А., Коньков М.Ю., 1996; Лапина Т.Л., 1997; Кудрявцева Л.В., Исаков В.А., Иванников И.О., 2002) и примерно в 3 раза – средние данные по странам Европы (Melchers K., Naas R., Weitzenegger T, 1996; Meyer J.M., Silliman N.P., Wang W. et al., 2002; Miki I., Aoyama N., Sakai T. et al., 2003). Учитывая высокую распространенность К-резистентных штаммов НР у обследованных детей, мы предполагали, что схемы эрадикации на основе кларитромицина будут малоэффективны в наших условиях высокой антибиотикорезистентности, в то время как в западных странах эффективность схемы, рекомендованной консенсусом «Маастрихт-3» (эзомепразол + кларитромицин + метронидазол), составляет 85–90%.

Мы проследили зависимость эффективности эрадикационной терапии от чувствительности штамма НР к кларитромицину. Суммарно по всем группам, в эрадикационную схему которых были включены макролиды: 3-я группа (последовательная), 5-я группа (ЭКМД10), 6-я группа (ЛКД7) и ГС (ЭКМ10) – К-чувствительные штаммы НР были выделены в 56,8% случаев, а К-резистентные – в 43,2% случаев. Эрадикационная терапия была достоверно более эффективна у детей с К-

чувствительными штаммами: в 76,2% случаев удалось добиться эрадикации НР. Напротив, процент эрадикации у детей с К-резистентным штаммом НР был минимален и составил всего 12,5% ($\chi^2=29,22$; $p<0,001$; ТМФ: $p=0,001$) (рис. 3).

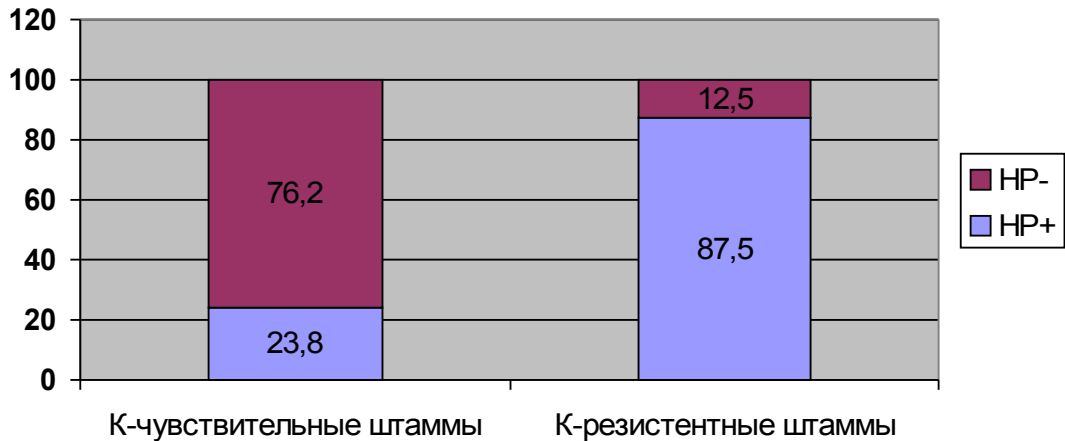


Рис. 3. Частота эрадикации в группах с кларитромицин-резистентными и кларитромицин-чувствительными штаммами НР.

В трех схемах с включением кларитромицина, применяемых нами: 5-я группа (ЭКМД10), 6-я группа (ЛКН7); 3) ГС (ЭКМ10) – процент эрадикации при наличии К-резистентных штаммах оказался крайне низким (7,2%), что согласуется с литературными данными (Koivisto T.T., Rautelin H.I., Voutilainen M.E. et al., 2005) (рис. 4).

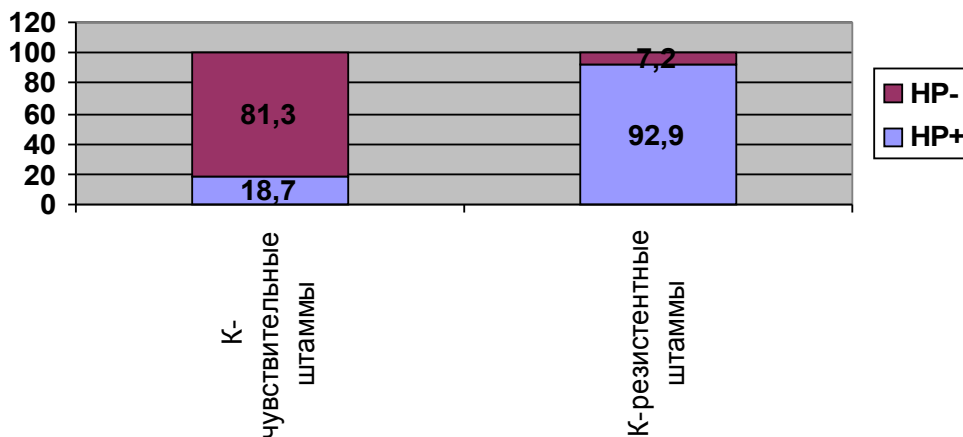


Рис. 4. Частота эрадикации в группах с кларитромицин-резистентными и кларитромицин-чувствительными штаммами НР.

В схему эрадикационной терапии в группах 3 (последовательная) и 5 (ЭКМД10) наряду с макролидами был включен Де-Нол. Частота выявленных К-резистентных штаммов НР в данных группах составила 29,4%, К-чувствительных – 70,6%. Успешной эрадикации НР удалось достигнуть в 76,2% случаев у детей с К-чувствительным штаммом НР, у детей с К-резистентностью эрадикационная терапия была успешной в 12,0% случаев ($\chi^2=2,77$; $p=0,096$; ТМФ: $p=0,071$), что превышает аналогичный показатель в схемах без Де-Нола.

В группах 6 (ЛКД7) и ГС (ЭКМ10) в схемах эрадикации применялись макролиды, но был исключен Де-Нол. Частота выявленных К-чувствительных штаммов в данных группах составила 45%, К-резистентных штаммов – 55%. Успешная эрадикация была

достигнута у 77,8% детей с К-чувствительным штаммом НР, тогда как у детей с К-резистентным штаммом не удалось достичь эрадикации ни в одном случае – 0% ($\chi^2=24,85$; $p<0,001$; ТМФ: $p=0,001$) (рис. 5).

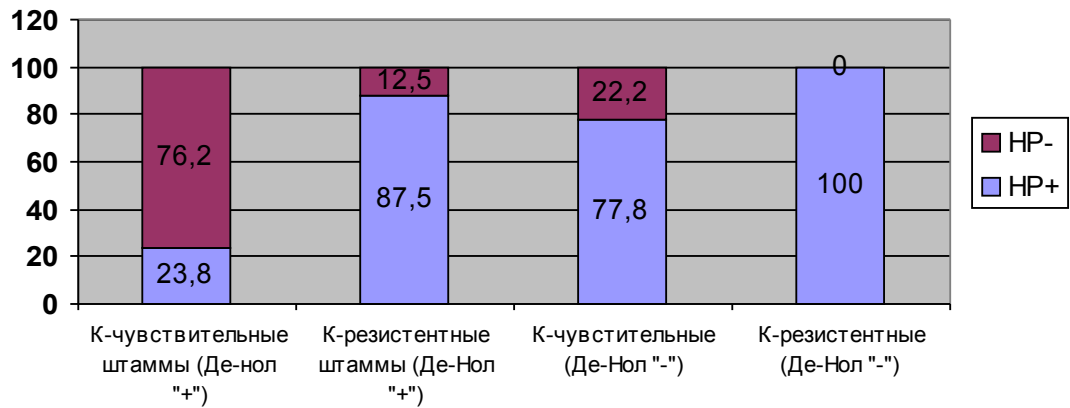


Рис. 5. Частота эрадикации в группах с кларитромицин-резистентными и кларитромицин-чувствительными штаммами НР в схемах с применением Де-Нола и без Де-Нола.

Как видно из представленных данных, наибольший процент эрадикации (76,2%) был достигнут у детей с К-чувствительными штаммами НР, в эрадикационную схему которых был включен препарат Де-Нол, тогда как при отсутствии Де-Нола в эрадикационной схеме даже при чувствительности штамма НР к кларитромицину процент эрадикации был ниже в 3,5 раза и составил 22,2%. Кроме того, включение препарата Де-Нол в схему эрадикации при К-резистентных штаммах НР достоверно повысило эффективность эрадикационной терапии ($\chi^2=8,74$; $p<0,003$; ТМФ: $p=0,002$).

В ГС мы наблюдали самый низкий показатель эрадикации НР – всего 14,3%. Можно предположить, что такой результат связан с наличием резистентности НР в данной группе не только к кларитромицину, но и метронидазолу. Включение в аналогичную схему эрадикации Де-Нола позволило повысить эффективность терапии более чем в 4,5 раза (65,0%) (рис. 6).

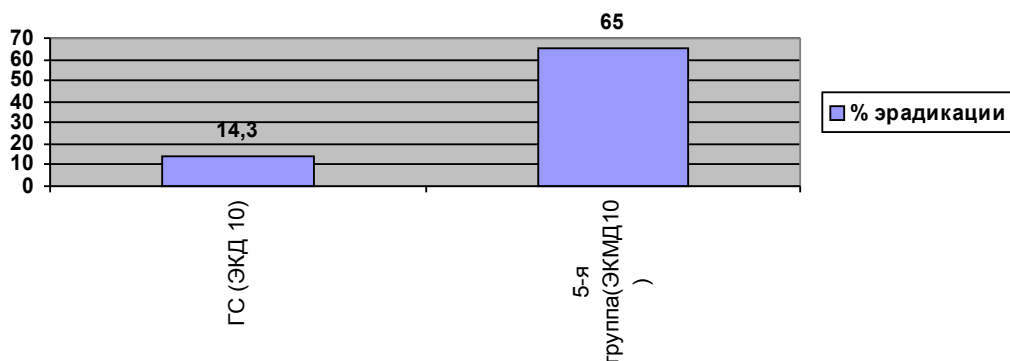


Рис. 6. Сравнительная оценка эффективности схем эрадикации на основе кларитромицина.

Важно подчеркнуть, что включение Де-Нола в схему эрадикации позволило повысить эффективность терапии в 12,5 раз даже в случаях К-резистентности НР, что еще раз подтверждает возможность преодоления первичной резистентности к антибиотикам при назначении Де-Нола и целесообразность его включения уже в первую линию эрадикационной терапии.

В последнее время в ряде источников авторы рекомендуют уменьшить продолжительность терапии до 7 и даже 5 дней, ссылаясь при этом на риск увеличения побочных эффектов терапии при увеличении продолжительности лечения. Результаты наши исследования демонстрируют, что схемы продолжительностью 7 дней имеют самый низкий процент эрадикации (рис. 7).

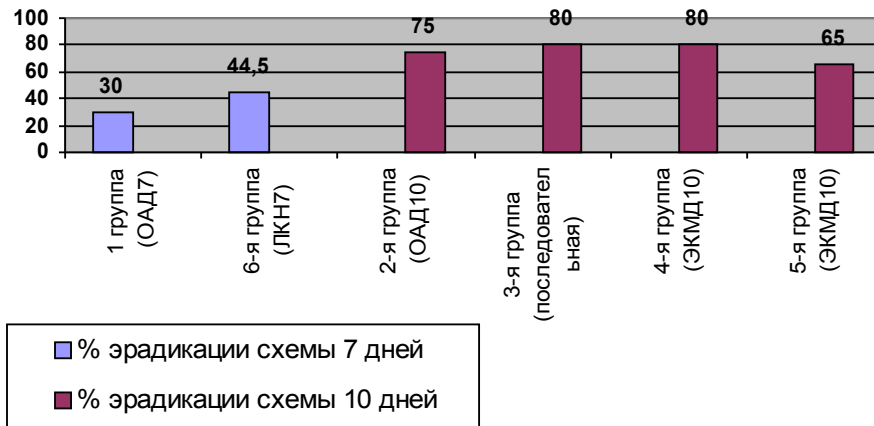


Рис. 7. Сравнительная оценка эффективности схем эрадикации при различной продолжительности терапии.

В то же время, согласно нашим данным, количество побочных эффектов не было связано с продолжительностью терапии, а зависело от комбинации препаратов. Данный факт позволяет нам рекомендовать 10-дневную терапию как оптимальную. В последнее время в литературных источниках встречаются публикации о высокой эффективности эрадикационной терапии с последовательным назначением двух антибиотиков (Vaira D., Vakil N., 2001). Нами впервые применялась последовательная схема лечения, ранее не описанная в литературе – 3-я схема. Мы предположили, что терапия двумя короткими поэтапными курсами антибиотиков позволит улучшить переносимость лечения и повысит процент эрадикации в условиях антибиотикорезистентности. Согласно полученным данным, частота эрадикации среди К-резистентных штаммов была значительно выше, чем в других группах, при этом практически не отличалась от К-чувствительных штаммов (рис. 8).

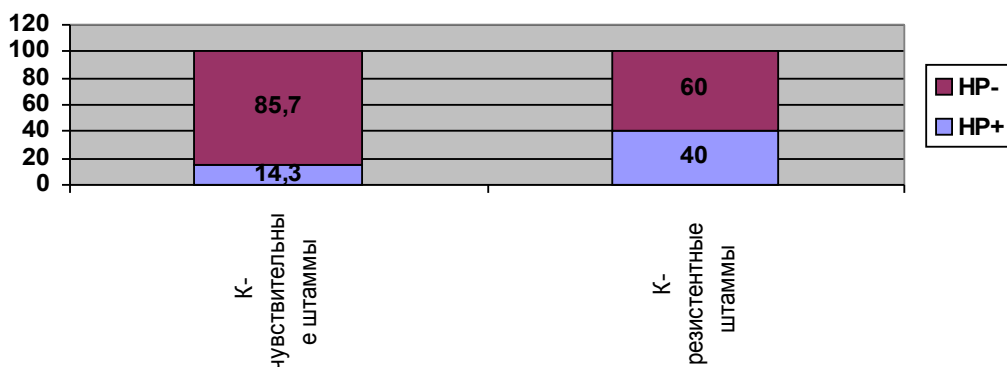


Рис. 8. Частота эрадикации в 3-й группе у кларитромицин-резистентных и кларитромицин-чувствительных штаммов НР.

Полученные нами данные ставят под сомнение предположение о существовании перекрестной резистентности к макролидам, а джозамицин, благодаря его уникальным свойствам, эффективен против К-резистентных штаммов НР, обладает

кислотоустойчивостью, поэтому может быть рекомендован к применению в схемах эрадикации.

Неоспоримо, что ИПП являются важной составляющей схемы эрадикации. Основной целью их применения является активизация процессов перехода кокковых форм НР из фазы покоя в фазу активной жизнедеятельности и клеточного деления, которая происходит при устойчивом повышении интрагастральной рН 5–7 на срок не менее 18 часов в сутки (Щербаков П.Л., Вартапетова Е.Е., Филин В.А., Салмова В.С., 2003). Повышение и фиксирование рН на уровне выше 5,0 достаточно для синергичного действия ИПП и антибиотиков в уничтожении НР. Известно, что не все ИПП обладают указанными свойствами. В настоящее время выбор антисекреторного препарата для проведения эрадикационной терапии обусловлен преимущественно предпочтениями врача, ценой препарата и зачастую носит случайный характер. Однако не все ИПП эффективны.

В нашем исследовании мы применяли омепразол и эзомепразол. Согласно рекомендациям «Маастрихта–3», суточная доза эзомепразола назначается из расчета 1–3 мг/кг, – следовательно, в подростковом возрасте возможно применение препарата в дозировке до 80 мг/сутки (по 40 мг 2 раза в день). Мы оценили не только эффективность ИПП, но и зависимость среднесуточной рН от применяемой дозы эзомепразола.

Согласно полученным данным, оба препарата продемонстрировали хорошие результаты. Важно подчеркнуть, что при увеличении дозировки эзомепразола в 2 раза (до 80 мг/сут.) среднесуточная интрагастральная рН возросла в 1,5 раза, создавая оптимальные условия для действия антибиотика. В 2000 году М.Р. Williams отмечал подобные результаты. Данный факт позволяет рекомендовать назначение эзомепразола в дозе 2 мг/кг сутки.

Аналогичные результаты были получены и при оценке значений общего процента времени с интрагастральной рН >4,0 на 5-й день эрадикационной терапии. Самый большой процент суточного времени с рН выше 4,0 отмечался при назначении эзомепразола в дозировке 40 мг 2 раза в день (86,5%±9,5) и омепразола 20 мг 2 раза в день (70,8%±12,3). В то же время, при приеме эзомепразола в дозе 20 мг 2 раза в день, процент суточного времени с интрагастральной рН >4,0 был недостаточен – 55%±10,8.

Таким образом, оба ИПП продемонстрировали хорошие результаты. При этом показатели антисекреторного действия эзомепразола, полученные нами, полностью соответствуют литературным данным (Lurdes Monteniroy, Henry Pierre Doermann, 1997; Salgueiro J., Zubillaga M., 2004). С учетом результатов исследования, мы сопоставили эффективность эрадикационной терапии в зависимости от применяемого в схеме ИПП (рис. 9).

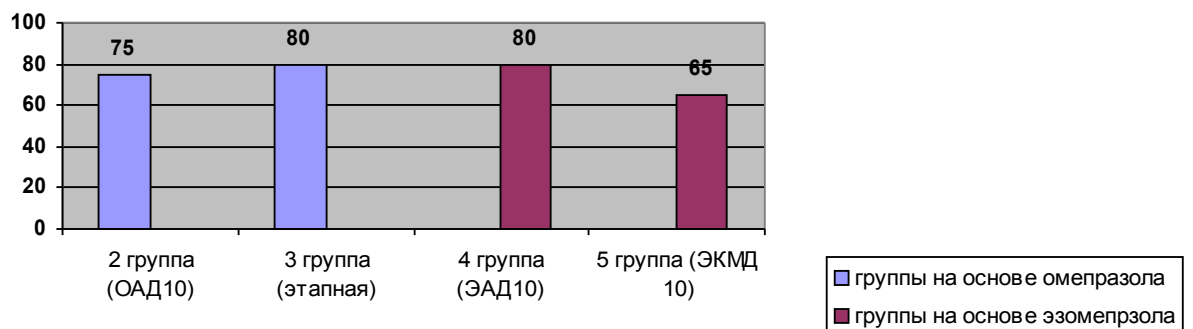


Рис. 9. Показатели эффективности эрадикационной терапии на фоне различных ИПП.

Как видно из представленного рисунка 12, мы не получили достоверных различий эрадикации в схемах продолжительностью 10 дней на фоне применения омепразола и

эзомепразола, что согласуется с литературными данными (Walsh J.H., Peterson W.L., 1995; Choi I.J., Jung H.C., Choi K.W. et al., 2002; Watanabe K., Tanaka A., Imase K. et al., 2005).

В последнее время многие исследователи задаются вопросом о целесообразности проведения эрадикационной терапии в условиях высокой распространенности НР на фоне его высокой антибиотикорезистентности. Есть ли смысл в назначении нескольких препаратов? Сторонники эрадикации НР приводят в качестве доводов прежде всего снижение частоты рецидивов язвенной болезни после успешной терапии, противники – опасаются изменения спектра заболеваемости после широкого использования антихеликобактерной терапии, в частности, учащения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, развития еще более широкой вторичной резистентности НР к антибиотикам.

Проведенное нами исследование показало, что эрадикация НР приводит к достоверному снижению активности воспаления, глубокой и стойкой ремиссии патологического процесса, а у части больных – к нормализации морфологической структуры СОЖ.

Мы сравнили эндоскопическую картину у каждого обследованного пациента до лечения и через 6 недель после проведения эрадикационной терапии. При этом обращалось внимание на активность процесса: яркость гиперемии, выраженность отека, наличие эрозий и язв, характер и распространенность гастрита. С учетом перехода процесса из одной эндоскопической формы в другую, мы выделили 4 варианта динамических изменений: 1) ухудшение (переход в более тяжелую форму), 2) улучшение (переход в менее тяжелую форму), 3) нормализация, 4) без динамики (табл. 4). В зависимости эффективности эрадикационной терапии частота этих изменений была следующей.

Таблица 4

Динамика эндоскопической картины после проведения эрадикационной терапии

Изменения	Эрадикация (n=77)		Эрадикации нет (n=61)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Ухудшение	0	0,0	3	4,9%	1,90	>0,10
Улучшение	67	87,0	37	60,7	11,36	<0,001
Нормализация	3	3,9	0	0,0	0,94	>0,10
Без динамики	7	9,1	21	34,4	11,99	<0,001

Как видно из представленных данных, нормализация эндоскопической картины на 6-й неделе произошла в 4% случаев, а у 87% детей с НР « \leftrightarrow » была отмечено значительное улучшение эндоскопической картины: отсутствовали «открытые» язвы, эрозии, уменьшилась гиперемия, уменьшилась выраженность гиперплазии лимфоидных фолликулов. Эндоскопическая динамика после эрадикации НР отсутствовала только в тех случаях поверхностных форм гастрита, при которых и до лечения не было отмечено высокой активности процесса (9%).

Иная картина обнаружена у пациентов с не достигнутой эрадикацией НР ($\chi^2=28,10$; $p<0,001$). В 34% случаев динамики не было выявлено. В 5% случаев, у детей с эрозивно-язвенными повреждениями ВОПТ, отмечалась отрицательная динамика: у трех детей, имевших язвы луковицы 12 п. к. до начала эрадикационной терапии, на 6-й неделе были выявлены острые язвы луковицы 12 п. к. другой локализации. В то же время, у 61% детей этой группы эндоскопические данные улучшились. Это касалось прежде всего детей с эрозивно-язвенным процессом, у которых произошла эпителизация эрозий и начали эпителизоваться язвенные дефекты, уменьшились гиперемия, отек и выраженность элементов лимфоидной гиперплазии. Нормализации эндоскопической картины не зафиксировано ни у одного пациента с сохраняющейся НР-инфекцией.

На основе этих данных можно сделать вывод, что эрадикация НР приводит к улучшению и нормализации эндоскопической картины (даже в короткие сроки после проведения эрадикационной терапии) и никогда – к ухудшению, тогда как отсутствие эрадикации означает продолжение патологического процесса, нередко с тенденцией к его усугублению.

Динамика морфологических данных также существенно отличалась у пациентов с достигнутой в результате лечения эрадикацией НР и без нее. В случае успешной проведенной эрадикации отмечалось достоверное ($p < 0,01$) снижение общего воспалительного индекса в целом по группам с $9,88 \pm 3,2$ до $4,9 \pm 1,2$ ($td=2,42$) в антральном отделе и с $7,97 \pm 2,5$ до $4,3 \pm 1,1$ ($td=2,50$) в теле желудка. У детей с неудачной попыткой эрадикации НР динамика морфологических изменений была выражена в меньшей степени. ВИ также снизился в обоих отделах желудка, но в меньшей степени – до $8,42 \pm 2,66$ и $6,14 \pm 2,1$ соответственно, что достоверно отличалось от результатов детей с НР«–» ($p < 0,01$)

Со стороны ДИ отмечалась аналогичная динамика. В случае успешной проведенной эрадикации в антральном отделе желудка отмечалось снижение ДИ с $1,17 \pm 0,32$ до $0,6 \pm 0,31$ ($td=2,78$; $p < 0,01$) в случае успешно проведенной эрадикационной терапии, тогда как при отсутствии эрадикации отмечалось снижение ДИ до $0,9 \pm 0,28$. ДИ также снизился в теле желудка с $0,62 \pm 0,31$ до $0,1 \pm 0,02$ ($td=1,42$; $p > 0,10$) – в группе детей с достигнутой эрадикацией и в меньшей степени – до $0,4 \pm 0,1$ ($td=1,09$; $p > 0,10$) – при ее отсутствии

Полученные нами данные еще раз доказывают ведущую роль инфекции НР в развитии хронических заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. Полное уничтожение НР является условием возможного выздоровления, поскольку позволяет достичь существенного снижения воспалительной активности патологического процесса и даже полной нормализации морфологических данных. После успешно проведенной эрадикационной терапии происходит обратное развитие атрофических и дисрегенераторных нарушений у детей с хронической гастродуоденальной патологией, что значительно уменьшает риск развития язвенной болезни и рака желудка в будущем и дает шанс ребенку на полное выздоровление.

ВЫВОДЫ

1. 39,2% обследованных детей с *H. pylori*-ассоциированными гастродуоденальными заболеваниями инфицировано кларитромицин-резистентными штаммами НР, поэтому схемы эрадикации с кларитромицином имеют низкую эффективность.
2. Штаммы НР с резистентностью к кларитромицину не обладают перекрестной резистентностью с джозамицину, в связи с чем схема с последовательным назначением двух антибиотиков (амоксициллина и джозамицина) эффективна в популяции с высокой резистентностью *H. pylori* к кларитромицину.
3. В популяции с высоким уровнем резистентности к кларитромицину эффективны схемы с одним антибиотиком (амоксициллином) в сочетании с ингибитором протонной помпы и Де-Нолом, продолжительностью 10 дней.
4. Включение висмута трикалия дицитрата (Де-Нола) в схему эрадикации достоверно повышает эффективность эрадикационной терапии.
5. Эзомепразол в дозе 80 мг/сутки у детей старше 12 лет оказывает более выраженное антисекреторное действие по сравнению с дозой 40 мг/сут.
6. Ни один из методов диагностики НР-инфекции не обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Наиболее точным неинвазивным методом является дыхательный «Хелик»-тест в обеих модификациях: «Хелик»-трубки и «Хелик»-аппарат.
7. Для диагностики *H. pylori* оправдан выбор методов в зависимости от решаемых задач:

- для первичной диагностики НР оптимально применение быстрого уреазного теста («Хелпилл»-тест) в сочетании с гистологическим исследованием биоптата слизистой оболочки желудка;
- для исследования чувствительности *H. pylori* к кларитромицину целесообразно исследование мутаций 23s РНК с помощью ПЦР с соответствующими праймерами в биоптате слизистой оболочки желудка;
- для контроля эффективности терапии оптимально применение дыхательных тестов – «Хелик»-теста: «Хелик»-трубок или «Хелик»-аппарата, или ¹³C УВТ (последнего – при отсутствии необходимости транспортировки дыхательных проб).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Эрадикационная терапия позволяет в короткие сроки достичь улучшения состояния слизистой оболочки желудка, поэтому показана детям с любой формой *H. pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологии.
2. Первичная диагностика *H. pylori* должна включать исследование не менее двух биоптатов слизистой оболочки антрального отдела желудка с исследованием каждого из них двумя высокоинформативными методами: уреазным «Хелпилл»-тестом с последующим гистологическим исследованием того же биоптата.
3. Для оценки эффективности антихеликобактерной терапии целесообразно применение Хелик-аппарата, который может быть также использован в комплексе методов первичной диагностики НР.
4. В условиях высокой резистентности НР к кларитромицину целесообразно применение следующих схем эрадикации:
 - омепразол + амоксициллин + Де-Нол в течение 10 дней;
 - омепразол + амоксициллин + Де-Нол в течение первых 5 дней, а затем омепразол + джозамицин + Де-Нол в течение последующих 5 дней (последовательная схема);
 - эзомепразол + амоксициллин + Де-Нол в течение 10 дней.
 Омепразол – 1 мг/кг в сутки, но не более 20 мг 2 раза
 Эзомепразол – 2 мг/кг в сутки, но не более 40 мг 2 раза
 Амоксициллин – 50 мг/кг в сутки, но не более 1000 мг 2 раза
 Джозамицин (Вильпрафен) – 15 мг/кг в сутки, но не более 500 мг 2 раза
 Трикалия дицитрат висмута (Де-Нол) – 8 мг/кг в сутки, но не более 240 мг 2 раза в день.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Корниенко Е.А., Паролова Н.И. Пути повышения эффективности эрадикационной терапии у детей/ Материалы симпозиума «Объединение усилий в лечении язвенной болезни». – М., 2004. – С. 3–4.
2. Корниенко Е.А., Паролова Н.И., Дмитриенко М.А. Сравнительная оценка эффективности современных методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori*/ *Consilium medicum*. Педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 4–8.
3. Паролова Н.И., Корниенко Е.А. Сравнительная оценка ингибиторов протонной помпы у детей/ Вестник педиатрической академии. – СПб. – 2006. – Выпуск 4. – С. 43–46.
4. Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Дмитриенко М.А., Быков С.Э. Сравнение неинвазивных методов диагностики *Helicobacter pylori*. Опыт применения дыхательного «Хелик»-аппарата у детей/ Медлайн Экспресс. – 2007. – № 6. – С. 58–59.

5. Паролова Н.И., Корниенко Е.А. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* и выбор терапии/ Клинико-лабораторный консилиум. – 2006. – № 13. – С. 54–56.
6. Паролова Н.И., Корниенко Е.А. Антибиотикорезистентность *Helicobacter pylori* у детей и выбор терапии/ Вопросы современной терапии. – 2007. – С. 46–50.
7. Паролова Н.И., Дмитриенко М.А., Антонов П.В. Сравнительная оценка неинвазивных методов при контроле эрадикации *Helicobacter pylori*/ Материалы Российской научной конференции «Педиатрия: из XIX в XX век». – СПб. – 2005. – С. 101.
8. Паролова Н.И., Нажиганов О.Н., Антонов П.В., Лыщев А.А. Оптимизация эрадикационной терапии в условиях высокой антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori*/ Детская гастроэнтерология. – 2006. – № 3. – С. 12–16.
9. Паролова Н.И. Проблема антибиотикорезистентности *Helicobacter pylori* и выбор терапии/ Клинико-лабораторный консилиум. – 2006. – № 13. – С. 54–60.
10. Паролова Н.И., Дмитриенко М.А. Алгоритм выбора методов диагностики инфекции *Helicobacter pylori*/ Клинико-лабораторный консилиум. – 2008. – №1 (20). – С. 47–53.
11. Паролова Н.И., Корниенко Е.А., Шургалина И.Г. Оценка эффективности эрадикационной терапии у детей/ Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. XV, № 5, приложение № 26. – С. 101.
12. Паролова Н.И., Дмитриенко М.А., Григорьев С.В. Неинвазивная диагностика инфекции *Helicobacter pylori* по аммиаку/ Экспериментальная клиническая гастроэнтерология. – 2006. – № 1. – С. 47–53.
13. Parolova N./ Helic Device for children noninvasive breath diagnostics of *Helicobacter pylori*/ *Helicobacter*. – 2006. – Vol.11, № 4. – P. 382.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – воспалительный индекс
 ВОПТ – верхние отделы пищеварительного тракта
 ГС – группа сравнения
 ДИ – дистрофический индекс
 ДИБ – детская инфекционная больница
 ДПК – двенадцатиперстная кишка
 ИО – индекс обсемененности
 ИПП – ингибиторы протонной помпы
 ИТ – индикаторные трубки
 ЛПЦИ – лимфоплазмочитарная инфильтрация
 СОЖ – слизистая оболочка желудка
 ТМФ – точный метод Фишера
 УЗИ – ультразвуковое исследование
 ФЭГДС – фиброэзофагогастродуоденоскопия
 ЯБЖ – язвенная болезнь желудка
 ЯБДК – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки
 НР – *Helicobacter pylori*
 Н. *pylori* – *Helicobacter pylori*
 НР «-» – отсутствие *Helicobacter pylori*
 НР «+» – наличие *Helicobacter pylori*

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

www.gastroscan.ru/literature/