

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.В. Быстровская — **Постхолецистэктомический синдром: клинические варианты, прогнозирование и профилактика.**

Ye.V. Bystrovskaya — **Postcholecystectomy syndrome: clinical variants, prediction and prophylaxis.**
(The theses for PhD degree)

Цель исследования — совершенствование диагностики и мер профилактики *постхолецистэктомического синдрома* (ПХЭС).

Работа основана на результатах обследования 1856 больных с холецистолитиазом с различным сроком давности операции по поводу *желчнокаменной болезни* (ЖКБ).

Для разработки клинической классификации ПХЭС и определения алгоритма обследования пациентов, перенесших *холецистэктомию* (ХЭ), проанализированы данные клинических и лапаротомно-инструментальных исследований 1550 больных.

С целью изучения отдаленных результатов и факторов, влияющих на исход хирургического лечения ЖКБ, обследованы 306 пациентов, оперированных и наблюдаемых в течение последующих 5 лет после операции. Критерием включения в указанную группу было выполнение ХЭ в плановом порядке, лапароскопическим доступом, без дополнительного вмешательства на желчных протоках.

Проводилось стандартное биохимическое исследование крови. При необходимости (повторяющиеся болевые приступы, значительные изменения биохимических показателей) исследование выполняли многократно для оценки динамики изучаемых показателей.

Для выявления взаимосвязи между ХЭ и концентрацией гастроинтестинальных гормонов сыворотки крови проанализированы уровни *холецистокинина* (ХЦК) и секретина у 50 пациентов, перенесших в различные сроки ХЭ (от 1 до 10 лет назад). Группу сравнения составили 30 больных ЖКБ, контрольную группу — 30 здоровых добровольцев. Концентрация ХЦК и секретина в группах исследования сопоставлена с концентрацией указанных гормонов.

С целью прогнозирования исходов хирургического лечения ЖКБ в зависимости от состава конcrementов исследовался липидный состав и спектр желчных кислот операционной желчи. В связи с этим сформированы группы больных с пигментным ($n=10$) и холестериновым ($n=15$) холелитиазом, сочетанием холестеринового холецистолитиаза с сетчатой ($n=15$) и полипозно-сетчатой ($n=6$) формой холестероза *желчного пузыря* (ЖП). В качестве контроля использована операционная желчь больных с аденоматозными и фиброзно-аденоматозными полипами ЖП ($n=6$).

Желчный пузырь вскрывали продольным разрезом и после удаления содержимого промывали проточной водой. Проводились осмотр слизистой и макроскопическая оценка желчных камней. В ходе осмотра регистрировали морфологические проявления холестероза. Для полипозных образований дополнительно отмечали их количество и размеры. При осмотре желчных камней оценивали количество, размеры, форму, цвет, твердость, что позволяло предположительно сделать заключение о их химическом составе.

Концентрацию основных компонентов желчи определяли после экстракции спиртом спектрофотометрическим ферментным методом. Для биохимического исследования операционной желчи использован метод высокoeffективной жидкостной хроматографии.

Трансабдоминальную ультрасонографию проводили по стандартной методике. Для изучения результатов ХЭ в отдаленные сроки анализировалось состояние ЖП, его сократительной функции, исследуемой у больных перед операцией.

Для выполнения эндосонографии использовали эхоэндоскоп FG 32-UA фирмы «Pentax» с ультразвуковым конвексным датчиком и постоянной частотой сканирования 7,5 МГц.

Согласно результатам исследования, частота ПХЭС после плановой лапароскопической ХЭ, выполненной в условиях специализированного гастроэнтерологического стационара ($n=306$), составляет 51,3%. Его формирование в 95,5% случаев связано с функциональными нарушениями, в 4,5% — с органической патологией билиарного тракта.

Среди 1550 больных, оперированных по поводу ЖКБ в различных стационарах страны, причиной формирования ПХЭС в 74,8% стали функциональные нарушения, в 25,2% — органическая патология билиарного тракта.

На основании анализа клинических проявлений постхолецистэктомических расстройств установлены пять клинических вариантов ПХЭС: диспепсический (45,9%), болевой (43,7%), желтушный (4,6%), клинически асимптомный (3,2%) и вариант Шарко (2,5%).

По мнению автора, для органической патологии билиарного тракта специфичным клиническим вариантом является только вариант Шарко. Остальные варианты с различной частотой встречаются как при функциональных, так и при структурных нарушениях.

Невысокая чувствительность (60,1%) и специфичность (62,9%) трансабдоминальной ультрасонографии в диагностике органической патологии билиарного тракта обуславливают дополнительную потребность в проведении эндоскопической ультрасонографии в 29,2% случаев.

Повышение уровня ХЦК в течение первого года после ХЭ свидетельствует об адаптации сфинктерного аппарата билиарного тракта к условиям отсутствия ЖП и определяет особенности клинического течения ПХЭС; при сохранении адекватного желчеоттока содержание ХЦК составляет $1,280 \pm 0,112$ нг/мл, при спазме сфинктера Одди — $2,326 \pm 0,112$ нг/мл ($p < 0,05$).

Концентрация ХЦК является дифференциально-диагностическим критерием функциональ-

ных и структурных нарушений билиарного тракта: при спазме сфинктера Одди она составляет $2,326 \pm 0,112$ нг/мл, при стенозе дистального отдела холедоха — $0,833 \pm 0,078$ нг/мл ($p < 0,05$).

Индекс насыщения желчи холестерином при холестериновом холецистолитиазе достигает $1,45 \pm 0,12$ нг/мл, при сочетании с сетчатой формой холестероза ЖП — $1,94 \pm 0,11$ нг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) больше, чем при пигментном холецистолитиазе ($0,59 \pm 0,09$ нг/мл) и при отсутствии желчных камней ($0,51 \pm 0,11$ нг/мл), что обосновывает необходимость коррекции билиарной недостаточности.

При сочетании холестеринового холецистолитиаза и сетчатой формы холестероза ЖП установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания литохоловой кислоты ($4,07 \pm 0,13\%$) относительно других желчных кислот, что свидетельствует о повышенном риске агрегации желчи и обосновывает целесообразность проведения курсов литолитической терапии.

Высокая частота формирования ПХЭС, причинами которого является функциональная и органическая патология, разнообразие клинических вариантов, включая асимптомный, наличие билиарной дисфункции, сопровождающейся изменением гуморальной регуляции, сохранением литогенных свойств желчи, внешнесекреторными нарушениями печени, диктует необходимость диспансерного наблюдения больных после оперативного лечения ЖКБ.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена и защищена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор А.А. Ильченко.

Дата защиты: 25.06.2010 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01.

Н.И. Жернакова — Клиническая нейроиммуноэндокринология язвенной болезни у людей пожилого возраста.

N.I. Zhernakova — Clinical neuroimmunoendocrinology of peptic ulcer in elderly patients.
(The theses for PhD degree)

Цель работы — изучить особенности патогенеза, течения, клинических проявлений и лечения *язвенной болезни* (ЯБ) в пожилом возрасте с позиции клинической нейроиммуноэндокринологии.

В исследование включено 226 пациентов, страдающих ЯБ *желудка* (Ж) или *двенадцатиперстной кишки* (ДПК). Первую группу составили больные пожилого возраста — 178 человек (мужчин — 132, женщин — 46) в возрасте от 60 до 74 лет. Всем пациентам проведены общеклинические, эндоскопические и биохимические исследования, а у 54 из них — иммуногистохимические исследования биоптатов из *слизистой оболочки* (СО) Ж.

Для изучения возрастных особенностей сформирована вторая группа из 48 пациентов среднего возраста (мужчин — 37, женщин — 11). Все они страдали ЯБ, в том числе ЯБ ДПК — 35 человек и ЯБ Ж — 13. Средний возраст обследуемых составил $38,3 \pm 3,4$ года. В этой группе всем пациентам были проведены общеклинические, эндоскопические и биохимические исследования, а также иммуногистохимические исследования биоптатов из СО Ж.

Также были сформированы две контрольные группы. У 32 добровольцев пожилого возраста, включенных в первую контрольную группу без соматической патологии (средний возраст — $62,2 \pm 1,8$ года), были проведены биохимические исследования, а у 17 из них, помимо этого, иммуногистохимические исследования биоптатов из СО Ж. У 15 здоровых добровольцев среднего возраста без каких-либо указаний на заболевания органов желудочно-кишечного тракта (вторая контрольная группа, средний возраст — $33,8 \pm 4,9$ года) проведены иммуногистохимические исследования биоптатов из СО Ж.

Из всех пациентов первой группы 147 страдали ЯБ Ж, ассоциированной с *H. pylori*, у 31 пациента инфекция не выделена. Больные, страдающие ЯБ, ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, были разделены на три подгруппы в зависимости от применяемой терапии. В 1-й подгруппе (42 пациента) осуществлялась монотерапия омепразолом 40 мг в сутки, во 2-й подгруппе (38 человек) проводилась комбинированная терапия — омепразол 40 мг в сутки + мелатонин (мелаксен, «Юнифарм», США) 3 мг в вечернее время, пациенты 3-й подгруппы (67) получали стандартную терапию — омепразол 40 мг в сутки + кларитро-

мицин 1 г в сутки + амоксициллин 2 г в сутки. Показанием к назначению мелатонина являлись нарушения сна при наличии астеноневротических изменений.

Верификацию диагноза и стадии заболевания проводили с помощью эзофагогастродуоденоскопии. Осуществляли морфологическую оценку состояния СО Ж, ДПК и определяли степень обсемененности *H. pylori*. Проводили также иммуногистохимические, биохимические, иммуноферментные исследования.

По мнению автора, ЯБ в пожилом возрасте является апудопатией, так как нейроиммуноэндокринная система является заинтересованной в развитии данного заболевания. При обострении ЯБ наблюдаются выраженные различия в нейроэндокринном статусе у больных и у здоровых: на этой стадии количество иммунопозитивных клеток, продуцирующих серотонин, соматостатин, гастрин и мелатонин в СО Ж, достоверно выше.

Существенным отличием клинико-эндоскопической и истинной ремиссии ЯБ является то, что при истинной ремиссии в большей степени происходит восстановление нейроэндокринного статуса СО Ж, чем при клинико-эндоскопической ремиссии. При этом у пациентов среднего возраста на стадии истинной ремиссии нейроэндокринный статус восстанавливается полностью, а у пожилых к моменту ее наступления все же остается повышенным количество серотонин- и гастриниммунопозитивных клеток.

Увеличение количества мелатонин-продуцирующих клеток в СО Ж в период обострения ЯБ свидетельствует о включении саногенетических механизмов борьбы с заболеванием со стороны организма. В связи с этим использование мелатонина в качестве лекарственного средства, входящего в схемы медикаментозной терапии ЯБ, является патогенетически обоснованным. Это подтверждается также достоверным влиянием на динамику качества жизни, сходным по силе при использовании схемы «ингибиторы протонной помпы + антибиотики» и превосходящим по эффекту монотерапию ингибиторами протонной помпы.

Уровень интерферона α при обострении достоверно повышается у пожилых пациентов с ЯБ, как ассоциированной с инфекцией *H. pylori*, так и при ее отсутствии. Причем повышение этого

провоспалительного цитокина более значимо при выявлении инфекции. Нормализация показателя при отсутствии *H. pylori* происходит уже к стадии клинко-эндоскопической ремиссии, а при наличии обсемененности — только к периоду истинной ремиссии. Уровни хемокинов MCP-1, NAF в период обострения болезни достоверно повышаются как при наличии, так и при отсутствии инфекции. Нормализация MCP-1 при отсутствии обсемененности отмечается уже к стадии клинко-эндоскопической ремиссии, а при наличии инфекции — только к периоду истинной ремиссии. NAF нормализуется к стадии клинко-эндоскопической ремиссии.

Показатели селектинов GMP-40 и ELAM-1 независимо от стадии ЯБ и наличия/отсутствия *H. pylori* меняются незначительно и достоверно не отличаются от таковых у здоровых пациентов.

Восстановление уровня большинства сигнальных молекул нейроиммуноэндокринной системы происходит только к периоду истинной ремиссии, но не на стадии клинко-эндоскопической ремиссии. Это свидетельствует о напряженности нейроиммуноэндокринных взаимодействий как на стадии обострения, так и на стадии клинко-эндоскопической ремиссии и о необходимости пролонгирования медикаментозной терапии вплоть до наступления истинной ремиссии.

Инфекция *H. pylori* отягощает течение ЯБ. Эпигастральная боль достоверно чаще встречается при инфицировании 3-й степени, боль другой локализации, наоборот, — при низкой степени обсемененности. Безболевого вариант более характерен для пациентов, у которых не было выявлено инфекции *H. pylori*. Имеется достоверная связь степени обсемененности слизистой оболочки и частоты таких симптомов, как изжога и запоры.

У пожилых больных, страдающих ЯБ, на стадии обострения можно констатировать снижение

основных компонентов, определяющих качество жизни. У пациентов, получающих ингибиторы протонной помпы и антибиотики, на стадии клинко-эндоскопической ремиссии остается достоверно измененным ряд показателей. При этом худшие результаты наблюдаются у лиц, применявших только ингибиторы протонной помпы, а лучшие — у получавших помимо этого антибиотика или мелатонин.

Комбинированная терапия (омепразол + мелаксен) по сравнению с монотерапией омепразолом отчетливо улучшает морфологическую, электронно-микроскопическую и иммуногистохимическую картину у больных ЯБ, что свидетельствует о достижении более глубокой ремиссии при использовании комбинированной терапии в те же сроки, что и при монотерапии омепразолом.

Клинические и морфофункциональные нейроэндокринные компоненты стадийного течения ЯБ в пожилом возрасте имеют тесные корреляционные причинно-следственные взаимодействия. Ведущими факторами, гарантирующими благоприятное течение болезни, являются ликвидация инфекции *H. pylori* и нормализация нейроиммуноэндокринного статуса.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена на медицинском факультете ГОУ ВПО «Белгородский государственный университет».

Научные консультанты: заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **И.М. Кветной**, заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор **С.И. Рапопорт**.

Дата защиты: 21.12.2009 на заседании диссертационного совета Д 601.001.01 при Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии Северо-Западного отделения РАМН.

К.Т. Умбетова — Аутоиммунные проявления у больных вирусными гепатитами.
K.T. Umbetova — Autoimmune signs in patients with viral hepatitis.
(The theses for PhD degree)

Цель исследования — сопоставить уровень про- цитокинов воспаления в сыворотке крови, субпо- пуляционный состав лимфоцитов периферической крови и характер клеточной популяции в печеноч- ной ткани для определения их роли в реализации аутоиммунных проявлений в патогенезе вирусных гепатитов.

Проведено клиническое обследование 606 пациентов с *вирусными гепатитами* (ВГ) различ- ной этиологии, из них 447 с *острыми вирусными гепатитами* (ОВГ) — 167 больных ОВГ А, 125 ОВГ В, 137 ОВГ С, 18 ОВГ Д — и 159 с *хрониче- скими вирусными гепатитами* (ХВГ) — 15 боль- ных ХВГ В и 144 ХВГ С. Пациенты были разде- лены на группы по степени тяжести заболевания.

Больных ОВГ обследовали двукратно: в разгар клинических проявлений, на высоте выраженно- сти интоксикационного синдрома (1-й период) и в период ранней реконвалесценции, т. е. в момент клинического выздоровления, но на фоне отсут- ствия полной нормализации биохимических пока- зателей функции печени (2-й период). Больных ХВГ обследовали однократно.

В целях верификации этиологии вирусного поражения печени определялись серологические маркёры в сыворотке крови методом *иммунофер- ментного анализа* (ИФА): HBsAg, anti-HBcor IgM, anti-HAV IgM, anti-HCV IgM, anti-HCV IgG, anti-HDV IgM, anti-HDV IgG. Для дополни- тельного подтверждения диагноза ОВГ С в сыво- ротке крови этой группы больных исследовали белки core, NS3, NS4, NS5.

Активная репликация вируса у больных ХВГ С подтверждена полуколичественным методом *поли- меразной цепной реакции* (ПЦР) на HCV РНК в сыворотке крови с определением генотипа вируса. Всем больным ХВГ В был выполнен аналогичный анализ для выявления HBV ДНК.

Методом непрямой иммунофлуоресцен- ции установлены *антитела к гладкомышечной мускулатуре* (ASMA), *антимитохондриальные антитела* (AMA), *антинуклеарные антите- ла* (ANA). Печеночно-почечные микросомальные антитела (anti-LKM-1) были определены методом ИФА. Кримоглобулины исследованы качественным визуализационным методом. *Ревматоидный фак- тор* (РФ) определялся в сыворотке полуколиче- ственным методом латекс-агглютинации.

Для оценки цитокинового профиля у больных острыми и хроническими вирусными гепатитами методом ИФА изучена концентрация в сыво- ротке крови следующих цитокинов — *интерфе-*

рон α (ИФН- α), *интерферон γ* (ИФН- γ), *фактор некроза опухолей* (ФНО- α), *интерлейкин 1- β* (ИЛ-1 β), *интерлейкин 4* (ИЛ-4), *интерлейкин 6* (ИЛ-6), а у больных ХВГ также спонтанная и стимулированная *вирусом Ньюкасла* (NDV) и *фитогемагглютинином* (ФГА) продукция дан- ных цитокинов — *моноклеаров периферической крови* (МНПК). Иммунный статус у больных ХВГ изучен с помощью определения CD3, CD4, CD8, CD16, CD25, HLA-DR, CD20, CD38 анти- генов методом иммунофлюоресценции.

Больным ХВГ проводилась аспирационная пункционная биопсия печени с последующим гистологическим и морфологическим исследовани- ем полученных биоптатов. Выполняли традицион- ные общеклинические анализы крови и мочи, био- химическое исследование крови, по показаниям — ультразвуковое исследование печени.

По результатам исследования установлено наличие аутоантител (ASMA, ANA, AMA, anti- LKM-1), РФ, кримоглобулинов у больных ОВГ легкого и среднетяжелого течения в разгар клини- ческих проявлений и в периоде ранней реконва- лесценции. Наиболее высокий процент их встре- чаемости с преобладанием ASMA зарегистрирован у больных ОВГ А (50%) и В (69%).

Указанные аутоантитела, РФ, кримоглобулины обнаружены и у больных ХВГ В и С, причем неза- висимо от степени гистологической активности процесса.

Исследование концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в сыворотке крови у больных ОВГ в разгар кли- нических проявлений и в период ранней рекон- валесценции выявило достоверное повышение их уровня на фоне низких значений ИЛ-6 в сравне- нии с контролем, в то время как у больных ХВГ С различной степени активности уровни всех трех цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α и ИЛ-6) достоверно превышали контрольные значения.

Аутоиммунные проявления у больных ОВГ А и ОВГ В сопровождалась значительным увеличе- нием концентрации ИЛ-1 β и ФНО- α в отличие от группы больных без наличия аутоантител. У боль- ных ОВГ С легкого течения они сопровождалась умеренным повышением уровня цитолитических ферментов на фоне незначительного увеличения концентрации ИЛ-1 β и нулевых значений ФНО- α и ИЛ-6.

У больных ХВГ С умеренной степени актив- ности и ХВГ С с исходом в цирроз без аутоим- мунных проявлений уровни ИЛ-6 и ФНО- α были достоверно выше, чем у больных ХВГ С умерен-

ной степени активности и ХВГ С с исходом в цирроз с аутоиммунными нарушениями.

Установлено снижение продукции ИФН- α МНПК индуцированными NDV у больных ХВГ С независимо от степени гистологической активности по сравнению со здоровыми донорами, что отражает отсутствие резервных возможностей МНПК и, вероятно, обуславливает развитие аутоиммунных проявлений, опосредованных ИФН- α .

У больных ХВГ по мере нарастания выраженности перипортальных некрозов и портального воспаления, внутридольковой дегенерации и фиброза обнаружено увеличение количества лимфоцитов, экспрессирующих HLADR и снижение популяции CD4⁺ лимфоцитов по сравнению со здоровыми донорами, что является морфофункциональной основой для формирования аутоиммунных процессов.

Выявленный в гепатобиоптате у больных ХВГ комплекс Т-регуляторных лимфоцитов (CD4⁺, CD25⁺) свидетельствует о наличии морфофунк-

циональной основы для формирования аутоиммунных проявлений на фоне персистирующей вирусной инфекции.

По мнению автора, для всесторонней оценки клинического течения и прогноза у больных ХВГ В и С необходимо наряду с определением показателей гистологической активности и фиброза оценивать выраженность, распространенность и субпопуляционный состав лейкоцитарных инфильтратов печени в комплексе с определением аутоантител (ASMA, ANA, AMA, anti-LKM-1) и ФНО- α в сыворотке крови.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук выполнена и защищена в ГОУ ВПО «Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова Росздрава».

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Е.В. Волчкова**.

Дата защиты: 13.09.2010 на заседании диссертационного совета Д 208.040.05.

А.А. Нижевич — Клинико-морфологическая характеристика, генетические маркёры, диагностика и лечение *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастроудоденальных заболеваний у детей.

A.A. Nizhevich — Clinical and morphological characteristic, genetic markers, diagnostics and treatment *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases in children.
(The theses for PhD degree)

Цель исследования — совершенствование лечебно-диагностических мероприятий при указанных заболеваниях с учетом генетических особенностей *H. pylori* и оценка их эффективности.

Обследовано 334 пациентов в возрасте от 5 до 17 лет. Диагноз инфекции *H. pylori* был верифицирован у 309 из них. Гистологический метод с окраской по Гимзе был использован нами в качестве «золотого стандарта» (Л.В. Кудрявцева и соавт., 2005). Контрольную группу составили дети ($n=25$) с неспецифическим (идиопатическим) *хроническим гастритом* (ХГ), не ассоциированным с *H. pylori* (В.В. Dahms и соавт., 1993).

В работе использовались современная «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). Проводилось инструментальное комплексное обследование, включавшее эзофагогастроудоденоскопию 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 использован для быстрого биохимического уреазного теста, один — для выделения культуры *H. pylori*, два оставшихся — для гистологического исследования (для оценки тяжести ХГ и выявления инфекции *H. pylori*).

Кислотообразующую функцию желудка определяли у 98 детей с помощью топографической трансэндоскопической рН-метрии. Состояние СОЖ оценивали путем микроскопического исследования биопсийного материала. У 135 пациентов до начала эрадикационной терапии проведен посев биопсийных образцов.

У всех обследуемых (за исключением 4 случаев с выделением *mixt*-культур) осуществлялось генотипирование с определением *CagA*, *BabA2*, аллельных вариантов *iceA* гена и *VacA* гена, выполнен анализ генов *rdxA* и 23S рРНК на наличие мутаций, определяющих антибиотикоустойчи-

вость. 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 *gdxA* были использованы праймеры, описанные Debets-Ossenkopp и соавт. (1999). Амплификацию проводили с помощью метода *полимеразной цепной реакции* (ПЦР) синтеза ДНК. Амплификация гена субъединицы рибосомальной РНК (23S рРНК) *H. pylori* осуществлена методом гнездовой ПЦР.

Изучалось содержание аммиака и мочевины в сыворотке крови и желудочном содержимом. Суммарные анти-*CagA H. pylori* иммуноглобулины в сыворотке крови определяли с применением иммуноферментного анализа (ELISA). 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 DQB1 антигенов II класса осуществляли методом SSP-РСК.

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

Стандартная эрадикация *H. pylori* проведена у 172 больных в исследуемой группе. Трехкомпонентную терапию с применением КСВ (Де-Нол), нифурателя (Макмирор) и амоксициллина получили 63 пациента, с КСВ, фуразолидоном и амоксициллином — 35, с омепразолом, фуразолидоном и амоксициллином — 31, с омепразолом, метронидазолом и амоксициллином — 43. Наряду с этим были применены три оригинальные пилотные схемы. Трехкомпонентная терапия, включавшая КСВ, рифаксимин (Альфа-нормикс) и фуразолидон, использована у 36 детей, четырехкомпонентная — омепразол, КСВ, фуразолидон и доксициклин (Юнидокс-солютаб) — у 46 и четырехкомпонентная — рабепразол (Париет), КСВ, рифаксимин и амоксициллин, — у 41. Эффективность эрадикации оценивали с помощью неинвазивного дыхательного «Хелик-теста» (АМА, Санкт-Петербург). Всего антибактериальное лечение получили 305 детей.

У 25 больных, получавших курс терапии с использованием базисного препарата КСВ «Де-Нол» («Astellas Pharma», Нидерланды), изме-

рен уровень висмута в сыворотке крови методом АЭС.

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

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

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

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

Выявлена ассоциация факторов вирулентности *H. pylori* (*CagA*, *BabA2*, *icea2* гены) с высокой эффективностью эрадикационной терапии и отсутствием мутаций *gdxA* и 23Sp РНК генов, кодирующих устойчивость микроорганизма к антибактериальным препаратам. Показано, что концентрация висмута в крови при использовании КСВ не превышает предельно допустимой, что свидетельствует о его безопасности.

Диссертация на *соискание ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава».

Научные консультанты: доктор медицинских наук, профессор Э.Н. Ахмадеева, доктор медицинских наук, профессор П.Л. Щербаков.

Дата защиты: 26.06.2010 на заседании диссертационного совета Д 208.040.10 при ФППО в ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова.